

АО «Медицинский Университет Астана»

Гемолитические анемия



Выполнил: Сеитбеков Н.
Р.

7/110 ВБ

Астана 2017г

План



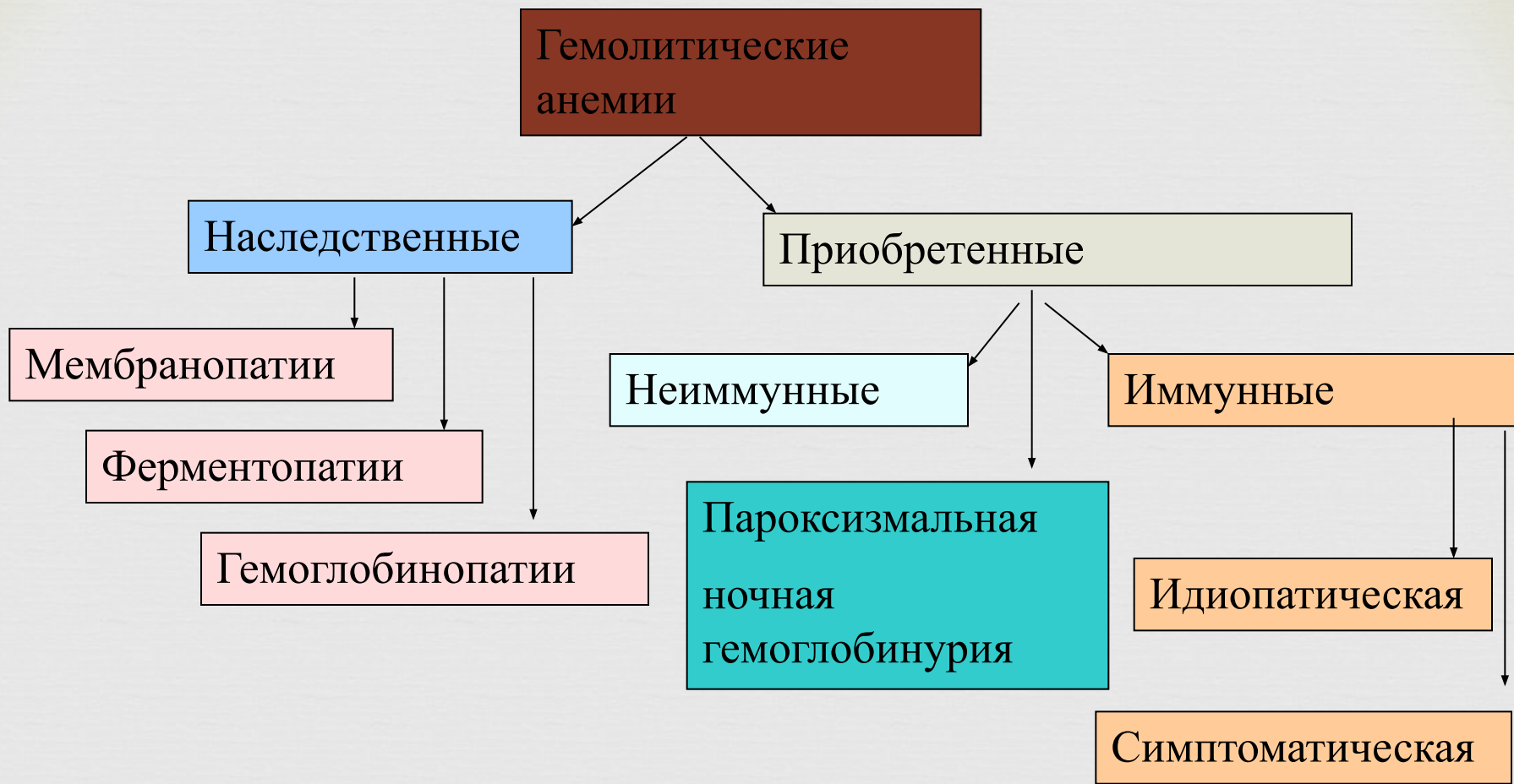
- Определение
- Классификация
- Лечение
- Литература



- Гемолитическая анемия (лат. *anaemia haemolytica* от др.-греч. αἷμα — «кровь», λύσις — «разрушение», растворение и анемия) — групповое название достаточно редко встречающихся заболеваний, общим признаком которых является усиленное разрушение эритроцитов, обуславливающее, с одной стороны, анемию и повышенное образование продуктов распада эритроцитов, с другой стороны — реактивно усиленный эритропоэз.

Принципы классификации гемолитических анемий – гемолитического процесса

<i>По течению</i>	острый	хронический
<i>В зависимости от места разрушения эритроцитов</i>	внутрисосуди стый	внутриклеточн ый
<i>По характеру возникновения</i>	врожденный	приобретенный



Патогенетическая классификация гемолитических анемий



I. Наследственные гемолитические анемии

- - наследственный микросфероцитоз;
- - наследственный эллиптоцитоз;
- - наследственный стоматоцитоз;
- - наследственный пиропойкилоцитоз;
- - наследственный ксероцитоз;
- - акантоцитоз;
- - дефицит лецитин-холестеролацетилтрансферазы;
- - наследственные энзимопенические гемолитические анемии (НЭГА): дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, дефицит пируваткиназы и многих других ферментов;
- - наследственные гемоглобинопатии: носительство гена серповидно-клеточной анемии, серповидно-клеточная анемия, таласемии.

Патогенетическая классификация гемолитических анемий



II. Приобретенные гемолитические анемии

А. Неиммунные в следствии:

1. Травматический микроангиопатический гемолиз
2. Обусловленная инфекционными агентами
3. Обусловленная химическими агентами и ядами
4. Обусловленная физическими агентами
5. Гипофосфатемия
6. Шпороклеточная анемия при заболеваниях печени
7. Дефицит витамина Е у новорожденных

Патогенетическая классификация гемолитических анемий

II. Приобретенные гемолитические анемии

Б. Иммунные

1. Изо (алло) иммунные:

Трансфузии АВ0 – несовместимой крови
Гемолитическая болезнь новорожденных

2. Гетероиммунные (гаптеновые):

Вирусные, бактериальные, химические, лекарственные

3. Аутоиммунные гемолитические анемии

Идиопатические (причина аутоиммунного гемолиза не известна – эссенциальная)

Симптоматические (в случаях лимфом, др. опухолевых заболеваний, иммунодефицитных состояниях, СКВ и др аутоиммунных заболеваниях, вирусной и микоплазменной инфекции)

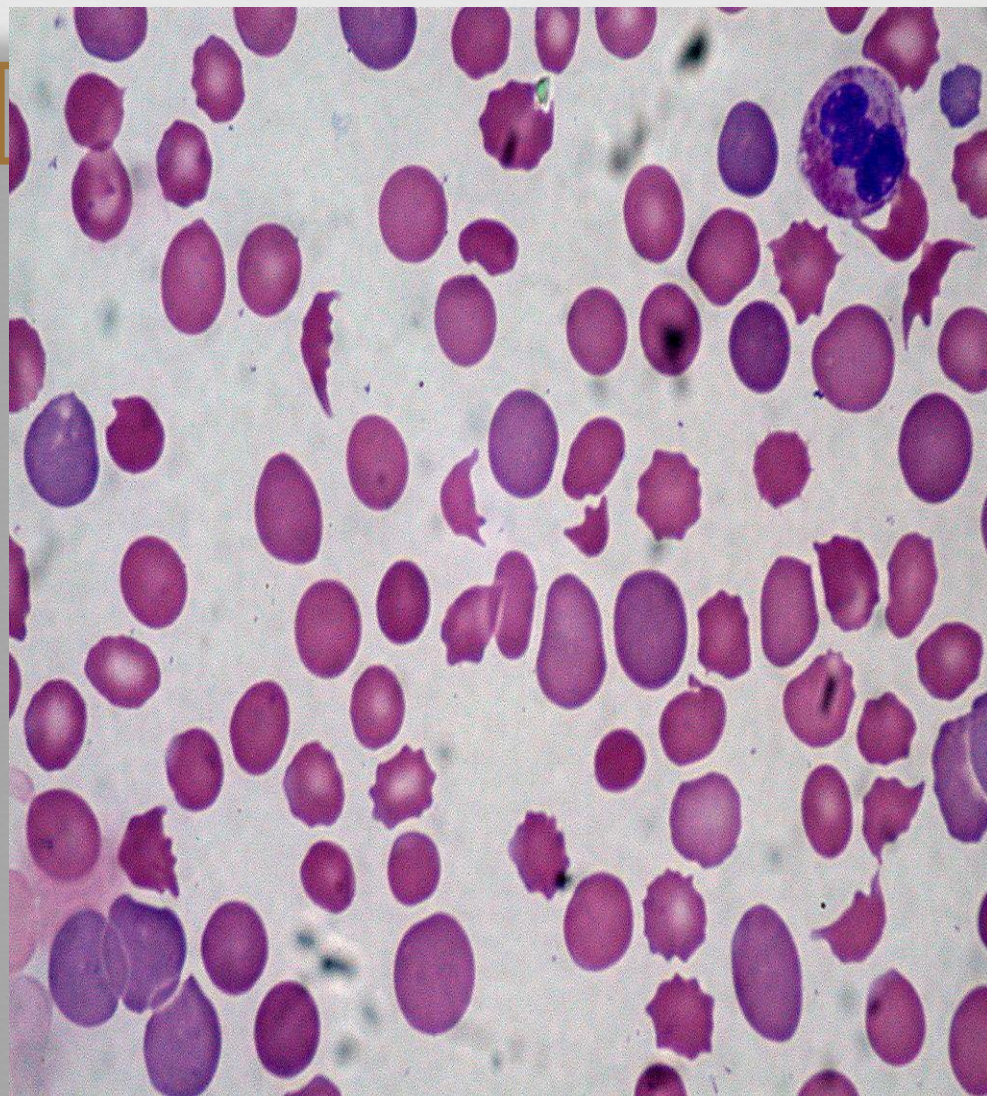
Аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютинами (Кумбс-позитивная)).

Аутоиммунная гемолитическая анемия обусловленная холодowymi (чаще) гемолизинами

Холодовая гемагглютининовая болезнь, Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия

Наследственный микросфероцитоз (гемолитическая анемия Минковского-Шоффара)

- **Этиология:** передаётся по аутосомно-доминантному типу, но описаны несколько семей с аутосомно-рецессивным типом наследования.
- **Патогенез:**
 - 1) качественный и количественный дефицит структурных протеинов поверхностной мембраны: **СПЕКТРИНА И АНКИРИНА;**
 - 2) повышается ток натрия и воды в эритроциты, активируются интенсивность метаболических процессов;
 - 3) эритроциты приобретают сферичность и утрачивают способность изменять свою форму при прохождении по кровотоку;
 - 4) на фоне недостаточного снабжения эритроцитов глюкозой (из-за метаболического стресса) повышается осмотическое давление и они гибнут;
 - 5) фагоцитарная гиперактивность селезёнки приводит к ещё большей гибели эритроцитов.



- Клиника: триада симптомов – желтуха при нормальном цвете стула, анемия с выраженным ретикулоцитозом, увеличение селезёнки. Эти симптомы могут появиться как уже в период новорождённости, так и в старшем школьном возрасте.
- Как правило, желтуха появляется у детей дошкольного и младшего школьного возраста.
- Первыми жалобами у детей до 12 лет чаще всего являются повышенная утомляемость, бледность, снижение аппетита, а у детей старшего школьного возраста – головная боль и головокружение.
- При осмотре у таких детей часто отмечают высокое готическое нёбо, западение переносицы, аномалии зубов, гетерохронность радужной оболочки глаз, аномалии ушных раковин, микрофтальмия, синдактилия, полидактилия.
- Существует 2 типа обострений НС:
 - 1-гемолитический криз (причина – инфекционные заболевания, психогенный стресс);
 - 2-апластический криз (причина – парвовирусная В19-инфекция).
- Гемолитический криз проявляется в виде лихорадки, желтухи лимонного оттенка, резкой бледностью кожи и слизистых оболочек, головокружением, головной болью, тошнотой, рвотой, потерей аппетита, болью с левой половине живота, увеличением и болезненностью селезёнки при пальпации.
- Гипопластический криз проявляется резким нарастанием анемии и признаками гемической гипоксии (головная боль, слабость, вялость, утомляемость, тахикардия, тахипноэ) Отличительные особенности кризов: при гемолитическом будет ретикулоцитоз, а при апластическом – количество ретикулоцитов снижено.
- **Диагностика:** в анализах крови анемия, ретикулоцитоз (более 5 %), снижение среднего диаметра эритроцитов ниже 6,4 мкм (норма – 7,2-7,6), MCV – норма, MCHC – несколько выше нормы, билирубин повышен за счёт непрямых фракций.
- Снижена осмотическая стойкость эритроцитов: минимальная – снижена, максимальная – повышена.
- В мазках крови хорошо видны микросфероциты.
- При проведении аутогемолитического теста в течение 48 часов гемолизируются 15-45 % эритроцитов (норма – 5 %).

Наследственный сфероцитоз

- **Клиника** зависит от тяжести заболевания, характерны желтуха, анемия, желчно-каменная болезнь
- **Диагностика** выявление в мазке периферической крови сфероцитов, снижение осмотической устойчивости эритроцитов, возможны идентификация мембранных белков, генетический анализ
- **Лечение** – спленэктомия при тяжелом гемолизе

Наследственный эллиптоцитоз (НЭ)

- это морфологическая аномалия эритроцитов, выявляемая у 0,04% людей, при которой в окрашенном мазке крови эритроциты имеют плоскую эллипсоидную форму (овальную).
- При этой патологии процент овалоцитов от нормальных клеток превышает 15% и достигает 50-90% (норма овалоцитов – 1-15%)
- **Этиология:** аутосомно-доминантный тип наследования, в некоторых семьях – сцепленное с локусом Rh-антигенов на 1-й хромосоме
- **Характеристика:** у 12% людей развивается различной выраженности гемолитическая анемия (клинически как при НС), также как при НС возможны апластические кризы, MCV снижен, MCHC – повышен.
- **Лечение** – поддерживающие трансфузии эритроцитарной массы при резкой анемии ($Hb < 50$ г/л), при тяжёлых повторных кризах - спленэктомия.

Наследственный стоматоцитоз



- Это крайне редкая форма врождённых гемолитических анемий, при которой в окрашенном мазке крови в центре бокаловидных эритроцитов видна бледно окрашиваемая полоса, напоминающая по форме рот.
- Клиника аналогична НС.
- При диагностике MCV – повышен, MCHC – повышен.
- Лечение – иногда паллиативное, но иногда необходима спленэктомия.

Наследственный пиропойкилоцитоз

- Это очень редкая форма врождённых гемолитических анемий, при которой в мазке крови обнаруживают резкий анизо- и пойкилоцитоз, сфероциты, овалоциты, причудливой формы фрагментированные эритроциты (с отростками).
- **Этиология:** аутосомно-рецессивный тип наследования
- Клиника как у НС.
- При диагностике MCV – снижен, MCHC – повышен.
- Лечение – поддерживающее, при тяжёлых кризах гемолиза – спленэктомия.

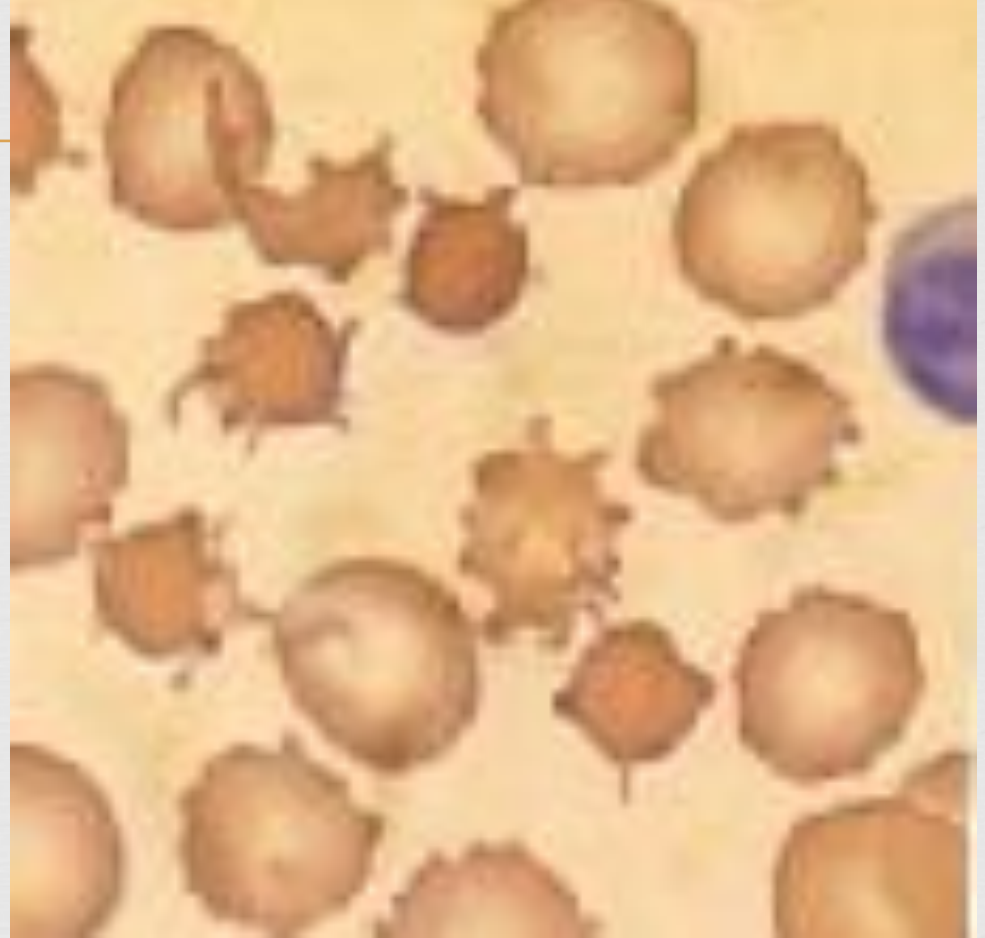
Наследственный ксероцитоз



- Это патология, при которой эритроциты в мазке крови выглядят сморщенными из-за их дегидратации, обнаруживаются эхиноциты, мишевидные эритроциты.
- Характеризуется относительно лёгким течением.
- При диагностике MCV – повышен, MCHC – повышен.

Акантоцитоз

- Это патология мембраны эритроцитов, возникающая при абетаалипопротеинемии. Эритроциты в мазке крови имеют несколько (до 10) шипов, отростков.
- Этиология: аутосомно-рецессивный тип наследования.
- Клиника: лёгкая анемия или отсутствует, задержка роста и ПМР, прогрессирующая атаксия (из-за поражения передних рогов спинного мозга; мозжечка; пирамидных путей), пигментный ретинит, стеаторея без признаков мальабсорбции витамина В12.
- !Акантоциты могут быть обнаружены в крови спленэктомированных детей, при дефиците витамина Е, при тяжёлых поражениях печени, малярии.
- Прогноз неблагоприятный, т.к дети погибают в раннем возрасте.



Акантоцит
ы

Дефицит лецитин-холестеролацетилтрансферазы



- это аутосомно-рецессивное заболевание, которое клинически проявляется гемолитической анемией средней тяжести, поражением почек, помутнением роговицы глаз.
- Этиология: нарушение эстерификации холестерина > активность ответственного фермента отсутствует.
- Характеристика: в мембране эритроцитов много неэстерифицированного холестерина, в мазке крови эритроциты выглядят как акантоциты, имеется много мишеневидных клеток.
- Лечение: паллиативное.

Наследственные энзимопенические гемолитические анемии (НЭГА).

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.



- Дефицит этого фермента имеют более 130 млн человек на Земле, преимущественно в зонах тропического и субтропического климата, где была широко распространена малярия (Южная Америка, Греция, Израиль и др.)
- Недостаточность этого фермента приводит к уменьшению образования в эритроцитах НАДФ+Н и у эритроцитов резко снижается способность противостоять оксидантному стрессу.
- Оксидантный стресс могут вызывать более 60 медикаментов (противомалярийные препараты, сульфаниламиды, нитрофураны, нафтахинолоны, анальгетики и антипиретики, некоторые антибиотики, витамины С и К, нафтолы и нафталин, невидграмон, синька и др.), растительные продукты (конские бобы, полевой горошек, голубика, черника, мужской папоротник и др.), некоторые инфекции (микоплазменная, вирусные и др.)

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы



- Существует 2 варианта мутантных ферментов:
- 1. Г-6-ФД А-
- 2. Г-6-ФД В- (встречается в странах средиземноморского бассейна)
- При варианте недостаточности Г-6-ФД А- выраженный гемолиз появляется через 48-96 ч после приёма медикамента и гемолиз является самоограничивающимся.
- При недостаточности Г-6-ФД В- гемолиз может быть очень тяжёлым, внутрисосудистым, приводит к непрямой гипербилирубинемии, к анемии с высоким ретикулоцитозом, гемоглобинемии, поражению печени, гемоглобинурии и тромбозам. Также он может приводить к ядерной желтухе, рецидивирующей (хронической) гемолитической анемии, фавизму (внутрисосудистый гемолиз, вызванный приёмом конских бобов).
- Профилактика – предупреждение назначения медикаментов и ограничение контакта с факторами, которые провоцируют гемолиз.
- Лечение – при выраженной анемии показаны трансфузии эритроцитарной массы; спленэктомия эффективна только при вне сосудистом гемолизе.

Дефицит пируваткиназы



- Распространённая форма НЭГА, для которой характерна макроцитарная анемия.
- Этиология: аутосомно-рецессивное наследование.
- Характеристика: может приводить к ядерной желтухе, а может протекать как хорошо компенсированная гемолитическая анемия, характерен внесосудистый гемолиз – при тяжёлых формах показана спленэктомия.

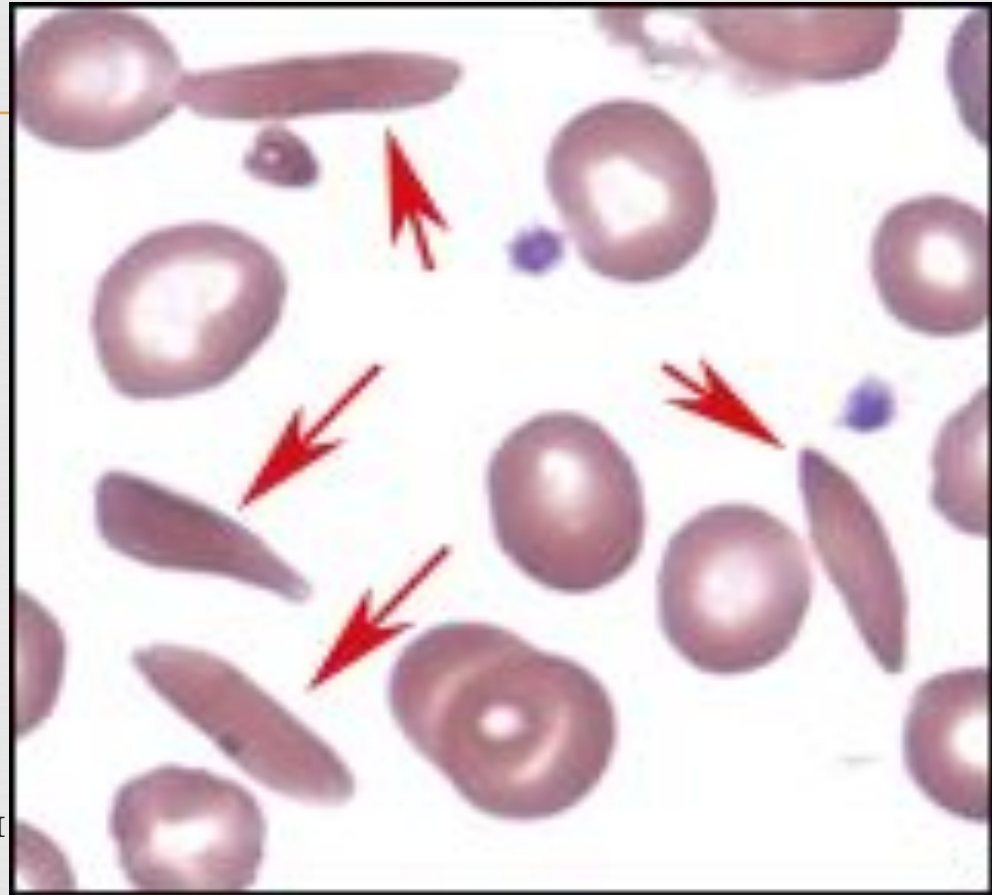
Носительство гена серповидно-клеточной анемии



- В гетерозиготном состоянии не приводит к каким-либо клиническим расстройствам, хотя уровень Hb может достигать 35-40 %. В редких случаях тяжёлая гипоксия может привести к развитию состояний, обусловленных окклюзией сосудов. У части носителей HBS может быть спонтанная гематурия и гипостенурия.
- Гемолитических кризов не бывает, но умеренный гемолиз возможен у 8% носителей.

Серповидно-клеточная анемия

- Развивается у гомозиготных носителей HbS во 2 полугодии жизни, ~~когда из крови практически исчезает HbF и его синтез сменяется на синтез HbS.~~
- Существует 4 вида кризов:
 - 1) вазоокклюзионный: поражаются кости и мышцы любого участка тела, возможны тромбозы любых венных сосудов брюшной полости, лёгких, мозга, почек с дальнейшим развитием инфарктов соответствующих тканях.
 - 2) секвестрационный: большое количество крови внезапно скапливается в сосудах селезёнки и печени, и развивается гиповолемический циркуляторный коллапс (шок) с падением Hb в крови до 10-20 г/л, резким увеличением размеров печени и селезёнки. Необходима немедленная помощь по восполнению объёма ОЦК.



Серповидные эритроциты в мазке крови

- 3)гемолитический: особенно часты у лиц с дефицитом Г-6-ФД – будет резкая желтуха, бледность.
- 4)апластический: обычно являются следствием парвовирусной В19-инфекции и продолжаются около 2 недель.

- Дети с СКА отстают в физическом развитии, полово созревании, но обычно имеют нормальный интеллект, склонны к желчнокаменной болезни, частым инфекционным заболеваниям лёгких, костей, почек и др. Нередко развиваются язвы на ногах, поражения глаз, сердца, почек неинфекционного генеза.
- Лечение – при вазоокклюзионных кризах: анальгетики (ацетоминофен, иногда – фенотиазины и даже опиаты);
- - при апластических и секвестрационных кризах: трансфузии эритроцитарной массы.
- В первые месяцы и на первом году жизни детям с СКА вводят бициллин профилактически. Также с профилактической целью всем детям с СКА назначают фолиевую кислоту.

Талассемии



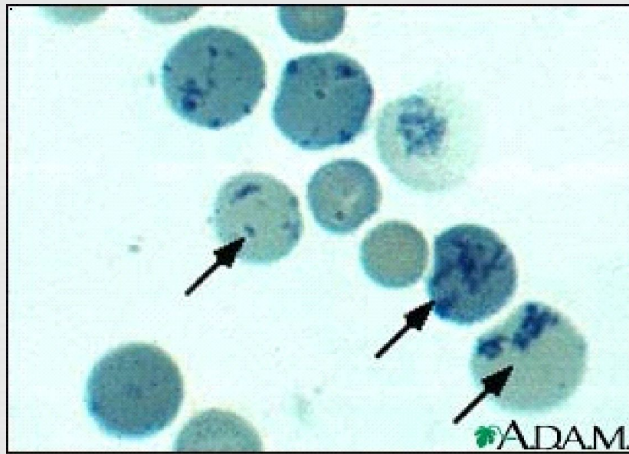
- Обусловлены снижением или отсутствием либо альфа-цепей глобина (альфа-талассемии), либо бета-цепей (бета-талассемии).
- Виды:
- 1.Малая (носительство признака бета-талассемии, гетерозиготная бета-талассемия): характеризуется развитием лёгкой или реже средней тяжести микроцитарной (МСV в среднем 65 фл), гипохромной (МСН менее 26 пг/эритроцит) анемии; уровень железа в сыворотке не изменён или повышен.
- 2.Большая (болезнь Кули) – возникает у гомозиготных носителей дефектного гена, определяющего синтез бета-цепей, приводящего либо к полному отсутствию бета-глобина, либо к частичному. Клинически: ребёнок бледен, вял, периодически немного желтушен, имеет задержку физического и психомоторного развития, плохо ест, но имеет большой живот. При осмотре гепатоспленомегалия.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (синдром Маркьяфавы_Микеле; ПНГ)

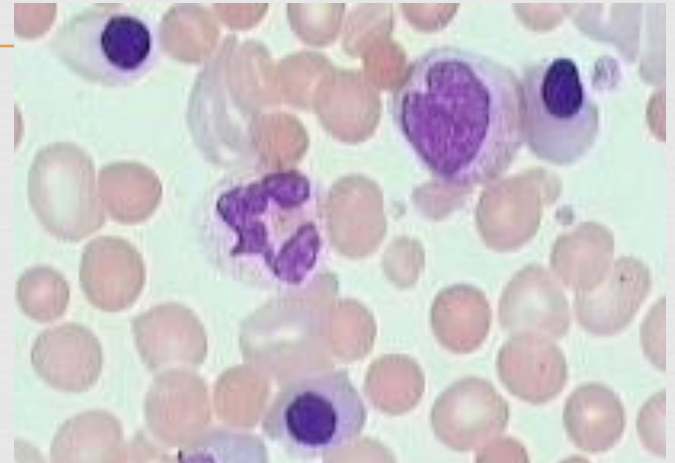
- Это сравнительно редкое заболевание, лишь в 10 % случаев проявляющееся в детском возрасте.
- Типичные признаки: возникающие в ночное время спорадические эпизоды гемолиза в почечной паренхиме>гемоглобинурия, большие потери железа с мочой>железодефицитная анемия.
- В основе болезни лежит отсутствие в клетках крови глицерофосфоинозитолсвязывающих белков, которые инактивируют комплемент. Характерен внутрисосудистый гемолиз, поэтому возможно тромбообразование в венозных сосудах почек, брыжеечных, головного мозга.
- Кризы гемолиза начинаются внезапно со слабости, головокружений, появлений желтизны кожи, тахикардии, болей животе, спине, головной боли. Провоцирующими факторами могут быть инфекции, профилактические прививки, гемотрансфузии, операции, у девушек – менструальные кровотечения.
- Характерны увеличение селезёнки, печени, геморрагический синдром, тромбозы, рецидивирующие гнойные инфекции.
- Диагностика: ретикулоцитоз, отсутствие гаптоглобина, гемоглобинурия, избыток железа в моче.
- Также используются специфические тесты:
- - кислотный тест Хэма;
- - сахарозный тест;
- - аутогемолитический тест.
- Все 3 теста выявляют повышенный гемолиз.



Картина крови при гемолитической анемии



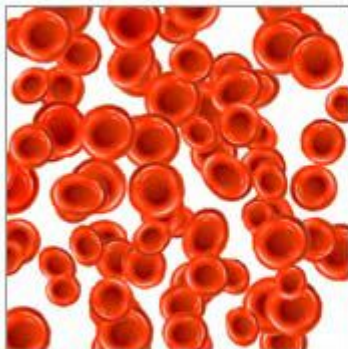
ретикулоциты



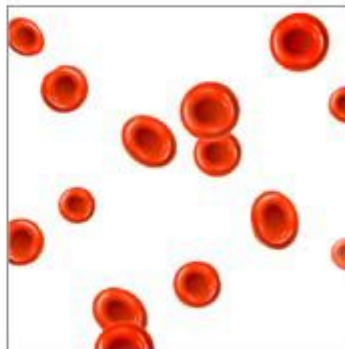
эритрокариоциты

Изменение морфологии эритроцитов характерно для некоторых анемий

**Нормальный уровень
красных кровяных телец**



**Уровень красных
кровяных телец
при анемии**

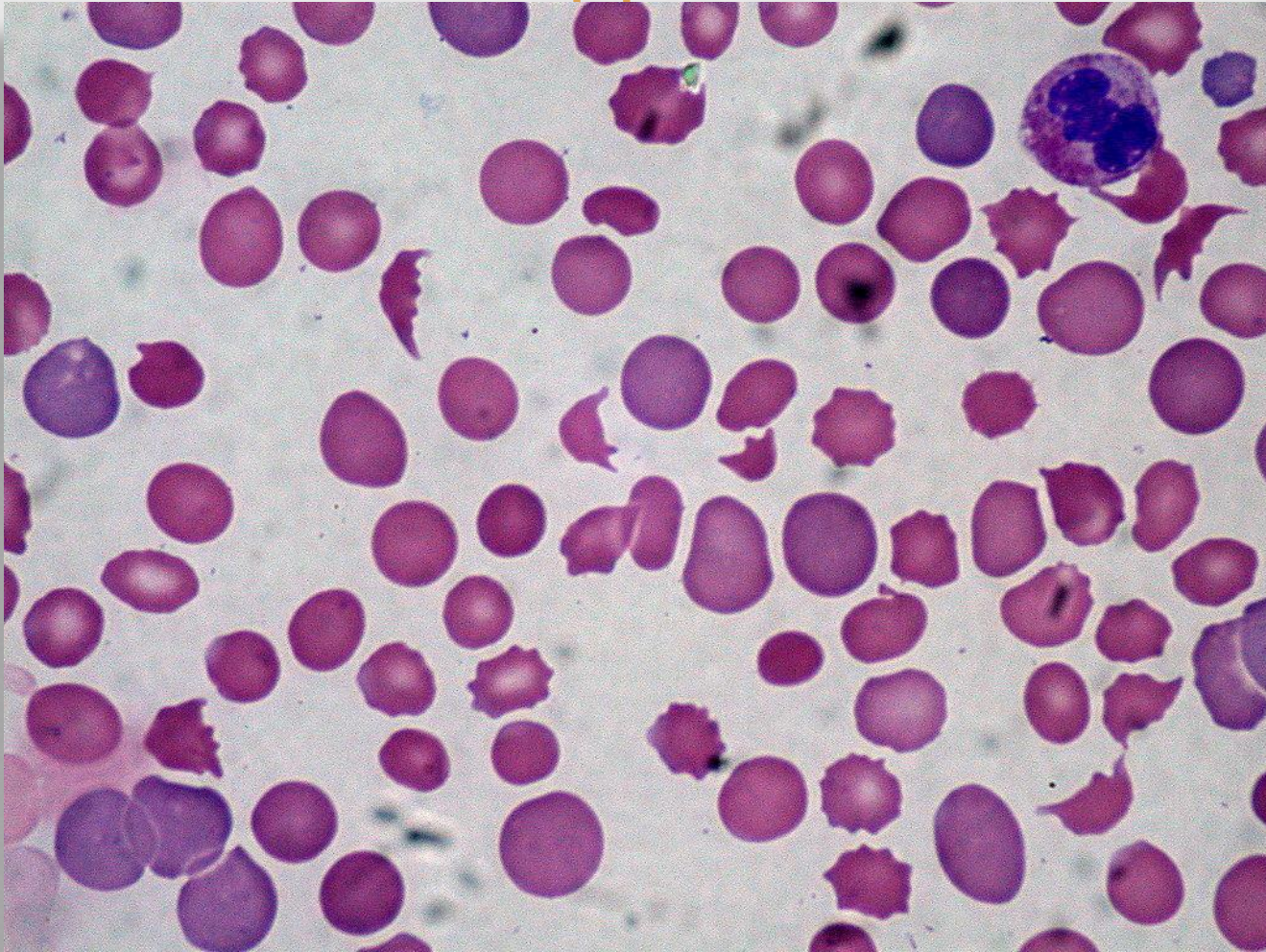


Принципы терапии ГА



- Лечение ГА зависит от нозологического диагноза
- Неотложная госпитализация, установление причины гемолиза и определение соответствующего лечения.
- При остром и острейшем гемолизе лечебные мероприятия направлены на профилактику шока, острой почечной недостаточности
- Трансфузии эритроцитной массы показаны при тяжелой анемии, в случаях иммунного генеза с обязательным индивидуальным подбором
- Спленэктомия – эффективный способ лечения гемолитических анемий при внутриклеточном гемолизе.
- ГКС – основной вид медикаментозного лечения при иммунных ГА, доза 1 мг/кг, длительность терапии до возможного ответа 14 дней.
- Фолиевая кислота для профилактики мегалоблистных кризов 0,15-0,3 мг/д

Что такое наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара)



Список литература



- Внутренние болезни: учебник / Под ред. С.И. Рябова, В.А. Алмазова, Е.В. Шляхтова. – СПб., 2001. [110 экз]
- Внутренние болезни: учебник: в 2 т / Под ред. Н.Л. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. – 2-е изд., испр. и доп. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2004. [99 экз]
- Внутренние болезни: учебник: в 2 т / Под ред. Н.Л. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. – 2-е изд., испр. и доп. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2006. [64 экз]
- Внутренние болезни: учебник: в 2 т / Под ред. А.И. Мартынова, Н.Л. Мухина, В.С. Моисеева. – 1-е изд. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2001. [54 экз]
- Внутренние болезни: учебник: в 2 т / Под ред. Н.Л. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. – 2-е изд., испр. и доп. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2005. [34 экз]
- Внутренние болезни: учебник / Под ред. В.И. Маколкина, С.И. Овчаренко. – 5-е изд. – М: Медицина, 2005. [30 экз]
- Кузник, Б.И. Общая гематология: гематология детского возраста: учеб. пособие / Б.И. Кузник, О.Г. Максимова. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. [100 экз]
- 2000 болезней от А до Я / Под ред. И.Н. Денисова, Ю.Л. Шевченко. – М., 2003. [79 экз]
- Померанцев, В.П. Руководство по диагностике и лечению внутренних болезней / В. П. Померанцев. – М., 2001. [27 экз]
- Мухин, Н.А. Избранные лекции по внутренним болезням / Н.А. Мухин. – М., 2006. [20 экз]

Задача



- На приём к терапевту обратилась девушка с жалобами на слабость, утомляемость, желтушность кожных покровов. При осмотре врач отметил бледность кожных покровов с желтушным оттенком, увеличение селезёнки на 3 см ниже рёберной дуги.
- В общем анализе крови: НВ- 80 г/л, эритроциты- $2 \cdot 10^{12}$ /л, ЦП- 0,8, ретикулоциты - 25%. Уровень свободного билирубина крови- 34 мкмоль/л. Старший брат страдает наследственным сфероцитозом (Минковского- Шоффара).
- 1) Что нужно в первую очередь для подтверждения диагноза?
- 2) Какая главная причина анемии?
- 3) Какое лечение анемии в данном случае Вы предложите?
- 4) Какое главное осложнение возможно?