

Гемолитические анемии

Верейна Наталья Константиновна



Гемолитические анемии

- **Большая группа врожденных и приобретенных анемий, обусловленных повышенным разрушением эритроцитов (гемолизом) с уменьшением длительности их жизни менее 120 дней**



Физиология распада эритроцитов:

- Эритроциты, срок жизни которых истек **(120 дней)**, распадаются **вне кровеносных сосудов**: в РЭС печени, костного мозга или селезенки после поглощения макрофагами
- Глобин лизируется до отдельных аминокислот
- Гем метаболизируется до протопорфирина, окиси углерода и железа



Физиология распада эритроцитов (2):

- **Протопорфирин - в билирубин - соединение в печени билирубина с глюкуроновой кислотой - выведение из организма с фекалиями в виде стеркобилина и с мочой в виде уробилиногена**
- **Железо возвращается в плазму, связывается с трансферрином и используется вновь**



Классификация ГА

Наследственные ГА:

- **Эритропатии (микросфероцитоз, эллиптоцитоз, стоматоцитоз и др.)**
- **Гемоглобинопатии (серповидно-клеточная анемия, талассемия)**
- **Ферментопатии (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы и др.)**



Приобретенные ГА (1):

Иммунные:

- **Аутоиммунные** (аутоантитела против неизмененных эритроцитов)
- **Аллоиммунные** (гемолиз при переливании несовместимой крови)
- **Трансиммунные** (гемолитическая болезнь новорожденных)
- **Гетероиммунные** (гаптен – лекарство, вирус – «ситуация гостя»)



Приобретенные ГА (2):

Вызванные механическим повреждением мембраны эритроцитов

- **Гемолиз при искусственных клапанах сердца (разрушение о протез)**
- **Маршевая гемоглобинурия**
- **Тромбоцитопеническая пурпура**
- **Гемолитико-уремический синдром**
- **ДВС-синдром**



Приобретенные ГА (3):

Вызванные инфекцией

- Малярия
- Клостридиоз

Вызванные химическими или физическими факторами

- Прием некоторых лекарств
- Отравления промышленными и бытовыми агентами (свинец, тяжелые металлы, органические кислоты)
- Ожоги
- Растительные и животные гемолитические яды (укусы змей)

Вторичные - при заболеваниях печени и почек

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия –

изменение мембраны эритроцитов вследствие соматической мутации



Типы гемолиза

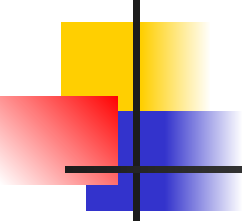
- **Внутриклеточный (чаще)** – разрушение эритроцитов вне сосуда (печень, селезенка, костный мозг) **Признак - гепатоспленомегалия**
- **Внутрисосудистый** (переливание несовместимой крови, прием окислителей при ферментопатиях, ПНГ, протезы сосудов, клапанов, микроангиопатии, сепсис, ДВСК, ГУС и др.). **Признак - гемоглобинурия и гемосидеринурия («черная моча»)**
- **Смешанный**






Течение ГА

- Перманентное
- Кризовое

Гемолитический криз: резкое снижение Нв и эритроцитов, повышение непрямого билирубина, нарастание ретикулоцитоза, появление или усугубление желтухи, потемнение мочи, повышение температуры тела, присоединение ДВСК (ишемические боли различной локализации)



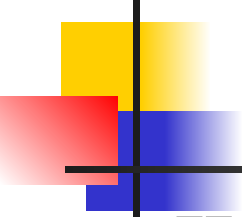
Общие клинические признаки ГА

- **Общеанемический синдром**
- **Гемолиз:**
 - **иктеричность кожи и видимых слизистых**
 -  **Потемнение мочи, темный кал**
 -  **Спленомегалия, гепатомегалия – при
внутриклеточном гемолизе**
 -  **«Черная моча» - при внутрисосудистом
гемолизе**



Source: Lichtman MA, Shafer MS, Felgar RE, Wang N: *Lichtman's Atlas of Hematology*: <http://www.accessmedicine.com> Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.





Общие лабораторные признаки гемолиза (1)

- Нормохромная , нормоцитарная анемия
- Ретикулоцитоз (до 300 – 600 ‰)
- Анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия
- Желчные пигменты в моче , повышение стеркобилина в кале
- **При внутрисосудистом гемолизе** – определение в моче гемоглобина и гемосидерина, положительный тест на метгемальбумин в плазме, отсутствие в сыворотке гаптоглобинов



Общие лабораторные признаки гемолиза (2)

- **Биохимия:** повышение непрямого билирубина, общей ЛДГ, снижение гаптоглобина, повышение сывороточного железа
- **Миелограмма:** нормобластический эритропоэз с раздражением эритроидного ростка, ускорение созревания нормобластов, увеличение митозов
- При АИГА – положительная проба Кумбса
- Снижение продолжительности жизни эритроцитов (метка радиоактивным хромом)

Эритропатии.

Наследственный микросфероцитоз (НМГА), (болезнь Миньковского-Шоффара)

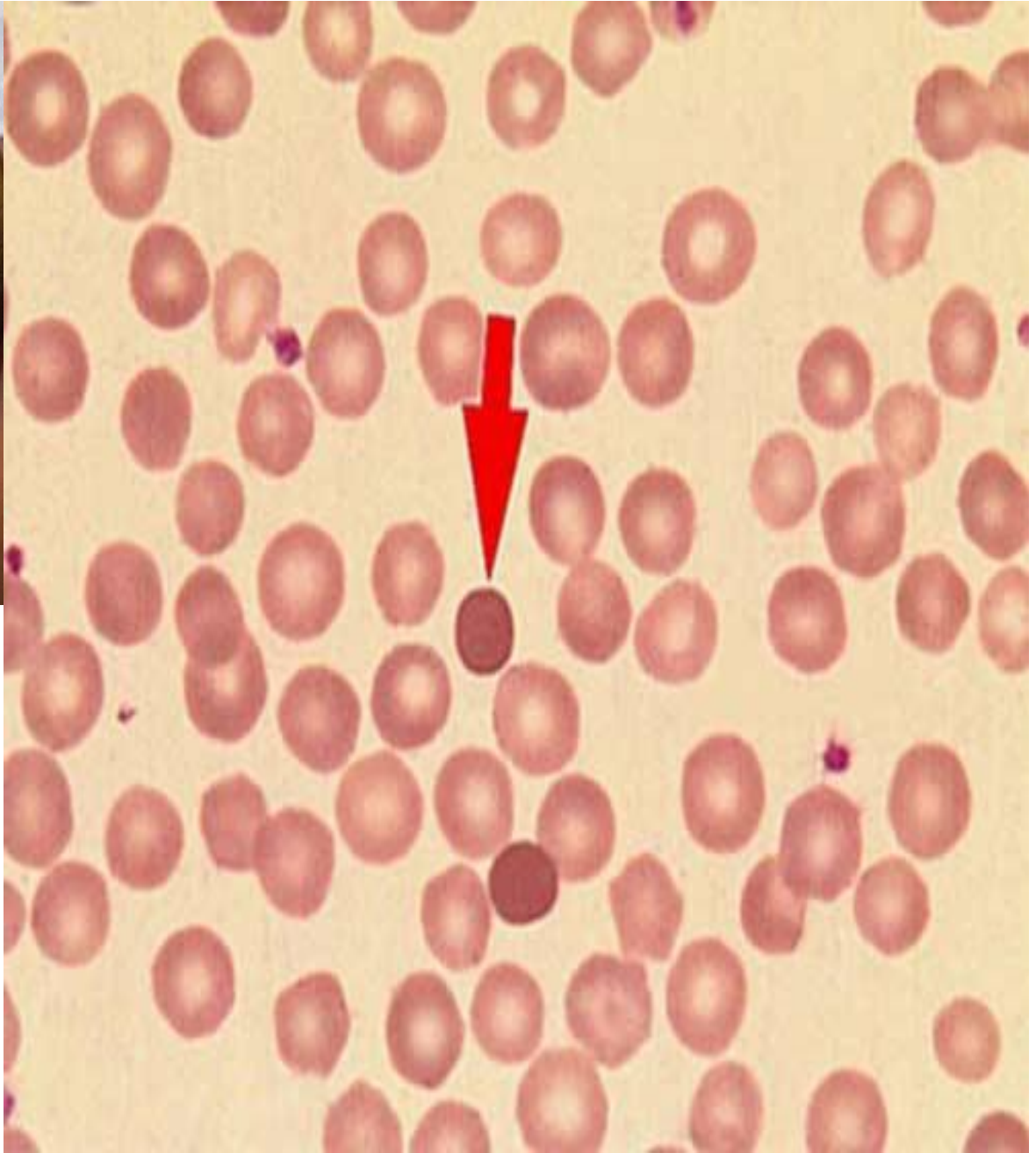
**Аутосомно-доминантно наследуемое заболевание
(1:2500-5000 населения)**

- В основе – мутации генов, контролирующих структурные белки мембраны эритроцитов (**анкирина, спектрина и др.**) – потеря связи протеиновых структур с участками липидной оболочки
- Эритроцит приобретает сферическую форму – повышенная деформируемость, повышение проницаемости мембраны для ионов натрия и воды
- Эритроцитоз при прохождении через РЭС, преимущественно в селезенке – **внутриклеточный тип гемолиза**
- **Клиника:** перманентная гемолитическая желтуха, ЖКБ, спленомегалия, генетические стигмы

Лабораторные признаки

НМГА

- Умеренная нормохромная анемия с ретикулоцитозом и наличием микросфероцитов
- Специальный тест – осмотическая стойкость эритроцитов при добавлении разных концентраций NaCl снижена (**гемолиз – в физиологическом растворе**)
- Усилен аутогемолиз после инкубации при 37 градусах (**гемолиз не менее 30%. В норме – 3-4%**), корригируется глюкозой, декстрозой
- Проба Кумбса отрицательна
- Дефицит основных белков эритроцитарной мембраны (электрофорез в полиакриламидном геле)
- Повышение ЛДГ сыворотки
- При рентгенологическом исследовании – изменения костей (свод черепа – по типу «волосатого»)
- УЗИ – гепатоспленомегалия, камни в желчном пузыре



Гемоглобинопатии.

Талассемия

- **Группа наследственных нарушений синтеза глобиновых цепей, характеризующихся гипохромной микроцитарной гемолитической анемией**
- **Нарушение синтеза белковых цепей глобина - наследуется по аутосомно-доминантному типу**
- **Распространена в странах Средиземноморья, Среднего и Ближнего Востока, Юго-Восточной Азии**
- **В России – Северный Кавказ, Ставропольский и Краснодарский край, Ростовская область, Поволжье**



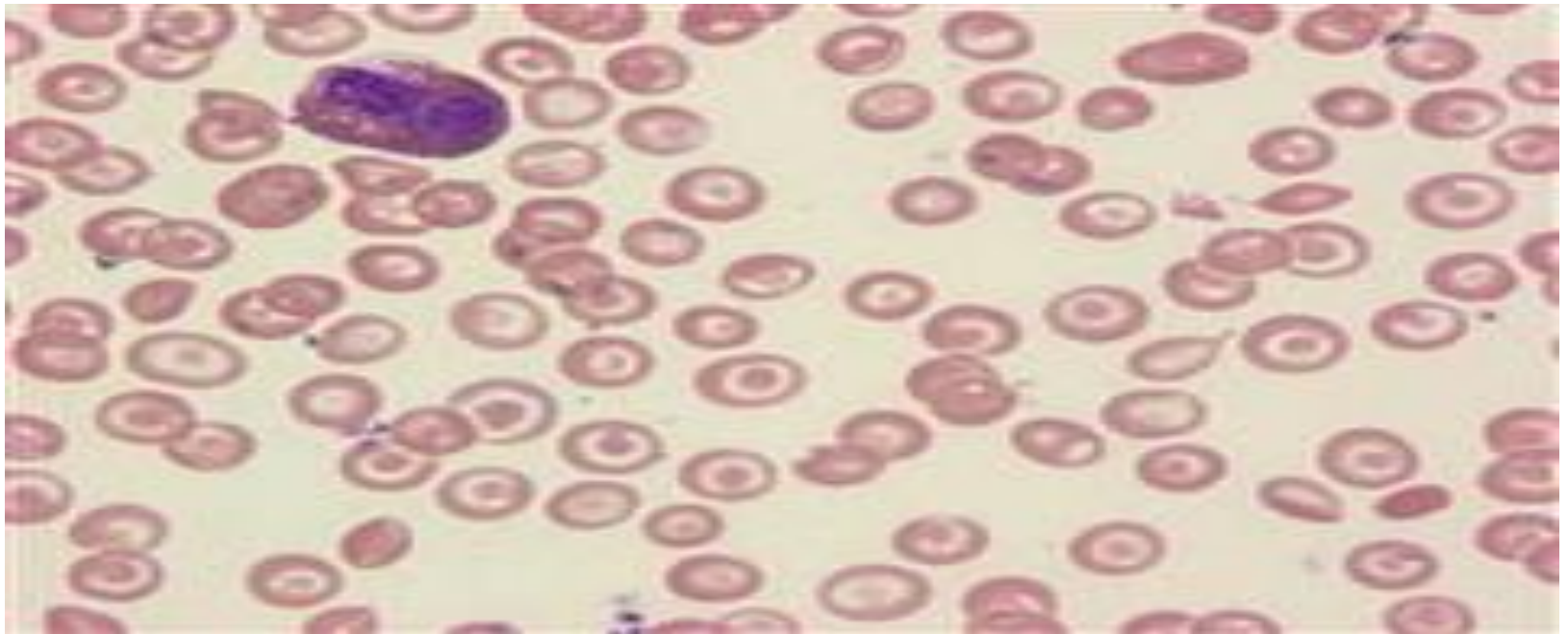
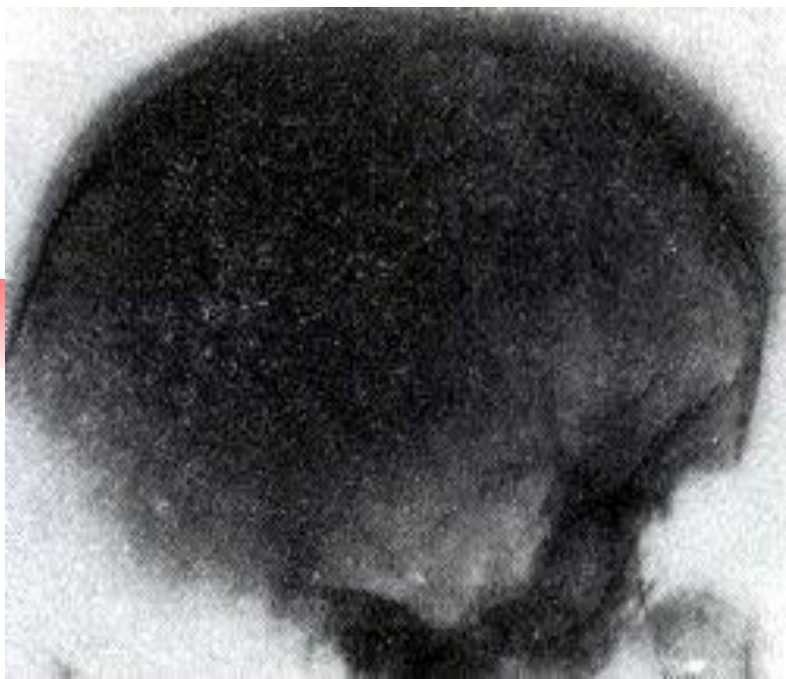
Классификация талассемии

- **По типу генетического дефекта:**
гомозиготная форма и гетерозиготная форма – («большая и малая болезнь Кули»)
- **Классификация по типу пораженной цепи глобина:** α -талассемия, β -талассемия, δ -талассемия, γ -талассемия, $\alpha\beta$ -талассемия, $\delta\beta$ -талассемия
Нормальный гемоглобин А – уменьшается (N -95%); а содержание гемоглобина F и A2 увеличивается
- **По клинике:** большая промежуточная, малая и минимальная формы



Основные клинические признаки β -талассемии

- Гепатоспленомегалия
- Изменение костей черепа и скелета (башенный череп, монголоидный разрез глаз, нарушение прикуса, готическое небо, инфантильные мизинцы и др.)
- Перегрузка железом— гемосидероз
- Поражение сердца (гипертрофия, дилатация, дегенерация миокардиоцитов)
- Задержка в физическом и половом развитии





Основные лабораторные признаки β -талассемии

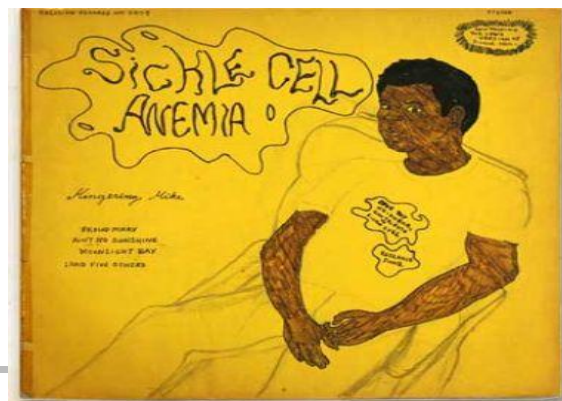
- Микроцитарная гипохромая анемия («мишеневидные» эритроциты ,пойкилоцитоз)
- Снижение MCV, MCH, MCHC
- Осмотическая резистентность повышена (**гемолиз - в гипотоническом растворе и дистиллированной воде**)
- Непрямая гипербилирубинемия, повышение ЛДГ, сывороточного железа
- Исследование ДНК глобиновых генов гемоглобина ,обнаружение избытка свободных цепей глобина

Гемоглобинопатии.

Серповидно-клеточная анемия (СКА)

- Мутация в кодоне, ответственном за синтез 6 аминокислоты бета-цепи глобина – замена глутаминовой кислоты на валин
- Синтез HbS с пониженной растворимостью и способностью к полимеризации
- Изменение структуры эритроцита – дегидратация – серповидная форма – нарушение деформируемости
- Развитие сосудистых окклюзивных поражений (костный мозг, селезенка, почки, мышцы, сетчатка)

СКА – клинические признаки



- Удлиненный нижний сегмент тела, дорсальный кифоз, люмбарный лордоз, башенный череп, выступающий лоб, куполообразное небо
- Ишемические боли в области спины, живота, длинных трубчатых костей – инфаркты легких, миокарда, мозга, почек, костные некрозы
- Рецидивирующие инфаркты селезенки – **маленькая селезенка!**
- Ишемические и геморрагические поражения сетчатки
- Гепатомегалия, холелитиаз
- Инфекционные осложнения

Длительность жизни – 25 – 30 лет

Генетическая модуляция серповидно-клеточной анемии

VCAM1, TNFA,
ADRB2, IL4R,
LDLR, HLA,
ANXA2, SELP,
TGF- β /BMP

Не геморрагический
инсульт

Легочная
гипертензия

unknown

UGT1A

Холелитиаз
(желчекаменная болезнь)

Почечная
недостаточность

BMPR1B

KL

Приапизм

Остеонекроз

BMP6,
ANXA2, KL

TGF- β /BMP

Бактериемия

Язвы
на ногах

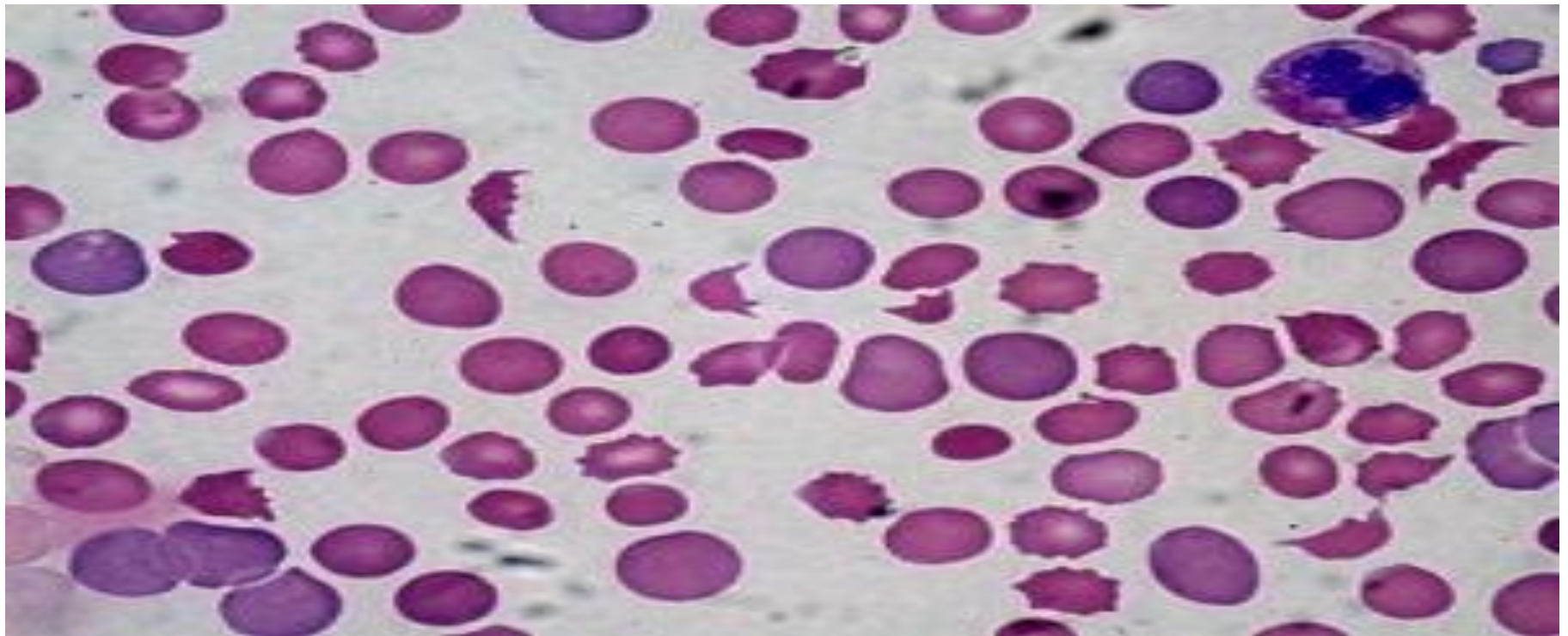
TGF- β /BMP





Лабораторные признаки СКА

- **Нормохромная нормоцитарная анемия с ретикулоцитозом**
- **Серповидная форма эритроцитов (при кризе), анизопойкилоцитоз**
- **Провокационные пробы вне криза – с метабисульфитом или перетяжкой пальца**
- **Исследование электрофоретической подвижности аномального гемоглобина**
- **Исследование первичной структуры и ДНК гемоглобина**





Ферментопатии

- **Наследственно обусловленное снижение активности или нестабильность эритроцитарных ферментов (18 типов)**

Пример: дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (X-сцепленно)

- **Г6-ФД участвует в защите эритроцитарной мембраны от окисления (фермент гексомонофосфатного шунта)**
- **«Провокаторы» гемолиза:**
 - **инфекции**
 - **ацидоз**
 - **лекарственные препараты - антималярийные, аспирин, нитрофураны, сульфаниламиды и др., повышающие уровень активных форм кислорода**
 - **химические реагенты и токсины**



Дефицит глюкозо-6-ФД

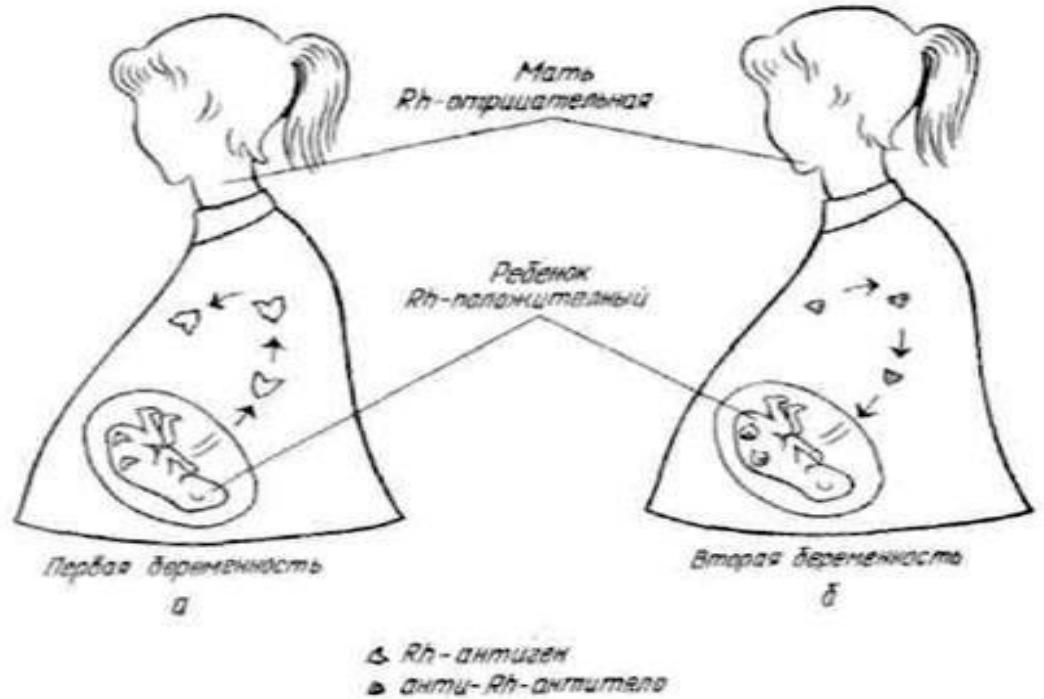
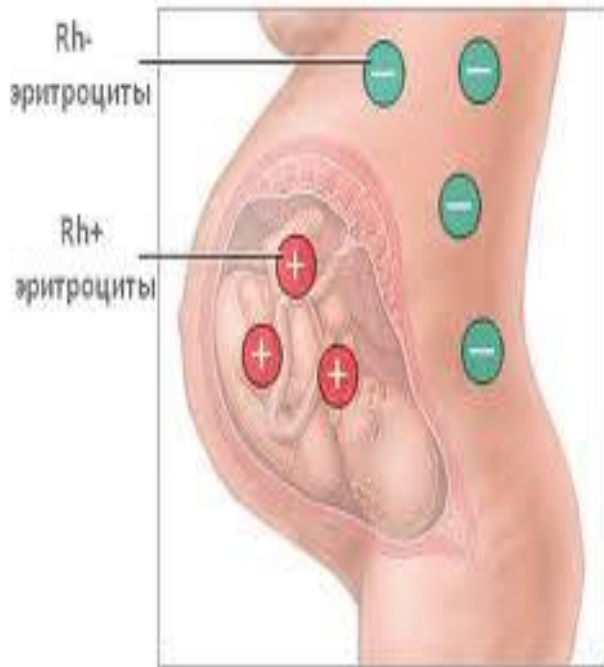
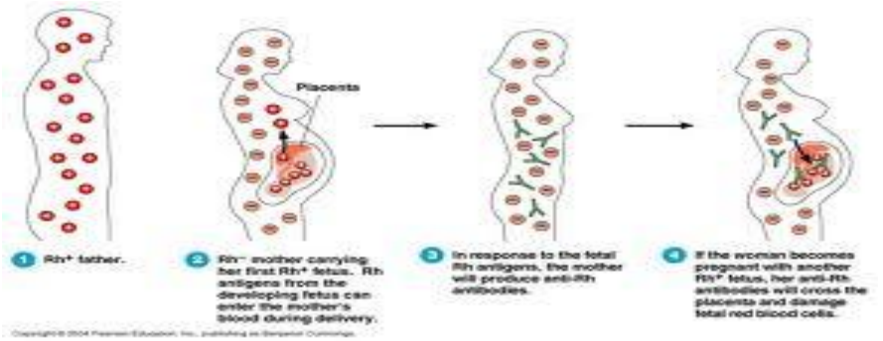
- **Клиника:** острый внутрисосудистый гемолиз через 48-96 часов после воздействия «провокатора» - гемолитический криз
- **Лабораторные признаки:** повышение непрямого билирубина , снижение гаптоглобина , повышение свободного гемоглобина в плазме, гемосидерина в моче
- **Определение активности ферментов методом флюоресцентного пятна:** при дефиците фермента пятно крови под воздействием УФО не флюоресцирует , так как нет восстановления (NADP-H₂)

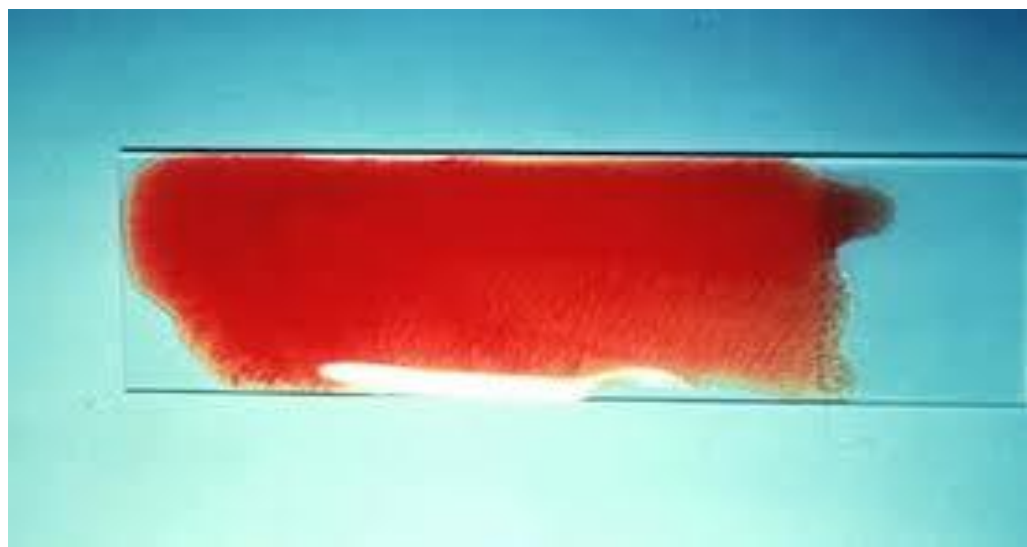
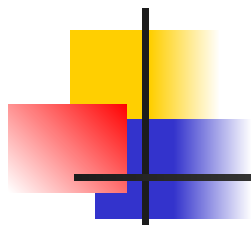


Общие принципы лечения наследственных ГА

- Гемотрансфузионная терапия (размороженные отмытые эритроциты)
- Спленэктомия
- Предотвращение токсического действия железа (дефероксамин – «Десфераль», деферазирокс – «Эксиджад»)
- Трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток (тяжелые формы талассемии,СКА)
- При СКА – предупреждение и купирование вазоокклюзивных кризов (обильное питье, НПВП, опиоиды)
- При ЖКБ – холецистэктомия
- При ферментопатиях – отмена «провоцирующего» медикамента
- При гемолитическом кризе - детоксикация , экстренный плазмаферез, гемодиализ

Резус-конфликт







Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА)

- **Гетерогенная группа заболеваний и синдромов, в основе которых лежит ускоренное разрушение эритроцитов , вызванное образованием антител против собственных эритроцитов**
- **Встречаются с частотой 1:40 000 – 80 000**
- **Женщины болеют в 2 раза чаще**



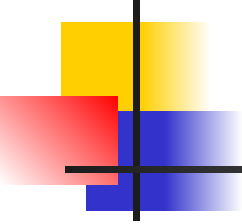
Классификация АИГА

1. Идиопатические

2. Вторичные:

- **ДБСТ (ревматоидный артрит, СКВ)**
- **Инфекции**
- **Лимфатические опухоли (хр. лимфолейкоз, лимфома)**
- **Опухоли толстой кишки, легких, желудка и яичников**
- **Неспецифический язвенный колит**
- **Лекарственные**
- **Врожденные иммунодефициты**

Типы антител при АИГА

- 
-
- По активности при определенной температуре:
 - **тепловые АТ.** Активны при 37 градусах, в 70-80% – внутриклеточный гемолиз.
 - **холодовые АТ.** Активны при 0 градусов.



Типы антител при АИГА (2)

- **Агглютинины** (склеивают) и **гемолизины** (разрушают)
- **Полные** (разрушают эритроциты внутри сосуда) и **неполные** (оседают на эритроцитах, клетки с антителами разрушаются при прохождении через печень и селезенку)



Классификация АИГА

- С неполными тепловыми агглютинидами (80%)
- С полными холодовыми агглютинидами (12-15%)
- С тепловыми гемолизинами
- С двухфазными холодовыми гемолизинами

**Гемолиз при АИГА может быть
внутриклеточным, внутрисосудистым и
смешанным**

Основные клинические проявления АИГА



- **Анемия с быстро нарастающей слабостью и плохой адаптацией даже к умеренному снижению гемоглобина**
- **Желтушность кожи и склер**
- **Субфебрильная температура**
- **Небольшое увеличение размеров селезенки**
- **При холодových формах:** затруднения при взятии анализов крови, посинение кожи пальцев, носа, ушей и боль в них вплоть до акронекрозов; синдром Рейно, холодовая астма



Лабораторные признаки АИГА

- Нормоцитарная анемия
- Высокий ретикулоцитоз
- Непрямая гипербилирубинемия
- Повышение ЛДГ сыворотки
- **Прямая проба Кумбса** положительна в 80-90% (при холодových и гемолизиновых формах может быть отрицательна)
- В костном мозге – гиперплазия эритроидного ростка

При гемолизиновых формах:

- повышение свободного гемоглобина плазмы, темный или вишневый цвет мочи (гемосидеринурия, гемоглобинурия)
- положительные тесты Хема и сахарозный
- Снижение гаптоглобина и изменение биофизических свойств эритроцитов

Прямая проба Кумбса



RBCs with IgG (Y)
or C3 (C) bound to
membrane

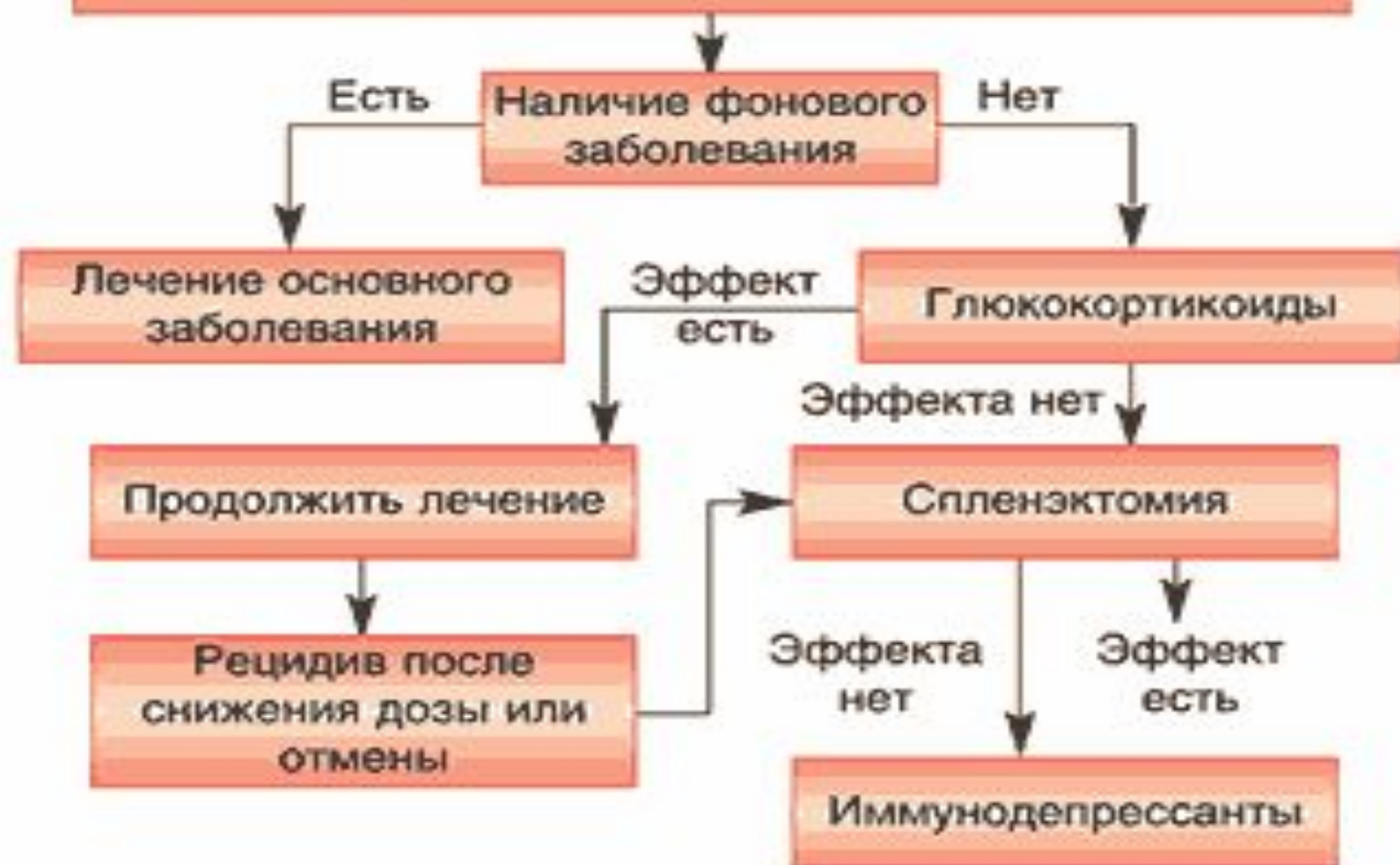


Incubation with
antibodies to
human Ig (X)
and C3 (C)



Agglutination
(positive direct
Coombs' test)

Аутоиммунная гемолитическая анемия





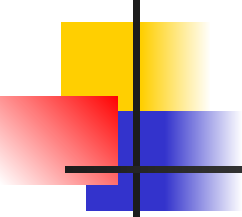
Особенности лечения АИГА с тепловыми АТ

- Глюкокортикостероиды перорально 1-1,5 мг\кг
- Спленэктомия (при отсутствии ремиссии через 4-6 мес. от назначения ГКС)
- Иммунодепрессанты (азатиоприн, циклофосфан, циклоспорин А)
- Гемотрансфузии – по показаниям (размороженные отмывтые эритроциты с индивидуальным подбором)
- Терапия моноклональными антителами (ритуксимаб) – при резистентных формах



Особенности лечения АИГА с холодowymi АТ

- Избегать переохлаждений, сменить климат, прием подогретой пищи
- Хлобутин 2-4 мг в сутки постоянно, при
- Ритуксимаб
- Глюкокортикостероиды обычно неэффективны
- Спленэктомия – реже, только при выраженной спленомегалии
- Плазмаферез для уменьшения уровня антител



Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели)

1. Соматическая мутация на уровне клетки-предшественницы миелопоэза
2. Образование патологического клона эритроцитов с дефектом мембраны
3. Повышенная чувствительность эритроцитов к различным гемолитическим факторам – ацидоз, воздействие комплемента и др.)

Клиника:

- внутрисосудистый гемолиз (см признаки) , кризовое течение
- множественные тромбозы мелких сосудов с ишемией и инфарктами органов
- Общеанемический синдром

Основные лабораторные критерии:

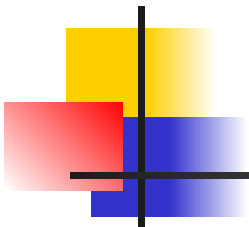
Гипохромная анемия

Гемоглобинурия, гемосидеринемия

Положительная проба Хэма (кислотная) и сахарозная

Выявление патологического клона при проточной цитометрии

Особенности лечения: препараты железа, антикоагулянты, моноклональные антитела (Экулизумаб)



■ **Спасибо за внимание!**

