ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Определение. Снижение гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови, вследствие преобладания кроверазрушения над кровеобразованием.
В основе – повышенный распад эритроцитов (в селезенке или внутри сосуда) и уменьшение продолжительности жизни эритроцитов (менее 120 дней).

Классификация

I. *По этиопатогенезу:*

- Наследственные (врожденные)
  1. Гемоглобинопатии (серповидно-клеточная анемия – гемоглобиноз S, талассемия)
  2. Мембранопатии (миросфероцитоз – болезнь Минковского-Шоффара, овалоцитоз, стоматоцитоз)
  3. Ферментопатии (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – фавизм, дефицит пируваткиназы, глютатионредуктазы)
  4. Гемолитическая болезнь новорожденных.

- Приобретенные

  1.Аутоиммунные:
  - с тепловыми агглютининами (при лимфопролиферативных заболеваниях, опухолях)
  - с холодовыми агглютининами (при инфекциях)

  2.Пароксизмальная ночная гемоглобинурия - болезнь Маркиафавы-Микели (соматическая мутация мембран эритроцитов)

  3.Воздействие гемолитических ядов: свинец, тяжелые металлы, органические кислоты, змеиный яд, малярия; клостридиальный, стафилококковый, стрептококковый сепсис)

  4.Механическое повреждение оболочки эритроцитов (протезы клапанов, маршевая гемоглобинурия), с появлением фрагментированных эритроцитов (шистоцитов)

  5.Переливание несовместимой крови по группе и резус-фактору.

II. *По степени тяжести:* легкая (Нв от 120 до 90 г/л), среднетяжелая (90-70 г/л), тяжелая (менее 70 г/л)

III. *По виду гемолиза:* внутриклеточный (в синусах селезенки), внутрисосудистый гемолиз

IV. *Осложнения:* тромбозы (продукты распада эритроцитов активируют тромбопластин): инфаркт селезенки, острая почечная недостаточность, тромбозы мезентериальных сосудов, трофические язвы голени; ЖКБ с развитием пигментных камней –

билирубинатов, гемосидероз внутренних органов (фиброз печени, селезенки)

Основные клинические синдромы

1.Общий циркуляторно-гипоксический (анемический) синдром (слабость, утомляемость, бледность, головокружения, сердцебиения, кардиалгии, систолический шум в проекции сердца, одышка)

2. Специфический синдром гемолиза:

-гемолитическая желтуха с повышением непрямого билирубина

-темное окрашивание стула (гиперхолия кала за счет повышения содержания стеркобилина), темная моча (за счет повышения содержания уробилина) или темно-красная, «черная» моча (за счет гемоглобинурии, гемосидеринурии)

-образование билирубиновых камней в желчном пузыре

-спленомегалия, иногда гепатомегалия

-клиника гемолитических кризов, после провоцирующих факторов (физические и психоэмоциональные нагрузки, ОРВИ, инфекции, травмы и др.): резкое развитие анемии, желтухи, повышение температуры, одышка, гипотония, слабость, сердцебиение, боли в животе, спине, пояснице, тошнота, рвота, появление темной мочи.

Объективные признаки:

- бледность с иктеричным оттенком склер и кожи,
- сплено-гепатомегалия.
- наследственные стигмы при врожденных гемолитических анемиях (талассемическое лицо – монголоидные черты, башенный череп, готическое небо; инфантилизм)

Методы диагностики:

1.Клинический анализ крови: *нормохромная (реже гипохромная – при талассемии), гиперрегенераторная (с ретикулоцитозом), нормобластическая анемия*

2.Биохимический анализ крови: *гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина*. Может быть повышение уровня сывороточного железа. При поражении почек – повышение креатинина, мочевины (азотемия)

3.Общий анализ мочи: *уробилинурия*, а при внутрисосудистом гемолизе – *гемоглобинурия*

4.Проба Кумбса с выявлением тепловых или холодовых агглютиногенов (положительная – при аутоиммунном генезе)

Проба Хэма (выявление повышенной чувствительности эритроцитов к комплементу при болезни Маркиафавы-Миккели)

Проба на осмотическую резистентность эритроцитов

5.Электрофорез гемоглобина (выявление патологических фракций гемоглобина HbF, HbS, HbA2, HbH – при наследственных гемоглобинопатиях)

6.Стернальная пункция: гиперплазия эритроидного ростка
7.Генетически исследования

Дифференциальная диагностика проводится с другими видами анемий (железодефицитной, сидероахрестической (связана с дефицитом фермента гем-синтетазы); порфириями (связаны с врожденным нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе гема).

Дифференциальная диагноз внутриклеточного и внутрисосудистого гемолиза

	Внутриклеточный гемолиз (свободный билирубин)	Внутрисосудистый гемолиз (свободный гемоглобин)
Клинические особенности	Бледность, желтуха без зуда	
	Выраженная спленомегалия, Плейохромия желчи и наклонность к ЖКБ	Появление темно-красной, черной мочи, Гемосидероз органов Склонность к тромбозам, развитию ОПП
Лабораторные особенности	Нормохромная анемия, ретикулоцитоз Гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина	
	Уробилинурия	Гемоглобинурия, гемосидеринурия, снижение гаптоглобина
Нозологические формы	Болезнь Минковского-Шоффара, некоторые аутоиммунные гемолитические анемии с тепловыми агглютининами, талассемия	Болезнь Маркиафавы-Миккели, фавизм, гемоглобинопатии, отравление гемолитическими ядами, переливание несовместимой крови, аутоиммунные анемии с холодовыми агглютининами

Болезнь Минковского-Шоффара (наследственный микросфероцитоз) – аутосомно-доминантный тип наследования дефекта мембран эритроцитов (повышение проницаемости для натрия, эритроцит набухает и приобретает вид двояковыпуклой линзы, не способен деформироваться в синусах селезенки, имеет сниженную осмотическую резистентность).

- Часто сочетается с аномалиями скелета, внутренних органов (пороки сердца), готическое небо.
- Клиническая картина - гемолитические кризы после инфекций, переутомления, ОРЗ; спленомегалия.
- Лабораторный маркер – микросфероцитоз, сниженная осмотическая резистентность эритроцитов

Болезнь Маркиафавы-Миккели (пароксизмальная ночная гемоглобинурия) – приобретенная соматическая мутация в мембране эритроцита, приводящая к повышенной чувствительности к гемолитическим агентам (изменению pH в сторону ацидоза, пропердину, комплементу, прокоагулянтам).

- Клиническая картина - хроническая гемолитическая анемия с периодическими гемолитическими кризами (гемоглобин может снижаться до 30-50г/л), с появлением утром желтухи и мочи почти черного цвета за счет гемоглобинурии.
- Лабораторный маркер – тест Хема (повышенная чувствительность эритроцитов к комплементу), исследование с моноклональными антителами к GPI-якорным белкам на поверхности эритроцита)

Фавизм (рециссивное наследование дефекта фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы эрироцитов, что приводит нарушению восстановления глютатиона и денатурации гемоглобина). Встречается в Средиземноморье, Средней Азии, Азербайджане

- Клиническая картина – после действия провоцирующих факторов: пуриновые продукты (бобы vicia fava, отсюда и название «фавизм»), лекарственные препараты (противомалярийные, тубазид, левомицетин, сульфаниламиды, фурадонин) через 2-3 дня гемолитический криз
- Лабораторный маркер – снижение активности Г-8-ФДГ, тельца Гейнца в эритроцитах (денатурированный Нв)

Талассемия («болезнь мишеневидных эритроцитов»). В переводе «анемия морского побережья», встречается на средиземноморском, Черноморском побережье.

Наследственная гемоглобинопатия, в основе – нарушение синтеза цепей Нв (в норме 2α+2β).

Большая талассемия (болезнь Кули) – нарушение синтеза β-цепей глобина.

Малая талассемия – нарушение синтеза α-цепей глобина.

- Клиническая картина – хроническая гемолитическая анемия, гемолитические кризы.

  - При большой талассемии (гомозиготный тип), анемия проявляется с 1 года жизни, отставание в развитии, гепатоспленомегалия, наследственные «стигмы» - талассемическое лицо. Продолжительность жизни 5-8 лет.

- При малой талассемии (гомозиготном типе) – внутриутробная гибель плода. При гетерозиготном типе – проявляется у взрослых после провоцирующих факторов, более благоприятный прогноз.

- Лабораторные маркеры – обнаружение мишеневидных эритроцитов, микросфероцитоз, выявление фетального Нв (НвF), НвА2 (при гетерозиготной форме), НвН (при малой талассемии), повышенная осмотическая резистентность эритроцитов.

Серповидно-клеточная анемия (гемоглобиноз S) – наследственная гемоглобинопатия, в основе – резкое снижение растворимости Нв после отдачи им кислорода, в результате чего он выпадает в виде геля и эритроциты приобретают форму серпа, становясь ригидными и способными закупоривать мелкие сосуды.

Встречается в Центральной Африке, Азии, Средиземноморье.

- Клиническая картина – гемолитические кризы после провоцирующих факторов, сопровождаемых гипоксией (травма, инфекция, переохлаждение, подъем в горы на большую высоту, подводное плавание), склонность к тромбозам мелких сосудов. Наследственные стигмы – высокий непрпорциональный рост с коротким туловищем и длинными конечностями, башенный череп, инфантилизм.
- Лабораторный маркер – серповидные эритроциты, выявление НвS.

Аутоиммунные анемии – приобретенные гемолитические анемии.

- Идиопатические

- Симптоматические (при хроническом лимфолейкозе, остром лейкозе, лимфогранулематозе, диффузных заболеваниях соединительной ткани, злокачественных новообразованиях, инфекциях, НЯК, ЦП).

Выделяют 5 серологических типов: с тепловыми агглютининами, тепловыми гемолизинами, холодовыми агглютининами, двухфазными гемолизинами.

- Клиническая картина – постепенное начало или гемолитические кризы.
- Лабораторные маркеры – положительная проба Кумбса с выявлением тепловых агглютининов, определение титра холодовых агглютининов, гамма-глобулинов.

Принципы лечения

Избегать физических нагрузок, переохлаждения, инфекций

<u>Наследственные анемии</u>

- трансплантация костного мозга – радикальный метод
- спленэктомия
-переливание отмытых эритроцитов
- антиоксиданты (аевит)
- антикоагулянты

- витамины (рибофлавин, фолиевая кислота)
- при HbS – кислородотерапия, гемодилюция (в/в глюкоза 5%, физ.раствор, низкомолекулярный декстран)

Приобретенные анемии

-при аутоиммунных анемиях – преднизолон 40-60 мг/сут., иммунодепрессанты (имуран, циклофосфан), плазмаферез, спленэктомия

-при отравлении гемолитическими ядами – введение антидотов (противозмеиных сывороток, при отравлении гидразинами – пиридоксин), лечение ОПН.

-при переливании несовместимой крови – массивное заменное переливание одногрупной совместимой крови, противошоковые мероприятия, гемодиализ.

-при болезни Маркиафавы-Миккели – трансплантация костного мозга, экулизумаб (солирис)