

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

АНЕМИЯ –

состояние, характеризующееся снижением содержания гемоглобина в единице объема крови, вследствие снижения интенсивности гемоглобинообразования, усиленной деструкции эритроцитов или сочетания обоих факторов

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ

I. СВЯЗАННЫЕ С НЕДОСТАТКОМ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

- ▶ преимущественно железодефицитная
- ▶ преимущественно белководефицитная
- ▶ преимущественно витаминдефицитная

П. ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ

- ▶ острые
- ▶ хронические

III. ГИПО- И АПЛАСТИЧЕСКИЕ

- ▶ наследственные
- ▶ приобретенные

IV. ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ

- ▶ связанные с внутренними аномалиями эритроцитов (мембранопатии, ферментопатии, гемоглинопатии)
- ▶ связанные с внешними воздействиями [аутоиммунные; повреждения (турбулентность крови при стенозе устья аорты, искусственных клапанах); инфекционные и паразитарные (малярия); отравления (тяжелыми металлами, змеиным ядом); дефицит витамина E]

V. ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ – ГЕТЕРОГЕННАЯ ГРУППА АНЕМИЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩАЯСЯ УСИЛЕННЫМ ГЕМОЛИЗОМ ЭРИТРОЦИТОВ В РЕЗУЛЬТАТЕ УКОРОЧЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ИХ ЖИЗНИ

- *внутриклеточный гемолиз – аномалии мембран эритроцитов*
- *внутрисосудистый гемолиз – эндо и экзогемолизины*

КРИТЕРИИ ГЕМОЛИЗА

- *гипербилирубинемия*
- *гиперреактивность костного мозга*
- *желтуха*
- *гемоглобинурия*
- *увеличение селезенки*

Классификация гемолитических анемий

- ▶ Выделяют 2 группы гемолитических анемий:
- ▶ наследственные (врожденные);
- ▶ приобретенные.
- ▶ При наследственных гемолитических анемиях эритроциты образуются с каким-то дефектом (неправильная форма, размер эритроцитов, нарушения структуры гемоглобина). Самые известные врожденные гемолитические анемии – микросфероцитарная анемия Минковского – Шоффара, серповидноклеточная анемия.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ

(Лорие)

ВРОЖДЕННЫЕ:

- ❖ *нарушение мембраны эритроцитов*
- ❖ *нарушением активности ферментов эритроцитов*
- ❖ *нарушением структуры/синтеза гемоглобина*

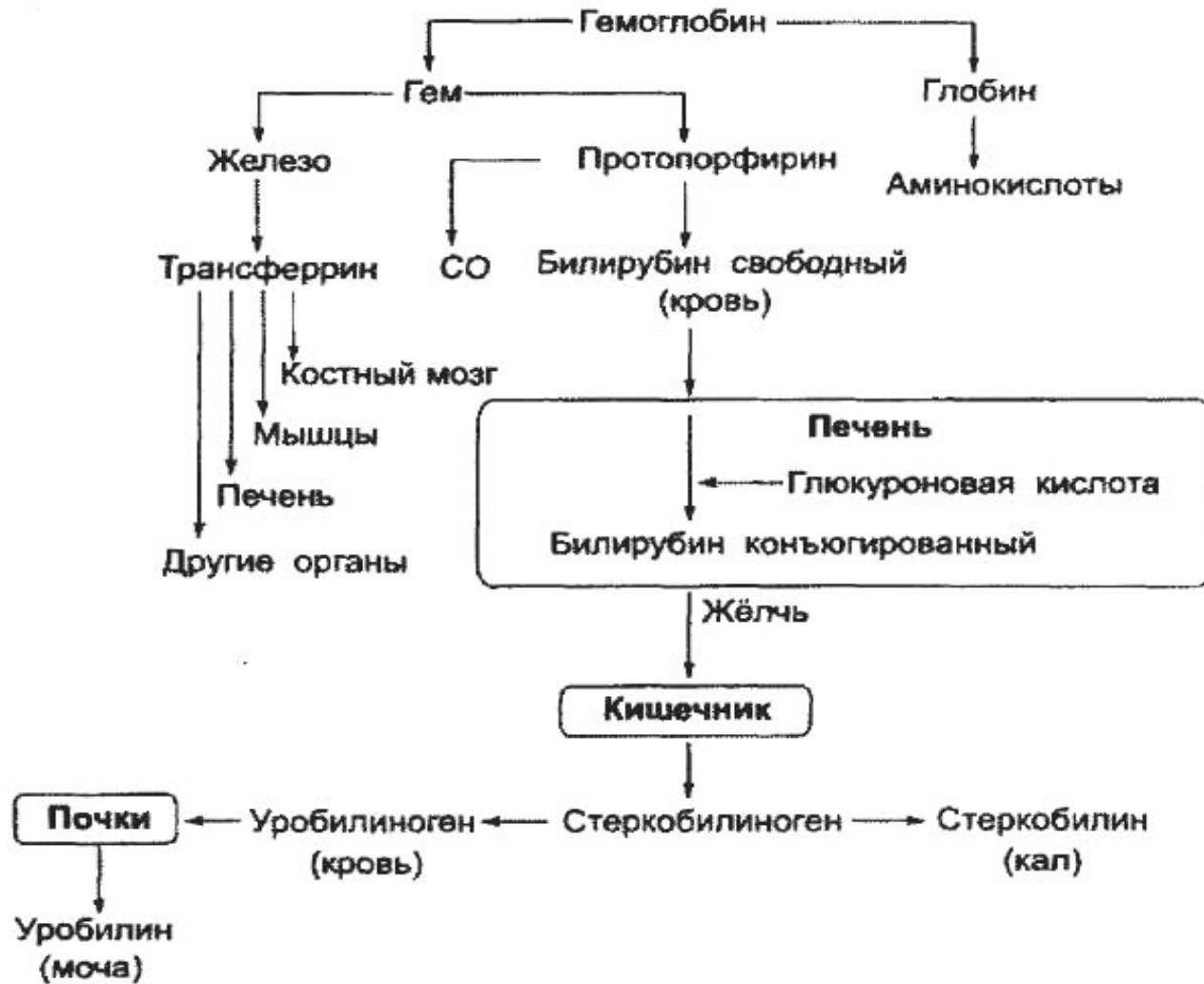
ПРИОБРЕТЕННЫЕ:

- ❖ *гемолитическая болезнь новорожденных*
- ❖ *дефицит витаминов*
- ❖ *паразитарные*
- ❖ *иммунные*

СИМПТОМЫ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ

- ▶ Желтуха. За счет повышенного разрушения эритроцитов в плазме крови возрастает концентрация билирубина (его непрямой фракции), промежуточного продукта разрушения гемоглобина. Желтуха при гемолитических анемиях проявляется лимонным оттенком кожи.
- ▶ Спленомегалия (увеличение размеров селезенки). Так как эритроциты (в основном) разрушаются в селезенке, то нагрузка на этот орган увеличивается, соответственно и размеры селезенки увеличиваются. Может появляться боль, тяжесть в области левого подреберья.
- ▶ Интенсивная окраска мочи и кала – за счет того, что в мочу и кал попадают продукты преобразования гемоглобина.
- ▶ Анемия (малокровие) и сопутствующие ей признаки – общая слабость, головокружение Анемия (малокровие) и сопутствующие ей признаки – общая слабость, головокружение, одышка, бледность кожных покровов, учащенное сердцебиение.

ОБМЕН ГЕМОГЛОБИНА



КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ

(Лорие)

ВРОЖДЕННЫЕ:

- ◆ *нарушение мембраны эритроцитов*
- ◆ *нарушением активности ферментов эритроцитов*
- ◆ *нарушением структуры/синтеза гемоглобина*

ПРИБРЕТЕННЫЕ:

- ◆ *гемолитическая болезнь новорожденных*
- ◆ *дефицит витаминов*
- ◆ *паразитарные*
- ◆ *иммунные*

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ МИКРОСФЕРОЦИТОЗ
(БОЛЕЗНЬ МИНЬКОВСКОГО-ШОФФАРА) –
НАСЛЕДСТВЕННЫЙ (АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ) ДЕФЕКТ
БЕЛКА МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЙСЯ
НАРУШЕНИЕМ ИХ ПРОНИЦАЕМОСТИ: СНИЖЕНИЕ
ОСМОТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ, ГЕМОЛИЗ ЭРИТРОЦИТОВ И
ПРОЯВЛЯЮЩИЙСЯ СИНДРОМОМ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ,
ЖЕЛТУХОЙ, СПЛЕНОМЕГАЛИЕЙ

Заболеваемость в Европе - 1:5000

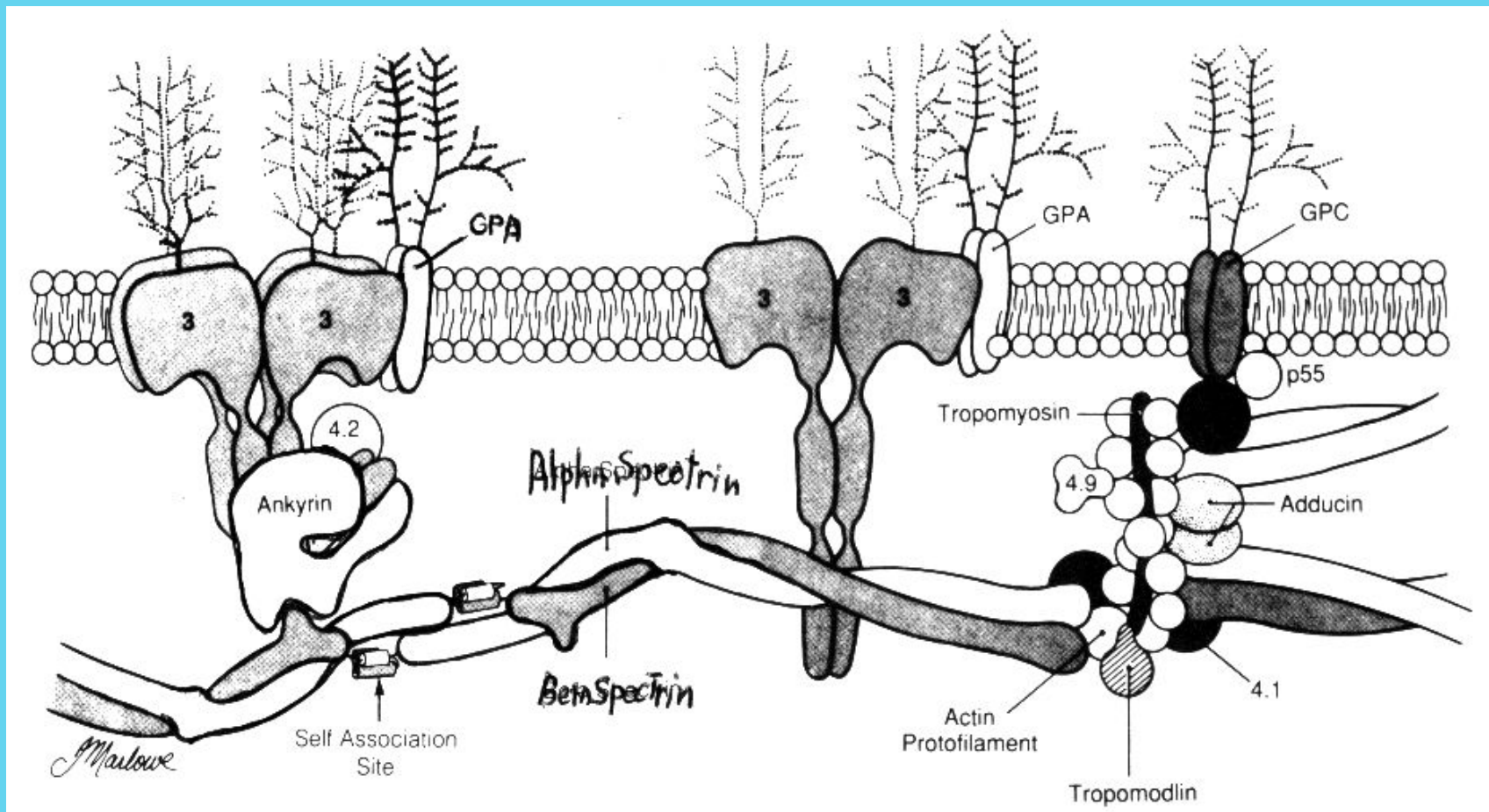
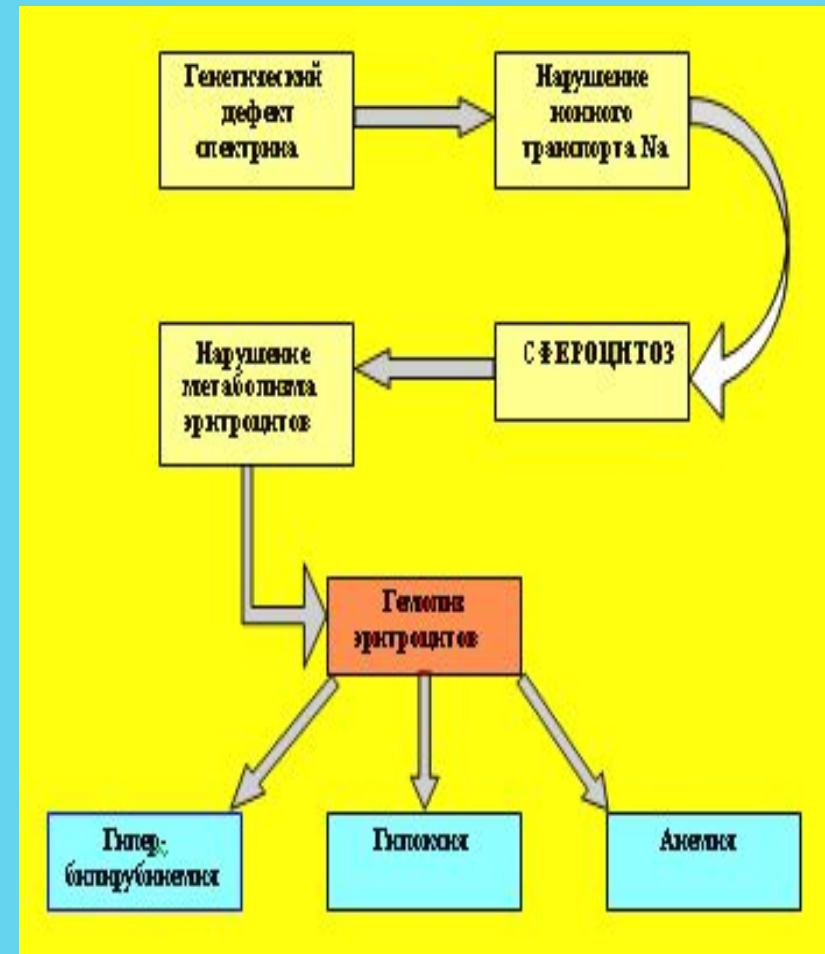


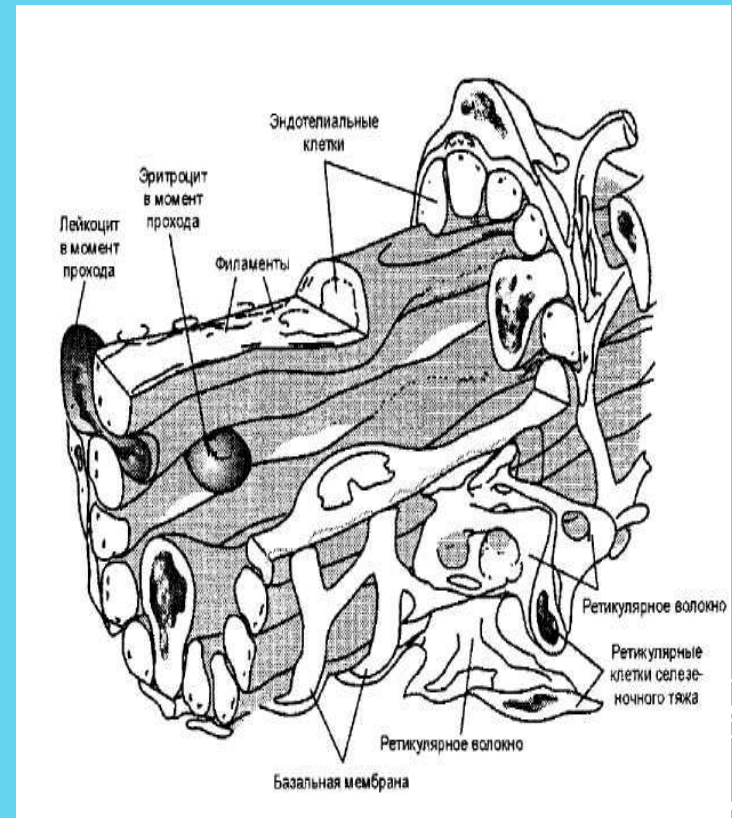
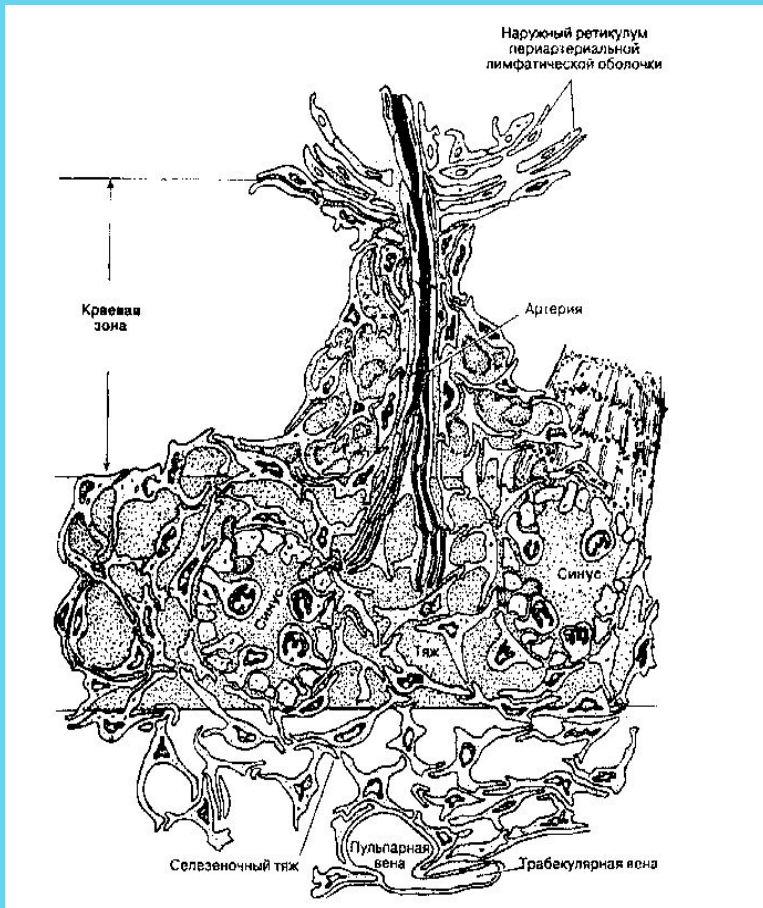
Схема мембраны эритроцитов:

двуслойная оболочка из фосфо- и гликолипидов и холестерина, пронизанная белковыми каналами и рецепторами

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ МИКРОСФЕРОЦИТОЗА

- ✓ потеря мембраной липидов
- ✓ уменьшение соотношения площади поверхности клетки к ее объему
- ✓ изменение формы эритроцитов (сфероцитоз)
- ✓ ускоренное поступление натрия и его выхода из клетки
- ✓ быстрая утилизация АТФ с усилением процессов гликолиза
- ✓ разрушение незрелых эритроцитов
- ✓ секвестрация эритроцитов в селезенке





Кровообращение селезенки

Синус красной пульпы
селезенки ¹²

КЛИНИКА СФЕРОЦИТОЗА

- анемия
- спленомегалия
- перемежающаяся желтушность
- кризы гемолитические , апластические
- презентация в любом возрасте, включая новорожденных
- в старшем возрасте гемолиз умеренный
- 25% - легкое течение без анемии, с нерезкой желтушностью и спленомегалией; возможны тяжелые кризы

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ СФЕРОЦИТОЗА

- Волнообразное течение
- Гемолитический криз:
 - вирусная провокация
 - гипертермия
 - тахикардия
 - вялость
 - одышка
 - желтуха
 - боли в животе
- Апластический криз:
 - на фоне вирусной инфекции
 - прогрессирующая анемия
 - лейкопения
 - тромбоцитопения

Осложнения:

- апластические кризы - редко
- желчнокаменная болезнь до 50%
- подагра, язвы на голенях

ДИАГНОСТИКА СФЕРОЦИТОЗА

- ❑ генеалогический анамнез
- ❑ нормохромная анемия ($MCHC > 36$ г/дл)
- ❑ ретикулоцитоз (более 5%)
- ❑ непрямой билирубин
- ❑ сфероцитоз
- ❑ уменьшение диаметра эритроцитов
- ❑ гиперцеллюлярная миелограмма
- ❑ изменение осмотической стойкости эритроцитов



ЛЕЧЕНИЕ СФЕРОЦИТОЗА

ЗАДАЧИ ПРИ КРИЗЕ

борьба с анемией, отеком мозга, ацидозом, гипербилирубинемией, гемодинамическими нарушениями

- *строгий постельный режим*
 - *жидкость – по диурезу*
 - *диуретики (манитол, фуросемид)*
 - *p-ры глюкозы, гидрокарбоната натрия*
 - *гемотрансфузия - по жизненным показаниям*

РАДИКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ - СПЛЕНЭКТОМИЯ

- ▶ **оптимальный срок:** 5 – 6 лет
- ▶ **предварительно:** вакцинация пневмококковой поливакциной
- ▶ **показания:** тяжелое течение, повторные кризы, гиперспленизм, ЖКБ
- ▶ **опасности:** постспленэктомические инфекции, тромбозы портальных и мезентериальных вен
- ▶ **после спленэктомии:** в течение года пенициллин р.о.
до 7-и лет 125мг 2р/д старше -250 мг 2 р/д 2-5 лет (пожизненно)
- ▶ **альтернатива** - эндоваскулярная окклюзия сосудов селезенки

АНЕМИЯ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ Г-6-ФД
(глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) –
НАСЛЕДСТВЕННЫЙ (неполный доминантный сцепленный с X-
хр.) **ДЕФИЦИТ Г-6-ФД ЭРИТРОЦИТОВ, ПРОТЕКАЮЩИЙ**
С ОСТРЫМ ВНУТРИСОСУДИСТЫМ ГЕМОЛИЗОМ НА ФОНЕ
СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ

Дефицит Г-6-ФД

- нарушение гликолиз в эритроците
- снижение образования АТФ
- снижена защита от окислительного стресса
- укорочение жизни эритроцитов
- болеют мальчики, редко девочки - гомозигы
- ~ 200 млн. человек в мире с патологическим геном
чаще у народов Закавказья, Средиземноморья, Юго-
Восточной и Юго-Западной Азии, Африки

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ДЕФИЦИТА Г-6ФД

- **Острый внутрисосудистый гемолиз на фоне медикаментов, вакцинации, вирусной инфекции**
- **Фавизм, связанный с употреблением некоторых бобовых (*Vicia faba*)**
- **Гемолитическая болезнь новорожденных, не связанная с гемоглобинопатией, групповой или Rh-несовместимостью**
- **Наследственная хроническая гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью Г-6-ФД**
- **Бессимптомная форма**

КЛИНИКА

- ❖ *желтушность*
- ❖ *увеличение печени*
- ❖ *анемия*
- ❖ *ретикулоцитоз*
- ❖ *гипергемоглобинемия*

ЛЕЧЕНИЕ

- отмена провоцирующего медикамента
- антиоксиданты (еревит, вит.Е)
- фенобарбитал
- 1 % бикарбонат натрия
- эуфиллин

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ (иммунные)

- **ИЗОИММУННЫЕ (аллоиммунные)** – проникновение в организм больного антител против антигенов эритроцитов или эритроцитов, при гемолитической болезни новорожденного, трансфузии крови несовместимой по АВО, Rh или др. системам
- **ТРАНСИММУННЫЕ** – связаны с антителами матери, страдающей аутоиммунной анемией, проникающие к ребенку через плаценту
- **ГЕТЕРОИММУННЫЕ /гаптеновые/** - антитела на новый антиген в результате фиксации на поверхности эритроцитов медикамента /пенициллины, сульфаниламиды/
- **АУТОИММУННЫЕ** – антитела против собственного неизмененного антигена

АИГА: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА

- ▶ **Остро:** беспокойство, боли в животе, лихорадка, бледность, желтуха, темная моча, гепатоспленомегалия -variably
- ▶ **ОАК:** анемия, ретикулоцитоз
- ▶ **Биохимия крови:** билирубин: вначале прямой и непрямой, затем непрямой; повышена ЛДГ, может быть - мочевины и креатинина
- ▶ **Проба Кумбса:** положительна, могут быть Кумбс-негативные случаи; выявление АТ /комплемента на поверхности эритроцитов
- ▶ **Определение антител в сыворотке**

ЛЕЧЕНИЕ АИГА

- ▶ **иммунодепрессанты**
- ▶ **цитостатики**
- ▶ **спленэктомия**
- ▶ **гемотрансфузии с индивидуальным подбором**

ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ

(ГЕМОГЛОБИНОЗЫ) –

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АНОМАЛИИ СИНТЕЗА ГЕМОГЛОБИНА, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ ГЕМОЛИЗОМ, НАРУШЕНИЕМ АГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ, МИКРОТРОМБООБРАЗОВАНИЕМ, НЕЭФФЕКТИВНОСТЬЮ КОСТНО-МОЗГОВОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ, ДЕФЕКТОМ УТИЛИЗАЦИИ ЖЕЛЕЗА

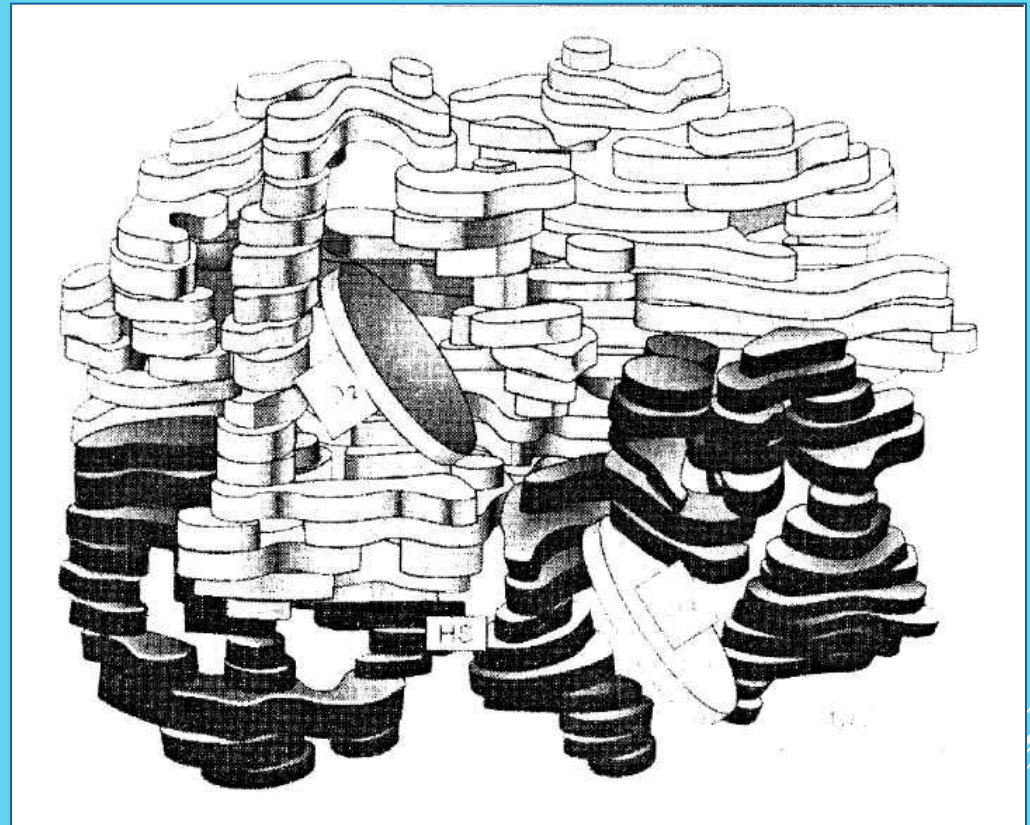
- ▶ Преимущественно в тропических и субтропических регионах мира
- ▶ В популяции до 240 млн.
- ▶ Клинически значимые – 100 млн.
- ▶ Ежегодно рождается и умирает около 200 тыс.

**Количественные
гемоглинопатии:**

α и β талассемии

**Качественные
гемолобинопатии:**

**серповидноклеточная
анемия**



**ТРЕХМЕРНАЯ МОДЕЛЬ МОЛЕКУЛЫ
ГЕМОГЛОБИНА**

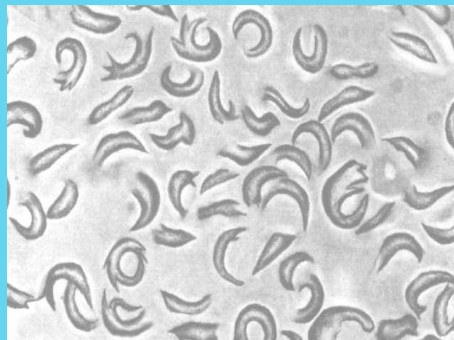
**А- ЦЕПИ - СВЕТЛЫЕ БЛОКИ
В- ЦЕПИ - ТЕМНЫЕ БЛОКИ**

СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ

(ГЕМОГЛОБИНОЗ S, «РЕОЛОГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ» -
АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ АНОМАЛИЯ
ГЕМОГЛОБИНА

(Hb S, Hb C, Hb E и др.), СОПРОВОЖДАЮЩАЯСЯ
СЕРПОВИДНОЙ ФОРМОЙ ЭРИТРОЦИТОВ, АГРЕГАЦИЕЙ,
АДГЕЗИЕЙ, ВАЗООККЛЮЗИВНЫМИ КРИЗАМИ,
ГЕМОЛИЗОМ

Болезнь широко распространена в странах
Средиземноморья, Ближнего и Среднего Востока, Индии,
Америке



**Мутация в кодоне
β-глобулинового гена**

**Нарушение
последовательности
аминокислот**

**Изменение
структуры Hb**

**Серповидность
эритроцитов**

Кристаллизация

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ СКА

**Нарушение
реологии крови**

Окклюзии, тромбозы

Гемолиз

КЛИНИКА СКА

- ▶ Вазоокклюзионные кризы
- ▶ Секвестрационные кризы
- ▶ Апластические кризы
- ▶ Гемолитические кризы
- ▶ Инсульт
- ▶ Мегалобластический криз

- ▶ **анемия: средне - тяжёлая, нормохромная**
- ▶ **тест на серповидность положительный**
- ▶ **ретикулоцитоз**
- ▶ **нейтрофилёз**
- ▶ **тромбоцитоз**
- ▶ **морфология эритроцитов**
 - **серповидные клетки**

**ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ:**

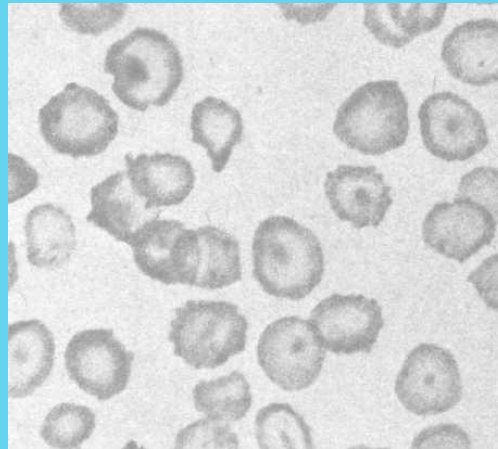
- **высокая полихромазия**
- **нормобласты**
- **мишеневидность**

ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА СКА

- ▶ Симптоматическое
- ▶ Осторожно гемотрасфузии
- ▶ Обменные переливания крови
- ▶ Фармакологическая стимуляция синтеза фетального гемоглобина
- ▶ Трансплантация костного мозга
- ▶ Медико-генетическое консультирование
- ▶ Пренатальная диагностика

ТАЛАССЕМИЯ

(МИШЕНЕВИДНО-КЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ, БОЛЕЗНЬ КУЛИ) - НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ СИНТЕЗА В - ИЛИ А - ЦЕПЕЙ НВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЙСЯ ГЕМОЛИЗОМ, СПЛЕНОМЕГАЛИЕЙ, ЗАДЕРЖКОЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ



Распространенность в Средиземноморье, Юго-Восточной Азии, Африки, островах Тихого океана

Причины анемии при талассемии:

- 1. Дефект эритроцитов в связи с дефицитом нормального Hb – гемолиз**
- 2. Неспособность КМК компенсировать потерю эритроцитов**
- 3. Дефектная утилизация всасываемого Fe, не воспринимаемого достаточно эритроцитами и откладывающегося в клетках РЭС**

МАЛАЯ β -ТАЛАССЕМИЯ

(ГЕТЕРОЗИГОТНОСТЬ)

- ▶ Часто бессимптомно
- ▶ Анемия:
 - микроцитоз
 - гипохромия
 - анизоцитоз, мишеневидность
- ▶ Расширение эритроидного ростка

Большая β -талассемия

(болезнь Кули, гомозиготность)

- После 6 месяцев
- Бледность, умеренная желтушность
- Задержка физического развития
- Гепато-спленомегалия
- Деструкция плоских, переломы трубчатых костей
- Тяжелая анемия (гипохромия, микроцитоз, пойкилоцитоз, ретикулез)
- Повышение непрямого билирубина

- ▶ Трансфузии отмытых эритроцитов
- ▶ Хелаторная терапия – **профилактика перегрузки Fe**: цирроз печени, кардиомиопатии, сахарный диабет, гипотиреоз, гипопаратиреоз, гипогонадизм - **десферал В/В, П/К - 250-500 мг./сут.)**
- ▶ Спленэктомия

ЛЕЧЕНИЕ

Признак	Внутрисосудистый гемолиз	Внутриклеточный гемолиз
Способствующие факторы	Охлаждение, ацидоз, мышечное напряжение, прием медикаментов, переливание крови	Вторичный (функциональный) гиперспленизм или реактивная гиперплазия селезенки как следствие инфекции
Течение болезни	Острое, редко хроническое	Хроническое с обострениями в виде гемолитических кризов
Желтуха (гемолитическая, «надпеченочная»)	Резко выраженная	Выраженная в период обострения
Увеличение селезенки и печени	Острое, незначительное увеличение	Хроническое, постоянное значительное увеличение
Морфологические изменения эритроцитов	Отсутствуют	Как правило (микросфероцитоз, эллиптоцитоз, стоматоцитоз и др.)
Осмотическая резистентность эритроцитов	Нормальная или повышена	При микросфероцитозе снижена
Гемоглобинурия	Как правило	Отсутствует
Гемосидероз почек (гемосидеринурия)	Как правило	Отсутствует
Гемосидероз селезенки, печени, костного мозга	Отсутствует	Постоянный симптом
Спленэктомия	Неэффективна и не показана	Эффективна