

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Определение

- Гемолитические анемии – обширная группа заболеваний, значительно различающихся по этиологии, патогенезу, клинической картине и лечению. Основной патологический процесс, объединяющий эти заболевания в одну группу - **повышенный гемолиз**. Он может происходить внутриклеточно (в макрофагах селезёнки, как обычный физиологический процесс) и непосредственно в сосудах (внутрисосудистый или внеклеточный гемолиз).



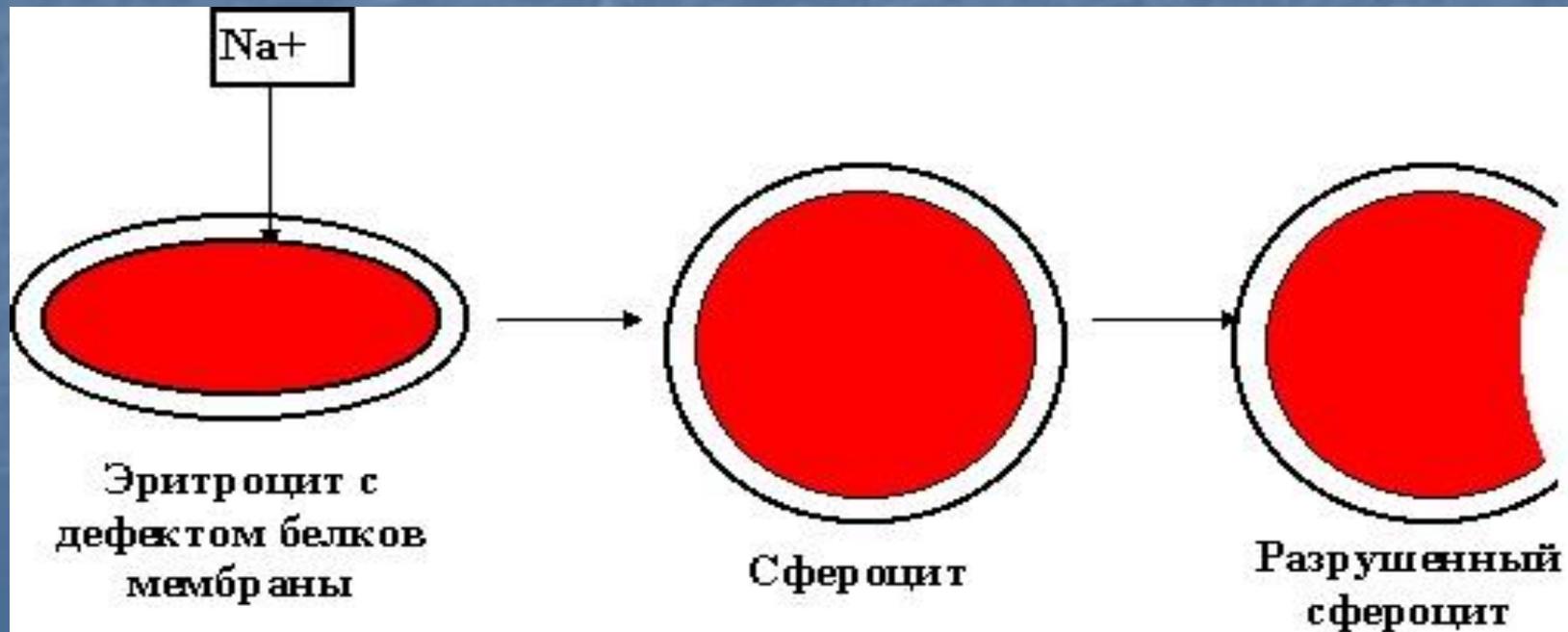
Классификация



Наследственный сфероцитоз (болезнь Минковского – Шоффара)

-это наиболее клинически значимая форма наследственных гемолитических анемий из группы мембранопатий – аутосомно – доминантное заболевание, при котором аномальные эритроциты разрушаются в неизменённой селезёнке.

■ **Патогенез: дефицит белка спектрина**



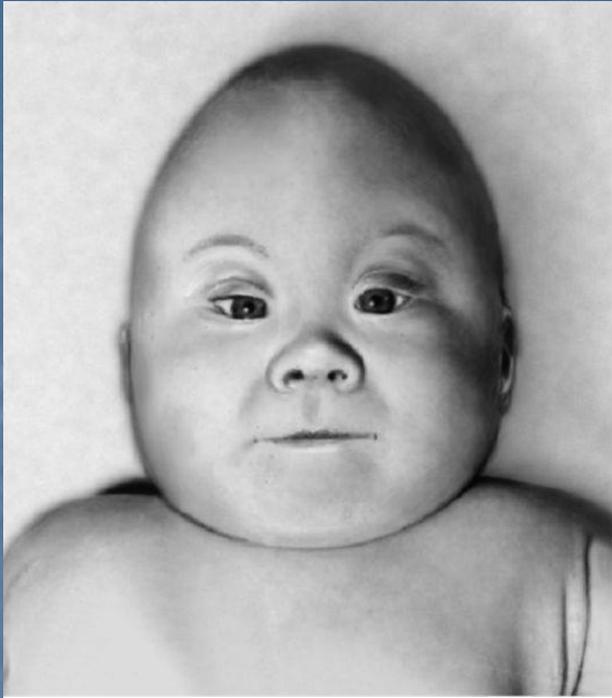
Наследственный сфероцитоз (болезнь Минковского – Шоффара) Клинические проявления

- Заболевание часто манифестирует в раннем детском возрасте, но чаще его диагностируют у взрослых.
- Основными клиническими проявлениями являются:

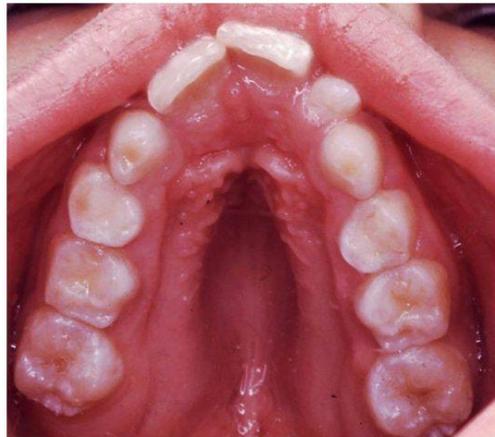
- 1) Анемия
- 2) Спленомегалия
- 3) Желтуха

Повышена литогенность желчи — высок риск образования билирубиновых камней.

У больных детей имеются многочисленные стигмы дисэмбриогенеза (башенный череп, готическое нёбо, изменение расположения зубов, микрофтальмия, измененные мизинцы).



высокое готическое небо



Наследственный сфероцитоз (болезнь Минковского – Шоффара)

Критерии диагноза, лечение.

- 1) Наличие симптомов внутриклеточного гемолиза эритроцитов и акселерированного эритропоэза.
- 2) Кризовое течение, спленомегалия, наличие камней в желчном пузыре.
- 3) Наличие специфической аномалии морфологии эритроцитов – сфероцитов.
- 4) Снижение ОРЭ (осмотическая резистентность эритроцитов) после инкубации цельной крови в стерильных условиях в течение суток при 37 градусах в случаях, когда сфероцитов больше 1 – 2 % от общей популяции эритроцитов.

Лечение.

- Спленэктомия.

Анемия, обусловленная дефицитом фермента глюкозо – 6 – фосфатдегидрогеназы в мембране эритроцитов.

- это наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия, наиболее частая из группы ферментопатий, с развитием дефекта гексозомонофосфатного шунта вследствие дефицита Г – 6 - ФДГ. Заболевание генетически обусловлено и сцеплено с X – хромосомой.

В норме эритроциты, подвергаясь воздействию ЛС или токсических веществ, в несколько раз активируют метаболизм глк через гексозомонофосфатный шунт. В процессе этого регенирируется восстановленный глутатион, защищающий сульфгидрильные группы гемоглобина и мембрану эритроцитов от окисления. При дефекте этого шунта не может поддерживаться необходимый уровень восстановленного глутатиона в эритроцитах, в результате чего сульфгидрильные группы гемоглобина окисляются, а глобин переходит в нерастворимую форму, образуя внутриэритроцитарные тельца Гейнца.



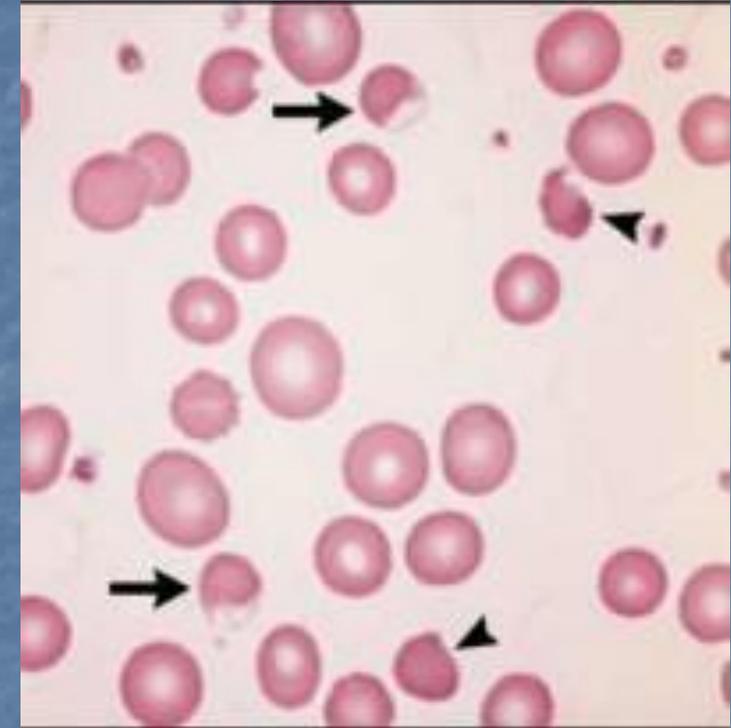
Анемия, обусловленная дефицитом фермента Г – 6 – ФДГ в мембране эритроцитов.

Клинические проявления. Критерии диагноза.

- Анемический
- Гемолитический синдром
- Тромботический синдром
- Синдром гемолитических кризов
- Синдром аномалий (нарушений) развития.

Критерии диагноза:

- 1) Наличие симптомов внутрисосудистого гемолиза эритроцитов и акселерированного эритропоэза.
- 2) Положительный тест на образование телец Гейнца в эритроцитах, выявляемых при специальной суправитальной окраске кристаллическим фиолетовым. Обычно через сутки тельца Гейнца выявить уже не удаётся, поскольку они удаляются при прохождении эритроцитов через селезёнку.
- 3) Наличие «надкусанных» эритроцитов в мазке периферической крови. При высвобождении телец Гейнца из эритроцитов часть поверхности клеток утрачивается, и они принимают форму «надкусанных». В периферической крови можно обнаружить небольшое количество сфероцитов.



Анемия, обусловленная дефицитом фермента Г – 6 – ФДГ в мембране эритроцитов.

Лечение.

- Гемолиз обычно купируется спонтанно. Следует отменить препарат, спровоцировавший гемолиз.
- При кризе назначают гидратационную терапию щелочными растворами, раствором глюкозы.
- В случаях развития острой почечной недостаточности показан гемодиализ.
- При угрозе анемической комы осуществляют переливание ЭМ, отмытых эритроцитов.

Талассемии. Определение.

- Это группа аутосомно – рецессивных заболеваний крови, характеризующихся снижением синтеза одного из двух полипептидных цепей глобина (альфа или бета), которые образуют молекулу взрослого гемоглобина. Это приводит к уменьшению наполнения эритроцитов гемоглобином и анемии.



Талассемии. История открытия.

- В 1925 году Томас Кули и Перл Ли впервые описали заболевание с анемией, спленомегалией, и изменениями костей у ребёнка итальянского происхождения. В последующем случаи болезни стали регистрировать у детей Средиземноморского региона и использовать термин «талассемия» (thalassa по – гречески означает «море»). Спустя 20 лет те же исследователи наблюдали более тяжёлую гомозиготную форму заболевания, широко распространённую в тропических странах, по сравнению со средиземноморской гетерозиготной.
- Талассемии подразделяются на Альфа и Бета. В зависимости от того, синтез какого типа цепи нарушается.

Молекулярные основы талассемий.

- Синтез α – цепей гемоглобина кодируется диплоидным набором генов $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ (4 гена, по два от обоих родителей).
- Клиническая картина α – талассемии определяется числом подвергшихся делеции или мутации генов.
- Бессимптомное носительство – отсутствие клинических симптомов и изменений в гемограмме – имеет место при делеции одного из 4 – х генов ($-\alpha/\alpha\alpha$).
- Малая талассемия – легкая анемия без признаков гемолиза или её отсутствие, снижение MCV, MCH (ср. объём эритроцита, ср. содержание гемоглобина в эритроците) – возникает в результате делеции двух генов или неделетирующей мутации второго гена ($--/\alpha\alpha$, $-\alpha/-\alpha$, $-\alpha/\alpha$).
- Гемоглобинопатия H (промежуточная талассемия) – хроническая гемолитическая анемия – возникает при делеции трёх генов ($--/-\alpha$).
- Внутриутробная водянка – смерть во внутриутробном периоде или сразу после рождения – обусловлена делецией всех четырёх генов ($--/--$).

Молекулярные основы талассемий.

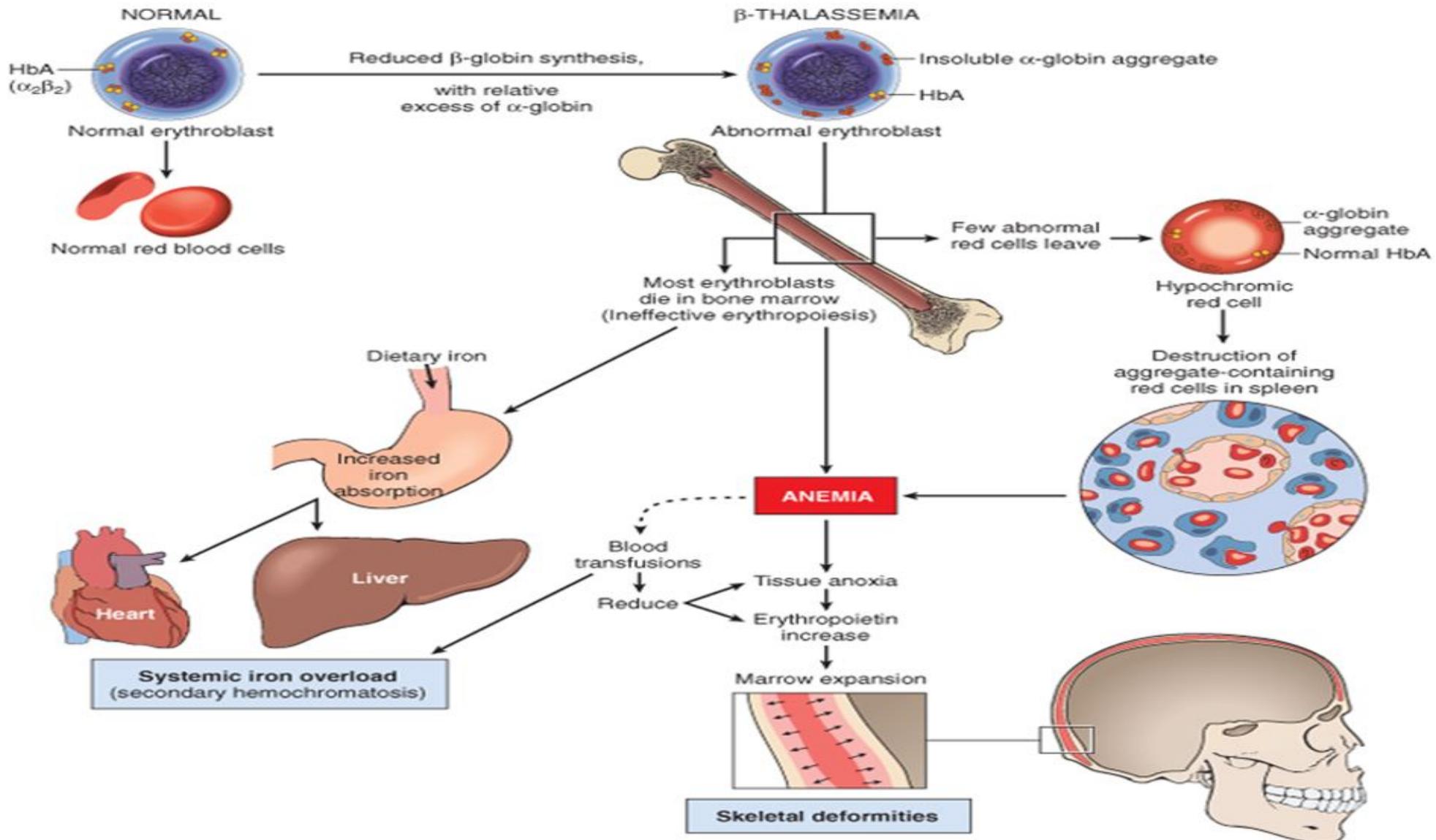
Малая талассемия (V^+/V) протекает, как правило, без клинических проявлений, за исключением более высокой частоты анемии в период беременности. **Синтез V – цепей глобина кодируется двумя генами V/V (по одному от обоих родителей).** Синтез V – цепей глобина при данном виде талассемий нарушается вследствие мутационного изменения функциональной активности гена. При этом может быть снижение синтеза V – цепей (V^+) или полное отсутствие синтеза (V^0).

Большая талассемия (анемия Кули) имеет генотип V^0/V^0 с типичной клинической картиной заболевания, проявляющейся с 6 – 8 – й недели жизни.

Промежуточная талассемия (V^+/V^+ или V^0/V) клиническая картина гемолитической анемии менее выражена, потребность в гемотрансфузиях возникает при интеркуррентных инфекциях.

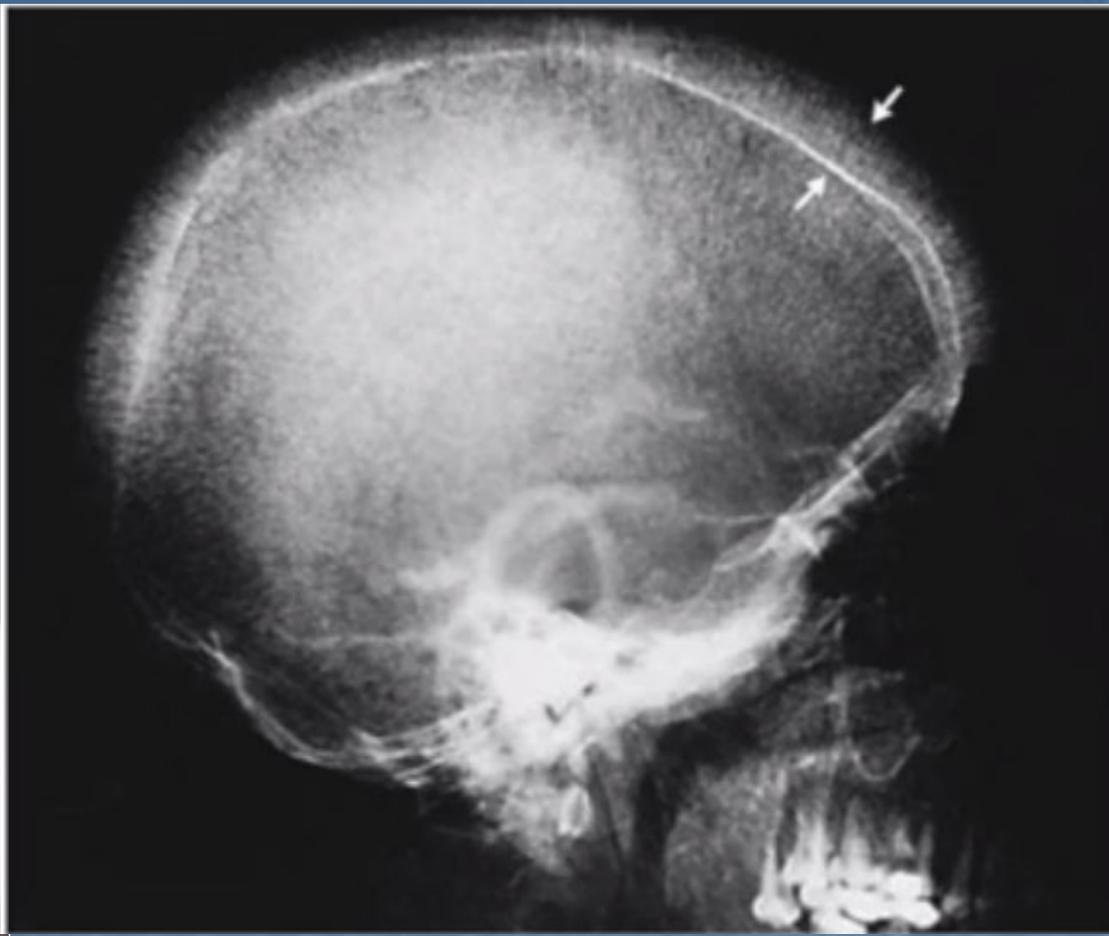
Талассемии.

Патогенетические механизмы и клинические проявления.



Талассемии. Клинические проявления.

- 1) Анемия хронического течения, вызывающая замедление роста, полового развития, хроническую сердечную недостаточность и другие связанные с ней осложнения.
- 2) Гиперплазия костномозгового кроветворения, прежде всего эритропоэза, в пределах костного скелета и с возникновением очагов экстрамедуллярного кроветворения в селезёнке, печени и мягких тканях:
 - расширение губчатого вещества костей черепа с рентгенологической картиной, называемой «стриженный под ёжик», гипертрофия лобной кости с уплощением переносицы, сужением глазных щелей, верхней челюсти с выступанием зубов и формированием «лица бурундука»;
 - расширение мозгового слоя и истончение кортикальной пластинки позвонков и длинных трубчатых костей, предрасполагающее к переломам;
 - спленомегалия, гепатомегалия;
 - очаги миелоидного кроветворения в мягких тканях, паравертебральных областях с возможным сдавлением спинного мозга.
- 3) Синдром перегрузки железом из – за повышенной абсорбции железа из ЖКТ и вследствие трансфузий эритроцитарной массы. Гемосидероз миокарда приводит к КМП, аритмиям; гемосидероз печени – к развитию гепатоцирроза, гепатоцеллюлярной карциномы.
- 4) Хронический гемолиз: сплено-, гепатомегалия, билирубиновые камни в желчном пузыре, гиперспленизм, повышающий трансфузионную зависимость.



Талассемии. Критерии диагноза.

- А. В анализе крови анемия различной степени, микроцитоз эритроцитов ($MCV < 80$), гипохромия эритроцитов ($MCH < 24$), наличие мишеневидных эритроцитов, нормобластов.
- Б. Наличие симптомов гемолиза и акселерированного эритропоэза.
- В. Изменения фракций гемоглобина по данным электрофореза гемоглобина.
- Г. Типичные соматические нарушения: аномалии скелета, сплено-, гепатомегалия, задержка роста, полигландулярная недостаточность.
- Д. Симптомы перегрузки железом.

Талассемии. Лечение.

При тяжёлых формах:

- 1) Регулярные трансфузии эритроцитарной массы (1 – 3 дозы каждые 3 – 5 недель): целевой уровень гемоглобина составляет 100 – 120 г/л. С целью предупреждения изоиммунизации, трансфузионных реакций, инфекционных осложнений и поддержания высокого комплаенса к лечению целесообразно использовать системы с лейкоцитарными фильтрами, устанавливать венозные порты, осуществлять мероприятия по обеспечению вирусной безопасности гемотрансфузией.

- 2) Профилактика и лечение трансфузионной перегрузки железом при СФ более 1000 нг/мл. Десферал 500 мг вводят по 50 мг/кг подкожно в течение 8-12 часов или в/в капельно 5 дней в неделю. Возможные побочные эффекты: повреждение сетчатки, катаракта, иерсиниозная инфекция. Эксиджад 250 (500) мг принимают в дозе 10-30 мг/кг один раз в день внутрь в виде раствора шипучей таблетки длительно, не менее 1 года.
- 3) Заместительная гормональная терапия: использование гормонов роста, половых, тиреоидных гормонов, ингибиторов остеокластов (богатая кальцием диета, сапплементация кальцием, при необходимости в сочетании с витамином Д, бисфосфонаты).
- 4) Спленэктомия в случае массивной спленомегалии и повышения трансфузионной зависимости.
- 5) Аллогенная трансплантация КМ.

Серповидноклеточная анемия.

- Это наследственная гемолитическая анемия, обусловленная качественными нарушениями синтеза цепей гемоглобина. Эритроциты больных с СКА содержат гемоглобин S (HbS), отличающийся по электрофоретической подвижности и качественному составу от гемоглобина здорового человека. При СКА в 6 – й позиции В – цепи гемоглобина глутаминовая кислота заменена на валин.



	1	2	3	4	5	6	7	8
HbA:	Вал	Гис	Лей	Тре	Про	Глу	Глу	Лиз...
HbS:	Вал	Гис	Лей	Тре	Про	Вал	Глу	Лиз...

Серповидноклеточная анемия. Патогенез.

- Замещение глутаминовой кислоты валином приводит к тому, что при pH 8,6 у HbS вместо отрицательного электрического заряда, характерного для HbA, появляется нейтральный, а это усиливает связь одной молекулы гемоглобина с другой. Смена заряда приводит к развитию у всей молекулы HbS структурной неустойчивости и к уменьшению растворимости восстановленной (отдавшей кислород) формы HbS. Установлено, что HbA, отдавший кислород, растворим в воде меньше HbA, насыщенного кислородом. Растворимость HbS, отдавшего кислород, уменьшается в 100 раз. Внутри эритроцита гемоглобин переходит в состояние геля, а при пониженном парциальном давлении кислорода осаждаются в виде тактоидов - веретенообразных остроконечных кристаллов. Тактоиды растягивают эритроциты, придавая им серповидную форму и способствуя их разрушению. Появление серповидных эритроцитов значительно повышает вязкость крови, что в свою очередь уменьшает скорость кровотока и приводит к закупорке мелких капилляров. Образованию геля внутри эритроцита кроме гипоксии способствует ацидоз (уменьшение показателя pH от 8,5 до 6,5 снижает степень сродства гемоглобина к кислороду) и повышение температуры (до 37,0 °C).
- Образование серповидных клеток имеет значение в дальнейшем патогенезе болезни. S-эритроцит теряет пластичность, подвергаясь гемолизу, повышается вязкость крови, возникают реологические нарушения, поскольку серповидные эритроциты застревают в капиллярах с последующими тромбозами (окклюзией) сосудов. В кровоснабжаемых участках тканей вследствие тромбозов возникают инфаркты, сопровождаемые гипоксией, которая в свою очередь способствует образованию новых серповидноклеточных эритроцитов и гемолизу.

Серповидноклеточная анемия. Клинические проявления.

1. **Конституциональные проявления** – отставание роста и развития, полового созревания.

2. **Повышенная склонность к тяжёлым инфекциям**, особенно пневмококковым, объясняемую нарушением функции селезёнки по очищению крови от циркулирующих бактерий вследствие повторных инфарктов и замещения нормальных тканей органа фиброзной тканью.

3. **Анемические проявления.**

Гемолитическая анемия. При гомозиготной форме типична выраженная анемия, гематокрит 18 – 30 %. В среднем продолжительность жизни эритроцитов составляет 10 – 15 дней. Гаптоглобин в плазме либо отсутствует, либо его концентрация уменьшена, а концентрация свободного гемоглобина умеренно увеличена. Повышен непрямой билирубин. Имеет место образование билирубиновых камней ЖП.

Мегалобластные кризы. При ограниченном поступлении с пищей фолиевой кислоты развивается мегалобластический эритропоэз, а также гиперкоагуляционное состояние из – за гомоцистеинемии в результате дефицита фолатов.

Серповидноклеточная анемия. Клинические проявления.

Апластические кризы. Пациенты с СКА подвержены инфекциям и воспалительным процессам, подавляющим эритропоэз. Типичный пример – инфекция парвовирусом В19, вызывающая гипоплазию и аплазию кроветворения у больного с СКА. Быстро падает количество ретикулоцитов и гемоглобина на 10 г/л в день. При отсутствии немедленной терапии развивается застойная СН.

Острый гиперспленизм характерен для новорождённых и детей раннего возраста. В течение нескольких часов селезёнка увеличивается и секвестрирует большинство циркулирующих эритроцитов. Массивная спленомегалия и падение гемоглобина более 10 г/л могут привести к смерти.

Гипергемолиз. Типичные гемолитические кризы с повышением ретикулоцитов и падением гемоглобина.

4. Феномен окклюзии сосудов с болевыми кризами. Рецидивирующие тромбозы определяют в основном болезненность и смертность пациентов при СКА. Кризы начинаются внезапно и локализуются в области живота, грудной клетки. Появляются боли в суставах.

Серповидноклеточная анемия. Клинические проявления.

5) Хронические органические нарушения.

Сердце. Застойная недостаточность кровообращения.

Печень. Склонность к образованию желчных камней.

Почки. Вследствие повторных инфарктов возникает изостенурия. Может быть выраженная гематурия.

Костная ткань. «Hand – Foot» синдром – типичное проявление СКА у детей с приступом болей в области пальцев ног или рук, длительностью 1 – 2 недели, с отёком, лихорадкой, лейкоцитозом. Последствием дактилита становится эпифизальное повреждение с укорочением фаланги.

Патогномоничный признак инфаркта костей – двояковогнутость тел позвонков или их форма в виде рта рыбы. Возможен остеосклероз.

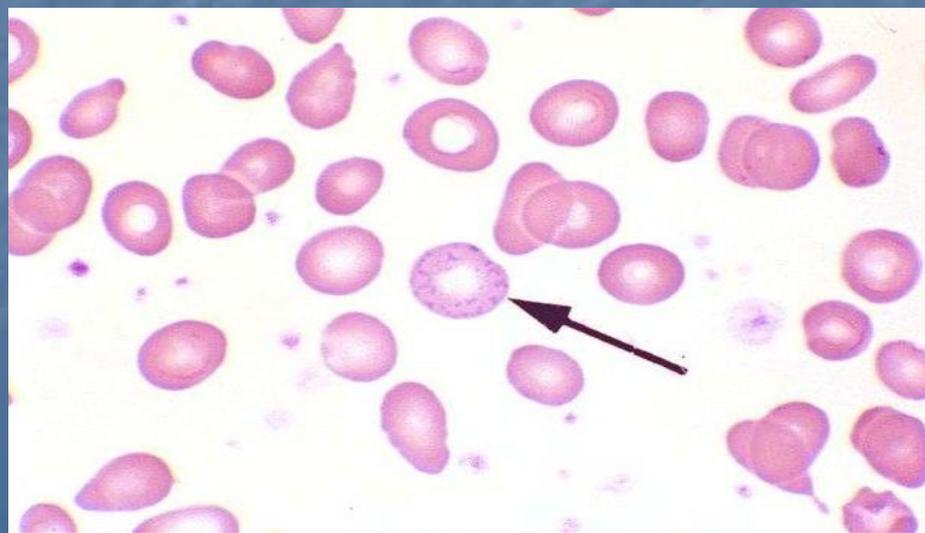
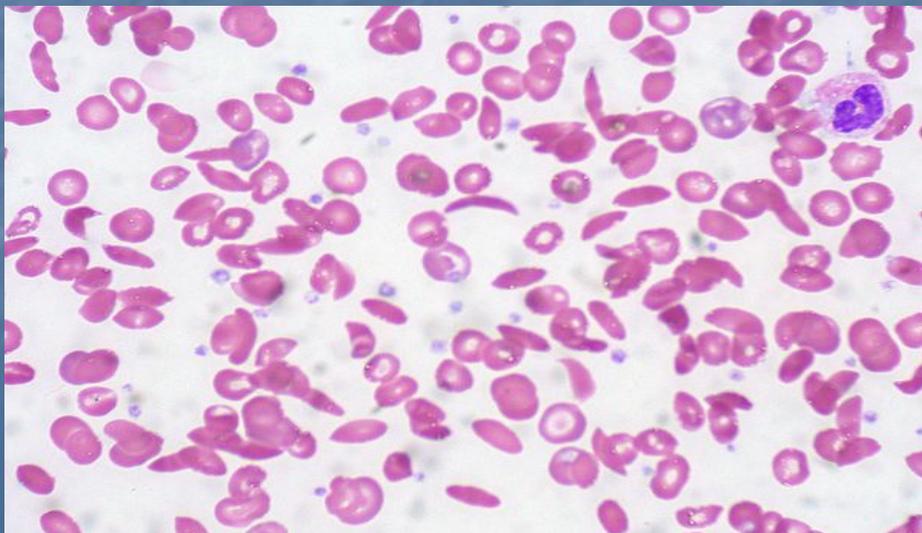
Глазные яблоки. У больных с гомозиготной формой СКА нарушается острота зрения вследствие самых разных повреждений глазного яблока: инфаркта сетчатки, развития артериовенозных анастомозов, кровоизлияний в стекловидное тело, пролиферативного ретинита, отслойки сетчатки.

Кожа. Хронические язвы дистальных отделов нижних конечностей.

Нервная система. Тромбозы сосудов мозга. Гемиплегия, судороги.

Серповидноклеточная анемия. Критерии диагноза.

1. Изменения со стороны анализа крови: макроцитоз эритроцитов ($MCV > 100$), ретикулоцитоз ($> 100,0 \cdot 10^9 / \text{л}$), лейкоцитоз с нейтрофилёзом и незначительным левым сдвигом, тромбоцитоз. В мазке периферической крови: серповидные эритроциты, полихроматофильный макроцитоз эритроцитов, наличие эритроцитов с тельцами Жолли (функциональная аспления).
2. Электрофорез гемоглобина с количественным определением гемоглобина А, S, A2, F.



Спасибо за внимание!

