

Гемолитические анемии. Клиника, диагностика, лечение

Стуклов Н.И.

Кафедра госпитальной терапии РУДН

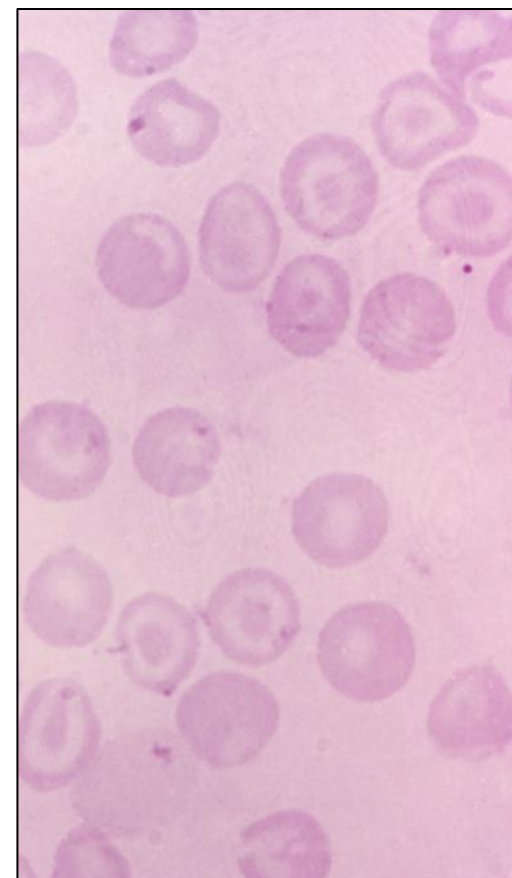
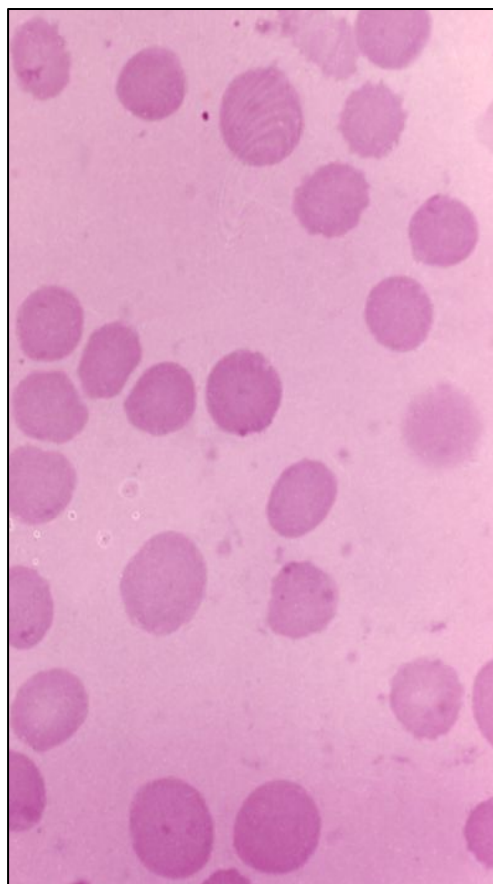
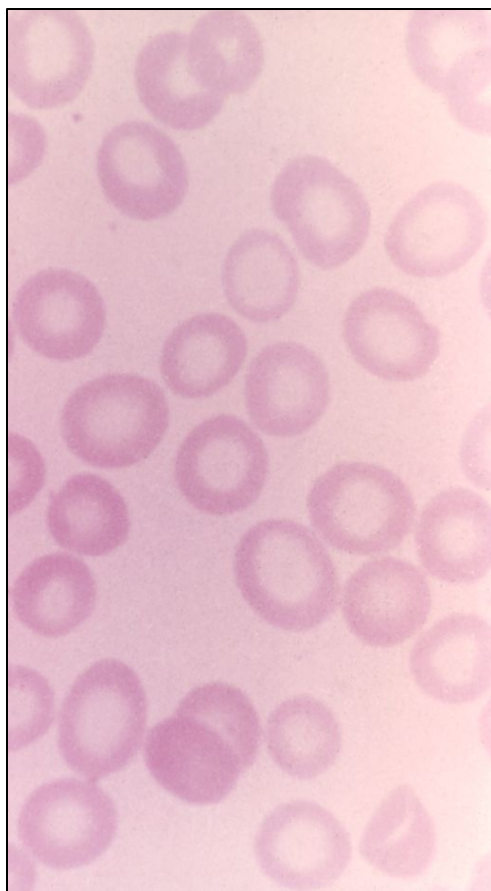
Курс гематологии

Д.м.н., профессор

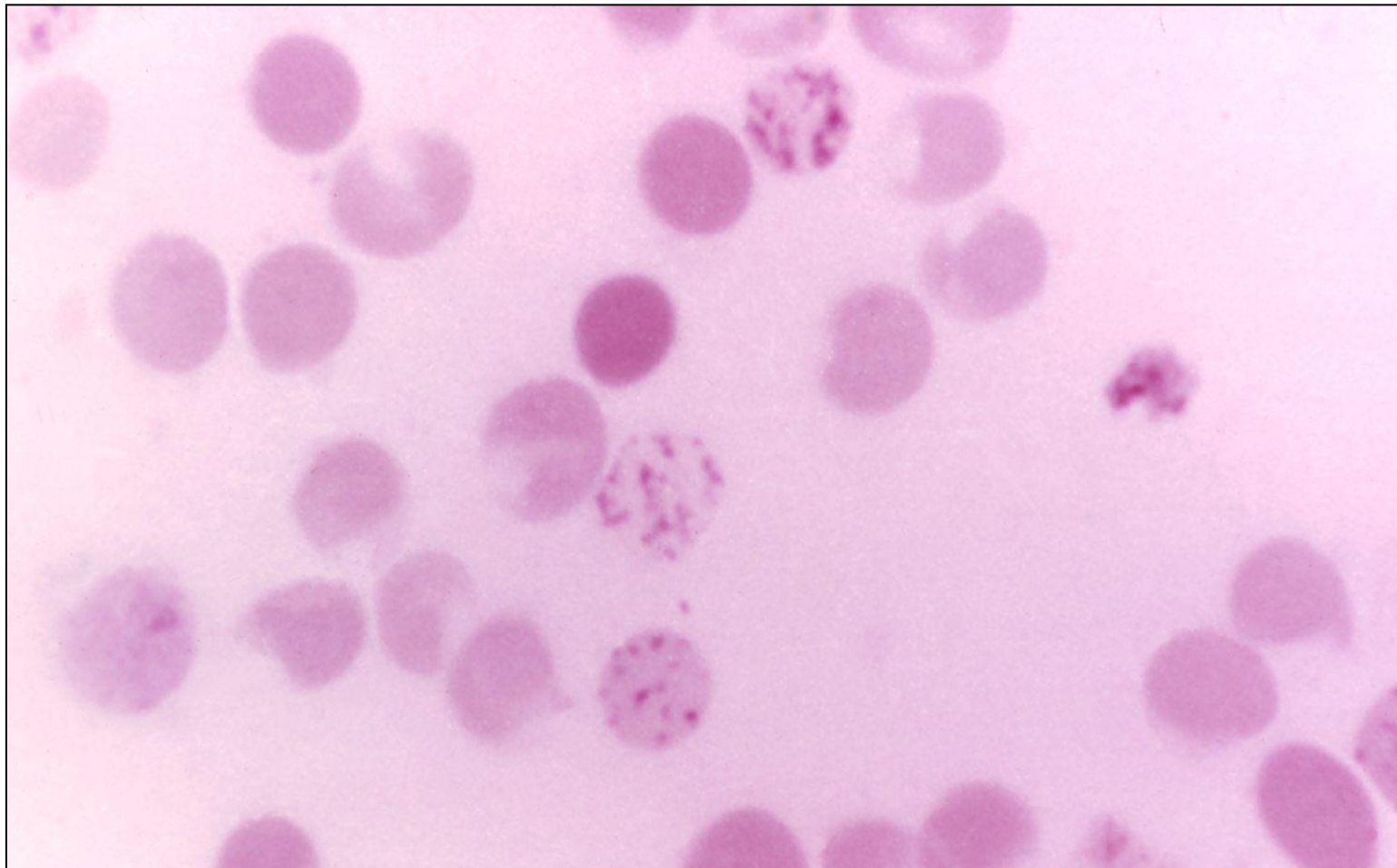
Гемолитические анемии



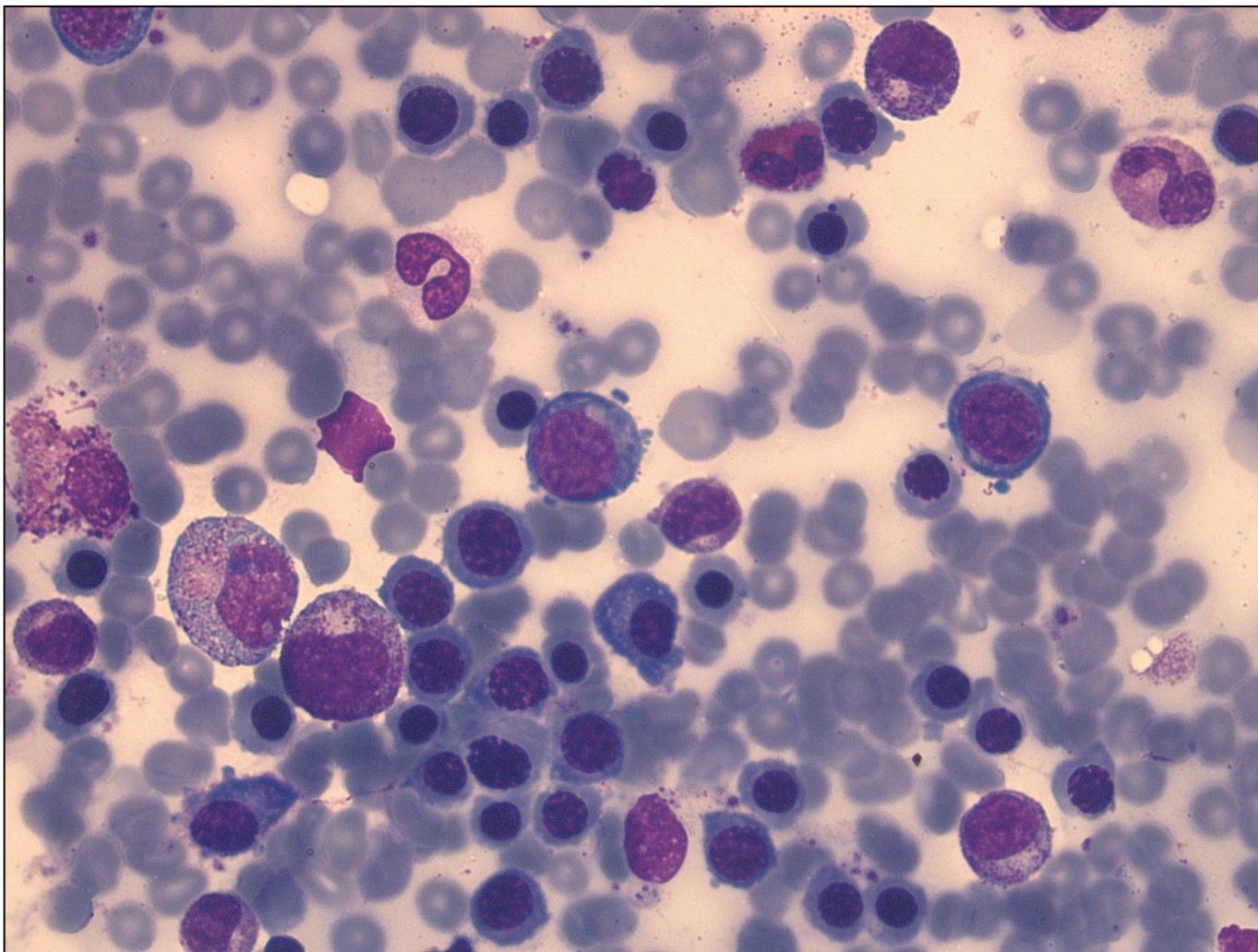
Кровь при гемолитической анемии



Ретикулоцитоз при гемолитической анемии



Костный мозг при гемолитической анемии



Гемолиз

Внутриклеточный

гемоглобин
биливердин
уробилин

макрофаги
селезенки

непрямой
билирубин

кровь

прямой
билирубин

печень, желчь

уробилин

моча

стеркобилин

кал

Внутрисосудистый

гемоглобин +
гаптоглобин
(α_2 -глобулин)

РЭС: селезенка,
лимфатические
узлы и костный
мозг

свободный
гемоглобин

Канальцы
почек

ферритин,
гемосидерин

свободный
гемоглобин

Сравнительная характеристика внутриклеточного и внутрисосудистого гемолиза

Признаки гемолиза	Внутрисосудистый	Внутриклеточный
Локализация гемолиза	Сосудистая система	РЭС
Патогенетический фактор	Гемолизины, энзимопатия эритроцитов	Аномалия формы эритроцитов
Гепатоспленомегалия	Незначительная	Значительная
Морфологические изменения эритроцитов	Анизоцитоз	Микросфероцитоз, овалоцитоз, мишеневидные, серповидноклеточные и др.
Локализация гемосидероза	Канальцы почек	Селезенка, печень, костный мозг
Лабораторные признаки гемолиза	Гемоглобинемия Гемоглобинурия Гемосидеринурия	Гипербилирубинемия Повышение стеркобилина в кале и уробилина в моче

Анемии, обусловленные дефектностью самих эритроцитов (чаще – наследственные)

- I. Дефект мембраны эритроцитов (мембранопатии)
 - Наследственный сфероцитоз (болезнь Минковского-Шаффара)
 - Наследственный эллиптоцитоз
 - Наследственный стоматоцитоз
 - Наследственный акантоцитоз
 - Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафа-Микели)
- II. Дефект гемоглобина : качественные гемоглобинопатии
 - Серповидноклеточная анемия
 - Анемии при других стабильных аномальных гемоглобинах (С, D, E и др.)
 - Анемии, обусловленные носительством нестабильных гемоглобинов
 - Гемоглобинопатии-М, обусловленные аминокислотным замещением в области геминового кармана, что обуславливает повышенное сродство к кислороду и клинически проявляется цианозом и эритроцитозом
- III. Дефект гемоглобина: количественные гемоглобинопатии (α - и β -талассемии)
- IV. Дефект ферментов (энзимопатии)
 - Г-6-ФДГ, пируваткиназы

Анемии, развивающиеся в результате внеэритроцитарных воздействий (чаще – приобретенные)

I. Гемолитические анемии, связанные с воздействием антител

- Изоиммунные анемии: гемолитическая болезнь новорожденных, посттрансфузионная гемолитическая анемия
- Аутоиммунные гемолитические анемии

II. Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов

- Маршевая гемоглобинурия
- Микроангиопатическая гемолитическая анемия

III. Гемолитические анемии, вызванные воздействием химических агентов и паразитов (малярия)

IV. Анемии при отравлении гемолитическими ядами

V. Гемолитические анемии, обусловленные повышенной секвестрацией клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров

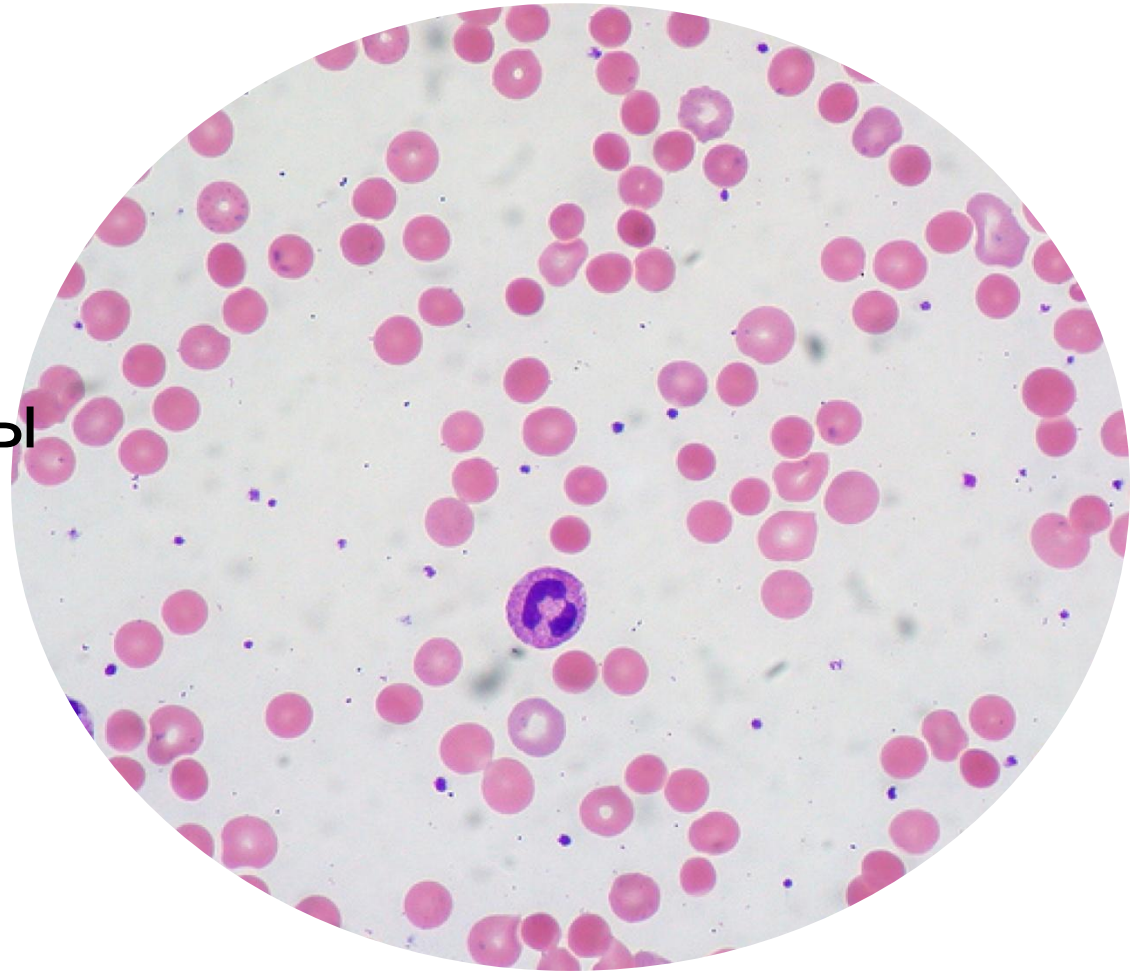
- Анемии при острых инфекциях
- Анемии при гиперспленизме

Мембранопатии

- Наличие наследуемого мембранного дефекта, обычно проявляющегося изменением формы клетки нарушение пластичности эритроцита и его преждевременной гибели в органах, богатых клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров.
- При ПНГ (приобретенное состояние) характерные изменения формы эритроцита отсутствуют, а гемолиз происходит преимущественно внутри кровеносных сосудов.

Сфероцитоз (болезнь Минковского-Шаффара)

- Частота 1:4500 населения
- В странах северной Европы и Америки
- Наследуется по аутосомно-доминантному типу

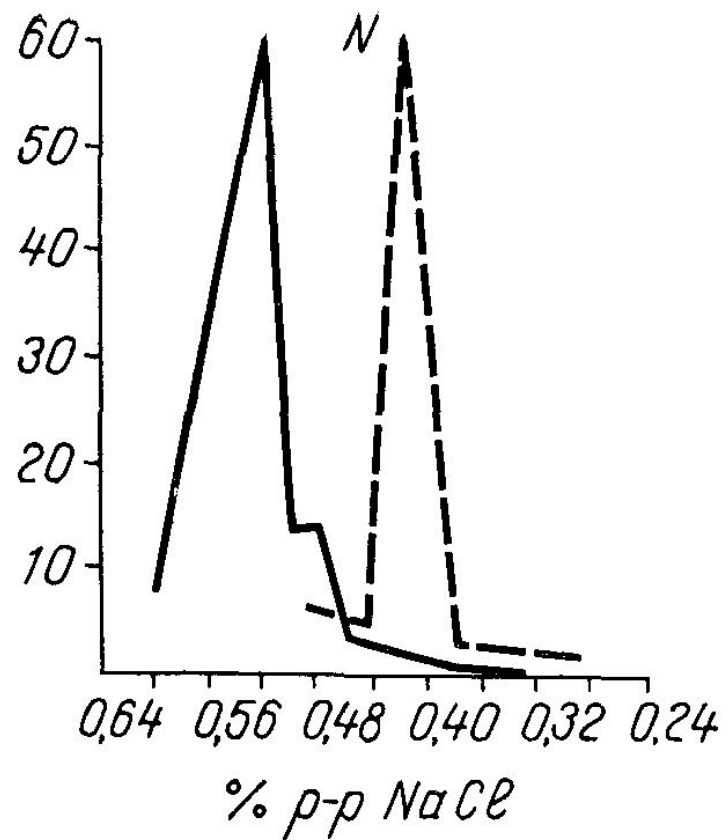


Клиника сфероцитоза

- проявляется в детстве
- может протекать с частыми тяжелыми рецидивирующими гемолитическими кризами (провоцируются инфекциями)
- у большинства больных развивается умеренная компенсированная гемолитическая анемия с желтухой, увеличением селезенки и склонностью к образованию камней в желчном пузыре.

Диагностика сфероцитоза

- Тест на осмотическую резистентность



Лечение сфероцитоза

- Спленэктомия в возрасте старше 20 лет

ПНГ(болезнь Маркиафава-Микели)

- Мутация стволовой клетки
- Все клетки имеют сниженную резистентность к комплементу
- Внутрисосудистый гемолиз (вплоть до ОПН), венозные тромбозы (менингиальная симптоматика, боли в животе, портальная гипертензия)
- Аплазия костного мозга, МДС, сублейкемический миелоз.
- Триада: гемолитическая анемия, недостаточность КМ (панцитопения), тромбозы.

ПНГ(болезнь Маркиафава-Микелли)

- Диагностика:

Проточная цитофлуориметрия (CD 55 и CD 59)

Положительная проба Хема, Сахарозная проба.

- Лечение:

АллоТКМ

Симптоматическая терапия,
гемотрансфузии, профилактика ДВС,
щелочное питье.

Гемоглинопати

Нормальные гемоглобины:

- HbA ($\alpha_2\beta_2$) – 92-95%
- HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) – 1-3%
- HbF ($\alpha_2\gamma_2$) – 1-3%

Патологические гемоглобины:

- HbH (β_4)
- Hb – Bart (γ_4)
- HbS ($\alpha_2\beta(\text{пат})_2$)

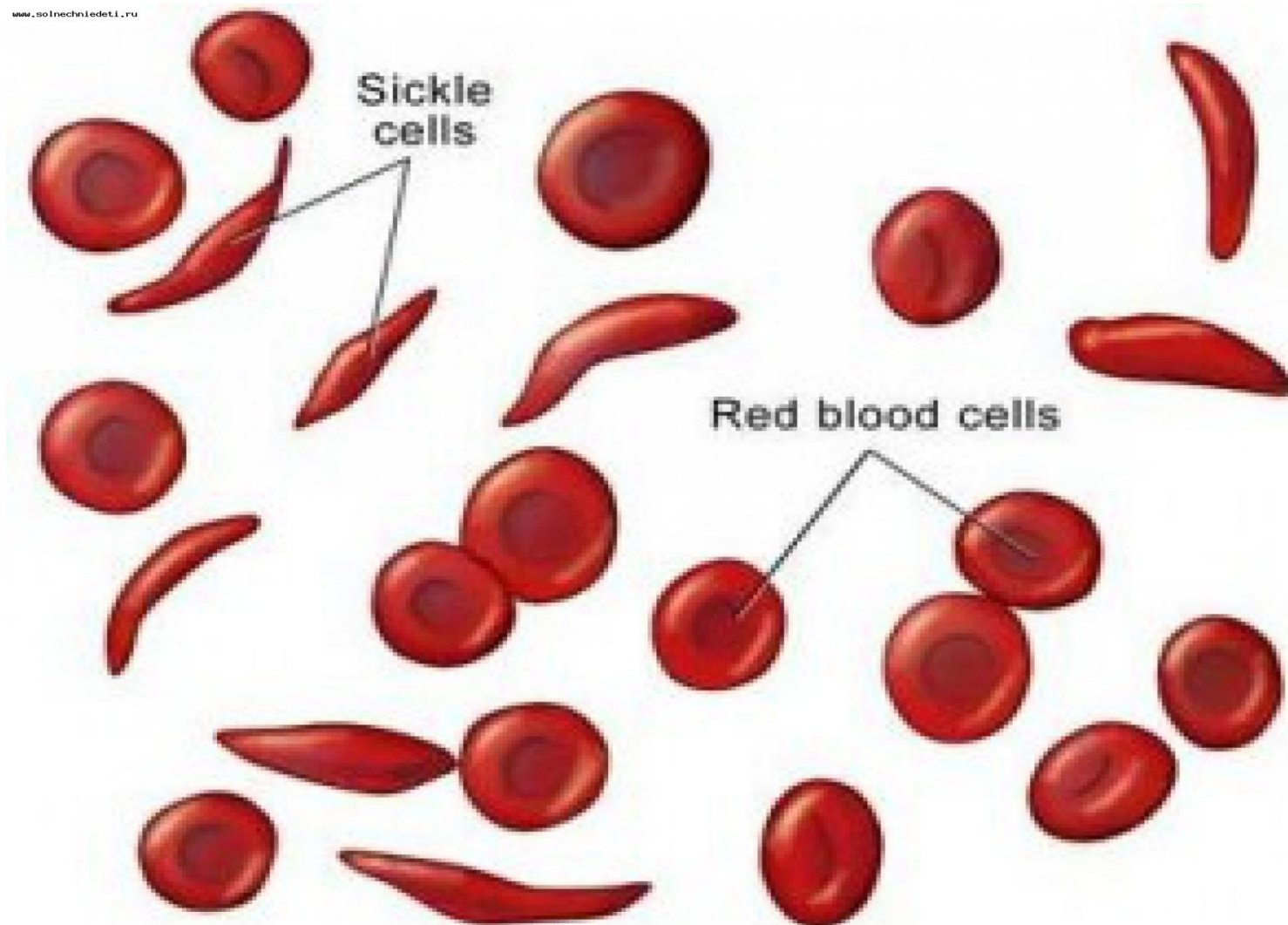
Аномальные: либо структура, либо число цепей

Серповидно-клеточная анемия

- Растворимость HbS по отношению к растворимости HbA ниже в 20 раз
- Растворимость падает после отдачи кислорода (в капиллярах)
- HbS выпадает в осадок → эритроцит в форме серпа
- Серпы склеиваются → тромбозы капиллярные

Серповидные эритроциты

www.soinetchniedet.ru



Клиника СКА

- вазоокклюзионный синдром
- повышенный гемолиз

Симптоматика СКА обнаруживается обычно через 6 месяцев после рождения ребенка, что обусловлено исчезновением из эритроцитов НвF.

Клиника СКА

- Полиорганные поражения (ишемия, боль, гангрены, слепота).
- Выражено поражение костей из-за низкого кровотока, слабого развития коллатералей → асептические некрозы костей.
- Анемия выражена умеренно, но гипоксия тканей развивается: астеники с длинными тонкими конечностями, башенный череп, гипогонадизм.
- Гепатоспленомегалия .

Диагностика

- Мазок крови – серповидные эритроциты
- Тест на серповидность: к капле крови в герметических условиях (покровное стекло по бокам смазывается вазелином) добавляется *сульфат натрия* (создает условия гипоксии), что вызывает переход эритроцитов, содержащих HbS в серповидную форму
- Окончательное подтверждение – электрофорез гемоглобина

Диагностика



Лечение

1. анальгетики (вплоть до наркотических);
2. низкомолекулярный полиглюкин;
3. дезагреганты, прямые антикоагулянты;
4. hydrea (гидроксимочевина) – снижает феномен серповидноклеточности.

Талассемии

Гомозиготные β -талассемии

- Гемолитическая анемия разной степени выраженности
- Гепатоспленомегалия (экстрамедуллярные очаги кроветворения)
- Башенный череп (экстрамедуллярные очаги кроветворения)

Гетерозиготные β - , гомозиготные α -талассемии

- Слабо выраженная анемия гипохромная
- Гемолиз отсутствует

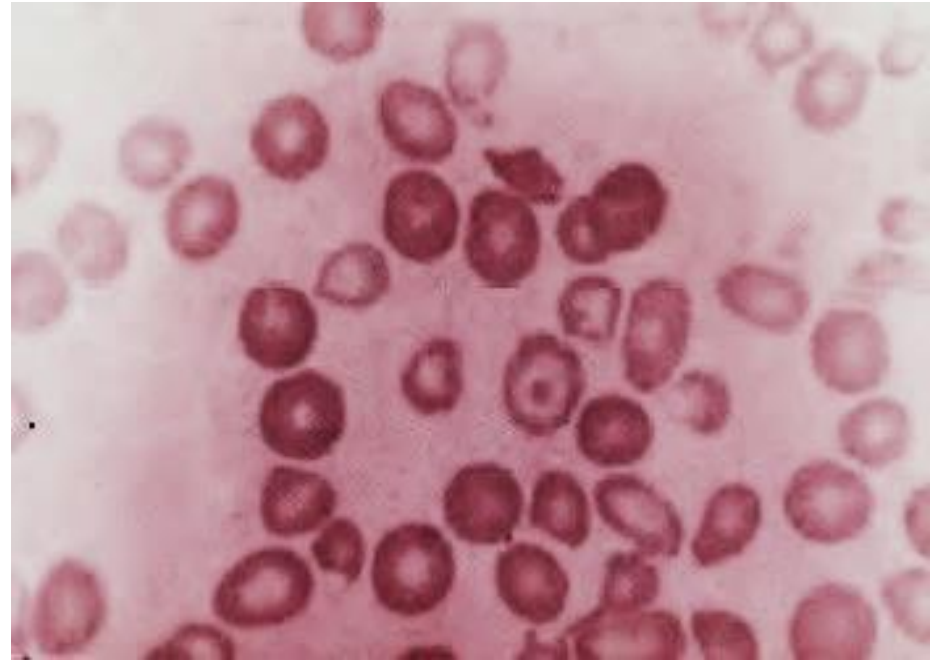
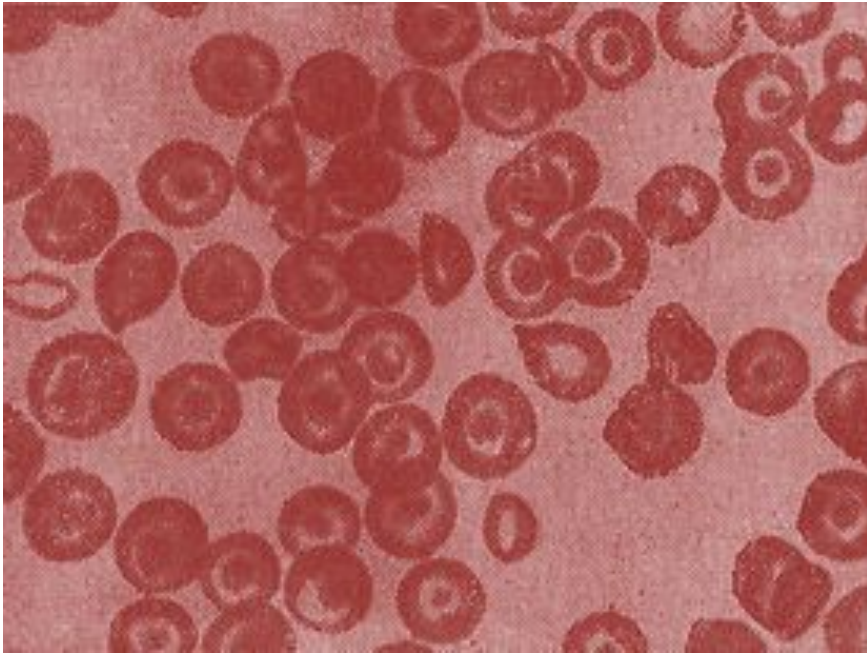
β-талассемии

- Страны Средиземного моря, Центральная, Восточная Африка, Ближний Восток, Индия
- Нарушен синтез β-цепей
- α-цепи малорастворимы, еще в костном мозге в эритроблестах выпадают в осадок, разрушая их мембрану = неэффективный эритропоэз
- Часть эритроцитов вызревает, выходит в кровеносное русло, происходит их гемолиз

Диагностика

- Анамнез: гипохромная, микроцитарная анемия с детства, гепатоспленомегалия
- Мишеневидность эритроцитов
- Преобладание при электрофорезе HbF, свободных α -цепей

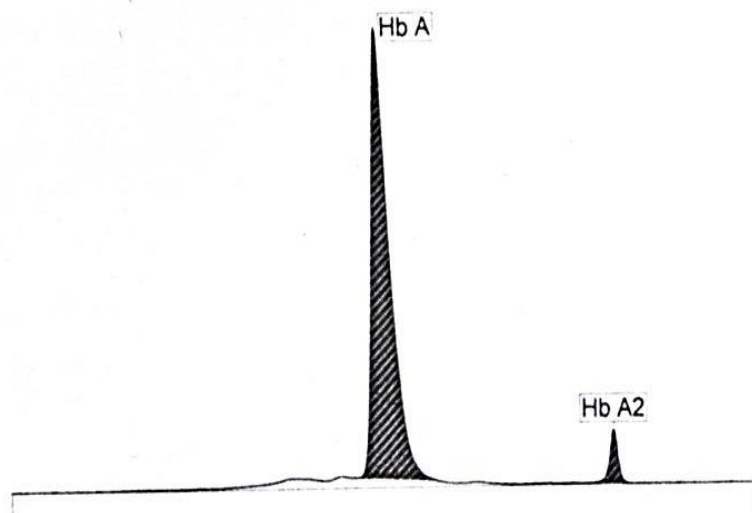
Диагностика



Мишеневидные эритроциты

Диагностика

Электрофореграмма



Значения фракций

Fractions	%	Ref. %
Hb A	94,7 <	96,8 - 97,8
Hb A2	5,3 >	2,2 - 3,2

Лечение β -талассемии

- аллоТКМ;
- гемотрансфузии (поддержание Hb на уровне 100-110 г/л);
- препараты железа – противопоказаны;
- хелаторная терапия – при гиперферритинемии > 1000 мкг/л;
- спленэктомия (при увеличении размеров > 8 см из-под края реберной дуги, при увеличении потребности в гемотрансфузиях более чем на 50% от исходного уровня за 6 месяцев);

Хелаторная терапия

- Десферал (дефероксамин) по 500 мг в день в/в (обычно используется на фоне гемотрансфузий или раз в неделю);
- Эксиджад (деферазирокс), внутрь по 20 мг/кг/сутки.

АИГА

Внутриклеточный гемолиз:

- Тепловые агглютинины (IgG, IgA)
- Холодовые агглютинины (IgM+комплемент)

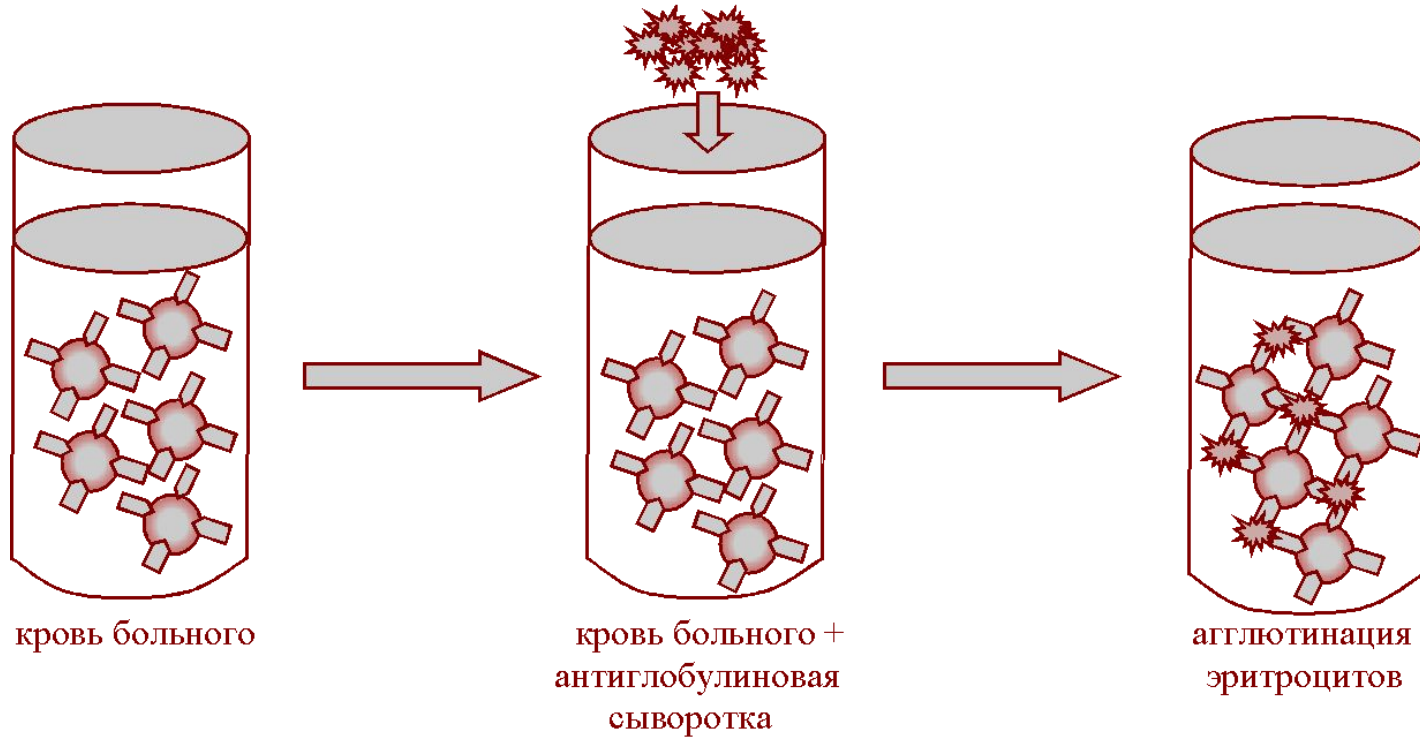
Диагностика: симптомы гемолиза, прямая проба Кумбса.

Внутрисосудистый гемолиз:

- Тепловые гемолизины (IgM)
- Двухфазные холодовые гемолизины (IgG+комплемент)

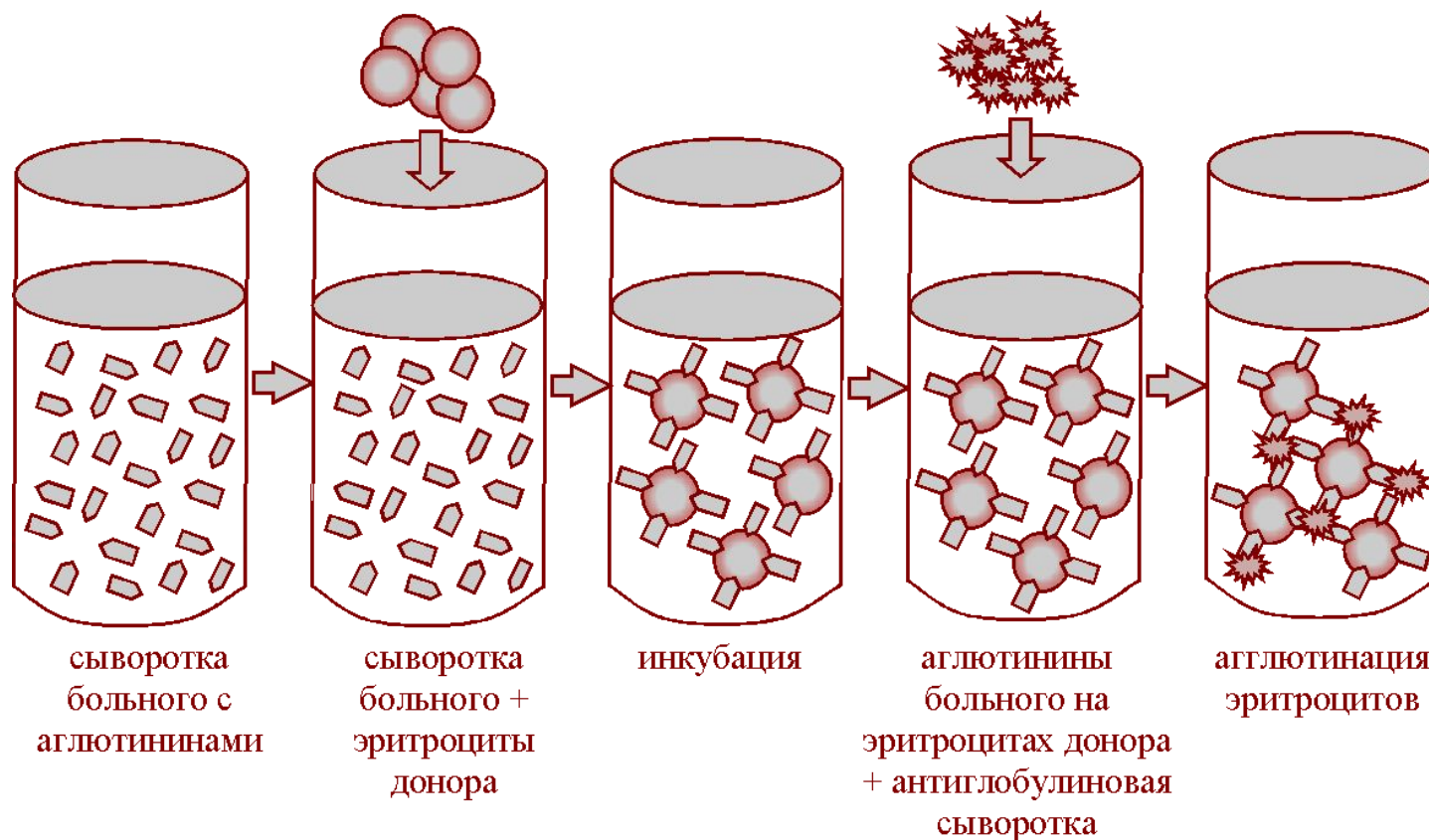
Диагностика: симптомы гемолиза, проба Хема.


Прямая проба Кумбса



Прямая проба Кумбса ( – антиглобулиновая сыворотка)

Непрямая проба Кумбса



Непрямая проба Кумбса ( – антиглобулиновая сыворотка)

Лечение АИГА

- преднизолон 1 -2 мг/кг 2-3 недели с постепенной отменой;
- переливание отмытых эритроцитов;
- пульстерапия метилпреднизолоном или солюмедролом (500 – 1000 мг в/в 3 дня)
- иммуноглобулин человеческий для в/в введения 400-500 мг/кг/сут. 4-5 дней);
- спленэктомия;
- цитостатики (6-МП 100-200 мг/сут, циклофосфан 400 мг/через день, винкристин 2 мг/нед.);
- циклоспорин А 3 мг/кг сут.;
- симптоматическая терапия;
- плазмаферез при холодовой АИГА.

Дифференциальная диагностика гемолитических анемий

Желтуха без ретикулоцитоза:

- Непрямая гипербилирубинемия:
гемолитическая макроцитарная анемия (МДС, мегалобластные анемии);
АИГА + ПККА;
- Функциональные гипербилирубинемии:
синдром Криглера-Найяра, Жильбера – непрямая гипербилирубинемия;
синдром Дубина-Джонсона, Ротора – прямая гипербилирубинемия;
- Другие гипербилирубинемии:
заболевания печени, холестааз;

Дифференциальная диагностика гемолитических анемий

Темная (красная, черная, зеленая,
коричневая) моча:

- Гематурия (геморрагический цистит, МКБ...);
- Миоглобинурия (наследственный рабдомиоз, пароксизмальная миоглобинурия);
- Уропорфирии

Дифференциальная диагностика гемолитических анемий

Псевдоретикулоцитоз:

- Лейкоцитоз при хроническом лимфолейкозе и некоторых лимфомах (малые лимфоциты и ядра клеток могут быть включены в популяцию ретикулоцитов);
- Высокое количество тромбоцитов или наличие гигантских тромбоцитов;
- Тельца Хауэлла-Жолли;
- Эритроциты, содержащие посторонние включения, например при малярии;
- Некоторые растворимые вещества, способные к спонтанной флюоресценции (аскорбиновая кислота, цианкобаламин, фенолфталеин, билирубин)
- Спленэктомия

Спасибо за внимание!

Стуклов Н.И.
Кафедра госпитальной терапии РУДН
Курс гематологии
Д.м.н., профессор