

Анемии

доцент Циммерман И.Я.

АНЕМИЯ – это клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением общего количества гемоглобина в единице объема крови (часто, с параллельным снижением количества эритроцитов).

Все анемии считаются вторичными.

Анемический синдром может быть ведущим в клинике или умеренно выраженным.

Кроме общего для всех анемий циркуляторно-гипоксического синдрома, каждая анемия имеет свои специфические признаки.

В регуляции эритропоэза участвуют иммунные, эндокринные и нервные механизмы.

На эритропоэз влияют наследственность и факторы внешней среды.

Нормальный эритропоэз возможен, если в организме есть в достаточном количестве аминокислоты, железо, витамины В1, В2, В6, В12, С, фолиевая кислота, микроэлементы Со, Си, и др. вещества.

Активируют эритропоэз – эритропоэтиноген, синтезирующийся в печени, эритрогенин юктагломерулярного аппарата почек, местный гормон эритропоэза – эритропоэтин.

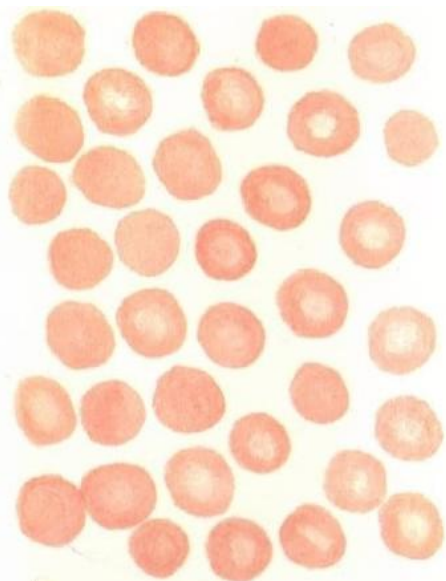
Стимулируют выработку эритропоэтина - АКТГ, кортикостероиды, соматотропный гормон, андрогены, пролактин, вазопрессин, тироксин, инсулин.

Угнетают эритропоэз – эстрогены, глюкагон.

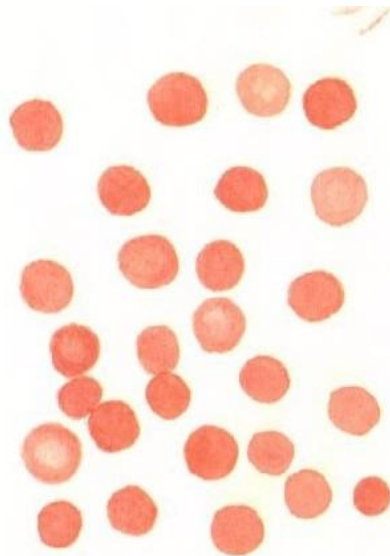
Клетки патологической регенерации эритроцитов, возникающие при нарушении эритропоэза

1. Мегалоцит, мегалобласт; эритроциты с тельцами Жолли и кольцами Кебота; эритроциты с базофильной зернистостью.
2. Анизоцитоз – патология размеров эритроцитов:
В норме диаметр эритроцита равен 7,2-7,5 мкм;
Микроциты - меньше 6,7 мкм;
Макроциты – больше 7,7 мкм;
Мегалоциты (мегалобласты) – больше 9,5 мкм;
Микросфероциты интенсивно окрашенные – меньше 6,0 мкм.
3. Пойкилоцитоз – изменение формы эритроцитов (серповидноклеточные, мишеневидные, овалоциты, акантоциты, стоматоциты и др.)
4. Анизохромия – различная окраска эритроцитов (гипо-, гипер-, нормохромные, полихромазия)
5. Сидеробласты – это эритрокариоциты костного мозга, содержащие железо (в норме 20-40%)

Нормальные и патологические эритроциты



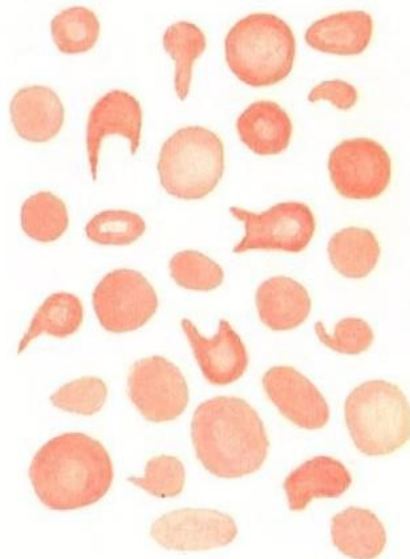
а



б



в



г

а – нормальные эритроциты
б – мегалоциты
в – микросфероциты
г – пойкилоциты, анизоциты, макроциты, микроциты,

Согласно рекомендации ВОЗ:

1. Нижняя граница содержания Нв
 - у мужчин – 130 г/л,
 - у женщин – 120 г/л,
 - у беременных – 110 г/л.
2. Нижняя граница содержания эритроцитов
 - у мужчин – $4,0 \cdot 10^{12}$ /л,
 - у женщин – $3,9 \cdot 10^{12}$ /л.
3. Гематокрит – соотношение форменных элементов крови и объема плазмы.
 - В норме у мужчин – 0,4-0,48%,
 - у женщин – 0,36-0,42%.
4. Содержание Нв в эритроците: $\text{Нв(г/л)} : \text{Эр(л)} = 27-33$ пг.
5. Цветовой показатель: $\text{Нв(г/л)} \cdot 0,03 : \text{Эр(л)} = 0,85-1,0$.
6. Сывороточное железо
 - у мужчин – 13-30 мкмоль/л,
 - у женщин – 11,5-25 мкмоль/л.

Согласно рекомендации ВОЗ:

7. Общая железо-связывающая способность сыворотки крови (ОЖСССК) – количество железа, которое может связать один литр сыворотки крови.
 - В норме – 50-84 мкмоль/л,
8. ОЖСССК – сыв. железо = латентная ЖСССК.
 - В норме – 46-54 мкмоль/л.
9. Сыв. железо : ОЖСССК = насыщение трансферрина железом.
 - В норме – 16-50%.
10. Оценка запасов железа в организме :
 - определение ферритина в сыворотке крови (радиоиммунный и энзимоиммунный методы), в норме – 12-150 мкг/л, у мужчин \approx 94 мкг/л, у женщин \approx 34 мкг/л;
 - определение содержания протопорфирина в эритроцитах – 18-90 мкмоль/л;
 - десфераловый тест (десферал связывает только железо запасов). В/м вводят 500 мг десферала, в норме с мочой выделяется 0,6-1,3 мг железа.

Этиопатогенетическая классификация анемий

1. Острые постгеморрагические (ОПГА)
2. Железодефицитные (ЖДА)
3. Связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов (сидероахрестические) (САА)
4. Связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (В12 и фолиеводефицитные, мегалобластные) (МГБА)
5. Гемолитические (ГА)
6. Апластические, гипопластические – с угнетением клеток костного мозга (АА)
7. Другие варианты анемий: при инфекционных болезнях, заболеваниях почек, печени, эндокринной патологии и др.

Классификация анемий по патогенезу

1. Анемия вследствие кровопотери (ОПГА, ЖДА)
2. Анемия вследствие нарушения кровообразования (ЖДА, САА, МГБА, АА)
3. Анемия вследствие повышенного кроверазрушения (ГА)

Классификация анемий по цветовому показателю

1. Гипохромная (ЖДА, САА, талассемия)
2. Гиперхромная (МГБА)
3. Нормохромная (ОПГА, АА, ГА)

По состоянию костномозгового кроветворения

1. Регенераторная (ЖДА, МГБА, САА, ОПГА)
2. Гиперрегенераторная (ГА)
3. Арегенераторная (АА)

Ретикулоцит – наиболее молодая клетка эритроидного ряда, которая выходит на периферию – это показатель регенерации ростка (норма 1,2 – 2%)

По степени тяжести

1. Легкая (Hb 110-90 г\л)
2. Средней тяжести (Hb 90-70 г\л)
3. Тяжелая (Hb 70-50 г\л)

Этапы диагностики при синдроме анемии

1. Анамнез, для выявления возможной причины анемии (наследственность, провоцирующие факторы).
2. Обследование, определение варианта анемии.

Обязательные методы исследования :

- ОАК (Эр, Нв, ЦП или содержание Нв в Эр)
- Ht (гематокрит)
- ретикулоциты (N = 1,2-2%)
- лейкоциты и тромбоциты
- сывороточное железо
- стеральная пункция с исследованием костного мозга (клеточный состав, соотношение клеток в костном мозге)

Этапы диагностики при синдроме анемии

Дополнительные методы исследования :

- трепанобиопсия подвздошной кости (тканевое взаимоотношение в костном мозге : клетки/жир=1/1)
- проба Кумбса
- моча на гемосидерин
- осмотическая резистентность эритроцитов
- электрофарез гемоглобина
- исследование на продолжительность жизни Эр с Cr^{51} .

4. Определение основного заболевания, приведшего к анемии:

- кал на скрытую кровь (методы Греггера или Вебера). Подсчет радиоактивности кала в течение 7 суток после в/в введения собственных отмытых эритроцитов, меченных Cr^{51} .
Исследование радиоактивного железа, данного внутрь, с последующим определением радиоактивности кала в течение нескольких суток (в норме всасывается 20% железа);
- ЭГДФС;
- RRS, ирриго-, колоноскопия;
- консультация женщин у гинеколога;
- исследование свертывающей системы крови и т.д.

Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК

Витамин В₁₂ и фолиевая кислота принимают участие в основных этапах обмена пуриновых и пиримидиновых оснований в процессе синтеза ДНК и РНК.

В организме содержится 4 мг запаса витамина В12, которого хватает на 4 года.

Обмен витамина В₁₂ (цианкобаламина)

Поступление В₁₂ с пищей (суточная потребность в нем 1 мкг)
+
Внутренний фактор Кастла в желудке (гастромукопротеин)

Всасывается в подвздошной кишке

В крови В₁₂ + транскобаламин-2

Портальная вена

Метилкобаламин

Фолиевая к-та

Тетрагидрофолиевая к-та

Синтез ДНК

Нормальное кроветворение

Печень (депо В₁₂)

5-дезоксаденозилкобаламин

Метилмалоновая к-та
(токсичная)
+ пропионовая к-та

Янтарная кислота

Обмен жирных кислот

Причины дефицита витамина В₁₂

1. Недостаточное содержание В₁₂ в пище.
2. Нарушение всасывания:
 - a) нарушение синтеза гастромукопротеина :
 - атрофический гастрит дна желудка;
 - аутоиммунные реакции с продукцией антител к париетальным клеткам желудка и гастромукопротеину;
 - гастрэктомия (после резекции желудка период полувыведения В₁₂ – 1 год; после гастрэктомии признаки дефицита В₁₂ возникают через 5-7 лет);
 - рак желудка;
 - врожденная недостаточность гастромукопротеинов;
 - b) нарушение всасывания В₁₂ в тонком кишечнике;
 - заболевания тонкого кишечника, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции (хронический энтерит, целиакия, спру, болезнь Крона)
 - резекция подвздошной кишки;
 - рак тонкого кишечника;
 - врожденное отсутствие рецепторов к комплексу витамина В₁₂ + гастромукопротеин в тонком кишечнике;
 - c) конкурентный захват витамина В₁₂;
 - инвазия широким лентецом;
 - резко выраженный дисбактериоз кишечника.
3. Снижение продукции в печени транскобаламина-2 и нарушение транспорта витамина В₁₂ в костный мозг (при циррозе печени).

Основные патогенетические звенья развития B_{12} -дефицитной анемии

Нарушение синтеза ДНК в кроветворных клетках,
главным образом, эритроблестах

Нарушение клеточного деления

Эмбриональный тип кроветворения (мегалобластный)

Мегалобласты редко вызревают до мегалоцитов из-за гемолиза их в костном мозге и не обеспечивают кроветворную функцию (увеличение содержания неконъюгированного билирубина, уробилина, стеркобилина, м.б. повышение сывороточного железа с гемосидерозом внутренних органов)

Ядро клетки медленно созревает, в протоплазме повышенное содержание Нв – гиперхромия (тельца Жолли, кольца Кебота), гиперсерментоядерность нейтрофилов

Основные дифференциальные критерии V_{12} -дефицитной анемии

1. Циркуляторно-гипоксический синдром
2. Нет сидеропенического синдрома
3. Гастроэнтерологический синдром: снижение аппетита, массы тела, глоссит (гладкий красный язык), тяжесть в эпигастрии, неустойчивый стул, ахлоргидрия, м.б. гепатоспленомегалия
4. Неврологический синдром (фуникулярный миелоз): дистрофические процессы в задне-боковых столбах спинного мозга, связанные с накоплением токсичной метилмалоновой кислоты, проявляется: нарушением чувствительности конечностей, изменением походки и координации движений, одеревенением нижних конечностей, нарушением движений пальцев рук, атаксией, нарушением вибрационной чувствительности.

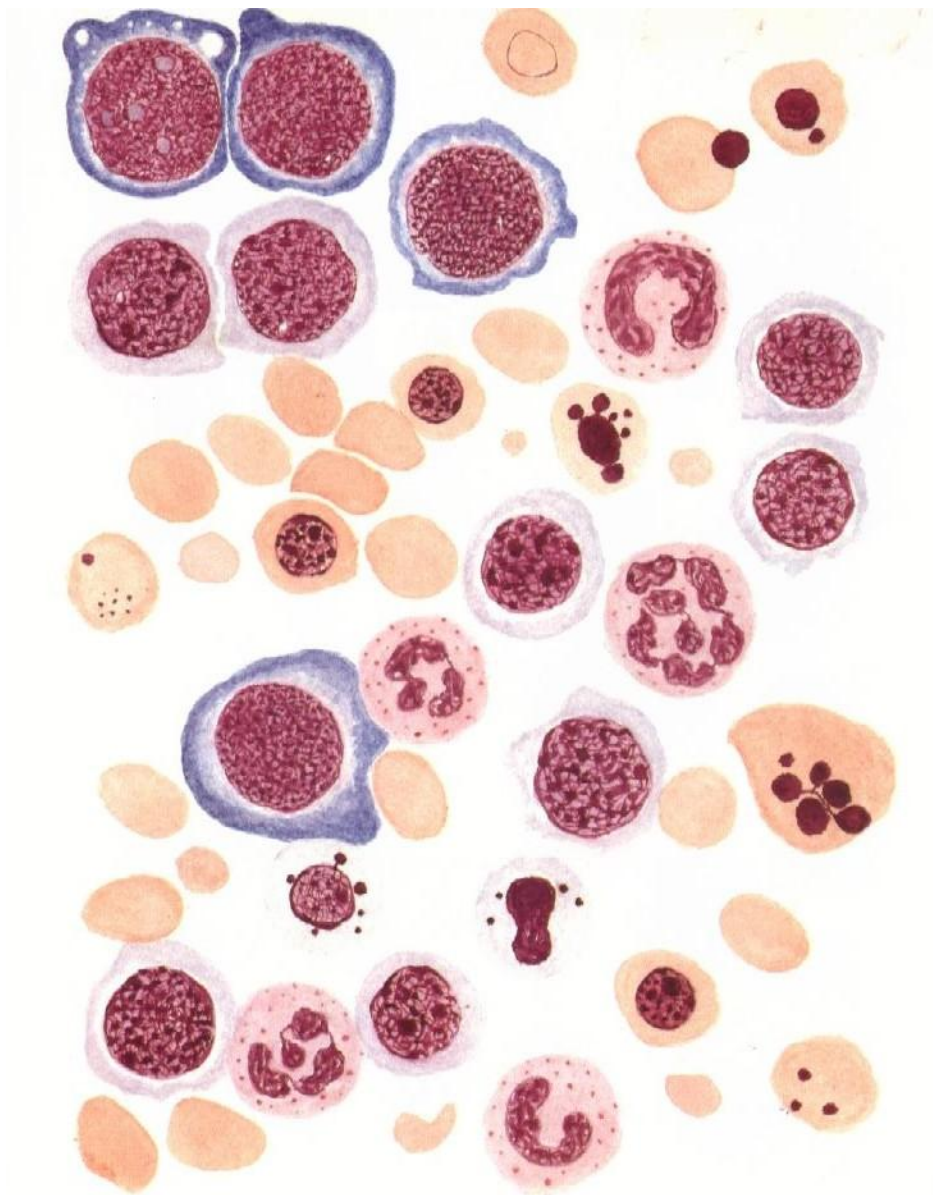
Основные дифференциальные критерии V_{12} -дефицитной анемии

5. Гематологический синдром :
- гиперхромная анемия (ЦП выше 1,1-1,3);
 - анизоцитоз (мегалоцитоз), пойкилоцитоз, базофильная зернистость, кольца Кебота, тельца Жолли;
 - трехростковая цитопения;
 - гиперсегментарный нейтрофилез;
 - мегалобластный тип кроветворения (по данным стеральной пункции);
 - снижение V_{12} в крови меньше 200 пг/мл;

Картина периферической крови при В12-дефицитной анемии



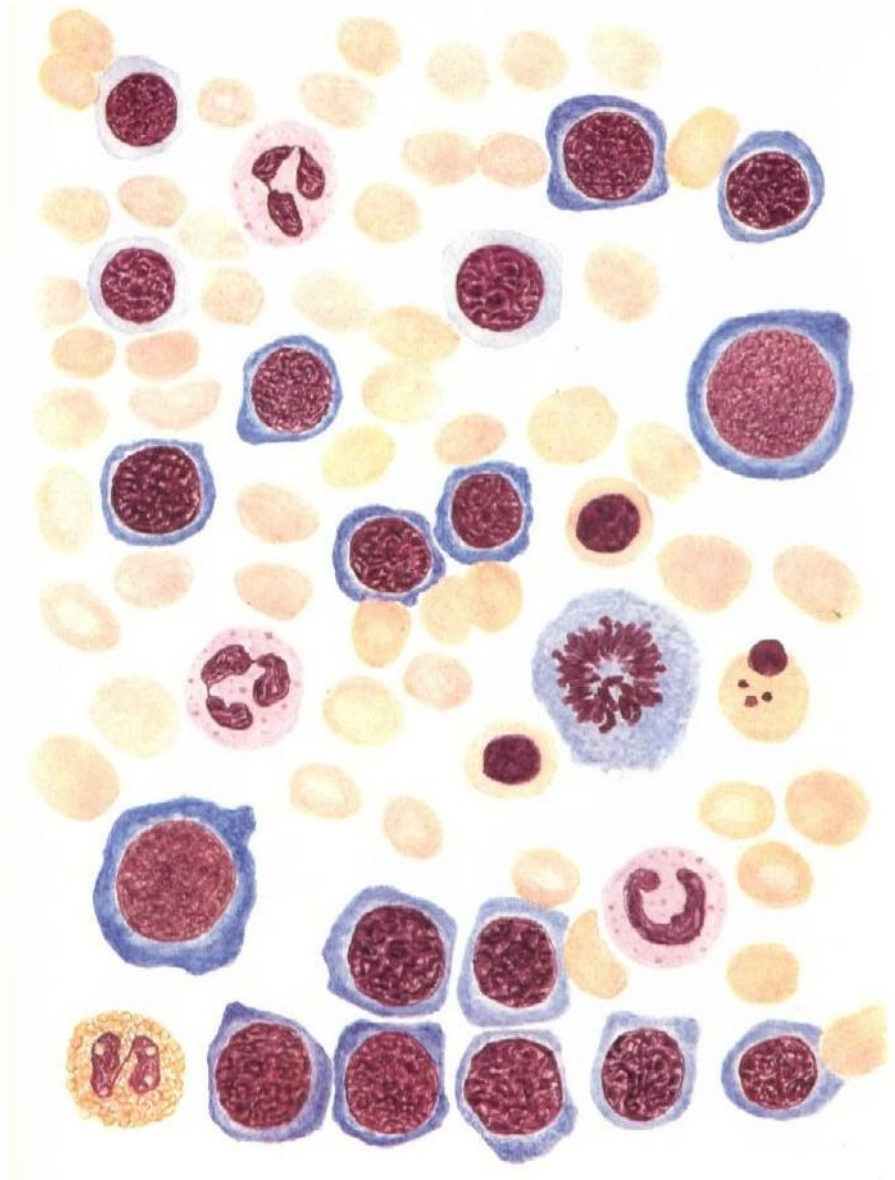
Костный мозг при В12 -дефицитной анемии



Преобладают эритромегалобласты с задержкой созревания ядра.

В препарате гигантские палочкоядерный и полисегментарный нейтрофилы.

Костномозговое кроветворение при
В12-дефицитной анемии в ремиссии



Фолиево-дефицитная анемия

- Встречается реже, чем V_{12} -дефицитная
- Запас ФК в организме рассчитан на 2-3 мес
- ФК есть во всех продуктах, при нагреве она разрушается
- Всасывается во всей тощей кишке, м.б. диарея
- Для всасывания ФК не нужны транспортные белки
- Врожденные дефекты ФК сочетаются с умственной отсталостью и не корректируются вводом ФК

Основные дифференциальные критерии фолиево-дефицитной анемии

1. Данные анамнеза :
 - беременность,
 - период новорожденности,
 - хронический алкоголизм,
 - хронический гемолиз,
 - миелопролиферативные заболевания,
 - прием лекарств (антагонисты фолиевой кислоты, противотуберкулезные, противосудорожные препараты).
Страдает эритропоэз.
2. Нет фуникулярного миелоза, поражения желудка.
3. Нет ретикулоцитарного криза на прием В₁₂.
4. В костном мозге красителем окрашиваются мегалобласты только при В₁₂-дефицитной анемии, а при фолиево-дефицитной анемии – нет.
5. Снижение фолиевой кислоты в крови меньше 3 мг/мл (N – 3-25 мг\мл).

Лечение мегалобластных анемий (МГБА)

1. Витамин В₁₂ (цианокобаламин) – в/м 400-500 мкг (4-6 недель).
2. При неврологических расстройствах : В12 (1000 мкг) + кобаламид (500 мкг) до исчезновения неврологической симптоматики.
3. При необходимости – пожизненное введение В12 (500 мкг) 1 раз в 2 недели или профилактическое лечение – В12 (400 мкг) в течение 10-15 дней 1-2 раза в год.
4. Переливание эритромаcсы только по жизненным показаниям (при всех анемиях!):
 - Нв < 50 г/л,
 - Нв < 70 г/л с нарушением гемодинамики,
 - развитие прекомы и комы, срочная подготовка к операции и т.д.
5. Дегельминтизация – выведение лентеца широкого (феносал, мужской папоротник).
6. Фолиевая кислота 5-15 мг/сут (до 30 мг/сут); профилактическая доза – 1-5 мг/сут.

Критерии эффективности лечения

- субъективные улучшения в первые дни лечения;
- ретикулоцитарный криз на 5-7 день лечения;
- улучшение показателей крови ко второй неделе лечения, с нормализацией через 3-4 недели.

Апластическая анемия (АА)

АА – гематологический синдром, обусловленный большим числом эндогенных и экзогенных факторов, качественными и количественными изменениями стволовой клетки и ее микроокружения, кардинальным морфологическим признаком которой является панцитопения в периферической крови и жировая дистрофия костного мозга.

- П. Эрлих (1888 г) впервые описал АА.
- Термин «апластическая анемия» введен в 1904 г. Шоффаром.
- Заболеваемость 4-5 человек на 1 млн населения в год (в Европе)
- Возрастные пики заболеваемости 20 и 65 лет

Этиологические факторы АА

- лекарства,
- химические вещества,
- вирусы,
- аутоиммунные процессы;
- в 50% случаев – этиология неизвестна (идиопатические АА).

Патогенез АА

Функциональная недостаточность костного мозга с угнетением 1, 2 или 3х ростков (панцитопения).

- Поражение полипотентной стволовой клетки крови
 - Подавление кроветворения
- a) Действие иммунных (клеточных, гуморальных) механизмов
 - b) Дефицит факторов, стимулирующих кроветворение
 - c) Железо, В12, протопорфирин не могут быть использованы кроветворной тканью.

Апластическая анемия может быть

1. Врожденной (с синдромом врожденных аномалий или без него)
2. Приобретенной

По течению выделяют АА

1. Острую
2. Подострую
3. Хроническую

Формы АА

1. Иммунная
2. Неиммунная

Клинические синдромы АА

1. Циркуляторно-гипоксический
2. Септико-некротический
3. Геморрагический

Данные лабораторных и инструментальных исследований

- ЦП и содержание железа в эритроцитах в норме (нормохромная А),
- ретикулоциты снижены (арегенераторная А),
- повышение сывороточного железа,
- насыщение трансферрина железом на 100%,
- эритроциты ↓, НВ ↓ (до 20-30 г/л),
- тромбоцитопения (м.б. до 0),
- лейкопения (м.б. до 200 в мкл),
- печень, селезенка и лимфоузлы обычно не увеличены,
- костный мозг (трепанобиопсия подвздошной кости) :
 - аплазия всех ростков,
 - замещение костного мозга жировым.

В 80% АА – панцитопения

8-10% – анемия

7-8% – анемия и лейкопения,

3-5% – тромбоцитопения.

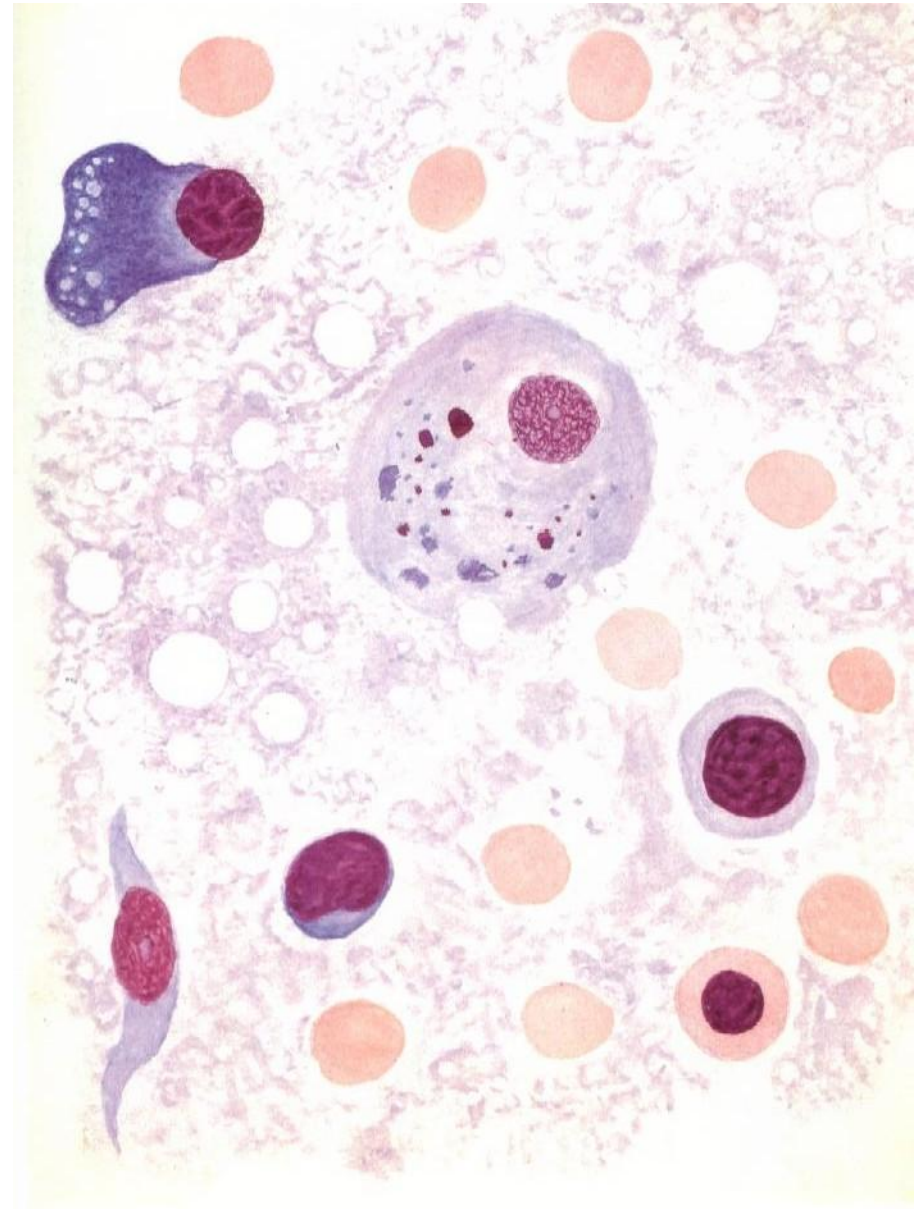
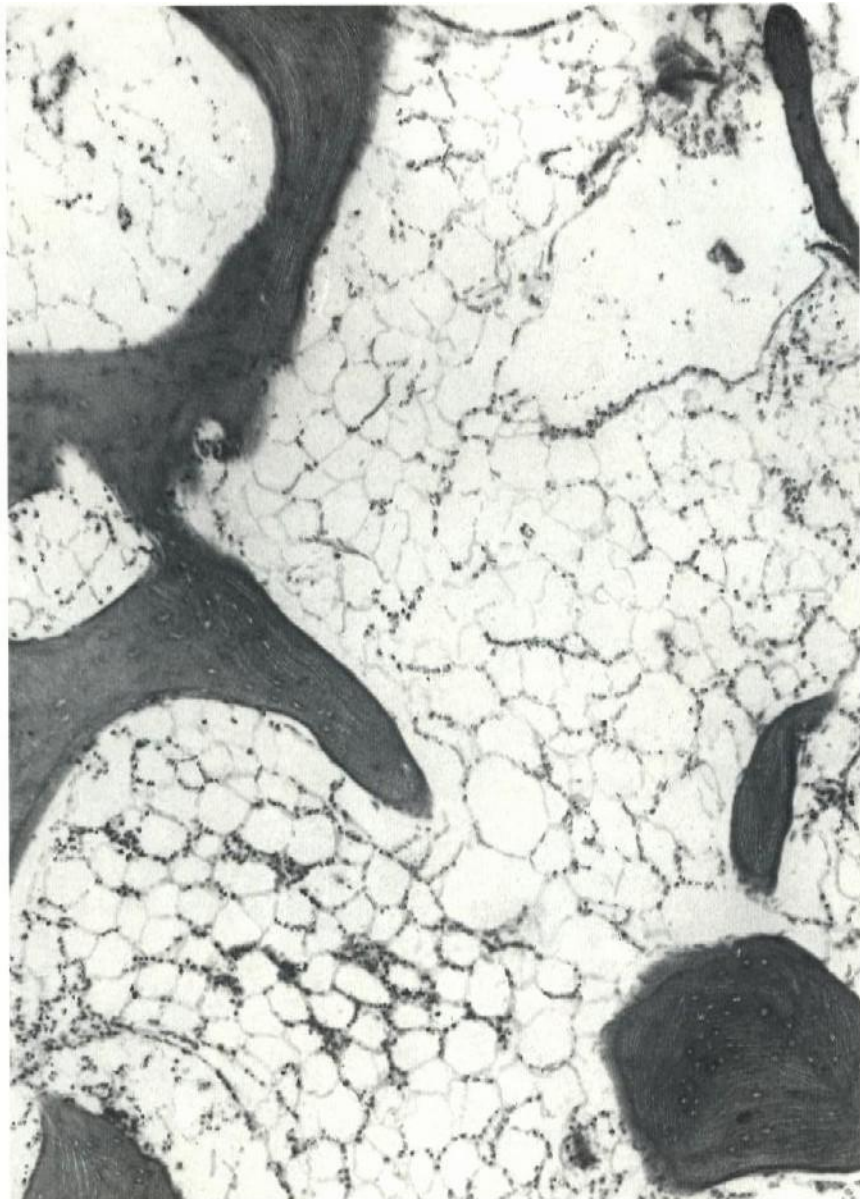
Тяжелая АА

1. В периферической крови (2 из 3х ростков угнетены)
 - Гранулоциты $0,5-0,2 \cdot 10^9/\text{л}$
 - Тромбоциты менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$
 - Ретикулоциты менее 1%
2. Миелограмма
 - Миелокарициты менее 25 % от нормы
 - Миелокарициты 25-50 %, а миелоидные клетки менее 30%
3. Трепанобиопсия
 - При легкой форме – 40% жировой ткани
 - При средней – 80%
 - При тяжелой – абсолютное преобладание жировой ткани (панмиелофтиз)

Дифференциальный диагноз АА

- Дебют острого лейкоза
- Хронический лимфолейкоз (костно-мозговая форма)
- Метастазы рака в костный мозг
- Панцитопения у пожилых людей, как проявление В12-дефицитной анемии

Аплазия костного мозга



Лечение АА

1. Восстановление костного мозга :
 - циклоспирин А (сандиммун),
 - антилимфоцитарный Ig (АЛГ),
 - антитромбоцитарный Ig (АТГ),
 - кортикостероиды,
 - трансплантация донорского костного мозга (проводится в тяжелых случаях в возрасте <40 лет, в ранние сроки).
2. Заместительная терапия компонентами крови.
3. Асептические условия; купирование и профилактика инфекции (АБТ).
4. Если АТ, то плазмоферез.
5. Андрогенные стероиды (нерабол, ретаболил).
6. Спленэктомия.
7. Колониестимулирующие факторы (агранулоцитарный колониестимулирующий фактор – лейкомакс; гранулоцитарный колониестимулирующий фактор - лейкоген).
8. Эритропоэтин, тромбопоэтин.
9. При необходимости выведение избытков железа.

Оценка терапии АА

1. Полная ремиссия :
 - Нв > 100 г/л;
 - гранулоциты > $1,5 \cdot 10^9$ /л;
 - тромбоциты > $100 \cdot 10^9$ /л;
 - отсутствие потребности в гемотрансфузиях.
2. Частичная ремиссия :
 - Нв > 80 г/л;
 - гранулоциты > $0,5 \cdot 10^9$ /л;
 - тромбоциты > $20 \cdot 10^9$ /л;
 - отсутствие потребности в гемотрансфузиях.
3. Клинико-гематологические улучшения :
 - улучшение гематологических показателей;
 - снижение потребности в заместительной гемотрансфузии в течение более двух месяцев.
4. Отсутствие эффекта :
 - нет гематологических улучшений;
 - сохранена потребность в гемотрансфузии.

Системы, нарушение которых вызывает гемолиз

Система глутатиона : предохраняет важные компоненты клеток от денатурации окислителями, перекисями, ионами тяжелых металлов.

Фосфолипиды : определяют проницаемость мембраны для ионов, определяют структуру мембраны, влияют на ферментативную активность белков.

Белок мембраны эритроцита : 20% спектрин – гетерогенная смесь полипептидных цепей; 30% – актомиозин.

Гликолиз – способ анаэробного превращения глюкозы в молочную кислоту, в процессе которого образуется АТФ – аккумулятор химической энергии клеток. Другие субстраты гликолиза : фруктоза, манноза, галактоза, гликоген.

Пентозо-фосфатный цикл – анаэробный окислительный способ превращения глюкозы.

Адениловая система : аденилаткиназная и АТФ-азная.

Гемолитические анемии (ГА)

ГА объединяют ряд наследственных и приобретенных заболеваний, основным признаком которых является повышенный распад Эр и укорочение продолжительности их жизни с 90-120 до 12-14 дней.

Наследственные ГА связаны с дефектами структуры Эр, которые становятся функционально неполноценными.

Приобретенные ГА обусловлены различными способствующими разрушению Эр факторами (гемолитические яды, механические воздействия, аутоимунные процессы и др.).

Патологический гемолиз может быть

1. По локализации

- a) внутриклеточным (клетки РЭС, главным образом, селезенка)
- b) внутрисосудистым

2. По течению

- c) острым
- d) хроническим

Классификация гемолитических анемий

(МКБ IX пересмотра, 1975; Л.И. Идельсон 1978)

I. Наследственные ГА :

- эритроцитарные мембранопатии (микросфероцитоз, эллиптоцитоз, акантоцитоз и др.);
- эритроцитарные ферментодефициты (гликолиза, глутатиона, пентозомонофосфатного шунта и др.);
- дефекты структуры и синтеза белка гемоглобина («качественные» и «количественные» гемоглобинопатии);
- дефекты гема (нарушение синтеза порфиринов).

II. Приобретенные ГА :

- аутоиммунные (с антителами к антигену эритроцитов и эритрокариоцитов, к общему предшественнику эритрокариоцитов и других элементов клеток);
- неаутоиммунные :
 - изоиммунные,
 - трансиммунные,
 - гетероиммунные,
 - болезнь Маркиафавы-Микели,
 - обусловленные механическим, химическим повреждением эритроцитов, паразитами, недостатком витаминов.

Основные критерии ГА

1. Повышение билирубина за счет неконъюгированного :
 - желчные пигменты в моче отрицательны;
 - ↑ уробилина в моче и стеркобилина в кале;
 - «лимонная» желтуха без зуда.
2. Спленомегалия при внутриклеточном гемолизе.
3. Анемия : нормохромная, гиперрегенераторная, гиперплазия эритроидного ростка в костном мозге.
4. Гемолитические кризы.
5. М.б. желчные (пигментные) камни – ЖКБ.

При внутрисосудистом гемолизе характерно :

- гемоглобинемия (↑ свободный Нв в плазме крови);
- гемоглобинурия и гемосидеринурия (красная или черная моча);
- гемосидероз внутренних органов;
- склонность к микротромбозам различных локализаций.

ГА с внутрисосудистым гемолизом

1. Наследственные ГА:

- А. Энзимопатии (дефицит Г-6-ФД).
- Б. Гемоглобинопатии
(серповидноклеточная анемия).

2. Приобретенные ГА:

- А. Иммунные – АИГА с тепловыми и двухфазными гемолизинами.
- Б. Неиммунные – ПНГ, механическая при протезировании клапанов, сосудов, маршевая.

ГА с внутриклеточным гемолизом

1. Наследственные ГА:

А. Мембранопатии (микросфероцитоз).

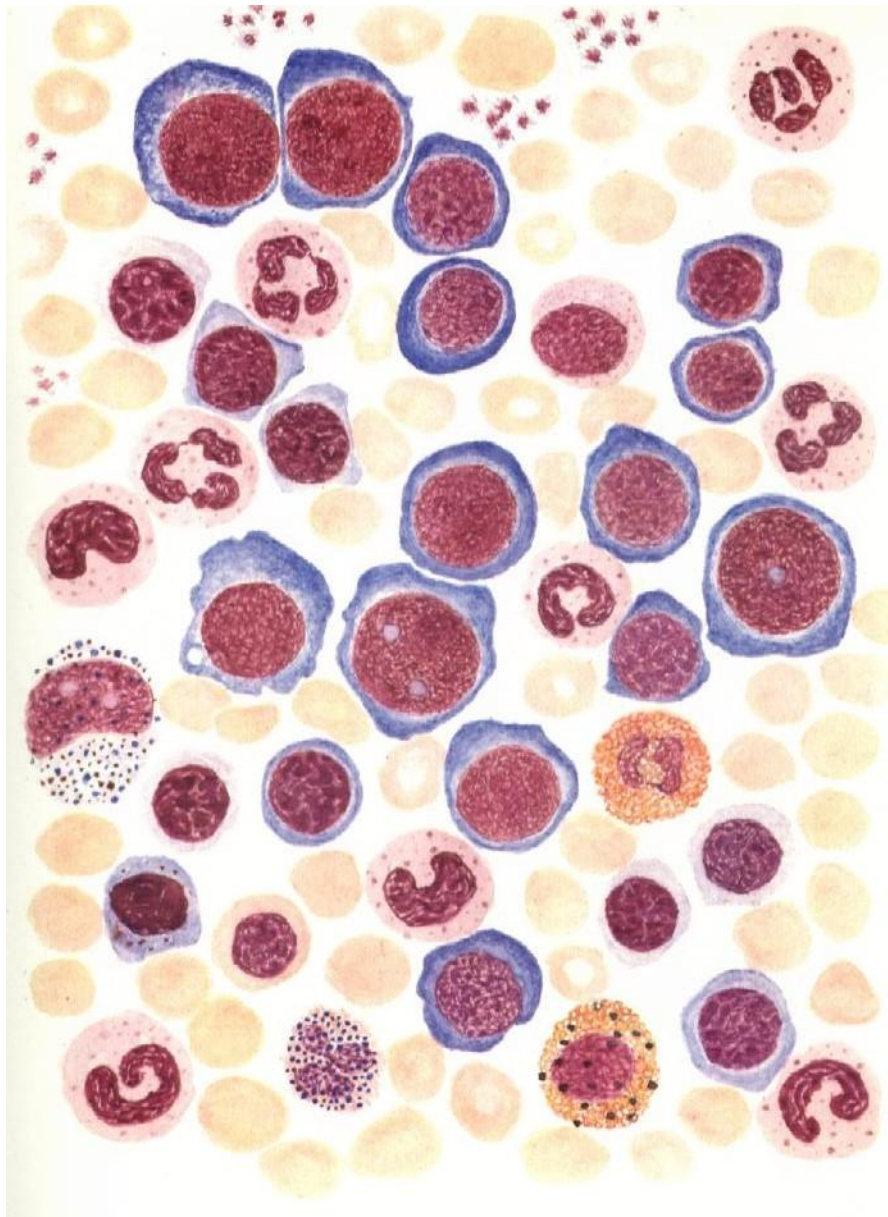
Б. Гемоглобинопатии (талассемии).

2. Приобретенные ГА:

А. Иммунные – АИГА с неполными тепловыми агглютинами

Б. Неиммунные – гиперспленические ГА.

Костный мозг при ГА



Классификация наследственных гемолитических анемий

А. Мембранопатии вследствие нарушения структуры белка мембраны эритроцита

1. Микросфероцитоз, эллиптоцитоз, стоматоцитоз, пиропойкилоцитоз.
2. Нарушение липидов мембраны эритроцитов :
 - акантоцитоз,
 - дефицит активности лецитин-холестерин-арилтрансферазы,
 - увеличение содержания лецитина в мембране эритроцитов,
 - детский инфантильный пикноцитоз.

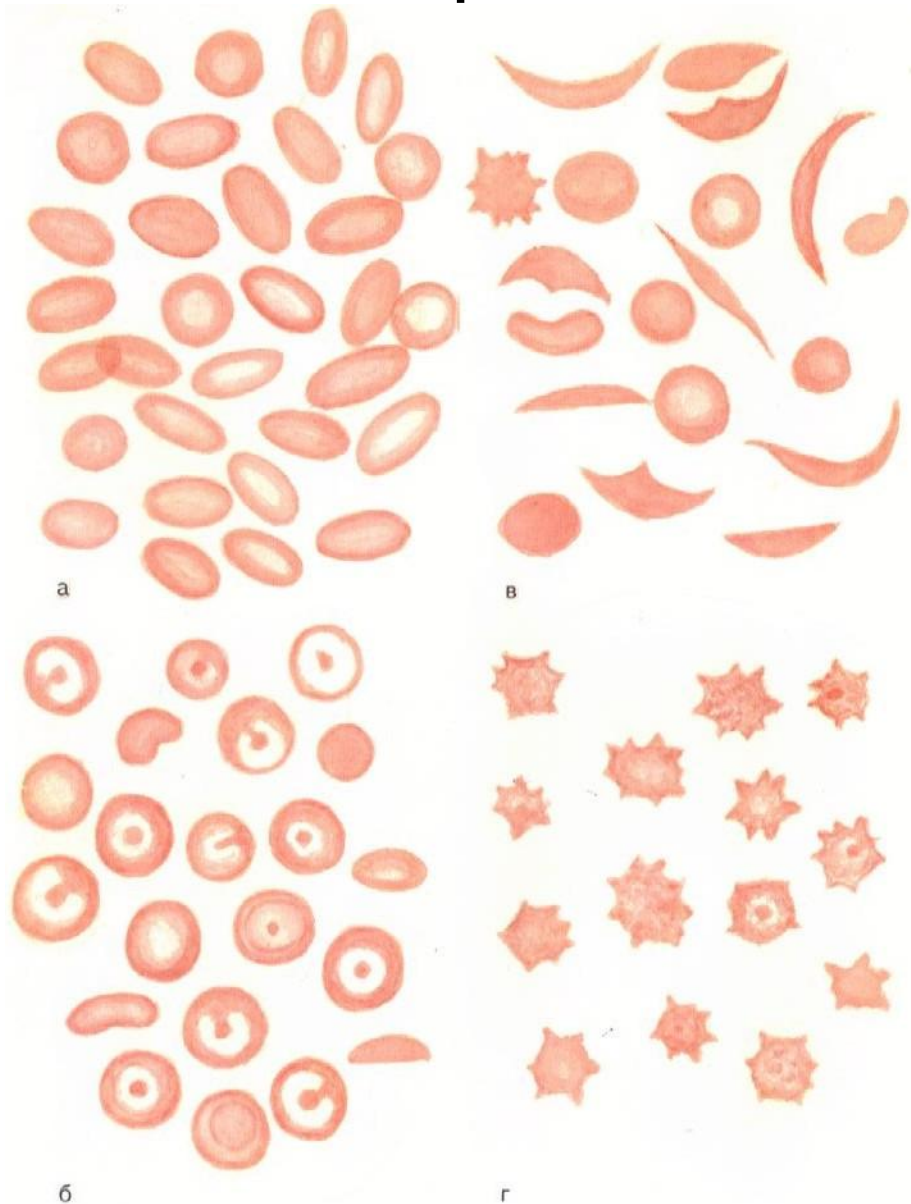
Б. Ферментопатии

1. Дефицит ферментов пентозофосфатного цикла.
2. Дефицит активности ферментов гликолиза
3. Дефицит активности ферментов обмена глутатиона.
4. Дефицит активности ферментов, участвующих в использовании АТФ.
5. Дефицит активности рибофосфатпирофосфаткиназы.
6. Нарушение активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов.

В. Гемоглобинопатии

1. Обусловленные аномалией первичной структуры Hb.
2. Вызванные снижением синтеза полипептидных цепей, входящих в состав нормального Hb.
3. Обусловленные двойным гетерозиготным состоянием.
4. Аномалии Hb, не сопровождающиеся развитием заболевания.

Патологические эритроциты при некоторых наследственных ГА



- а - овалоциты
(эллипсоциты)
- б – мишеневидные
эритроциты
- в – серповидные
эритроциты
(дрепаноциты)
- г - акантоциты

Наследственные ферментопатии

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) в Эр

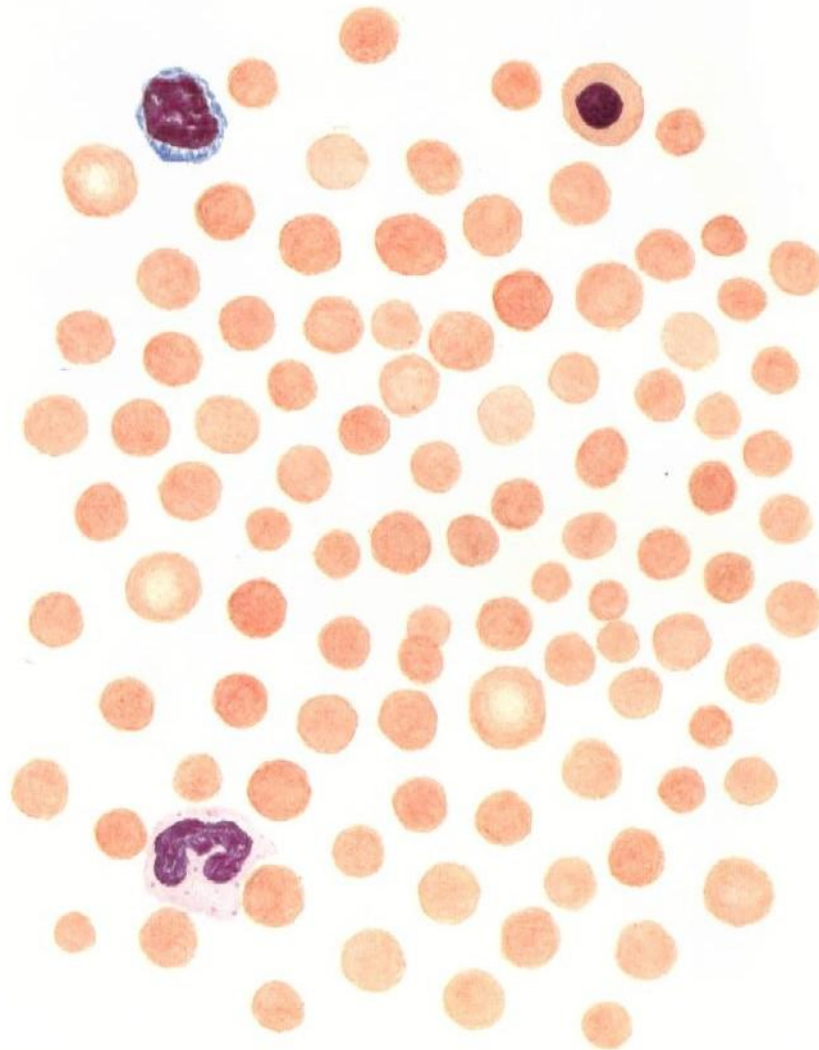
- Чаще встречается в странах Африки, Латинской Америки, Средиземноморье, у нас – Азербайджан, Армения, Дагестан;
- Страдают, преимущественно, мужчины (рецессивный ген, сцепленный с полом);
- Провоцируют криз острые инфекции, лекарственные препараты (парацетамол, нитрофураны, сульфаниламиды, туберкулостатики и др.) и некоторые бобовые растения, ацидоз при СД и ХПН.
- Внутрисосудистый гемолиз.
- Морфология Эр не изменена.
- Осмотическая резистентность Эр в N или чуть ↑.
- После криза в Эр можно обнаружить тельца Гейнца (денатурированный Hb).

Диагностика в группе наследственной ферментопатии
опирается на обнаружение в Эр недостаточности различных
ферментов гексозного или пентозного циклов.

Мембранопатии

- Наиболее часто среди них встречается наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара), при котором дефект мембраны Эр сопровождается повышением проницаемости ионов Na и H₂O внутрь клетки с образованием сфероцита.
- Сфероцит, проходя по синусам селезенки, уменьшается в диаметре с 7,2-7,5 мкм до < 6 (при этом кривая Прайс-Джонса сдвигается влево).
- Внутриклеточный гемолиз.
- Гемолитические кризы провоцируются инфекциями, переохлаждением, беременностью и др.
- Характерно снижение осмотической резистентности Эр: min до 0,6-0,7, max до 0,4% (в N – min – 0,46-0,48, max – 0,32-0,34%).
- Прибавление к Эр глюкозы значительно уменьшает гемолиз.

Картина крови при наследственной микросфероцитарной ГА



Обилие интенсивно
окрашенных
микросфероцитов

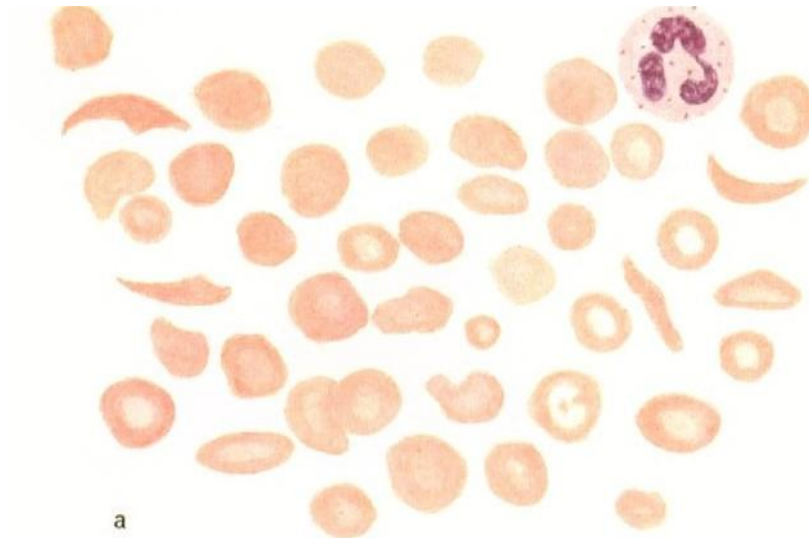
Гемоглобинопатии

- Наследственные ГА с нарушением синтеза белковой части Hb.
- Молекула Hb состоит из 4 молекул гема и 4 полипептидных цепей (2 α и 2 β). Замещение аминокислот в полипептидных цепях приводит к образованию патологического Hb (S, F, A2 и др.).
- Заболевание встречается чаще у гомозигот в странах Средиземноморья, Африки, Индии и республик Закавказья.
- У гомозиготных больных – тяжелые, иногда смертельные проявления болезни с детства, а у гетерозигот – легкие формы с выживаемостью > 20-30 лет.
- Время жизни Эр укорочено.
- Место гемолиза исследуют с помощью Эр, меченых Cr⁵¹.
- Аномалии Hb (S, F, A2 и др.) выявляются методом электрофореза Hb (иммунофорез).
- Возможно количественное определение аномального Hb.

Серповидноклеточная ГА

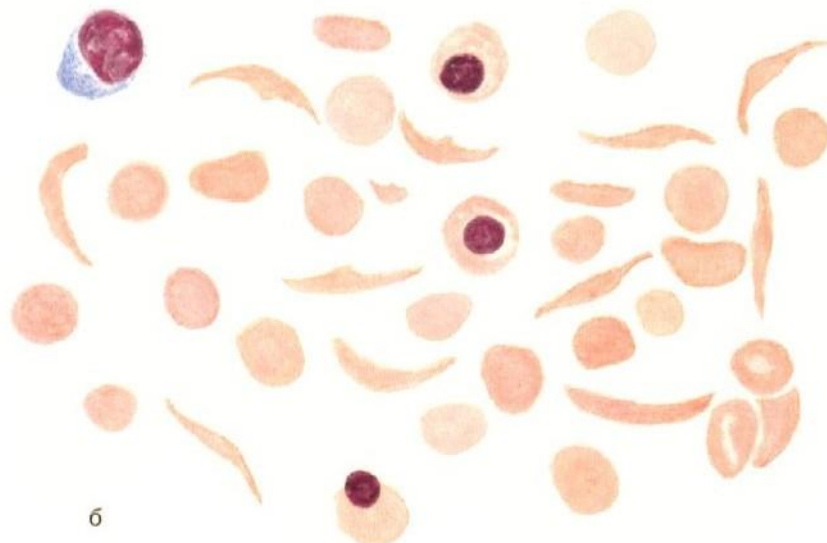
- Внутрисосудистый гемолиз.
- Патологический Нв S приводит к изменению формы Эр в виде серпа.
- Гомозиготы – Нв S в 75-100% случаев обнаруживаются в Эр, постоянно в крови Эр в виде серпа с гемолизом.
- Гетерозиготы – периодические гемолитические кризы с появлением Эр в виде серпа, которые провоцируются условиями гипоксии (инфекции, перелеты в самолете, подъем в горы и т.п.).
- Диагностический тест – взятие крови из пальца, перетянутого жгутом (у гетерозиготов).

Картина крови при серповидноклеточной ГА



а – при гетерозиготном наследовании

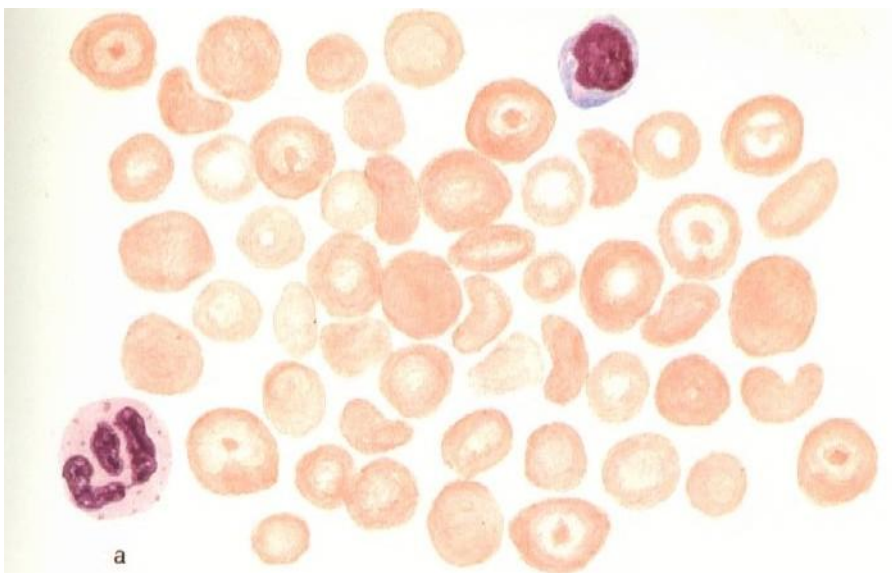
б – при гомозиготном наследовании



Талассемия

- Внутриклеточный гемолиз.
- Повышение в Эр фетального Hb Fe до 20% (в N – 4%) и Hb A2.
- Повышение осмотической резистентности Эр.
- Гипохромная анемия с высоким сывороточным Fe (сидероахрезия с гемосидерозом внутренних органов).
- Мишеневидная форма Эр и базофильная зернистость в них.

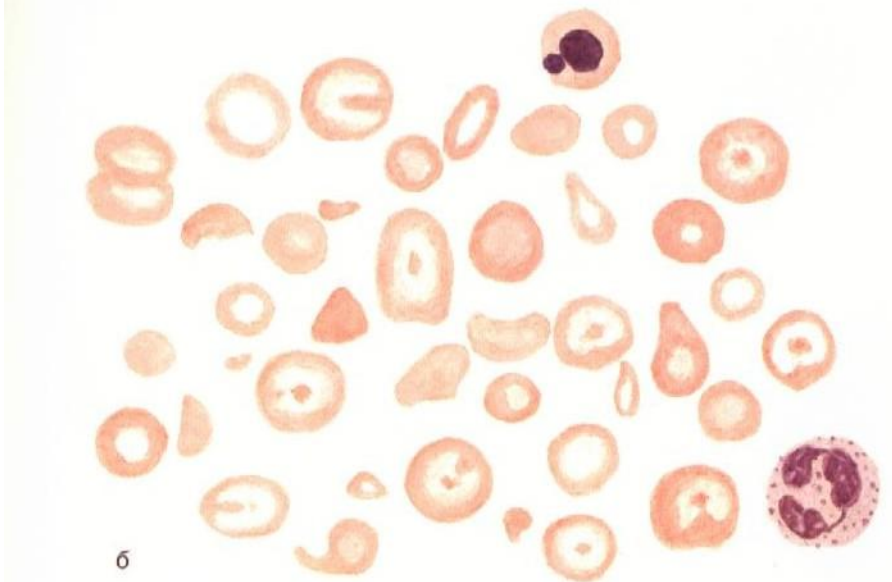
Картина крови при талассемии



а

а – при гетерозиготном наследовании

б – при гомозиготном наследовании



б

Классификация приобретенных гемолитических анемий

А. Иммунные гемолитические анемии

1. ГА, связанные с воздействием антител (иммунные ГА):
 - изоиммунные (аллоиммунные): резус-конфликт, переливание несовместимой крови;
 - гетероиммунные, вызванные болезнями, вирусами;
 - трансиммунные - антитела через плаценту передаются от матери к плоду;
2. Аутоиммунные ГА с антителами к собственным неизменным Эр :
 - с неполными тепловыми агглютинидами (выявляются в 70-80 % аутоиммунных ГА с помощью прямой пробы Кумбса),
 - с тепловыми гемолизинами,
 - с полными холододовыми агглютинидами,
 - связанные с двухфазными холододовыми гемолизинами.
3. Аутоиммунные ГА с антителами против антигена нормоцитов костного мозга.

- Агглютинины чаще дают внутриклеточный, а гемолизины – внутрисосудистый гемолиз.
- Неполные тепловые агглютинины не вызывают аутоагглютинацию, а холодовые – вызывают и часто сочетаются с синдромом Рейно.
- ГА могут развиваться при болезнях, связанных с неэффективным эритропоэзом :
 - В₁₂ дефицитная анемия;
 - эритропоэтические порфирии;
 - первичная «шунтовая» гипербилирубинемия.

Б. ГА, связанные с изменением мембран, обусловленным соматической мутацией

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

В. ГА, связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов.

Г. ГА, связанные с химическим повреждением эритроцитов (свинец, кислоты, яды, алкоголь).

Д. ГА на фоне дефицита витаминов А и Е.

Е. ГА, обусловленные разрушением эритроцитов паразитами (малярия).

Приобретенные ГА

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

(болезнь Маркиафавы-Микели)

Образуется клон дефектных Эр в связи с соматической мутацией по типу доброкачественной опухоли системы крови с 2 популяциями Эр : с нормальной и дефектной мембраной;

- одновременно мутируют лейкоциты и тромбоциты с развитием панцитопении;
- внутрисосудистый гемолиз;
- изменение рН крови в сторону ацидоза в присутствии комплемента ведет к гемолизу (тесты Хема, Кросби, сахарозный);
- прямая проба Кумбса отрицательная.

Аутоиммунные ГА

Встречаются чаще других;

Делятся на :

- a) идиопатические – неизвестной этиологии (18,8-70%),
- b) симптоматические – на фоне
 - злокачественных новообразований,
 - системных заболеваний крови,
 - ДЗСТ,ХАГ, ЯК, малярии, токсоплазма, сепсиса и т.п.

Наличие антител определяют прямой пробой Кумбса, ПЦР, ИФА, радиоиммунным анализом.

Лечение аутоиммунной ГА

1. Глюкокортикоидные гормоны в острую фазу при тепловых агглютинах; преднизолон 60-80 мг/сут, с распределением на 3 приема из расчета 3 : 2 : 1.
2. При хроническом течении ГА с неполными тепловыми агглютинами преднизолон 20-40 мг/сут.
3. При ГА с полными холодowymi агглютинами при выраженном обострении преднизолон 20-25 мг/сут.
4. Спленэктомия – при неэффективности гормонов, быстрых рецидивах после отмены гормонов, осложнениях гормонотерапии.
5. Цитостатики : азатиоприн 100-150 мг/сут; циклофосфан 400 мг через день; винкристин по 2 мг 1 раз в неделю в/венно; хлорбутин 2,5-5 мг/сут 2-3 месяца – при отсутствии эффекта от гормонов.
6. Переливание отмытых эритроцитов, подобранных по непрямой пробе Кумбса при тяжелой анемии.
7. Плазмаферез при тяжелой степени ГА, при осложнении ДВС-синдромом.
8. Иммуноглобулин С по 0,5-1 г/кг массы тела.

Принципы лечения ГА с внутрисосудистым гемолизом

1. Инфузионная терапия – профилактика ОПН: сода, раствор глюкозы с инулином, эуфиллин 10-20мл, фуросемид 40-60мг, маннитол 1г/кг веса.
2. Профилактика ДВС – малые дозы гепарина.
3. Борьба с инфекцией – антибиотики (серповидноклеточная анемия).
4. Нарастающая ОПН – перитониальный диализ, гемодиализ.

Принципы лечения ГА с внутриклеточным гемолизом

1. Инфузионная терапия.
2. Трансфузии отмытых эритроцитов, десферал, фолиевая кислота (талассемия).
3. АИГА – преднизолон 50-150мг/сутки.
4. Гемотрансфузии по жизненным показаниям.
5. Спленэктомия.

Лечение гемолитического криза

1. Возмещение объема циркулирующей крови: реополиглюкин 400-800 мл; реоглюмал 400-800 мл; изотонический раствор хлористого натрия 1000 мл; альбумин 10% 150-200 мл под контролем центрального венозного давления.
2. Нейтрализация токсических продуктов и стимуляция диуреза. Гемодез (низкомолекулярный поливинилпирролидон, коллоидный раствор) 300-500 мл, 2-8 вливаний на курс. Полидез 250-1000 мл. Стимуляция диуреза: фуросемид 40-80 мг в/венно, при необходимости через 4 часа повторно. Раствор эуфиллина 2,4% 10-20 мл на 10 мл изотонического раствора хлорида натрия (при отсутствии артериальной гипотензии).

3. Ликвидация ацидоза: 4% 200-400 мл бикарбоната натрия в/венно.
4. Экстракорпоральная терапия – при отсутствии эффекта от вышеизложенных мероприятий – плазмаферез, гемодиализ.
5. Глюкокортикоидные гормоны: при аутоиммунной ГА, шоке, коллапсе – преднизолон внутривенно 1-1,5 мг/кг веса тела больного, повторно через 3-4 часа (при необходимости).
6. Купирование анемии: при снижении Hb до 40 г/л и ниже – переливание индивидуально подобранных эритроцитов по 150-300 мл; эритроциты должны быть отмыты 4-5 раз, свежезамороженные, подобранные по непрямой пробе Кумбса. При кризе на фоне НПГ эритроциты 7-9 дневного срока от момента приготовления (более свежие усиливают опасность гемолиза).

Дифференциальный диагноз анемий

Признаки	ЖДА	САА	ГА	МБА	АА
ЦП	< 1	< 1	N (талассемия < 1)	> 1	N
Ретикулоциты	N или ↓	N или ↓	↑↑	N или ↓	↓↓
Сыв. Fe	↓	↑↑	N или ↑	N или ↑	N или ↑
Тромбоциты	N	N	N или ↓	↓	↓↓↓
Лейкоциты	N	N	N	↓	↓↓↓
Селезенка	N	N	Часто ↑	М/б ↑	N
Печень	N	Часто ↑	Часто ↑	Часто ↑	N
Костный мозг	Умеренная гиперплазия эритроцитарного ростка, сидеробласты ↓↓.	Умеренная гиперплазия эритроцитарного ростка, сидеробласты ↑↑	Выраженная гиперплазия эритроцитарного ростка.	Мегалобластный тип кроветворения	Угнетение

Лечение ГА, обусловленной дефицитом фермента Г-6-ФДГ

- Витамин Е.
- Ксилит 0,25-0,5 3 раза в день + рибофлавин 0,02-0,05 3 раза в день (при нарушении синтеза глутатиона).

Профилактика ОПН :

- инфузии 500-800 мл 5% глюкозы, инсулина, гидрокарбоната Na, 2,4% 10-20 мл эуфиллин, 10% маннитол (1 г/кг) + лазикс 40-60 мл: профилактика ДВС – малые дозы гепарина.
- гемодиализ.
- инфузия отмывтых эритроцитов, подобранных по непрямой пробе Кумбса, иногда спленэктомия.

Лечение микросфероцитоза

Спленэктомия

Показания :

- выраженная анемия с гемолитическими кризами;
- осложнения ГА: ЖКБ, желчная колика;
- осложнения ГА: трофические язвы голени;
- упорная гемолитическая желтуха.

Относительные показания к спленэктомии :

- кризовое течение с ремиссиями;
- спленомегалия, гиперспленизм;
- меньшая выраженность абсолютных показаний.

По жизненным показаниям

- переливание эритромаcсы

Лечение серповидноклеточной анемии

1. Предупреждение дегидратации
2. Профилактика инфекционных осложнений (с 3-х месяцев до 5 лет – пенициллин ежедневно перорально по 125-250 мг; после 3-х лет – вакцинация поливалентной пневмококковой вакциной).
3. Переливание отмытых или размороженных эритроцитов – основной метод лечения у взрослых и детей.

Показания к переливанию эритромассы :

- тяжелая степень анемии, снижение ретикулоцитов;
- профилактика инсультов; гемотрансфузии уменьшают содержание в эритроцитах Hb₆ и снижают риск развития инсульта;
- подготовка к полостным операциям;
- трофические язвы голени;
- прием фолиевой кислоты по 1 мг/сут ежедневно при наличии анемии.

Лечение талассемии

Лечение гомозиготной формы :

- трансфузия отмытых или размороженных эритроцитов до поддержания уровня Hb в пределах 90-100 г/л;
- при осложнении частых гемотрансфузий гемосидерозом – десферал (комплексон, выводящий из организма железо) в дозе 10 мг/кг массы тела с приемом внутрь аскорбиновой кислоты 200-500 мг;
- при наличии спленомегалии, гиперспленизма – спленэктомия

Лечение гетерозиготной формы :

- фолиевая кислота по 0,005 2 раза в день;
- противопоказаны препараты железа.

Лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии

1. Переливание отмытых или свежзамороженных эритроцитов со сроком хранения не менее 7 дней при тяжелой степени анемии; при наличии антиэритроцитарных или антилейкоцитарных антител – переливание эритроцитарной массы, подобранной по непрямой пробе Кумбса.
2. Анаболические гормоны : неробол по 0,005*4 раза в день не менее 2-3 месяцев под контролем показателей холестаза.
3. Антиоксиданты : витамин Е – эревит в/мышечно 3-4 мл/сут (0,15-0,2 г токоферола ацетата); в капсулах по 0,2 мл 5-% раствора витамина Е по 2 капсулы в день после еды; курс 1-3 месяца.
4. При выраженном дефиците железа – препараты железа в небольших дозах (ферроплекс по 1 драже 3 раза в день) под контролем показателей билирубина.
5. Лечение тромбозов : гепарин по 2,5 тыс 2 раза в день под кожу живота.