

Казахстанско-Российский Медицинский
Университет

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Жолшыбек А.К 7001 Пед

АНЕМИЯ –

состояние, характеризующееся снижением содержания гемоглобина в единице объема крови, вследствие снижения интенсивности гемоглобинообразования, усиленной деструкции эритроцитов или сочетания обоих факторов

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ

I. СВЯЗАННЫЕ С НЕДОСТАТКОМ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

- преимущественно железodefицитная
- преимущественно белководефицитная
- преимущественно витаминodefицитарная

II. ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ

- острые
- хронические

III. ГИПО- И АПЛАСТИЧЕСКИЕ

- наследственные
- приобретенные

IV. ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ

- связанные с внутренними аномалиями эритроцитов (мембранопатии, ферментопатии, гемоглобинопатии)
- связанные с внешними воздействиями [аутоиммунные; повреждения (турбулентность крови при стенозе устья аорты, искусственных клапанах); инфекционные и паразитарные (малярия); отравления (тяжелыми металлами, змеиным ядом); дефицит витамина E]

V. ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ – **ГЕТЕРОГЕННАЯ ГРУППА АНЕМИЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩАЯСЯ** **УСИЛЕННЫМ ГЕМОЛИЗОМ ЭРИТРОЦИТОВ В РЕЗУЛЬТАТЕ** **УКОРОЧЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ИХ ЖИЗНИ**

- внутриклеточный гемолиз – аномалии мембран эритроцитов*
- внутрисосудистый гемолиз – эндо и экзогемолизины*

КРИТЕРИИ ГЕМОЛИЗА

- гипербилирубинемия*
- гиперреактивность костного мозга*
- желтуха*
- гемоглобинурия*
- увеличение селезенки*

Классификация ГА

I. ВРОЖДЕННЫЕ

- ЭРИТЦИТОПАТИИ = мембранопатии
(МИКРОСФЕРОЦИТОЗ-б-нь Минковского-Шоффара;
СФЕРОЦИТОЗ; ОВАЛОЦИТОЗ; СТОМАТОЦИТОЗ)
- ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ (ТАЛАССЕМИЯ,
СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ)
- ФЕРМЕНТОПАТИИ (ДЕФИЦИТ Г-6-ФДГ, ГЕКСОКИНАЗЫ,
ПИРУВАТКИНАЗЫ, ГЕКСОФОСФАТИЗОМЕРАЗА – нарушение
выработки АТФ)

II. ПРИОБРЕТЕННЫЕ

- ОСТРЫЕ (МАРШЕВАЯ нь –УРИЯ,
ПОСТТРАНСФУЗИОННЫЕ, ТОКСИЧЕСКИЕ)
- ХРОНИЧЕСКИЕ (Б-НЬ МАРКИАФАВЫ-МИКЕЛЕ, ИММУННЫЕ
ГА, СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ГА)

Клиника гемолитической анемии

Хроническая врожденная гемолитическая анемия:

- Анемия, желтуха, кризовое течение, спленомегалия, желчекаменная болезнь. Реже – хронические язвы дистальных отделов ног, аномалии и деформации скелета.

Клиника гемолитической анемии

Приобретенные гемолитические анемии:

- Острое, возможно острейшее начало с фебрильной лихорадкой, ознобами, болями в спине, пояснице, животе, головной болью, слабостью, тошнотой, рвотой. Боли в животе могут сопровождаться мышечным спазмом и ригидностью мышц передней брюшной стенки, имитирующими острый живот. Сильная слабость, шок могут привести к олиго и анурии. Бледность, желтуха, тахикардия указывают на анемию.
- Постепенное начало с нарастающей бледностью, иктеросом или желтухой, слабостью, быстрой утомляемостью, одышкой и другой сердечнососудистой симптоматикой.
- Симптоматика заболевания, обусловившего симптоматический аутоиммунный гемолиз. Например, симптомы лимфомы, СКВ, микоплазменной пневмонии.

Алгоритм лабораторной диагностики гемолитической анемии

1. Лабораторные тесты, указывающие на повышенный распад эритроцитов (гемоглобина)
2. Лабораторные тесты, свидетельствующие о повышенной регенераторной активности эритропоэза
3. Лабораторные тесты, позволяющие установить нозологический диагноз гемолитической анемии.

I. Лабораторные тесты, указывающие на повышенный распад эритроцитов (гемоглобина)

1. Продолжительность жизни эритроцитов.

2. Распад гема

- *Повышение непрямого билирубина.*

3. Разрушение мембраны клеток и выход фермента из эритроцитов

- *Повышение уровня ЛДГ*

4. Инактивация непрямого билирубина

- *Снижение уровня гаптоглобина*

1. Лабораторные тесты, указывающие на повышенный распад эритроцитов (гемоглобина)

5. Снижение концентрации гликозилированного гемоглобина

В норме 6.7% (6.0 - 8.0%)

при гемолизе 3.9% (2 - 5.5%)

6. Признаки внутри-сосудистого разрушения Эр.

Гемоглобинемия

Гемоглобин(гемосидерин)

урия

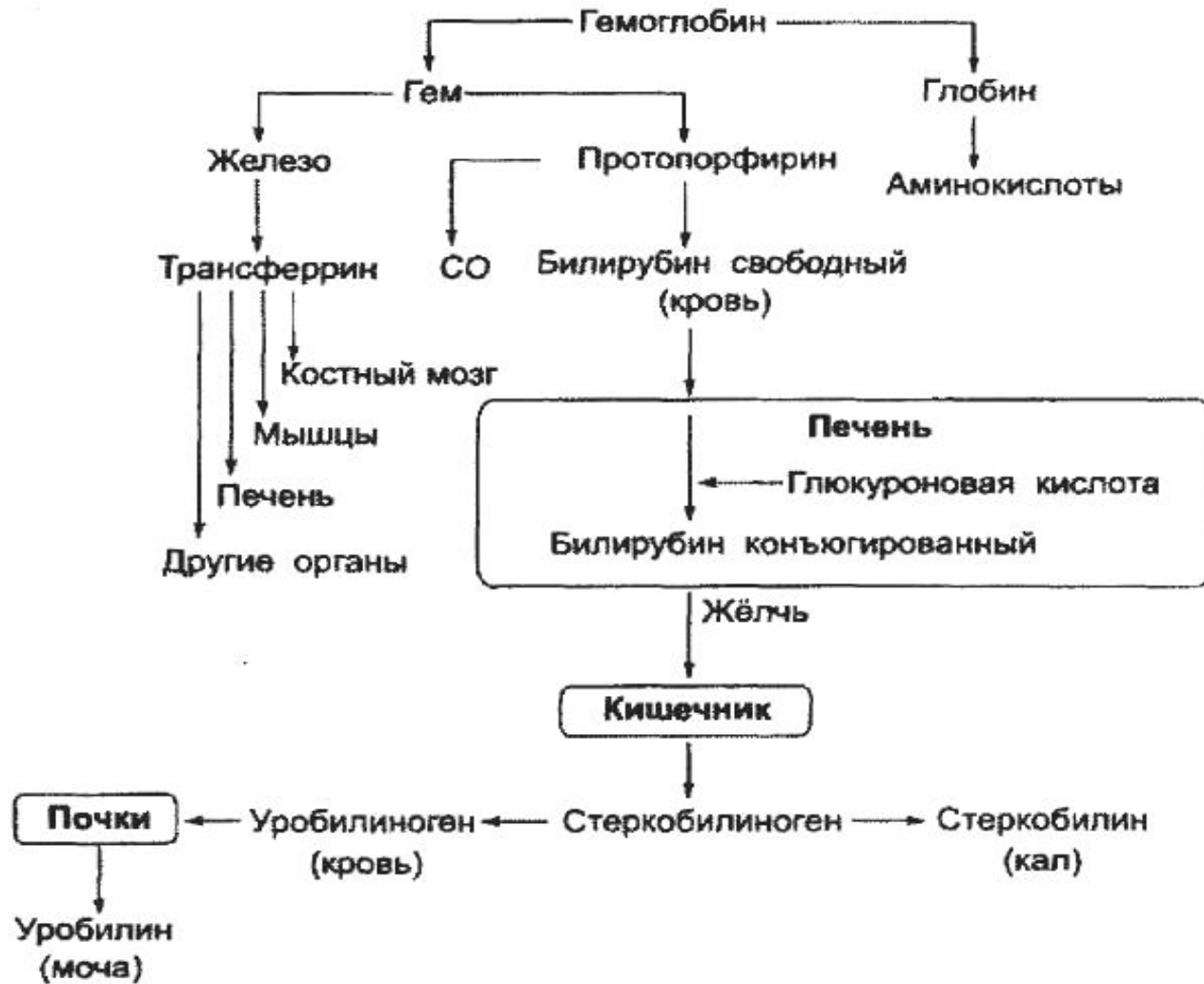
Повышенние Fe в моче

7. Признаки внутриклеточного разрушения Эр.

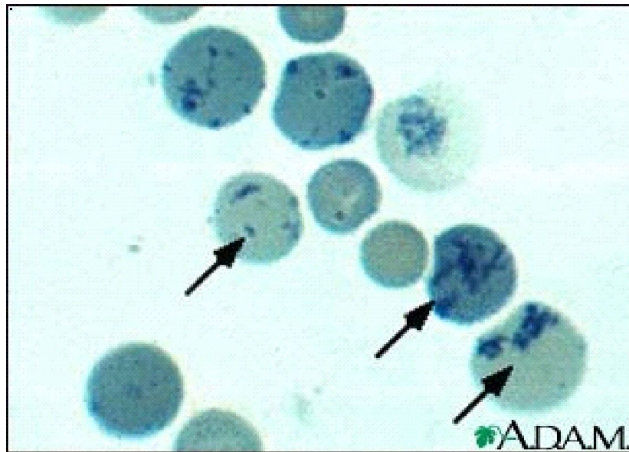
Спленомегалия

Гепатомегалия

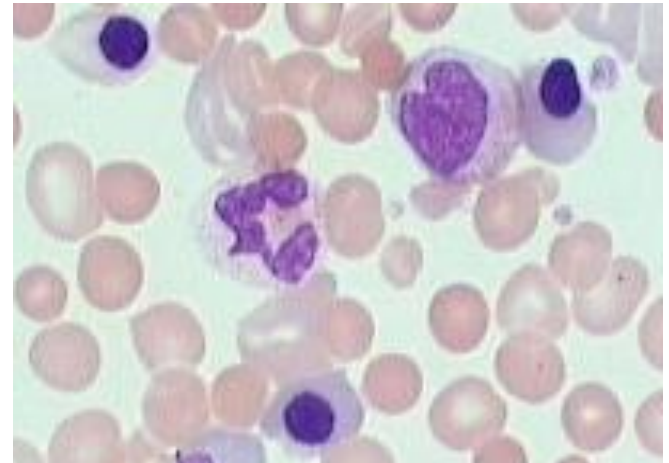
Обмен гемоглобина



Картина крови при гемолитической анемии



ретикулоциты



эритрокариоциты

Изменение морфологии эритроцитов характерно для некоторых анемий

Лечение гемолитических анемий

Лечение гемолитических анемий организуется с позиций этиотропного, патогенетического и симптоматического принципов.

- **Этиотропный принцип.** Необходимо устранить (прекратить действие) гемолитических факторов или обеспечить организм факторами, дефицит которых вызвал гемолиз эритроцитов (например, рибофлавином, глутатионом, флавином).
- **Патогенетический принцип**
- ◆ Для предотвращения разрушения эритроцитов в селезёнке проводят спленэктомию.



- ◆ С целью предупреждения (уменьшения степени) повреждения органов и тканей в результате отложения в них избытка железа (гемосидерина) применяют железосвязывающие вещества.
- ◆ Для уменьшения степени расстройств жизнедеятельности организма, вызванных повреждающим действием гипоксии, переливают компоненты крови (эритроцитарную массу), применяют антиоксиданты (например, витамины Е и С).
- **Симптоматический принцип.** С целью нормализации функций органов и их систем, нарушения которых были вызваны гемолизом эритроцитов и гемосидерозом, корректируют деятельность ССС, почек, печени и других органов и тканей.



НАСЛЕДСТВЕННЫЙ МИКРОСФЕРОЦИТОЗ

(болезнь Миньковского-Шоффара) –

наследственный (аутосомно-доминантный) дефект белка мембраны эритроцитов, характеризующийся нарушением их проницаемости: снижение осмотической резистентности, гемолиз эритроцитов и проявляющийся синдромом гемолитической анемией, желтухой, спленомегалией

Заболеваемость в Европе - 1:5000

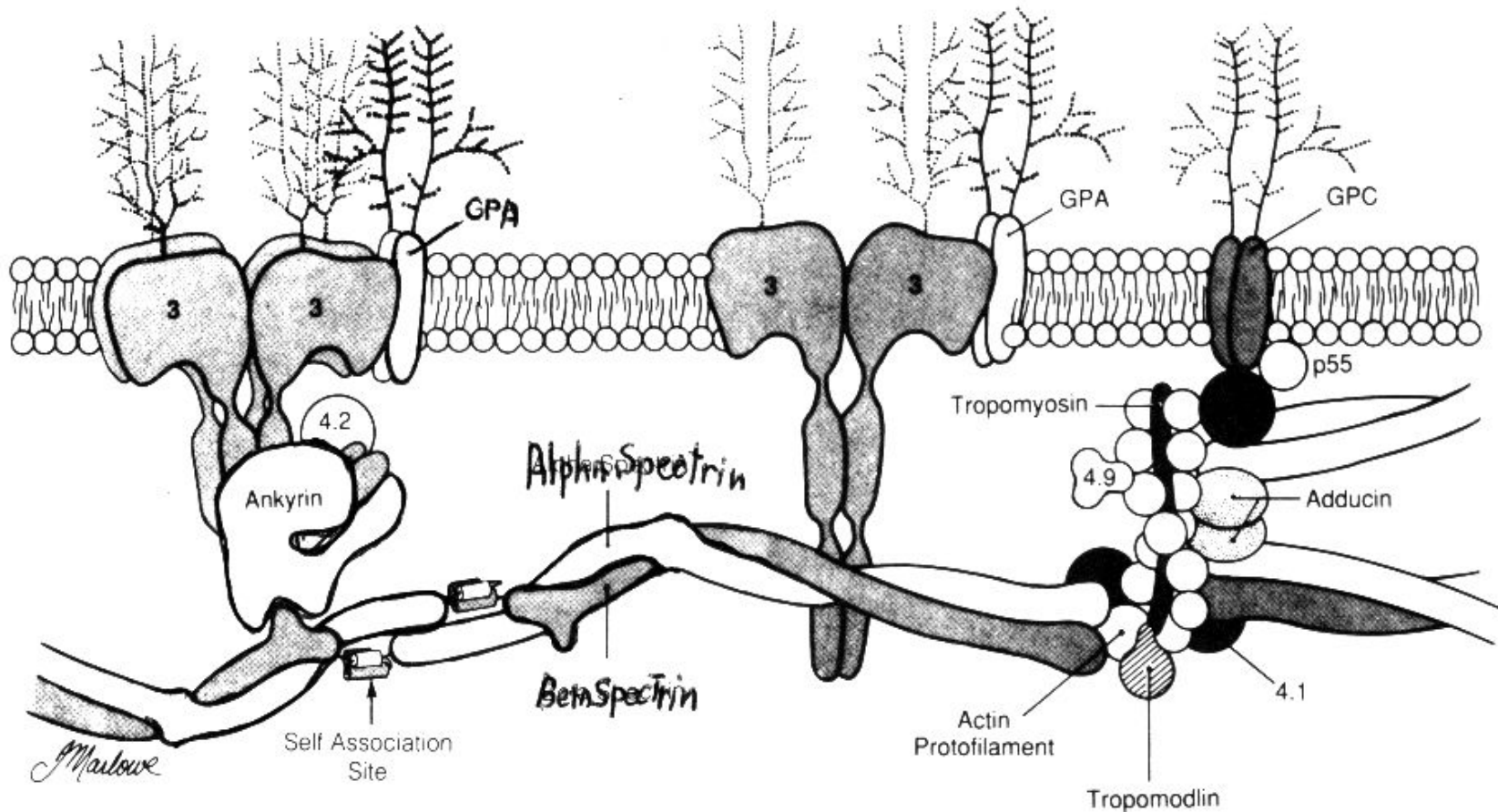
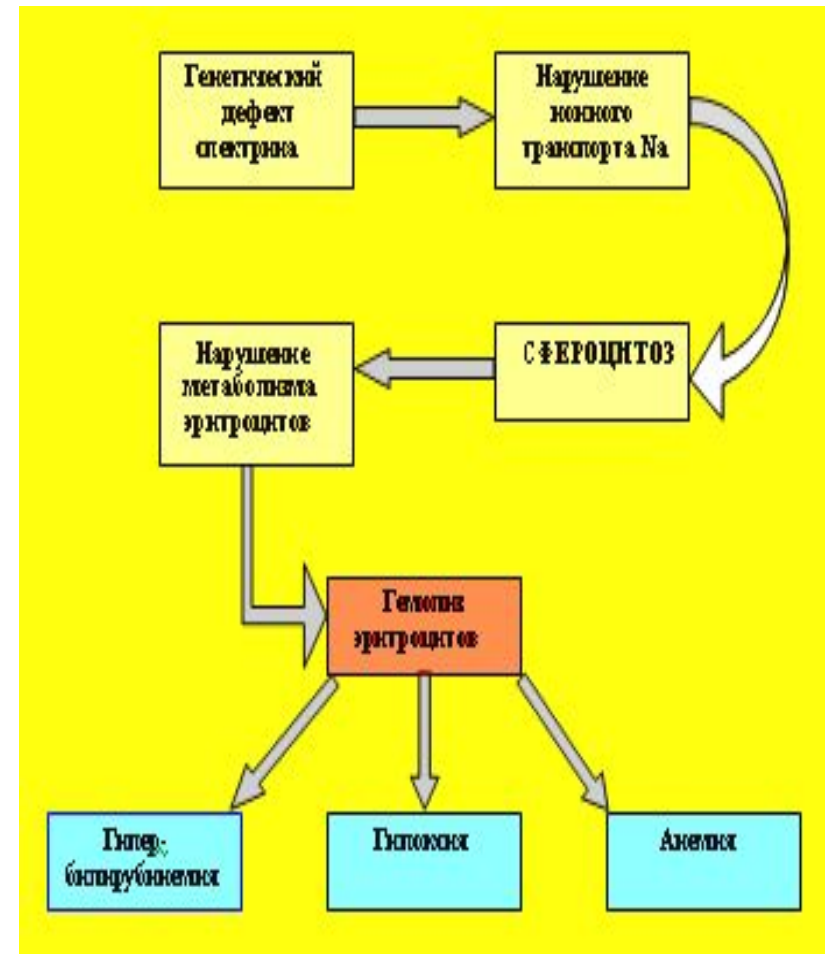


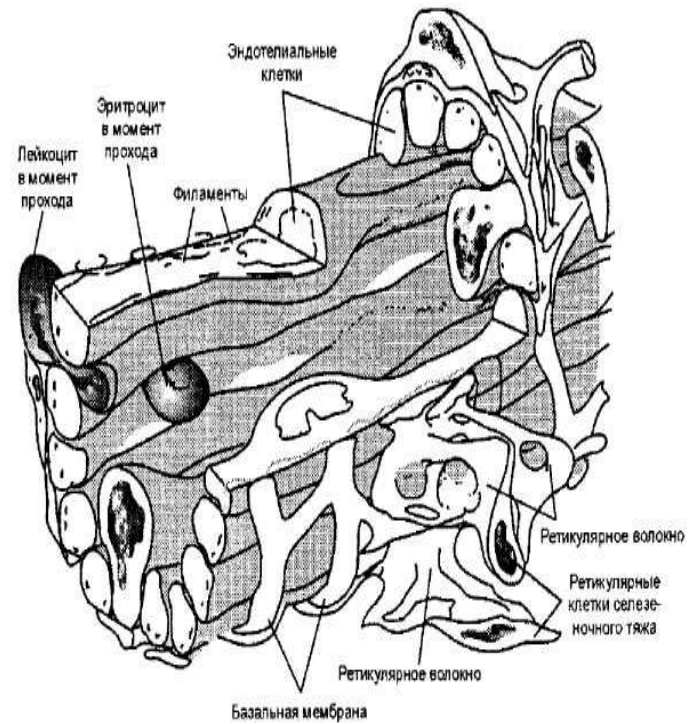
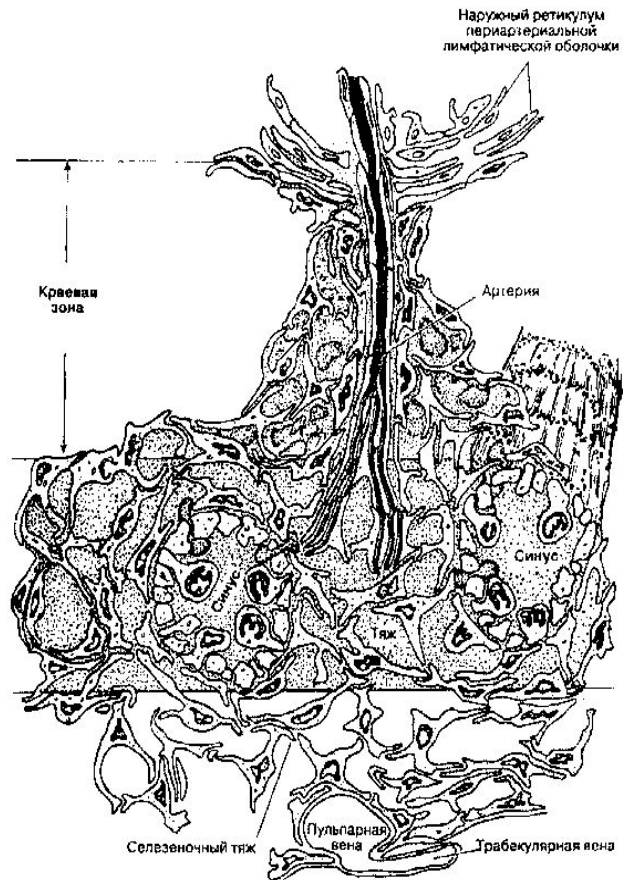
Схема мембраны эритроцитов:

двуслойная оболочка из фосфо- и гликолипидов и холестерина, пронизанная белковыми каналами и рецепторами

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ МИКРОСФЕРОЦИТОЗА

- ✓ потеря мембраной липидов
- ✓ уменьшение соотношения площади поверхности клетки к ее объему
- ✓ изменение формы эритроцитов (сфероцитоз)
- ✓ ускоренное поступление натрия и его выхода из клетки
- ✓ быстрая утилизация АТФ с усилением процессов гликолиза
- ✓ разрушение незрелых эритроцитов
- ✓ секвестрация эритроцитов в селезенке





Кровообращение селезенки

Синус красной пульпы селезенки

КЛИНИКА СФЕРОЦИТОЗА

- анемия
- спленомегалия
- перемежающаяся желтушность
- кризы гемолитические , апластические
- презентация в любом возрасте, включая новорожденных
- в старшем возрасте гемолиз умеренный
- 25% - легкое течение без анемии, с нерезкой желтуш- ностью и спленомегалией; возможны тяжелые кризы

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ СФЕРОЦИТОЗА

- Волнообразное течение
- Гемолитический криз:
 - вирусная провокация
 - гипертермия
 - тахикардия
 - вялость
 - одышка
 - желтуха
 - боли в животе
- Апластический криз:
 - на фоне вирусной инфекции
 - прогрессирующая анемия
 - лейкопения
 - тромбоцитопения

Осложнения:

- апластические кризы - редко
- желчнокаменная болезнь до 50%
- подагра, язвы на голенях

Диагностика сфероцитоза

- ❑ **генеалогический анамнез**
- ❑ **нормохромная анемия (МСНС > 36 г/дл)**
- ❑ **ретикулоцитоз (более 5%)**
- ❑ **непрямой билирубин**
- ❑ **сфероцитоз**
- ❑ **уменьшение диаметра эритроцитов**
- ❑ **гиперцеллюлярная миелограмма**
- ❑ **изменение осмотической стойкости эритроцитов**



ЛЕЧЕНИЕ СФЕРОЦИТОЗА

ЗАДАЧИ ПРИ КРИЗЕ

борьба с анемией, отеком мозга, ацидозом, гипербилирубинемией, гемодинамическими нарушениями

- *строгий постельный режим*
 - *жидкость – по диурезу*
 - *диуретики (манитол, фуросемид)*
 - *p-ры глюкозы, гидрокарбоната натрия*
 - *гемотрансфузия - по жизненным показаниям*

РАДИКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ - СПЛЕНЭКТОМИЯ

- *оптимальный срок: 5 – 6 лет*
- *предварительно: вакцинация пневмококковой поливакциной*
- *показания: тяжелое течение, повторные кризы, гиперспленизм, ЖКБ*
- *опасности: постспленэктомические инфекции, тромбозы портальных и мезентериальных вен*
- *после спленэктомии: в течение года пенициллин р.о.*
до 7-и лет 125мг 2р/д старше -250 мг 2 р/д 2-5 лет (пожизненно)
- *альтернатива - эндоваскулярная окклюзия сосудов селезенки*

АНЕМИЯ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ Г-6-ФД
(глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) –
НАСЛЕДСТВЕННЫЙ (неполный доминантный сцепленный с X-
хр.) **ДЕФИЦИТ Г-6-ФД ЭРИТРОЦИТОВ, ПРОТЕКАЮЩИЙ**
С ОСТРЫМ ВНУТРИСОСУДИСТЫМ ГЕМОЛИЗОМ НА ФОНЕ
СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ

Дефицит Г-6-ФД

- нарушение гликолиз в эритроците
- снижение образования АТФ
- снижена защита от окислительного стресса
- укорочение жизни эритроцитов
- болеют мальчики, редко девочки - гомозигы
- ~ 200 млн. человек в мире с патологическим геном
чаще у народов Закавказья, Средиземноморья, Юго-
Восточной и Юго-Западной Азии, Африки

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ДЕФИЦИТА Г-6ФД

- **Острый внутрисосудистый гемолиз на фоне медикаментов, вакцинации, вирусной инфекции**
- **Фавизм, связанный с употреблением некоторых бобовых (*Vicia faba*)**
- **Гемолитическая болезнь новорожденных, не связанная с гемоглобинопатией, групповой или Rh-несовместимостью**
- **Наследственная хроническая гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью Г-6-ФД**
- **Бессимптомная форма**

КЛИНИКА

- ❖ *желтушность*
- ❖ *увеличение печени*
- ❖ *анемия*
- ❖ *ретикулоцитоз*
- ❖ *гипергемоглобинемия*

ЛЕЧЕНИЕ

- отмена провоцирующего медикамента
- антиоксиданты (еревит, вит.Е)
- фенобарбитал
- 1 % бикарбонат натрия
- эуфиллин

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ (иммунные)

- **ИЗОИММУННЫЕ (аллоиммунные)** – проникновение в организм больного антител против антигенов эритроцитов или эритроцитов, при гемолитической болезни новорожденного, трансфузии крови несовместимой по АВО, Rh или др. системам
- **ТРАНСИММУННЫЕ** – связаны с антителами матери, страдающей аутоиммунной анемией, проникающие к ребенку через плаценту
- **ГЕТЕРОИММУННЫЕ /гаптеновые/** - антитела на новый антиген в результате фиксации на поверхности эритроцитов медикамента /пенициллины, сульфаниламиды/
- **АУТОИММУННЫЕ** – антитела против собственного неизмененного антигена

АИГА: клиника, диагностика

- **Остро:** беспокойство, боли в животе, лихорадка, бледность, желтуха, темная моча, гепатоспленомегалия - *вариабельно*
- **ОАК:** анемия, ретикулоцитоз
- **Биохимия крови:** билирубин: *вначале прямой и непрямой, затем непрямой; повышена ЛДГ, может быть -мочевина и креатинин*
- **Проба Кумбса:** *положительна, могут быть Кумбс-негативные случаи; выявление АТ /комплемента на поверхности эритроцитов*
- **Определение антител в сыворотке**

Лечение АИГА

- иммунодепрессанты*
- цитостатики*
- спленэктомия*
- гемотрансфузии с индивидуальным подбором*

ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ

(гемоглобинозы) –

наследственные аномалии синтеза гемоглобина, характеризующиеся гемолизом, нарушением агрегации эритроцитов, микротромбообразованием, неэффективностью костно-мозгового кроветворения, дефектом утилизации железа

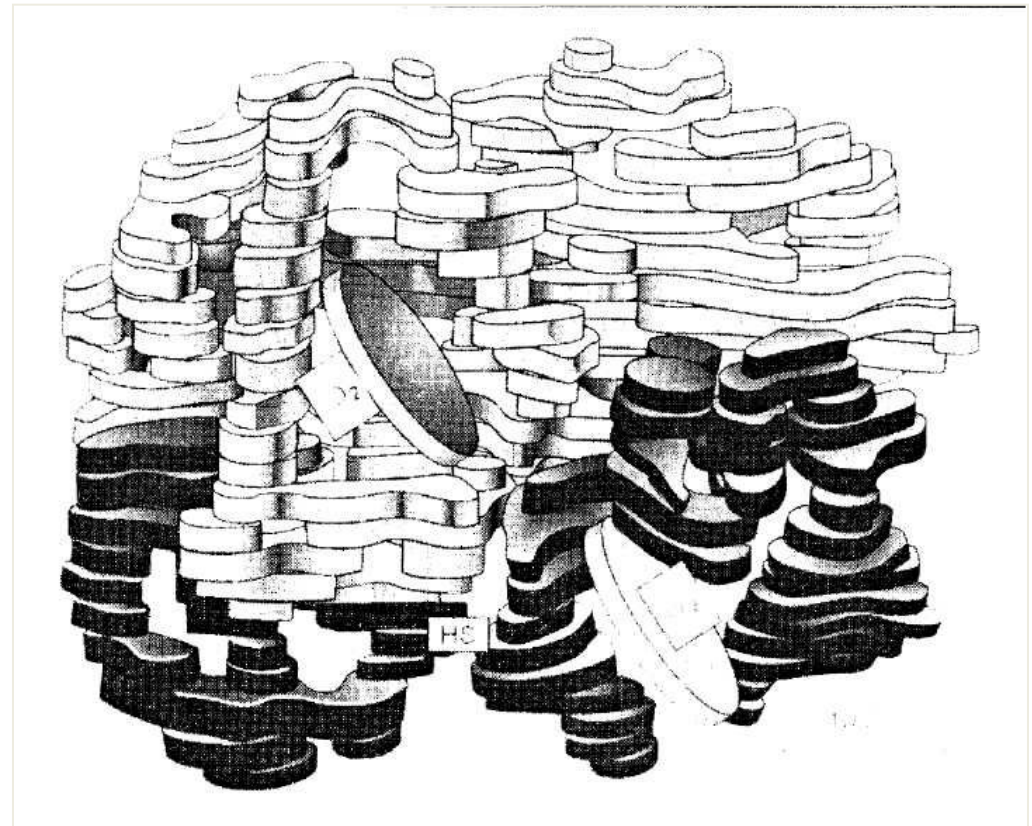
- Преимущественно в тропических и субтропических регионах мира
- В популяции до 240 млн.
- Клинически значимые – 100 млн.
- Ежегодно рождается и умирает около 200 тыс.

**Количественные
гемоглинопатии:**

α и β талассемии

**Качественные
гемолобинопатии:**

**серповидноклеточная
анемия**



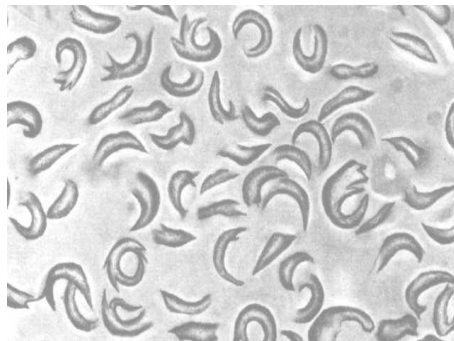
**Трехмерная модель молекулы
гемоглобина**

**α - цепи - светлые блоки
 β - цепи - темные блоки**

СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ

(гемоглобиноз S, «реологическая болезнь» -
аутосомно-доминантная аномалия гемоглобина
(Hb S, Hb C, Hb E и др.), сопровождающаяся
серповидной формой эритроцитов, агрегацией,
адгезией, вазоокклюзивными кризами, гемолизом

Болезнь широко распространена в странах
Средиземноморья, Ближнего и Среднего Востока, Индии,
Америке



Этиопатогенез СКА



Клиника СКА

- **Вазоокклюзионные кризы**
- **Секвестрационные кризы**
- **Апластические кризы**
- **Гемолитические кризы**
- **Инсульт**
- **Мегалобластический криз**

Гематологические особенности:

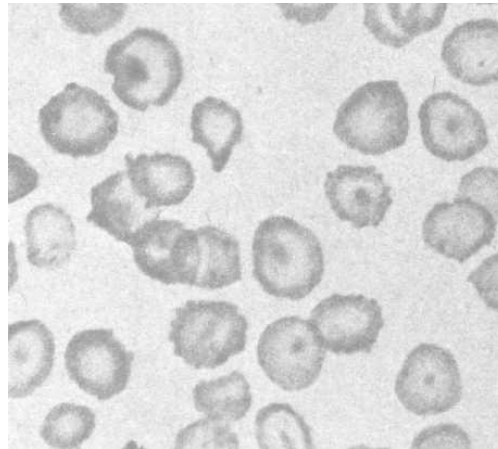
- **анемия: средне - тяжёлая, нормохромная**
- **тест на серповидность положительный**
- **ретикулоцитоз**
- **нейтрофилёз**
- **тромбоцитоз**
- **морфология эритроцитов**
 - **серповидные клетки**
 - **высокая полихромазия**
 - **нормобласты**
 - **мишеневидность**

Лечение, профилактика СКА

- Симптоматическое
- Осторожно гемотрасфузии
- Обменные переливания крови
- Фармакологическая стимуляция синтеза фетального гемоглобина
- Трансплантация костного мозга
- Медико-генетическое консультирование
- Пренатальная диагностика

ТАЛАССЕМИЯ

(мишеневидно-клеточная анемия, болезнь Кули) - наследственный дефицит синтеза β - или α - цепей НВ, характеризующийся гемолизом, спленомегалией, задержкой физического развития



Распространенность в Средиземноморье, Юго-Восточной Азии, Африки, островах Тихого океана

Причины анемии при талассемии:

- 1. Дефект эритроцитов в связи с дефицитом нормального Hb – гемолиз**
- 2. Неспособность КМК компенсировать потерю эритроцитов**
- 3. Дефектная утилизация всасываемого Fe, не воспринимаемого достаточно эритроцитами и откладывающегося в клетках РЭС**

Малая β -талассемия

(гетерозиготность)

- Часто бессимптомно
- Анемия:
 - микроцитоз
 - гипохромия
 - анизоцитоз, мишеневидность
- Расширение эритроидного ростка

Большая β -талассемия

(болезнь Кули, гомозиготность)

- После 6 месяцев
- Бледность, умеренная желтушность
- Задержка физического развития
- Гепато-спленомегалия
- Деструкция плоских, переломы трубчатых костей
- Тяжелая анемия (гипохромия, микроцитоз, пойкилоцитоз, ретикулез)
- Повышение непрямого билирубина

ЛЕЧЕНИЕ

- Трансфузии отмытых эритроцитов
- Хелаторная терапия – профилактика перегрузки Fe: *цирроз печени, кардиомиопатии, сахарный диабет, гипотиреоз, гипопаратиреоз, гипогонадизм* - **десферал** в/в, п/к - **250-500 мг./сут.)**
- Спленэктомия

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]