

гемоглобина А и проявляется умеренной гипохромной анемией, наличием эритроцитов с базофильной пунктиацией и эритроцитов типа «мишеней», а также небольшим повышением уровня ретикулоцитов. Как и при других формах гемолитических анемий, при гетерозиготной  $\alpha$ -талассемии отмечаются желтушное окрашивание кожи и слизистых, увеличение непрямого билирубина в крови.

**$\beta$ -талассемия.** Встречается чаще, чем  $\alpha$ -талассемия, и может быть в гомозиготной и гетерозиготной формах. Ген, кодирующий синтез  $\beta$ -цепи, располагается в 16-й хромосоме. Рядом располагаются гены, ответственные за синтез  $\gamma$ - и  $\delta$ -цепей глобина. В патогенезе  $\beta$ -талассемий помимо делеции гена отмечается нарушение сплайсинга, приводящего к снижению стабильности мРНК.

**Гомозиготная  $\beta$ -талассемия (болезнь Кули).** Наиболее часто заболевание выявляется у детей в возрасте от 2 до 8 лет. Появляется желтушное окрашивание кожи и слизистых, увеличение селезенки, деформации черепа и скелета, отставание в росте. При тяжелой форме гомозиготной  $\beta$ -талассемии указанная симптоматика появляется уже на первом году жизни ребенка. Прогноз неблагоприятный.

Со стороны крови обнаруживаются признаки тяжелой гипохромной анемии (ЦП около 0,5), снижение гемоглобина до 20–50 г/л, количество эритроцитов в периферической крови составляет 1–2 млн в 1 мкл. Количество ретикулоцитов умеренно увеличено (2–4%). Характерны анизоцитоз и пойкилоцитоз, мишеневидные эритроциты.

В период гемолитических кризов отмечается высокий ретикулоцитоз, появление нормоцитов в периферической крови, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево.

В плазме повышено содержание железа, непрямого билирубина.

Наиболее частыми осложнениями гомозиготной  $\beta$ -талассемии является развитие во внутренних органах гемосидероза. Гиперплазия кровяного костного мозга приводит к деформации костей и частым патологическим переломам. Сопrotивляемость к различным инфекциям резко понижена, часто возникают септические осложнения.

**Гетерозиготная  $\beta$ -талассемия.** Характеризуется более доброкачественным течением, признаки болезни появляются в более позднем возрасте и выражены в меньшей степени. Анемия умеренная. Содержание эритроцитов около 3 млн в 1 мкл, гемоглобина 70–100 г/л. Содержание ретикулоцитов 2–5% в периферической крови. Часто выявляются анизо- и пойкилоцитоз, мишеневидность эритроцитов, типичны базофильно пунктированные эритроциты. Содержание железа в сыворотке обычно нормальное, реже – слегка повышено. У некоторых больных может быть незначительно увеличен непрямо билирубин сыворотки крови.

В отличие от гомозиготной формы, при гетерозиготной  $\beta$ -талассемии не наблюдаются деформации скелета и нет отставания в росте.

Диагноз  $\beta$ -талассемий (гомо- и гетерозиготной форм) подтверждается увеличением содержания фетального гемоглобина (HbF) и HbA2 в эритроцитах.

#### Рекомендуемая литература

1. Гематология / О.А. Рукавицын, А.Д. Павлов, Е.Ф. Моршакова [и др.] / под ред. О.А. Рукавицына. – СПб.: ООО «ДП», 2007. – 912 с.
2. Кардиология. Гематология / под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа и др. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. – 288 с.
3. Наглядная гематология / Перевод с англ. Под редакцией проф. В.И. Ершова. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 116 с.: ил.
4. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: руководство для врачей. – СПб.: ПИТЕР – 2001 год – 384 с.
5. Патолофизиология: учебник: в 2 т./под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд. – ГЭОТАР-Медиа, 2010. – Т.2. – 848 с.: ил.
6. Патолофизиология: учебник, в 3 т.: [А.И. Воложин и др.]; под ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина. – М.: Издательский центр «Академия», 2006. – Т.2 – 256 с.: ил.
7. Патолофизиология: курс лекций/ [Порядин Г. В. и др.]; под ред. Г. В. Порядина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 592 с.
8. Руководство по гематологии /Под ред. А.И. Воробьева.- М.: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.
9. Шиффман Ф.Дж. Патолофизиология крови. – М.: Изд-во БИНОМ, 2009. – 448 с.

### ЛЕКЦИЯ 6. ПРИОБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ, ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Чеснокова Н.П., Невважай Т.А., Моррисон В.В., Бизенкова М.Н.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов,  
e-mail: morrison@sgmu.ru

Приобретенные гемолитические анемии  
Приобретенные гемолитические анемии включают в себя четыре основные группы:

1. Иммуногемолитические анемии;
2. Приобретенные мембранопатии;
3. Анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов;
4. Токсические гемолитические анемии различной этиологии.

#### 1. Иммуногемолитические анемии

Иммуногемолитические анемии – это гетерогенная группа анемий, характеризующаяся участием иммуноглобулинов (G и M) или иммунных лимфоцитов в повреждении и преждевременной гибели эритроцитов или эритрокарицитов.

Среди иммунных гемолитических анемий выделяют следующие группы:

1. Аутоиммунные;
2. Аллоиммунные;
3. Гетероиммунные.

1. Аутоиммунная гемолитическая анемия характеризуется наличием антител против собственных неизмененных эритроцитов. В эту группу анемии входят гемолитические анемии, вызванные тепловыми антителами, холодowymi антителами; гемолитические анемии, вызванные двухфазными гемолизинами и неполными тепловыми агглютинидами.

А. Аутоиммунные гемолитические анемии, вызываемые тепловыми аутоантителами, имеют две формы: симптоматическую и идиопатическую.

Симптоматические формы развиваются на фоне опухолей лимфоидной ткани, ревматоидного полиартрита, миеломной болезни, системной красной волчанки и др.

Идиопатические формы возникают без какой-либо видимой причины.

При исследовании картины крови обнаруживаются норма- или гиперхромная анемия, высокий ретикулоцитоз; иногда в периферической крови появляются нормоциты. Выражен анизоцитоз эритроцитов (наличие микросфероцитов и макроцитов), встречаются фрагменты эритроцитов и эритрофагоцитирующие моноциты. Осмотическая резистентность эритроцитов снижена.

Количество лейкоцитов в периферической крови может быть различным и зависит от заболевания, которое лежит в основе аутоиммунного гемолиза. Количество тромбоцитов у большинства больных нормальное или немного снижено.

Как и при других гемолитических анемиях, отмечается увеличение непрямого билирубина в сыворотке крови, однако при прогрессирующем гемолизе, сопровождающемся поражением печени, повышается и конъюгированная фракция билирубина.

Б. Аутоиммунные гемолитические анемии, вызываемые холодowymi аутоантителами, также могут быть в двух формах: симптоматической и идиопатической.

Симптоматическая форма патологии чаще развивается на фоне инфекционного мононуклеоза, микоплазменной пневмонии, лимфопролиферативных процессов и возможна в любом возрасте. Идиопатическая форма встречается без какой-либо явной причины и наблюдается чаще у женщин и у лиц пожилого возраста.

Картина крови характеризуется умеренной анемией нормохромной или гипохромной. Иногда наблюдаются небольшой сфероцитоз, эритрофагоцитоз. Осмотическая резистентность эритроцитов нормальная или слегка пониженная. Эритроциты при охлаждении быстро агглютинируют, но эта агглютинация обратима и полностью исчезает при нагревании пробы крови.

Содержание лейкоцитов и тромбоцитов не изменено.

При исследовании белковых фракций крови у больных обнаруживается особая фракция Ig M, которая представляет собой холодовые антитела.

В. Гемолитическая анемия, вызванная двухфазными гемолизинами (пароксизмальная холодовая гемоглобинурия), является наиболее редкой встречающейся формой аутоиммунной гемолитической анемии.

Заболевание развивается на фоне острых вирусных инфекций, реже при сифилисе. В крови таких больных обнаруживают двухфазные гемолизины, которые при охлаждении организма фиксируются на эритроцитах и в последующем вызывают их гемолиз при повышении температуры тела выше 37° С. Считают, что двухфазные гемолизины относятся к классу IgG.

Заболевание развивается вскоре после охлаждения и характеризуется лихорадкой, ознобом, болью в суставах и мышцах, головной болью. Характерными признаками являются появление черной мочи в течение 1-2 дней, желтушность кожи и слизистых. Селезенка и печень умеренно увеличены и чувствительны при пальпации.

Картина крови. Быстрый внутрисосудистый гемолиз вызывает развитие анемии, как правило, нормохромной. Однако при частых кризах содержание гемоглобина может снижаться до 70- 80 г/л. Как свидетельство раздражения костного мозга, в периферической крови появляются нормоциты, большое количество ретикулоцитов, а со стороны белой крови – лейкоцитоз со сдвигом влево.

При исследовании мазка крови в эритроцитах обнаруживаются базофильная пунктация, полихромазия.

Г. Аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютинидами встречается одинаково часто и в виде симптоматической, и в виде идиопатической форм у людей любого возраста.

Симптоматическая форма развивается чаще на фоне опухолей лимфоидной ткани и системной красной волчанки.

По серологическому типу неполные тепловые агглютинины относятся к классу IgG, реже IgM и IgA.

Заболевание может начаться постепенно, но может быть и острым, с бурным гемолизом и анемической комой.

При исследовании картины крови обнаруживают норма- или гиперхромную анемию, высокий ретикулоцитоз. Резко выражен анизоцитоз эритроцитов, в периферической крови встречаются микросфероциты и макроциты. Могут обнаруживаться фрагментированные, разрушенные эритроциты, эритрофагоцитирующие моноциты. При высоком титре антител разрушаются не только эритроциты периферической крови, но и эритрокардиоциты. Эритропоэз часто приобретает макронормобластический характер, что связывают с усиленным потреблением эндогенного витамина B12 и фолиевой кислоты.

При симптоматических аутоиммунных гемолитических анемиях лейкоцитарная формула определяется основным заболеванием.

При идиопатической форме чаще отмечается лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Число тромбоцитов у большинства больных нормальное или несколько снижено.

2. Изоиммунные (аллоиммунные) гемолитические анемии развиваются у новорожденных с несовместимостью по изоантигенным системам ABO и резус (Rh–Hr) между плодом и матерью (гемолитическая болезнь плода и новорожденного), а также как осложнение при переливании крови, несовместимой по системам ABO, резус (Rh–Hr) и другим более редким изоантигенным системам эритроцитов.

Гемолитическая болезнь новорожденного возникает в связи с антигенным различием эритроцитов матери и ребенка, выработкой антител иммунокомпетентной системой матери, проникновением антиэритроцитарных антител (IgG) через плаценту и разрушением эритроцитов плода и новорожденного.

Различают три клинические формы заболевания: анемическую, желтушную и отечную. Патология выявляется с момента рождения ребенка или в первые часы жизни.

Клиническая картина гемолитической болезни в значительной степени определяется количеством антител, проникающих через плаценту, однако большое значение имеет степень зрелости организма новорожденного (отмечено более тяжелое течение заболевания у недоношенных детей).

Высокий титр антител обуславливает интенсивный гемолиз, эритроцитов, начинающийся еще в период внутриутробного развития и усиливающийся в момент рождения ребенка.

Картина крови. Количество эритроцитов снижается до 2-3 млн. и ниже, содержание гемоглобина в тяжелых случаях составляет 60-80 г/л. Значительно увеличено количество ретикулоцитов – 10-15%. В периферической крови появляются эритробласты, нормоциты ЦП либо в пределах нормы, либо немного выше. Со стороны белой крови нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево.

Одним из наиболее опасных симптомов гемолитической болезни новорожденных является ядерная желтуха с симптомами поражения нервной системы – билирубиновая энцефалопатия. Нарушение билирубинового обмена усугубляется несовершенством процессов конъюгации непрямого билирубина вследствие незрелости в печени фермента уридиндифосфо–глюкурозилтрансферазы. Наряду с нарушением билирубинового обмена рано выявляются нарушения белковой и протромбинообразовательной функции печени, что приводит к кровоизлияниям и кровотечениям,

3. Гетероиммунные гемолитические анемии (лекарственные) обусловлены появлением аутоантител (IgG, IgM) могут при приеме некото-

рых лекарственных препаратов – антибиотиков, стрептомицина, индометацина, противотуберкулезных препаратов, фенацитина, хинидина и др.

Механизм развития лекарственной иммуногемолитической анемии может быть различным. Препарат может вступать во взаимодействие с компонентами мембраны эритроцита и стимулировать образование лекарственных антител типа IgG. Таков механизм действия пенициллина. Лекарственный препарат может участвовать в образовании иммунного комплекса с антителом (IgM), оседать на мембране эритроцита, активировать систему комплемента и вызывать гемолиз клетки. В ряде случаев лекарственное вещество может индуцировать образование аутоантител, таких как при тепловой аутоиммунной гемолитической анемии (IgG, IgM).

## II. Приобретенные мембранопатии

Среди приобретенных мембранопатий выделяют пароксизмальную ночную гемоглобинурию (болезнь Маркиафавы – Микели) и шпорочкочеточную гемолитическую анемию.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы – Микели). Заболевание встречается чрезвычайно редко (1 случай болезни на 500000 здоровых лиц) вследствие соматической мутации, ведущей к появлению аномальной популяции эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, что указывает на мутацию клетки-предшественницы миелопоэза,

Эритроциты, лейкоциты и тромбоциты больных имеют повышенную чувствительность к воздействию антител-агглютининов и комплемента.

Гемолиз эритроцитов происходит в сосудистом русле и провоцируется самыми различными, в том числе физиологическими, факторами (состоянием сна, у женщин – месячными), сопровождающимися сдвигами кислотно-основного равновесия в сторону ацидоза при вышеуказанных состояниях. Провоцирующими агентами могут быть и различные инфекции, прием лекарственных средств, переливание крови и др.

В последнее время появились сведения об изменении липидного состава мембран эритроцитов при болезни Маркиафавы – Микели. Отмечено небольшое увеличение количества непредельных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов. Возможно, что изменение в составе липидов лишь одно из изменений в структуре мембраны эритроцита, которые обуславливают феномен повышенной комплемент-чувствительности.

Необходимо отметить, что наряду с патологической популяцией эритроцитов у больных пароксизмальную ночную гемоглобинурией имеется и здоровая популяция клеток красной крови.

Клиническая картина характеризуется длительным течением. Нередко больных длительное время беспокоят головные боли, головокружения, слабость, боли в животе различной

локализации, рвота. Гемоглобинурия является одним из поздних симптомов болезни.

Картина крови. Выраженная анемия сначала нормо-, а затем гипохромного типа. Содержание гемоглобина в период обострения снижается до 30-50 г/л. Вследствие длительной гемосидеринурии («железный диабет») истощается депо железа в организме и развивается гипосидеремия. У большинства больных отмечается небольшое увеличение количества ретикулоцитов – 2-4%. Количество тромбоцитов и лейкоцитов понижено. Фагоцитарная активность нейтрофилов снижается.

В период гемолиза эритроцитов выражены все симптомы гемолитической желтухи: гипербилирубинемия, уробилинурия, может быть увеличение печени и селезенки. Одним из частых и тяжелых осложнений болезни Маркиафавы-Микели является синдром гиперкоагуляции с последующими сосудистыми тромбозами в системе воротной вены, абдоминальных, мозговых, коронарных сосудах, сосудах малого таза. Тромбообразование сопровождается болевым синдромом, может осложниться развитием инфаркта.

Шпороклеточная гемолитическая анемия. Этиология этого заболевания неизвестна. Отмечено, что шпороклеточная анемия встречается у людей с тяжелыми формами цирроза печени. В мембране эритроцитов таких больных повышено содержание холестерина и снижено содержание фосфолипидов. В результате нарушения структуры мембраны на поверхности эритроцитов образуются многочисленные мелкие шиловидные отростки. Продолжительность жизни таких эритроцитов укорочена, они легко разрушаются в сосудах селезенки.

Картина крови. Умеренная анемия, чаще нормохромная, ретикулоцитоз. В период гемолитического криза анемия и ретикулоцитоз значительно выражены, отмечается лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом формулы влево. Количество тромбоцитов может быть нормальным или сниженным.

Диагноз основывается на обнаружении в крови эритроцитов с многочисленными мелкими отростками, а также увеличении в плазме содержания литохолевой кислоты.

### **III. Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов**

Эта группа гемолитических анемий включает в себя маршевую гемоглобинурию, микроангиопатическую гемолитическую анемию (болезнь Мошкович) и гемолитические анемии при протезировании сосудов и клапанов сердца.

Маршевая гемоглобинурия – это редкая форма механической гемолитической анемии с внутрисосудистым гемолизом. Впервые описана Флейшером (1881), который наблюдал ее у здорового солдата, совершившего длительный пеший переход.

Гемолиз эритроцитов возникает у физических крепких молодых людей (чаще у мужчин)

в связи с повышенной нагрузкой на мышцы нижних конечностей при длительной ходьбе, марше, беге, а также на мышцы рук при проведении приемов каратэ. В сосудах частей тела, длительно испытывающих столкновение с жесткой поверхностью, местно развивается механический гемолиз.

Причины, вызывающие разрушение эритроцитов, не выявлены. Нарушений мембраны эритроцитов не обнаружено. Возможно, патология обусловлена необычным расположением сосудов стоп.

Характерный симптом болезни – появление черной мочи. Могут быть легкая желтуха, боли в пояснице и конечностях. Морфология крови не изменена, анемия отмечается редко.

Болезнь Мошкович (микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромботический микроангиотромбоз, тромботическая тромбоцито-пеническая пурпура) развивается на фоне коллагенозов, острого гломерулонефрита, диссеминированного карциноматоза, может возникнуть после перенесенной бактериальной или вирусной инфекции, после вакцинации.

В основе заболевания лежит системное поражение мелких сосудов комплексами антиген – антитело, вызывающее пролиферацию эндотелия, фибриноидный некроз, образование фибриновых и гиалиновых тромбов. В патологически измененных суженных сосудах происходит гемолиз эритроцитов. Из разрушенных эритроцитов освобождаются тромбопластические факторы, возникают агрегация тромбоцитов и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.

Картина крови характеризуется снижением количества эритроцитов, гемоглобина, появлением деформированных эритроцитов (шизоцитов, эритроцитов с шипами). Выражена тромбоцитопения. Повышенный гемолиз сопровождается лейкоцитозом со сдвигом в лейкоцитарной формуле влево, а также высоким ретикулоцитозом.

У больных обнаруживается низкий уровень I, II, VII, VIII и X факторов свертывания крови.

Гемолитические анемии при протезировании сосудов и клапанов сердца наблюдаются при протезировании крупных сосудов и клапанов сердца, особенно при недостаточности клапанов левого сердца, вследствие интенсивного кровотока при систоле желудочка возникают механическая травматизация и разрыв мембраны исходно полноценных эритроцитов больного.

Картина крови. Может развиваться умеренная анемия. Характерно появление признаков фрагментации эритроцитов – шизоцитов, треугольных, шлемовидных эритроцитов. Возможны гипохромия эритроцитов и снижение цветового показателя из-за потери железа с мочой. Количество лейкоцитов и тромбоцитов обычно в пределах нормы.

#### IV. Токсические гемолитические анемии

Гемолиз эритроцитов могут вызвать самые разнообразные факторы инфекционной и неинфекционной природы. Из химических веществ гемолиз вызывает мышьяковистый водород (взаимодействие с SH-группами мембраны эритроцита), свинец, соли меди (блокада пируваткиназы эритроцита), спирты, хлораты калия и натрия, нитробензол, анилин и др. Гемолитические анемии могут возникнуть при гипербарической оксигенации, после укусов пчел, пауков, змей.

К инфекционным агентам, вызывающим гемолиз эритроцитов, следует отнести возбудителей малярии, лейшманиоза, а также токсины – ботулинический, газвогангренозный, стафилококковый, пневмококковый и др.

Механизм гемолиза различен и обусловлен действующим этиологическим агентом. Следует отметить, что в большинстве случаев под влиянием гемолитического фактора происходит дезорганизация фосфолипидно-белковой структуры мембран эритроцитов. Повышается проницаемость цитоплазматической мембраны, и в эритроциты из окружающей среды поступают ионы натрия, кальция. Из-за нарушения метаболизма углеводов, белков, липидов в гиалоплазме эритроцитов накапливаются мелкодисперсные органические соединения, эритроциты гипергидратируются, теряют дискоидную форму и легко разрушаются в просвете сосудов.

Картина крови. Анемия выражена в момент криза и проявляется снижением количества эритроцитов и гемоглобина. Цветовой показатель остается в пределах нормы. Отмечаются ретикулоцитоз и нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

В период гемолитического криза появляется желтуха, увеличивается непрямой билирубин в крови.

#### Рекомендуемая литература

1. Гематология / О.А. Рукавицын, А.Д. Павлов, Е.Ф. Моршакова [и др.] /под ред. О.А.Рукавицына. – СПб.: ООО «ДП», 2007. – 912 с.
2. Кардиология. Гематология /под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа и др. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. – 288 с.
3. Наглядная гематология / Перевод с англ. Под редакцией проф. В.И. Ершова. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 116 с.: ил.
4. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: руководство для врачей. – СПб.: ПИТЕР. – 2001 год – 384 с.
5. Патофизиология: учебник: в 2 т./под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд. – ГЭОТАР-Медиа, 2010. – Т.2. – 848 с.: ил.
6. Патофизиология: учебник, в 3 т.: [А.И. Воложин и др.]; под ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина. – М.: Издательский центр «Академия», 2006.- Т.2 – 256 с.: ил.
7. Патофизиология: курс лекций/ [Порядин Г. В. и др.]; под ред. Г. В. Порядина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 592 с.
8. Руководство по гематологии. В 2 т. / Под ред. А.И.Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2002. – 280 с.
9. Руководство по гематологии / Под ред. А.И Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2007. -1275 с.
10. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. – М.: Изд-во БИНОМ, 2009. – 448 с.