


Гемолитические анемии




И.А. Новикова



Классификация гемолитических анемий

Наследственные:


- Связанные с нарушениями мембраны эритроцитов: наследственный микросфероцитоз, овалоцитоз, стоматоцитоз и др.
- Связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов: дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, пируват-киназы и др.
- Связанные с нарушением структуры или синтеза гемоглобина – Нв-патии, талассемии



Классификация гемолитических анемий (продолжение)

Приобретенные:


- связанные с воздействием антител: изоиммунные и аутоиммунные
- связанные с изменением структуры мембраны, обусловленные соматическими мутациями (пароксизмальная ночная гемоглобинурия - болезнь Маркиафавы-Микели)
- связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов (маршевая гемоглобинурия; разрушение эритроцитов при протезировании клапанов сердца)
- связанные с химическим повреждением эритроцитов (воздействие тяжелых металлов, отравление кислотами, гемолитическими ядами и др.)
- обусловленные недостатком витаминов – Е и др.
- обусловленные разрушением эритроцитов паразитом – малярия.



Компенсированный и субкомпенсированный гемолиз

Компенсированный гемолиз - анемия не развивается, так как снижение числа эритроцитов, обусловленное их гемолизом, компенсируется выходом новых эритроцитов из костного мозга. КМ при необходимости может увеличивать свою кроветворную функцию в 6-8 раз.

Декомпенсированный гемолиз - развивается анемия, компенсаторные возможности КМ не может восполняют количество разрушенных эритроцитов.



Клинические варианты гемолитической анемии

- 1.** Периодически возникающие гемолитические кризы. Вне криза больные чувствуют себя здоровыми.
- 2.** Хроническое течение, которое периодически осложняется гемолитическими кризами




Гемолитические анемии

с внутриклеточным гемолизом

Чаще наследственные заболевания с хроническим течением: нарушения мембран эритроцитов ➔ увеличение проницаемости для ионов натрия и воды ➔ осмотическое набухание клеток ➔ сфероциты ➔ разрушение в синусах селезенки ➔ увеличение селезенки. **Внутриклеточный гемолиз – это селезеночный гемолиз.**

Клинические признаки гемолитической анемии с внутриклеточным гемолизом – анемия, желтуха, спленомегалия.

Лабораторные: ▲билирубин (свободный), ▲стеркобилиноген в кале (кал темного цвета) и моче, ▼осмотическая резистентность эритроцитов.



Гемолитические анемии с внутрисосудистым гемолизом

Чаще приобретенные заболевания. Развиваются остро под воздействием неблагоприятных факторов – токсинов, лекарств и др.

Патогенез: гемолиз проходит в капиллярах почек → избыток (более 1 г/л) Hb → ↑ свободного Hb (не связанного с гаптоглобином) → проходит через почечный фильтр (гемоглобинурия) → частичное разрушение Hb при прохождении через почечные канальцы, отложение в эпителии канальцев и образование гемосидерина → гемосидеринурия.

Лабораторные признаки: гемоглобинемия за счет свободного Hb, гемоглобинурия, гемосидеринурия.

Тактика лечения зависит от вида гемолиза: при внутриклеточном гемолизе показана спленэктомия, при внутрисосудистом – не показана.

Основные лабораторные признаки гемолитической анемии

- ◆ Ретикулоцитоз (при обычном окрашивании полихроматофилы)
- ◆ Снижение концентрации гаптоглобина в сыворотке
- ◆ Билирубинемия за счет свободного
- ◆ Увеличение стеркобилина в моче
- ◆ Раздражение красного ростка КМ
- ◆ Изменение морфологии эритроцитов (микросфероцитоз, овалоцитоз, акантоцитоз),
- ◆ Тельца Гейнца в эритроцитах
- ◆ Гемоглобинурия за счет свободного Нв
- ◆ Гемосидеринурия
- ◆ Увеличение НВА2
- ◆ Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы и др ферментов в эритроцитах
- ◆ Снижение осмотической резистентности эритроцитов




Наследственный микросфероцитоз – болезнь Минковского Шоффара

Наиболее часто встречающаяся гемолитическая анемия.

Патогенез – нарушается структура белка оболочки эритроцитов → увеличение проницаемости для ионов натрия → осмотическое набухание клетки → сфероциты → микросфероциты (диаметр 4-6 мк) → внутриклеточный гемолиз.

Клинические проявления: анемия разной степени, желтуха, увеличение селезенки, склонность к образованию камней в желчном пузыре, иногда трофические язвы на ногах, характерная внешность – башенный череп, широкая переносица, высокое небо, микрофтальм.



Клинические проявления при различных формах микросфероцитоза

При легких – умеренная бледность, иктеричность или субиктеричность склер, увеличение селезенки и печени (реже).

При тяжелых формах - хроническое течение с периодическими гемолитическими кризами под влиянием провоцирующих факторов: инфекции, психологическая травма, физическая нагрузка, беременность и др. При гемолитических кризах: эритроцитопения, анемия, боли в кишечнике, рвота, повышение температуры.

«Больные вне кризов более желтушны, чем больны» – Шоффар

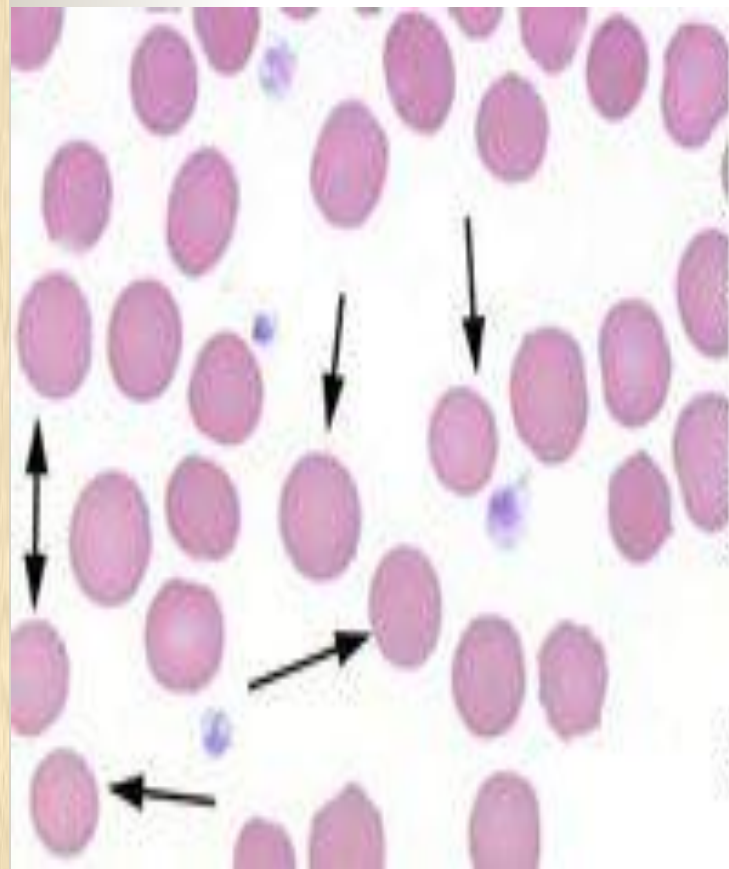


Лабораторные показатели при болезни

Минковского Шоффара:

Периферическая кровь:

- Анизоцитоз за счет микроцитоза
- Пойкилоцитоз за счет микросфероцитоза
- Гиперхромия эритроцитов (не имеют центрального просветления) – от 5-10% до абсолютного большинства клеток.
- Полихроматофилия эритроцитов (особенно после криза)
- Нормобластоз (после криза)
- Количество ретикулоцитов вне криза не более 30-50‰, после криза – 30-50% и более.
- Лейкоциты в норме вне криза. В период криза – нейтрофилез, сдвиг влево
- Тромбоциты в норме
- Гипербилирубинемия за счет свободного
- Осмотическая резистентность эритроцитов снижена



Сфероциты: почти сферической формы, не имеют центрального светлого пятна. Большие сфероциты характерны для более доброкачественной гемолитической анемии, чем малые.

В данном случае больной страдает наследственным сфероцитозом.




Определение осмотической резистентности эритроцитов при наследственном сфероцитозе

Рекомендуется ставить в течение 2-х дней, т.к. у некоторых больных в первый день не обнаруживаются изменения осмотической резистентности.

В 1-й день работают со свежей кровью. Минимальная резистентность: норма - 0,48-0,44% NaCl, у больных гемолиз 7-10% эритроцитов наблюдается уже в 0,75% NaCl. Максимальная резистентность (полный гемолиз) – норма 0,3%-0,2% NaCl, у больных – гемолиз 80-90% эритроцитов (за счет ретикулоцитоза).

На 2-й день с кровью, инкубированной в термостате в течение суток – эритроциты становятся более чувствительными к изменению концентрации NaCl.

После 2-х суточной инкубации эритроциты больных лизируются, в норме за это время лизируется 0,4-4,5% эритроцитов.



Картина костного мозга при болезни Минковского Шоффара

**Богатый костный мозг,
нормобластическое кроветворение,
гиперплазия красного ростка. Индекс
лейко:эритро – 1,5-0,5:1. После криза -
▲▲ базофильные нормобласты и
эритробласты («синий» КМ).**


**При частых кризах может развиться
дефицит фолиевой кислоты
► появление мегалобластов**



Гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов

Наследственные (часто с X-хромосомой) гемолитические анемии с рецессивным типом наследования. Наиболее часто – дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Патогенез: нарушается образование восстановленных форм глутатиона (защищает Hb и эритроцитарную мембрану от оксидации) → окисление Hb, преципитация Hb → внутрисосудистый гемолиз.



Клинические проявления дефицита Г-6-ФДГ

- 1. Гемолитические кризы. Провоцируются приемом лекарств, обладающих окислительными свойствами – п/малярийные, п/туберкулезные, СА, нитрофураны, амидопирин, аспирин и др. Вне кризов люди здоровы).**
- 2. Хроническое течение, периодически обостряющееся гемолитическими кризами под влиянием неблагоприятных факторов. Гепато- и спленомегалия.**

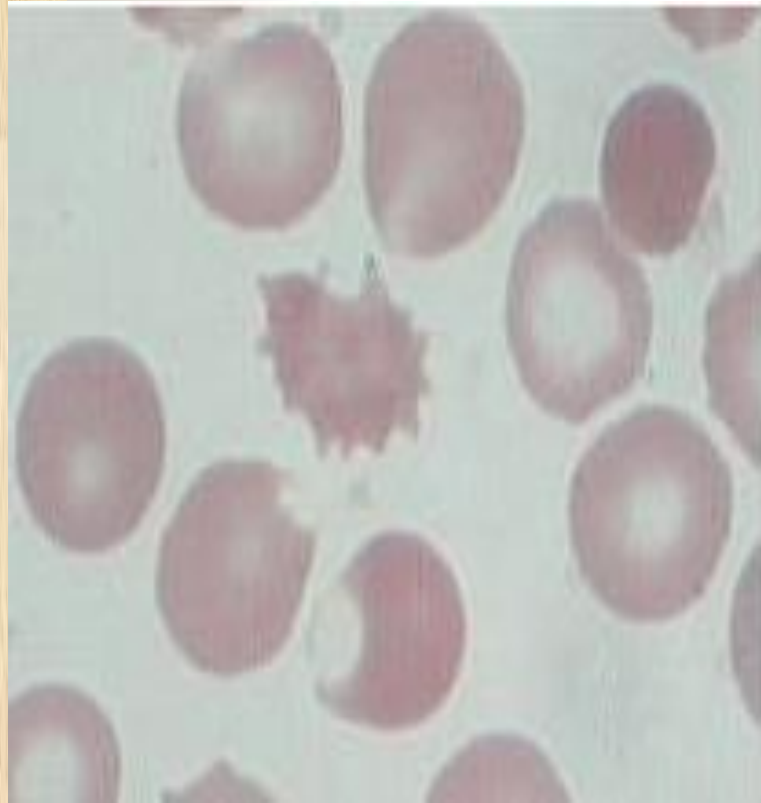
Гемолитический криз при дефиците ГФД может развиваться при употреблении в пищу конских бобов или при вдыхании пыльцы этого растения (фавизм).

У новорожденных детей с дефицитом ГФД сразу после рождения может развиваться гемолитический криз, который протекает так же тяжело, как ГБН при резус-конflikте.



Лабораторные показатели при дефиците Г-6-ФДГ

- Ретикулоцитоз
- тельца Гейнца
- Дегмациты (надкусанные эритроциты)
- гипербилирубинемия (свободный)
- лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг влево до миелоцитов
- свободный Нв в моче
- Снижение Г-6-ФДГ



"Укушенные эритроциты" (дегмациты)
у больной гемолитической анемией.



Гемоглобинопатии

Качественные гемоглобинопатии —
образование аномальных Нв в
результате нарушения в
полипептидных цепочках глобина
(серповидно-клеточная анемия).

Количественные гемоглобинопатии -
нарушение скорости синтеза
полипептидных цепей, хотя сам Нв
нормальный (талассемия).

Гемоглобины человека

Типы гемоглобина	Состав	% содержания
A (основной)	$\alpha_2\beta_2$	95-98 % гемоглобина взрослого человека
A2 (минорный)	$\alpha_2\delta_2$	1,5-3,5 % гемоглобина взрослого человека
F (фетальный)	$\alpha_2\gamma_2$	0,5-1 % гемоглобина взрослого человека
Гауэр 1	$\zeta_2\varepsilon_2$	Эмбриональный гемоглобин
Гауэр 2	$\alpha_2\varepsilon_2$	Эмбриональный гемоглобин
Портлэнд	$\zeta_2\gamma_2$	Эмбриональный гемоглобин

Серповидно-клеточная анемия

Этиопатогенез: мутация в гене β -цепи \rightarrow замена в полипептидной цепочке глобина аминокислоты глутамин на валин \rightarrow аномальный HbS характеризуется слабой растворимостью, способностью к полимеризации \rightarrow кристаллизуется (при гипоксии) и повреждает оболочку эритроцитов \rightarrow деформация эритроцитов (серповидная форма) \rightarrow гемолиз.

Гомозиготная СКА: аномальный HbS 80-100% от всего Hb, Тяжелая анемия, высокая летальность. Характерная внешность – четырехугольный череп, монглоидный разрез глаз, уплощенная переносица, остеопороз.

Гетерозиготная СКА (чаще): аномальный HbS 20-45% от всего Hb, остальной – HbA. Серповидные эритроциты образуются только при резком снижении парциального давления кислорода. Имеет хроническое течение, обостряющееся гемолитическими кризами.



Лабораторные показатели при СКА

Картина крови вне криза – умеренная нормохромная анемия, овалоциты.

Методы выявления серповидности эритроцитов (в окрашенных мазках видны плохо):

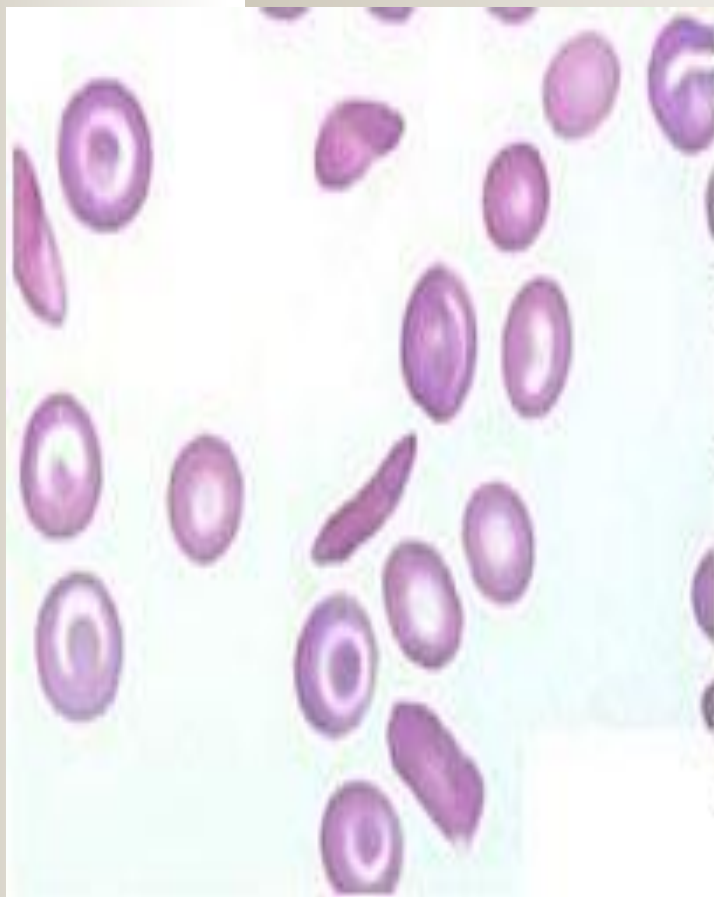
- 1.** Жгут на основание пальца на 5 минут (искусственная гипоксия), затем берут кровь и неокрашенный мазок смотрят под микроскопом.
- 2.** Проба с метабисульфитом: на предметное стекло 1 кп крови + 1 кп 2% свежеприготовленного метабисульфита натрия (или гипосульфита натрия), перемешивают, делают тонкий мазок, накрывают покровным стеклом, края которого обмазывают вазелином или парафином. Реактив забирает кислород, создается гипоксия на мазке. Через 15 минут, 24 часа и 48 часов микроскопируют при увеличении x400. Если эритроциты приобретают форму серпа – проба положительна. Часто обе пробы совмещают.

Лабораторные показатели при СКА (продолжение)

Картина крови во время криза:

- ❖ Глубокая анемия – Нв снижен до 60-50 г/л, эритроциты – до $1,5-2 \times 10^{12}/л$
- ❖ Пойкилоцитоз за счет серповидных, мишеневидных эритроцитов, овалоцитов, есть шизоциты
- ❖ В эритроцитах – базофильная зернистость
- ❖ Ретикулоцитоз – более 20-30%
- ❖ Нормобластоз
- ❖ СОЭ снижена (особая форма эритроцитов мешает осаждению)
- ❖ Продолжительность жизни эритроцитов снижена
- ❖ Лейкоцитоз за счет нейтрофилеза, сдвиг влево
- ❖ Билирубинемия (свободный)

Костный мозг: раздражен красный росток, эритронормобластическая реакция, резко увеличено количество клеток красного ряда, индекс лейко:эритро - менее 1,5:1.



Серповидные эритроциты. Просветления в эритроцитах имеют вид полумесяца. Такие эритроциты неполноценны, живут значительно меньше обычных. Это ведет к депрессии костного мозга. Характерны для серповидно-клеточной анемии, гемоглинопатий с гемоглибином "S".



Талассемия

ТАЛАССЕМИЯ – гемолитическая анемия, при которой нарушается скорость синтеза полипептидных цепей, входящих в состав нормального НвА. Нарушение синтеза α -цепей - α талассемия, β -цепей - β талассемия (встречается чаще).

Гомозиготная β талассемия – болезнь Кули - нарушен синтез β -цепей. α -цепи преципитируют (мишеневидность Эр). Продолжительность жизни эритроцитов 30-40 дней.

Клиника: Отставание в физическом и психическом (иногда) развитии. Характерная внешность – башенный череп, монголоидные черты лица, остеопороз костей. Во костей черепа – поперечная исчерченность, напоминающая щетку. Бледность, желтушность, спленомегалия, реже гепатомегалия.

Прогноз: Если заболевание развилось в первые месяцы жизни – гибель в течение года. При хроническом течении и дети доживают до 5-8 лет.

Картина крови при вталассемии (Кули)

- Нв снижен до 50-30 г/л,
- эритроциты – снижены до $3-2 \cdot 10^{12}$, ц.п. – 0,6-0,5.
- Пойкилоцитоз за счет мишеневидных
- Гипохромия
- Базофильная зернистость в эритроцитах
- Ретикулоцитоз выраженной степени
- Нормобластоз – до 100 на формулу
- Сидероциты увеличены
- Во время криза – лейкоцитоз за счет нейтрофилеза, сдвиг влево
- Тромбоциты в норме или несколько снижены
- При электрофорезе фракций Нв: $\blacktriangle\blacktriangle$ НвF, \blacktriangle НвA2, $\blacktriangledown\blacktriangledown$ НвA1.



Лабораторные показатели при болезни Кули

Костный мозг:

Богатый костный мозг. Гиперплазия клеток красного ряда. Иногда мегалобласты (дефицит фолиевой кислоты в результате частых гемолитических кризов).

Биохимия:

- Сывороточное железо в норме или увеличено
- Насыщение трансферрина железом, десфераловый тест, ферритин - увеличены
- Билирубинемия (свободный)



Гетерозиготная форма В талассемия

Клиника та же, но менее выраженная. Первые симптомы могут появиться только у взрослых. Небольшая желтушность кожи, несколько увеличена селезенка.

Лабораторные показатели:

Периферическая кровь: умеренная анемия, ретикулоцитоз до 2-4%, гипохромия, мишеневидность эритроцитов, базофильная зернистость в эритроцитах, \uparrow сидероциты.

Костный мозг:

Раздражение красного ростка, \uparrow сидеробласты.

Биохимия:

- Железо сыворотки – N (\uparrow , невысокая билирубинемия (свободный).
- \uparrow уровень НВА2 – 3,5-8%.

Дифференциальная диагностика - с ЖДА.



Подходы к лечению талассемии

- **Переливание крови для поддержания Нв (90-100 г/л)**
- **Выведение избытка железа (дефероксамин)**
- **Спленэктомия (при рефрактерности к гемотрансфузии и не ранее 5 лет)**
- **Трансплантация КМ**

A decorative header at the top of the slide features a collage of nature scenes. On the left, there are green leaves and a yellow flower. In the center, a brown bird is shown in flight against a green background. On the right, there are blue rocks and a yellow flower. Below this collage is a solid grey horizontal bar.

**БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ !!!**