

Гемолитические анемии - группа  
заболеваний, основным признаком  
которых является укорочение  
продолжительности жизни  
эритроцитов (  $T_{1/2}$  )

# Продолжительность жизни эритроцитов

T 1/2

T 1/2

T 1/2

60

20-40

5-20

дней

дней

дней

Норма

Умеренный  
гемолиз

Выраженный  
гемолиз

# Врожденные гемолитических анемией

- Нарушения мембраны эритроцитов
- Нарушение активности ферментов эритроцитов
- Гемоглобинопатии
- Порфирии

# Приобретенные гемолитические анемии

- Изоиммунные
- Гетероиммунные
- Аутоиммунные
- Механическое повреждение эритроцитов
- Повреждение эритроцитов паразитами, бактериями
- Укусы змей и пауков
- Гипофосфатемия
- Болезнь Маркиафавы-Микели

# Причины внутрисосудистого гемолиза

- 1) механическая травма эритроцитов
- 2) воздействие экзогенных токсинов
- 3) фиксация на поверхности эритроцита компонента

# Причины внесосудистого гемолиза

Внесосудистый или внутриклеточный гемолиз возникает путем захвата эритроцитов макрофагами селезенки и печени в следствии:

- 1) фиксации иммуноглобулинов на поверхности эритроцитов и образования эритроцитарного секвестра
- 2) ограничения возможности деформирования эритроцитов, что затрудняет их прохождение по фильтрационному руслу селезенки

# Общие признаки гемолиза эритроцитов

- Ретикулоцитоз в периферической крови
- Эритроидная гиперплазия костного мозга
- Увеличение непрямого билирубина сыворотки
- Снижение уровня гаптоглобина сыворотки
- Укорочение жизни эритроцитов (определяется при помощи метки эритроцитов  $\text{Cr}^{51}$ )
- Для внутрисосудистого гемолиза характерны наличие свободного гемоглобина в плазме, гемоглобинурия и гемосидеринурия
- Для внутриклеточного гемолиза характерно увеличение селезенки

# Гемолитические анемии связанные с нарушением мембраны эритроцитов

- Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского - Шоффара)
- Наследственный эллиптоцитоз (овалоцитоз)
- Наследственный стоматоцитоз
- Абetalипопротеинемия (акантоцитоз, шпороклеточная анемия)
- Отсутствие резус - антигенов



# Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского - Шафара)

## Патогенез

Отсутствует один из структурных белков мембраны эритроцита  
(кальцийзависимая аденозинтрифосфатаза, спектрин)



Повышается проницаемость мембраны эритроцитов к ионам натрия



Повышенное накопление воды в эритроците



Нарушается способность эритроцитов деформироваться в узких  
участках кровотока



Разрушение эритроцитов в синусах селезенки

# Клинические проявления болезни Минковского - Шафара

- Гемолитическая анемия с признаками внутриклеточного гемолиза
- Желтуха за счет увеличения непрямого билирубина
- Спленомегалия
- Склонность к образованию камней желчного пузыря с детского возраста
- Деформация скелета за счет нормобластной гиперплазии костного мозга, что приводит к возникновению башенного, квадратного черепа, высокого неба, микрофтальмии, изменению расположения зубов
- Гемолитические кризы на фоне даже незначительных инфекции
- Образование на коже голени язв

# Лабораторные признаки болезни Минковского - Шафара

## Морфологические изменения эритроцитов:

- появляются шарообразные эритроциты уменьшенного диаметра ( микросфероциты ). Они могут составлять основную популяцию эритроцитов или составлять небольшой процент. От их количества зависит тяжесть заболевания.
- Отсутствует центральное просветление в эритроцитах
- Средний объем эритроцита в норме или несколько уменьшен ( меньше 75 fl)

## Определение осмотической резистентности

- Понижение осмотической резистентности эритроцитов до 0.7 - 0.65% NaCl ( норма 0.46 - 0.30% NaCl)
- Спонтанный лизис 30 - 40% эритроцитов после двухсуточной инкубации (норма 0.4 - 4.5 %)

# Наследственный эллиптоцитоз (овалоцитоз)

## Патогенез

Отсутствие в мембране эритроцита белка 4.1, играющего важную роль в стабилизации взаимосвязи спектрина и актина в цитоскелете



Нарушение способности эритроцитов деформироваться при прохождении узких частей кровотока



Внутриклеточный гемолиз

# Клинические проявления овалоцитоза

- Гемолитическая анемия, обычно легкая
- Увеличение овалоцитов до 25 - 75% ( норма до 10% )
- Признаки внутриклеточного гемолиза

# Наследственный стоматоцитоз

## Патогенез

В основе два дефекта мембраны эритроцитов:

1. увеличение проницаемости для ионов натрия и калия
2. увеличение количества липидов в мембране за счет фосфатидилхолина



Нарушение способности эритроцитов деформироваться при прохождении узких участков кровотока



Внутриклеточный гемолиз эритроцитов

# Клинические проявления стоматоцитоза

Бессимптомное течение или легкая гемолитическая анемия.

## Морфология эритроцитов:

Эритроциты в центре имеют неокрашенный участок,  
ограниченный двумя изогнутыми линиями,  
соединенными по бокам, напоминающую форму рта.

# Врожденная абетаалипопротеинемия (акантоцитоз)

## Клинические проявления

- Гемолитическая анемия
- Пигментный ретинит
- Очаговая неврологическая симптоматика
- Резкое снижение холестерина, фосфолипидов, триглицеридов плазмы

## Морфология эритроцитов

За счет уменьшения содержания в мембране жирных кислот и фосфолипидов эритроциты приобретают зубчатый вид, напоминающий лист растения аканта.



# Лечение врожденных гемолитических анемий связанных с патологией мембраны эритроцитов

Спленэктомия - высокоэффективный метод!

Показания:

- тяжелая гемолитическая анемия
- частые гемолитические кризы
- значительная гипербилирубинемия
- отставание ребенка в развитии
- У детей операцию желательно отложить до достижения возраста 4 лет, хотя она может быть произведена в любом возрасте
- При малосимптомном течении лечение не проводят
- При проведении холецистэктомии одновременно проводят удаление селезенки

## Осложнения спленэктомии:

- Гипертромбоцитоз, приводящий к тромбозу легочных и мезентериальных сосудов. Для профилактики тромбозов назначают после операции антикоагулянты и антиагреганты
- Пневмония, для профилактики которой до операции вводят поливалентную пневмококковую вакцину

# Гемолитические анемии связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов

- Нарушение активности ферментов гликолиза. Наиболее часто встречается дефицит активности пируваткиназы
- Нарушение активности ферментов пентозофосфатного цикла. Наиболее важная аномалия - дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (самая частая наследственная аномалия из всех, встречающихся в мире)
- Дефицит ферментов в системе глутатиона
- Аномалии метаболизма нуклеотидов - дефицит активности пириимидин-5-нуклеотидазы

# Механизмы гемолиза при дефиците ферментов гликолиза

Дефицит ферментов гликолиза



Нарушение выработки АТФ



Изменения ионного состава эритроцитов



Внутриклеточный гемолиз

# Клинические проявления при дефекте ферментов гликолиза

- Врожденная несфероцитарная гемолитическая анемия разной степени тяжести
- Признаки внутриклеточного гемолиза

## Диагностика:

основывается на исследовании активности пируваткиназы в

микромольх превращения фосфопиридиннуклеотидов в

минуту на  $10^{10}$  эритроцитов

( норма 1.5-2.4  $\mu\text{M}/\text{мин}/10^{10}$  эр.)

# Механизмы гемолиза при дефиците ферментов пентозофосфатного цикла и системы глутатиона

Дефицит ферментов пентозофосфатного цикла и системы глутатиона



Воздействие окислителя



Окисление гемоглобина и мембраны эритроцита с образованием телец Гейнца



Острый внутрисосудистый гемолиз

# Клинические проявления при дефекте ферментов пентозофосфатного цикла и системы глутатиона

Клиническая симптоматика появляется только под влиянием внешних факторов в виде острого внутрисосудистого гемолиза

## Диагностика

основывается на определении активности Г-6-ФДГ

( норма  $1.8-3.1 \mu\text{M}/\text{мин}/10^{10}$  эр.)

и редуктазы глутатиона

( норма  $1.9-4.0 \mu\text{M}/\text{мин}/10^{10}$  эр.)

# Лекарственные препараты, провоцирующие гемолиз у лиц с Г- 6-ФДГ

- **Противомалярийные препараты**  
хинин, акрихин, примахин, памахин, хлорохин, дапсон
- **Сульфаниламиды**  
сульфапиридазин, сульфален, салазопиридазин, салазосульфапиридин
- **Нитрофураны**  
фурадонин, фуразолин
- **Анальгетики**  
фенацетин, аспирин, амидопирин, антипирин
- **Диуретики**  
диакарб, фонурит, тиазиды
- **Противотуберкулезные средства**  
изониазид, ПАСК
- **Другие средства**  
Левомецетин, хинидин, новарсенол, пробеницид, витамин К  
( водорастворимая форма )
- **Конские бобы (фавизм)**



# Травматическое повреждение эритроцитов в кровеносном русле

- Прохождение эритроцитов через мелкие сосуды, расположенные над выступающими костными поверхностями, на которые оказывается давление извне
- Прохождение эритроцитов через градиент давления крови, образующийся при дефектах клапанов сердца; клапанных и сосудистых протезах
- Отложение в микроциркуляторном русле фибрина, оказывающего механическое давление на проходящие эритроциты, подвергающиеся при этом фрагментации

# Этиология внутрисосудистого травматического повреждения эритроцитов

- Механическое давление: маршевая гемоглобинурия
- Пороки сердца: протезы аортального и митрального клапанов, кальцинированный стеноз аорты, заплаты на дефекте овального окна
- Злокачественная гипертензия
- Болезни сосудов: гигантская гемангиома, печеночная гемангиома, первичная легочная гипертензия
- Отложение фибрина в микроциркуляторном русле: ДВС, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром

# Изоиммунные гемолитические анемии

Антитела или эритроциты, содержащие антигены, против которых имеются у больного антитела, попадают в организм

больного извне:

- Анемия новорожденных (несовместимость по Rh или ABO между матерью и плодом)
- Посттрансфузионная анемия (несовместимость по Rh, ABO)

# Лечение резус-конфликта

- Перед началом лечения определяют уровень Rh-антител у матери
- При их наличии на протяжении всей беременности проводят плазмаферез и особенно перед родами
- При гемолитической болезни новорожденных также показан плазмаферез либо обменное переливание донорской крови
- В конце первой беременности введение женщине Rh-антител

# Лечение при переливании несовместимой донорской крови или её компонентов

- Немедленный плазмаферез с удалением 1 л плазмы и

замещением одногруппной свежзамороженной плазмой

- Введение гепарина или низкомолекулярных гепаринов

# Гетероиммунные гемолитические анемии

Обусловлены появлением на поверхности эритроцитов

нового антигена ( гаптена ):

- Лекарственные
- Бактериальная или вирусная инфекция

# Аутоиммунные гемолитические анемии

Антитела вырабатываются против собственного неизмененного антигена эритроцитов:.

- С холодowymi антителами: холодовая гемагглютининовая болезнь и пароксизмальная холодовая гемоглобинурия
- С тепловыми антителами: полными или неполными
- Обусловленные сенсбилизацией к комплементу

# Поражение клеток при АИГА

- Аутоиммунная гемолитическая анемия с антителами к эритроцитам периферической крови
- Аутоиммунная гемолитическая анемия с антителами к эритрокариоцитам костного мозга  
( парциальная красноклеточная аплазия )
- Аутоиммунная гемолитическая анемия с антителами к клетке-предшественнице миелопоэза ( аутоиммунная панцитопения )



# Виды АИГА

Симптоматические -  
возникают на фоне  
имеющегося заболевания:

- Гемобластозы
- Системные заболевания соединительной ткани
- Неспецифический язвенный колит
- Хронический гепатит
- Рак

Идиопатические -  
каких либо других  
заболеваний выявить не  
удается

# АИГА с холодowymi антителами

## Холодовая гемагглютининовая болезнь

### Патогенез

Появляются антитела класса Ig M направленные против эритроцитарного антигена I



Антитела вызывают комплемент обусловленный лизис эритроцитов, либо агглютинацию эритроцитов в капиллярах наиболее подверженных действию холода

*Возникает спонтанно либо на фоне лимфопролиферативных процессов или*

*как осложнение респираторных инфекций*

# Клиническая картина холодовой гемагглютининовой болезни

- Возраст больных 70-80 лет
- После воздействия холода синеют пальцы рук и ног, кончики ушей, носа, иногда боли в конечностях, синдром Рейно, крапивница. В тяжелых случаях развивается гангрена
- Аутоагглютинация эритроцитов сразу во время взятия крови при комнатной температуре, что делает невозможным определение группы крови и подсчитать количество эритроцитов. Агглютинация обратима и исчезает при подогревании
- Течение заболевания хроническое без ремиссий, идиопатические формы по прошествии нескольких лет завершаются развитием лимфопролиферативных. болезней

# АИГА с холодowymi антителами

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия

## Патогенез

Появляются антитела - двухфазные гемолизины Доната - Ландштейнера, относящихся к классу Ig G направленные против антигенов комплекса Р



Антитела фиксируются на эритроцитах при охлаждении а в тепле вызывают комплемент обусловленный лизис эритроцитов

*Возникает спонтанно или на фоне сифилиса, острых вирусных инфекций( корь или вирусный паротит )*

# Клиническая картина пароксизмальной холодовой гемоглобинурии

Через несколько часов после переохлаждения

возникает криз:

- Озноб, лихорадка
- Боли в животе, тошнота, рвота
- Выделяется моча черного цвета
- Синдром Рейно
- Желтуха за счет непрямого билирубина

Несмотря на тяжесть приступов течение заболевания хроническое,

продолжается в течении многих лет.

# Лечение и диагностика

## АИГА с холодowymi антителами

- Кожные проявления купируются при обогреве больного
- Лечение идиопатических форм не разработано
- Симптоматические формы купируются на фоне ремиссии основного заболевания
- Переливания крови могут усугубить гемолиз!
- Кортикостероиды неэффективны
- Спленэктомия неэффективна
- При кризах плазмаферез

Диагноз:

- Признаки внутрисосудистого гемолиза
- Обнаружение антител

# АИГА с тепловыми антителами

АИГА с неполными антителами

## Патогенез

появляются антитела классов:

Ig G в 95%,

Ig A или Ig M в 4%,

Антителами разных классов Ig в 1%



Захват эритроцитов нагруженных Ig макрофагами селезенки  
и их внутриклеточный гемолиз

# АИГА с тепловыми антителами

АИГА с полными антителами

Патогенез

Появляются антитела класса IgG



Внутрисосудистый гемолиз с участием комплемента



# Клиническая картина АИГА с тепловыми антителами

- Является самой частой формой АИГА
- Чаще болеют женщины
- Течение острое или хроническое
- При остром начале развивается гемолитический криз (за считанные часы уровень гемоглобина снижается до 20 г/л)
- Лихорадка, желтуха
- Часто после перенесенной инфекции
- Гемолиз реализуется в селезенке

# Лечение АИГА с тепловыми антителами

- При слабо выраженном гемолизе терапия не проводится
- При выраженном гемолизе назначают кортикостероиды (преднизолон 1 - 2 мг/кг в сутки до нормализации уровня гемоглобина). В последующем постепенная отмена
- При резистентности к стероидам используют цитостатики (циклофосфан 200 - 400 мг/сутки, средняя курсовая доза 6 г)
- Плазмаферез 5 сеансов 2 раза в год
- При тяжелой анемии переливание крови подобранной с помощью непрямой реакции Кумбса
- При неэффективности кортикостероидов, цитостатиков, невозможности снизить дозы кортикостероидов, частых рецидивах прибегают к спленэктомии
- При высоком риске спленэктомии используют облучение селезенки

# Серологическая диагностика АИГА

## Прямая проба Кумбса ( антиглобулиновый тест )

Проба основана на способности антител, полученных при иммунизации животных сывороточными белками человека агглютинировать эритроциты в случае если эти белки фиксированы на поверхности эритроцитов.

Наиболее важными белками являются иммуноглобулины класса G и третий компонент комплемента.

Способность анти-Ig G и анти C3 антисывороток агглютинировать эритроциты больного называют прямой пробой Кумбса

Проба положительная при фиксации на эритроците не менее 500 молекул Ig G

Отрицательная проба Кумбса не исключает наличия АИГА!

# Варианты антительных реакций

- Положительные анти-IgG и отрицательные к C3 компоненту комплемента (идиопатическая АИГА, лекарственная)
- Положительные обе реакции (часто при СКВ, при идиопатической АИГА, не наблюдается при лекарственной)
- Положительные C3 компоненту комплемента и отрицательные к анти-IgG (идиопатическая АИГА, иногда при лекарственной)

# Серологическая диагностика АИГА

## Непрямая проба Кумбса

Эритроциты донора инкубируют с сывороткой больного, отмывают их, а затем при помощи пробы Кумбса определяют, имеются ли на поверхности донорских эритроцитов неполные тепловые антитела.

Проба не имеет значения в диагностике АИГА!

Используют для определения совместимости крови донора и реципиента

# Иммуноферментный метод диагностики АИГА

Швейцарская фирма “ ДИАМЕД” выпускает наборы для иммуноферментного анализа “Elisa”, которые представляют собой моноклональные антитела к различным иммуноглобулинам, меченных флюорисцентной меткой.

“Elisa” позволяет выявить на эритроците

100 молекул - IgG

20 молекул - IgA

5 молекул - IgM

# Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели)

## Патогенез

Соматическая мутация на уровне полипотентной  
стволовой клетки миелопоэза



Дефицит в мембране регуляторного белка,  
который обеспечивает быстрое  
превращение комплемента в неактивную форму



Появление клона эритроцитов, тромбоцитов, гранулоцитов с  
повышенной чувствительностью к действию комплемента

# Клиническая картина болезни Маркиафавы-Микели

- Рефрактерная нормохромная анемия
- Панцитопения ( нередко протекает под маской гипоплазии костного мозга )
- Кризы:
  - Приступы болей в спине и животе связанные с тромбозом мелких вен
  - Повышение температуры тела
  - Выделение мочи черного цвета
  - Резкое падение содержания гемоглобина
- Тромбозы вен ( периферических, мезентериальных, печеночных, воротных, мозговых ), которые часто являются причиной смерти больных



# Лабораторная диагностика болезни Маркиафавы-Микели

- Панцитопения
- Признаки внутрисосудистого гемолиза
- Снижение активности щелочной фосфатазы лейкоцитов
- Снижение активности ацетилхолинэстеразы эритроцитов

## Кислотная проба (проба Хема).

Основана на понижении стойкости эритроцитов больных с ПНГ к понижению рН в присутствии комплемента свежей сыворотки.

В норме гемолизируется не более 5% эритроцитов.

При ПНГ гемолиз может достигать 50-80% эритроцитов.

## Сахарозная проба. (проба Гартмана)

Основана на разрушении эритроцитов при ПНГ в растворах с низкой ионной силой в присутствии комплемента.

В норме гемолизируется не более 2-3 % эритроцитов.

При ПНГ гемолиз может достигать 50-80% эритроцитов.

# Лечение болезни Маркиафавы-Микели

- Переливание отмытых эритроцитов
- Кортикостероиды в дозе 20-40 мг/сут эффективны более чем у 50% больных
- Антикоагулянты кумаринового ряда
- Применение гепарина может вызвать усиление гемолиза, но при развитии ДВС синдрома его применение необходимо!
- Анаболические гормоны, особенно при гипоплазии костного мозга
- Спленэктомия не показана в связи с высоким риском послеоперационных осложнений и низким терапевтическим эффектом

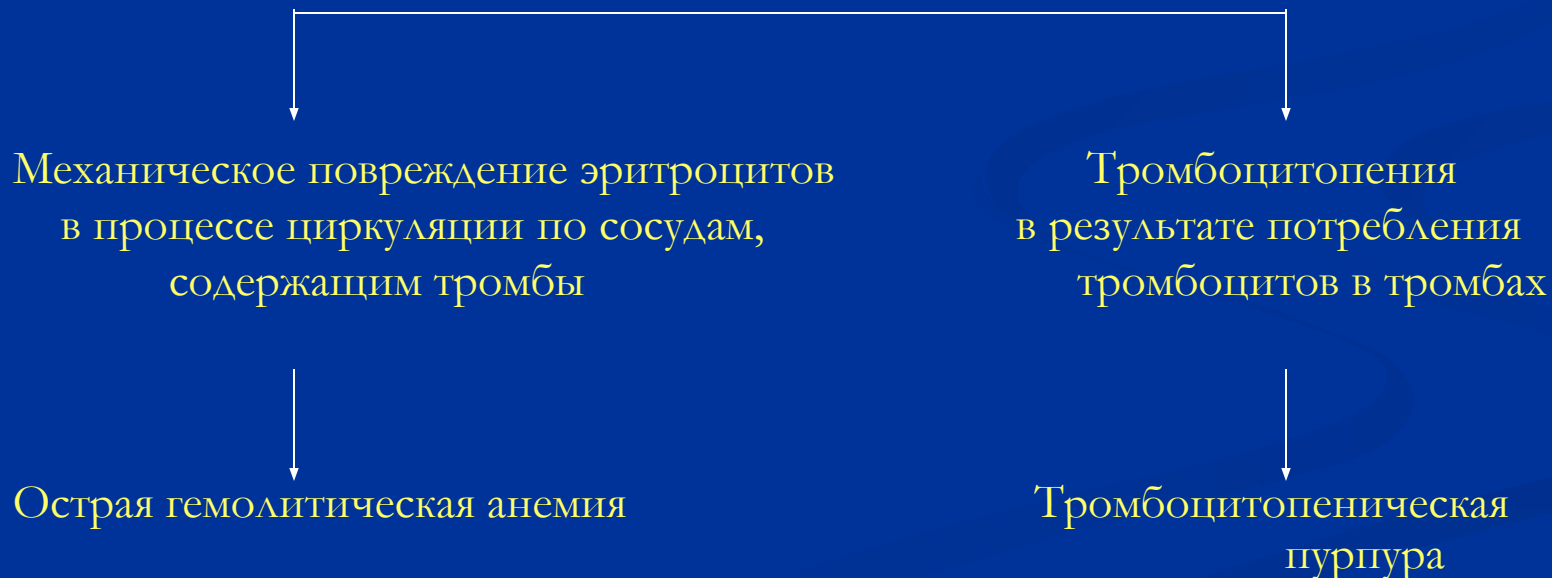
# Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

## Этиология:

Аутоиммунное заболевание, часто сочетается с ДБСТ.  
У 20% больных обнаруживают антинуклеарные антитела.

## Патогенез:

Артериолы заполняются гиалиновым веществом, состоящим из фибрина и тромбоцитов, в эндотелии откладывается иммуноглобулин и комплемент, образуются микроаневризмы артериол



# Клинические проявления тромботической тромбоцитопенической пурпуры

- Тяжелая гемолитическая анемия, тромбоцитопения
- Петехиальная сыпь
- Фебрильная лихорадка, желтуха,
- Изменения психического статуса: спутанность сознания, делирий
- Очаговая неврологическая симптоматика: судороги, гемипарезы, афазия, аномалия полей зрения, кома
- Нефропатия: протеинурия, азотемия, олигурия
- Интенсивные маточные и желудочно-кишечные кровотечения
- Поражение сосудов миокарда, что может привести к внезапной смерти
- Нормальные показатели коагуляционных тестов ( тромбинового и частичного тромбопластинового времени, фибриногена и продуктов разрушения фибрина ) исключают ДВС.

# Лечение тромботической тромбоцитопенической пурпуры

- Кортикостероиды (преднизолон 100 - 1000 мг/сут)
- Обменные трансфузии плазмы
- Плазмаферез
- Гепарин
- Деагреганты
- При рефрактерности к стероидам применяют цитостатики (винкристин )
- Спленэктомия при неэффективности вышеперечисленных средств

# Гемолитико-уремический синдром

## Патогенез

Просвет артериол заполняется фибрином и тромбоцитами, в эндотелии артериол откладывается иммуноглобулин и комплемент



Повреждаются эритроциты при прохождении через сосуды заполненные тромбами



Гемолитическая анемия, тромбоцитопения вследствие потребления тромбоцитов в тромбах

# Гемолитико-уремический синдром

## Клинические проявления

- Чаще определяется у детей раннего возраста
- Продрома как при вирусоподобной инфекции
- Острая гемолитическая анемия
- Тромбоцитопеническая пурпура
- Острая почечная недостаточность, олигурия, анурия
- Гемоглобинурия

## Лечение

- Гемодиализ
- Обменные трансфузии плазмы
- Эффективность кортикостероидов, гепарина низкая