ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава РФ
Кафедра факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии

гемолитические анемии

Заслуженный врач России,
доктор медицинских наук, профессор Е.Н.Никитин

г. Ижевск-2021 г.

- **Гемолитические анемии** - это анемии, обусловленные преждевременным разрушением эритроцитов в кровеносных сосудах и (или) в клетках системы мононуклеарных фагоцитов селезенки, печени, костного мозга.

Классификация гемолитических анемий

1. Наследственные гемолитические анемии

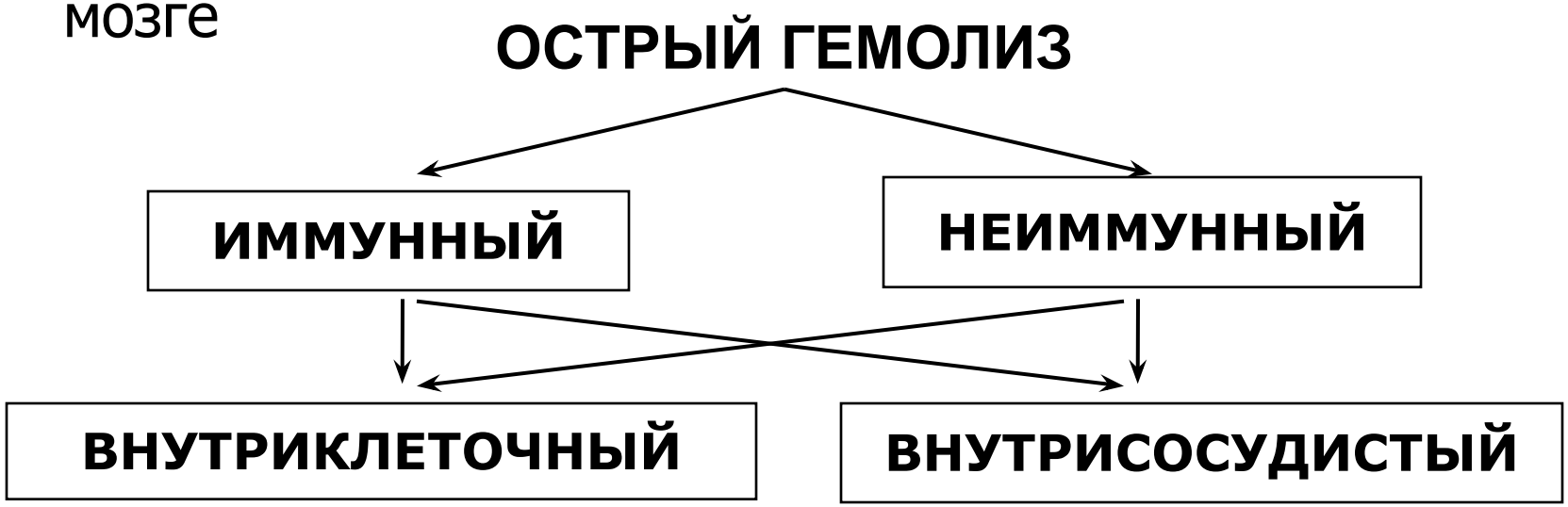
- Связанные с нарушением мембраны эритроцита ***(мембранопатии)***
- Связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов ***(ферментопатии)***
- Связанные с нарушением структуры и синтеза гемоглобина эритроцитов ***(гемоглобинопатии)***

2. Приобретенные гемолитические анемии

- Связанные с воздействием антител (иммунные)
- Связанные с изменением структуры мембраны, обусловленным соматической мутацией (болезнь Маркиафавы-Микели)
- Связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов
- Обусловленные химическим повреждением эритроцитов
- Обусловленные недостатком витаминов (дефицит витамина Е и др.)
- Обусловленные разрушением эритроцитов паразитами

ОСТРЫЙ ГЕМОЛИЗ
(ОСТРЫЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЙ КРИЗ)

- продолжительность жизни эритроцитов снижена с 120 суток (норма) вплоть до нескольких минут
- индикатор усиленного гемолиза – ретикулоцитоз в крови до 10-30% и более (норма 0,4-2%) вследствие компенсаторного усиления эритропоэза в костном мозге



- в системе мононуклеарных фагоцитов (преимущественно в селезенке)
- возможно разрушение предшественников эритроцитов (эритрокариоцитов) макрофагами костного мозга

- в кровотоке

ПРИЧИНЫ ОСТРОГО ГЕМОЛИЗА

1. ***Острый иммунный гемолиз***

- АИГА, идиопатическая, симптоматическая (с неполными тепловыми агглютининами, с тепловыми* или двухфазными* гемолизинами)
- трансфузионные реакции (групповая несовместимость эритроцитов донора и реципиента)
- лекарственный (гаптеновый, гетероиммунный) гемолиз
- парциальная красноклеточная аплазия
- гемолитико-уремический синдром*

- **ПРИМЕЧАНИЕ: * - преимущественно внутрисосудистый гемолиз**

ПРИЧИНЫ ОСТРОГО ГЕМОЛИЗА

2. Острый неиммунный гемолиз

- наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара)
- дефицит активности Г-6-ФДГ эритроцитов*
- отравление концентрированной уксусной кислотой*
- ДВС-синдром*
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошкович)
- талассемия
- серповидно-клеточная анемия* и другие гемоглобинопатии
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафа-Микели)*
- механический гемолиз (искусственные клапаны сердца, другие протезы, гемоперфузии)

ПРИМЕЧАНИЕ: * - преимущественно внутрисосудистый гемолиз

Аутоиммунная гемолитическая анемия

Определение

- **Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА)** - группа приобретенных редких гематологических заболеваний и синдромов, характеризующихся внутриклеточным или внутрисосудистым разрушением эритроцитов вследствие образования аутоантител к антигенам на поверхности эритроцитов

Эпидемиология

- Ежегодно АИГА встречаются с частотой от 1:41 000 до 1:80 000 населения в любых возрастных группах;
- Чаще всего АИГА развивается у детей до 10 лет или у взрослых после 40.
- Соотношение женщин и мужчин составляет 2:1.

Классификация АИГА

1. **По причине возникновения:**

- Первичная (идиопатическая) АИГА (причина не известна);
- Вторичная (симптоматическая) АИГА (лимфопролиферативные и иммунные заболевания, инфекции, солидные опухоли, коллагенозы, диффузные заболевания печени, аутоиммунный гипотиреоз и др.).

2. **По механизму разрушения эритроцитов:**

- АИГА с преимущественным внутриклеточным гемолизом эритроцитов (разрушение их фагоцитами происходит в селезенке, печени)
- АИГА с преимущественным внутрисосудистым гемолизом эритроцитов (разрушение их в кровеносном русле под действием циркулирующих в крови лимфоцитов, антител и комплемента).

3. **По серологической характеристике аутоантител:**

- 1) АИГА с неполными тепловыми агглютининами (80% всех больных);
- 2) АИГА с полными холодовыми агглютининами (12—15% всех случаев);
- 3) АИГА с тепловыми гемолизинами;
- 4) АИГА с двухфазными холодовыми гемолизинами Доната—Ландштейнера (крайне редкая и, как правило, вторичная форма при сифилисе и вирусных инфекциях).

Этиология и патогенез (1)

- **Причина развития АИГА — срыв иммунологической толерантности к собственным антигенам эритроцитов.**

При АИГА, как и при многих других аутоагрессивных заболеваниях, имеет место подавление супрессорной функции Т лимфоцитов, что способствует увеличению популяции В-лимфоцитов, образующих антитела против собственных структур. Срыв толерантности происходит, когда она формируется в присутствии малых количеств антигена. Толерантность, развившаяся после контакта с большим количеством антигена, практически не исчезает (например, отсутствие аутоагрессии против антигенов системы АВ0.

- Механизм этого процесса до сих пор не изучен. Поскольку АИГА редкое заболевание, не исключено, что готовность к подобным нарушениям в какой-то мере обусловлена теми или иными генетическими дефектами Т-лимфоцитов.

Этиология и патогенез (2)

- **Различные формы АИГА могут иметь в своей основе разные ведущие причины.**

при аутоиммунных заболеваниях выявляются антилимфоцитарные антитела и антилимфоцитотоксины;

при В-клеточных опухолях аутоантитела — продукт опухолевого клона.

- **Свойства аутоантител определяют особенности различных форм АИГА.**

Неполные аутоагглютины вызывают агглютинацию эритроцитов только в водно-солевой среде, в то время как действие полных проявляется в любой среде.

Неполные тепловые антитела фиксированы на эритроцитах и взаимодействуют через Fc-фрагменты иммуноглобулинов с Fc-рецепторами макрофагов, из за чего теряется часть мембраны эритроцита, изменяется ее биофизическое состояние и прежде всего свойства ионных каналов. Это приводит к образованию микросфероцитов и резкому ускорению разрушения (секвестрации) эритроцитов в селезенке, а иногда и в печени.

Этиология и патогенез (3)

Холодовые агглютинины вызывают транзиторное склеивание эритроцитов на холоде, что приводит к фиксации и активации комплемента на их поверхности с последующим повреждением мембраны.
Гемолизины активируют комплемент, повреждающий мембрану внутри сосудистого русла. При этой форме АИГА инфекционный агент может иметь сходство с антигенными структурами эритроцита или на первом этапе несколько видоизменять их, что в последующем приводит к аутосенсибилизации.
Наиболее часто в развитии АИГА принимают участие два класса антител: IgG и IgA или IgG и IgM, а также комплемент, что определяет как патофизиологию, так и лечение АИГА. IgM антитела активно фиксируют комплемент, при этом, как правило, прямая проба Кумбса отрицательная. У данной категории больных спленэктомия не приводит к прекращению гемолиза, поскольку в разрушении эритроцитов активно участвуют фагоциты печени.

Клиническая картина (1)

Наиболее частым вариантом является АИГА, обусловленная неполными тепловыми агглютининами (анемия с внутриклеточной гибелью эритроцитов).

- Анемический синдром, обусловленный снижением показателей красной крови и развитием гипоксии тканей (резкая слабость, сонливость, обмороки, одышка, сердцебиение, бледность кожи и видимых слизистых оболочек.). У некоторых больных, особенно пожилых, возможно развитие анемической прекомы и комы. У больных с поражением сердца высока вероятность острой левожелудочковой недостаточности;
- Часто отмечается субфебрильная или фебрильная температура тела, что соответствует периоду максимального разрушения эритроцитов;
- Желтушный синдром. Кожа лимонно-желтого оттенка, не сопровождается зудом, иктеричность видимых слизистых оболочек. Моча становится темной, цвета густого чая, кваса, может напоминать мясные помои;
- Гепато-лиенальный синдром. У 2/3 больных выявляется увеличение селезенки и более чем у половины больных — печени. Размеры селезенки зависят от интенсивности гемолиза и могут достигать очень больших пределов.

ОСТРЫЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ГЕМОЛИЗ (КРИЗ)

КЛИНИКА:

- резкая общая слабость
- одышка, сердцебиение
- иногда боли в области сердца, поясницы
- лихорадка (38-39^0 С)
- желтуха, темная моча
- спленомегалия, реже – гепатомегалия
- иногда сопорозное состояние

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ:

- анемия нормо-, гиперхромная, нормо-, макроцитарная, гиперрегенераторная (при апластических кризах – а-, гипорегенераторная). Гемоглобин снижен до 60-70 г/л, у ряда больных – менее 50 г/л
- снижена осмотическая устойчивость эритроцитов
- может быть нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево до единичных миелоцитов, тромбоцитопения
- гипербилирубинемия (за счет непрямой фракции)
- повышение ЛДГ (эритроцитарная фракция)
- уробилинурия

Клиническая картина (2)

- **АИГА, обусловленная образованием АТ класса гемолизинов (анемия с внутрисосудистой гибелью эритроцитов)**

- Анемический синдром;
- Кожа и видимые слизистые оболочки резкой бледности, желтушность менее характерна;
- повышение температуры тела до фебрильных цифр, боли в поясничной области, появление мочи черного цвета;
- увеличение селезенки встречается нечасто, и размеры ее невелики.

ОСТРЫЙ ВНУТРИСОСУДИСТЫЙ ГЕМОЛИЗ

КЛИНИКА:

- озноб, лихорадка, чувство жара
- боли в груди, животе или пояснице
- тошнота, реже – рвота
- одышка, тахикардия, нередко – гипотония
- кратковременное возбуждение или спутанность сознания вплоть до анемической комы
- бледно-желтушный цвет кожных покровов
- черная или темно-бурого цвета моча (гемоглобинурия
- тромбозы периферических вен (тромбофлебиты) и/или тромбозы мозговых сосудов и/или мезентериальных сосудов
- ДВС-синдром с развитием ОПН

ОСТРЫЙ ВНУТРИСОСУДИСТЫЙ ГЕМОЛИЗ

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ:

- анемия нормохромная, нормоцитарная, реже ~~гиперхромная, макроцитарная,~~ гиперрегенераторная
- может быть нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитопении, тромбоцитоз
- повышение концентрации свободного гемоглобина плазмы крови (гемоглобинемия), гипербилирубинемия, повышение ЛДГ
- гемоглобинурия, гемосидеринурия
- разнонаправленные сдвиги в системе гемостаза (повышение продуктов паракоагуляции, тромбоцитопения, снижение антикоагуляционного потенциала и фибринолиза)
- признаки нарушения функции почек и печени (повышение креатинина, мочевины крови, АЛТ, АСТ, г-ГТП, гиперкалиемия, снижение почасового диуреза (вплоть до анурии), снижение альбуминов и др.)

Картина крови при АИГА(1)

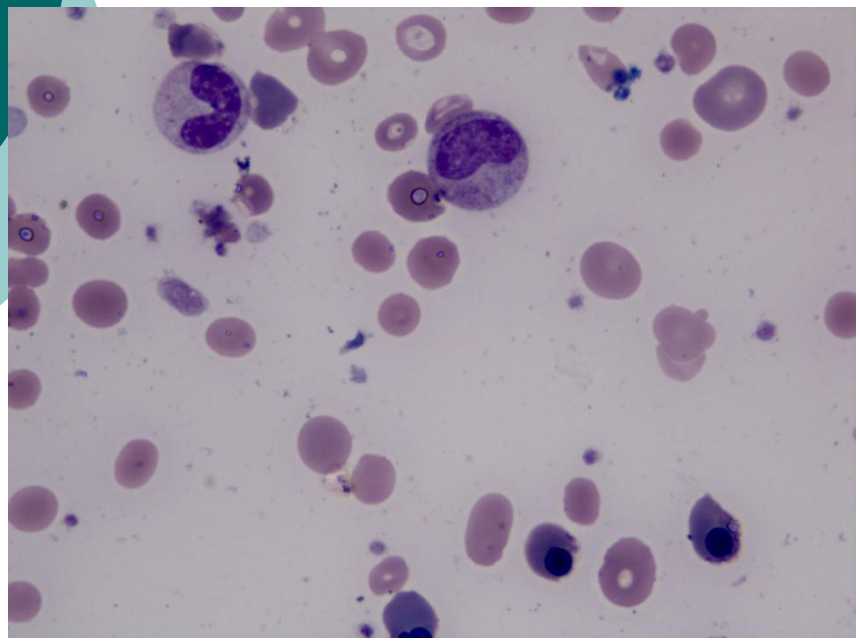
Анемия нормохромная, нормоцитарная (реже гиперхромная, макроцитарная), гиперрегенераторная.

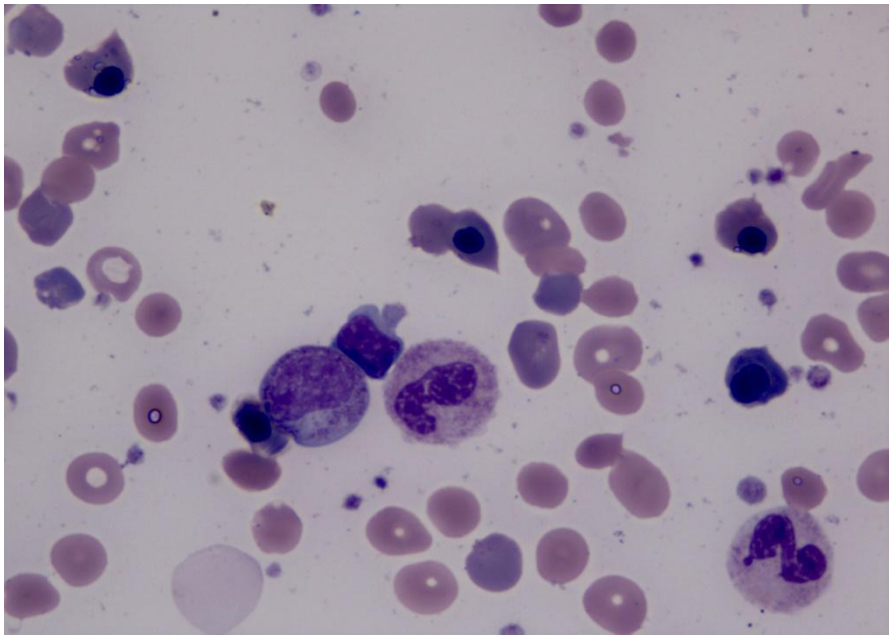
- Выраженность анемии различная, вне кризов она небольшая или умеренная – снижение концентрации гемоглобина до 110-70 г/л, числа эритроцитов – до $3,5\text{-}2,5 \cdot 10^{12}$/л, гематокрита – до 30%. Количество ретикулоцитов повышено 20-50‰, реже – до 100‰.
- Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), как правило, в пределах нормы, реже – с тенденцией к повышению (30-35 пг или более 35 пг). Средний объем эритроцитов (MCV) нормальный (80-104 фл) или повышенный до 105-135 фл (при выраженном ретикулоцитозе и недостатке фолатов в условиях увеличения плацдарма эритропоэза). Показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW) увеличен (более 15%). Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) в норме.
- Число лейкоцитов и тромбоцитов обычно не изменяется, редко умеренно снижено (при иммунных формах гемолиза). СОЭ – ускорено (20-65 мм/ч).

Картина крови при АИГА (2)

- В период гемолитического криза или при острых формах иммунных гемолитических анемий: уровень гемоглобина может снижаться до 50-40 г/л, число эритроцитов - до 2,0-1,0·10^{12}/л, а гематокритная величина – до 10-20%. Количество ретикулоцитов резко повышается (100-120‰), иногда до 500-600‰. При апластическом кризе (наблюдается редко) количество ретикулоцитов снижено. Может быть нейтрофильный лейкоцитоз (до 15·10^{9}/л и более) с умеренным ядерным сдвигом влево до единичных миелоцитов.
- В мазке крови часто выражен анизо-, пойкилоцитоз эритроцитов: микросфероциты, полихроматофилы, шизоциты (мелкие фрагменты эритроцитов), макроциты, наблюдаются эритрокариоциты.

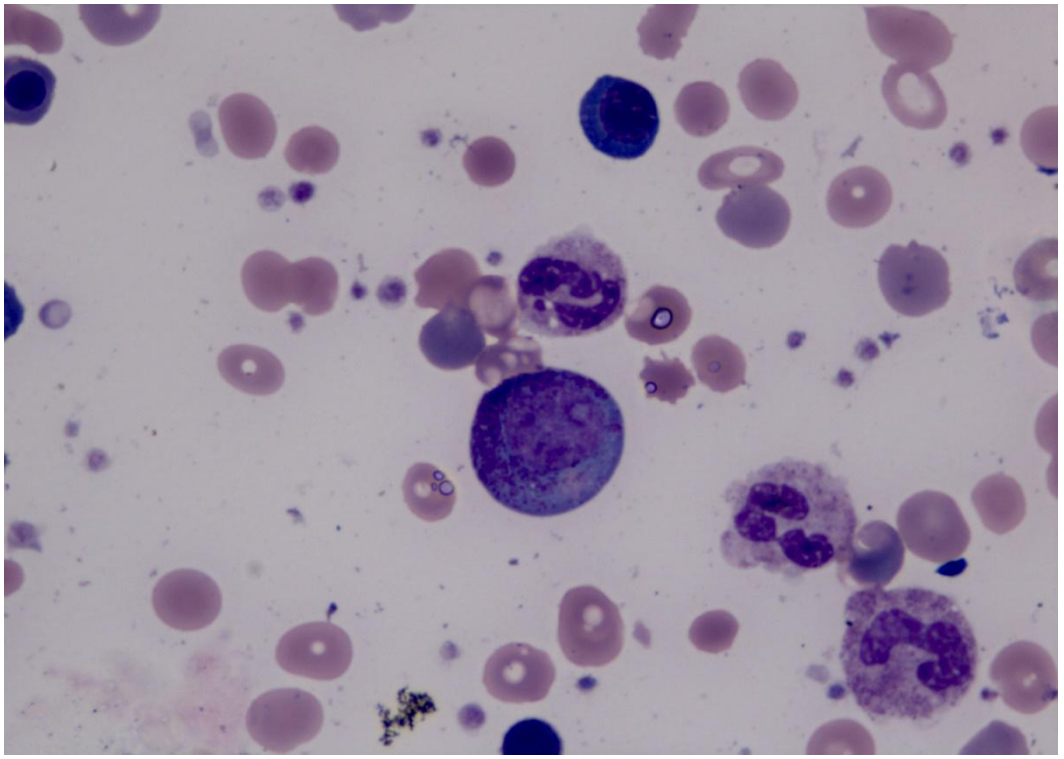
Микрофото мазков крови при АИГА





- Микрофото мазков крови при аутоиммунной гемолитической анемии. Гемолитический криз. Показаны анизоцитоз эритроцитов, оксифильные и полихроматофильный нормоциты, полихроматофильные эритроциты, левый сдвиг нейтрофилов (миелоцит, метамиелоциты).
-

Микрофото мазка крови при АИГА



- Микрофото мазка крови при аутоиммунной гемолитической анемии. Гемолитический криз. Оксифильный и базофильный нормоциты, полихроматофильные эритроциты, микросфероциты, промиелоцит нейтрофильный.

Диагностика АИГА с неполными тепловыми агглютининами

- В крови - значительное снижение содержания эритроцитов и гемоглобина, выраженный ретикулоцитоз. Анемия нормохромная, нормоцитарная (реже макроцитарная, гиперхромная), гиперрегенераторная;
  В тяжелых случаях возможно появление в крови нормоцитов. Количество лейкоцитов и тромбоцитов находится в пределах нормы. Лейкоцитарная формула не изменена, хотя могут наблюдаться и лейкемоидные реакции по нейтрофильному типу. СОЭ значительно увеличена;
- В моче уробилинурия, кал приобретает более темную, по сравнению с обычной, окраску;
- В крови непрямая билирубинемия, увеличение содержания желез, снижение уровня гаптоглобина;
- Прямая проба Кумбса положительная (антиглобулиновую сыворотку кролика, полученную путем его сенсибилизации с ɣ-глобулином человека, добавляют к исследуемым эритроцитам. Сыворотка не вызывает агглютинацию нормальных отмытых эритроцитов, но при присоединении антиглобулиновой сыворотки к эритроцитам, содержащим на своей поверхности неполные АТ, белковые молекулы укрупняются и эритроциты агглютинируют);
- Раздражение эритроидного ростка в стернальном пунктате (увеличение числа эритрокариоцитов в костном мозге выше 30%);
- Снижена осмотическая резистентность эритроцитов (начало гемолиза - 0,7-0,5%; полный гемолиз - 0,4-0,36%): в норме гемолиз начинается при концентрации NaCl 0,42-0,46% (полный гемолиз - 0,30-0,32%);

Диагностика АИГА с полными тепловыми гемолизинами

- В периферической крови – нормохромная, нормоцитарная или макроцитарная, гиперхромная анемия с выраженным ретикулоцитозом;
- В крови и моче выявляется свободный гемоглобин, а в анализе мочевого осадка отмечается увеличение количества клеток эпителия почечных канальцев с включениями гемосидерина;
- Патоморфология костного мозга: гиперплазия красного ростка кроветворения различной выраженности. При тяжелых гемолитических кризах костный мозг способен увеличивать продукцию эритроцитов в 6—8 раз;
- Проба Хартмана (сахарозная проба) положительная;
- Повышение уровня лактатдегидрогеназы (эритроцитарная фракция) в крови;
- Снижение уровня гаптоглобина в плазме крови;
- Прямая проба Кумбса отрицательная.

Дифференциальный диагноз АИГА

С заболеваниями, протекающими с элементами гемолиза:

- В12-дефицитной анемией;
- пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ);
- наследственной сфероцитарной гемолитической анемией и другими наследственными гемолитическими анемиями;
- тромботической тромбоцитопенической пурпурой (активность металлопротеазы ADAMTS13);
- маршевой гемоглобинурией;
- болезнью Вильсона (встречается дебют с гемолитического синдрома);
- несовместимыми трансфузиями эритроцитов (в частности, без учета резус-фенотипа);
- гетероиммунными гемолитическими анемиями (пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды, вирусные и некоторые бактериальные инфекции);
- гемолитико-уремическим синдромом (выявление Шига-токсина и др.).

Лечение АИГА

- На сегодняшний день АИГА не излечима;
- Цель лечения – максимально длительная ремиссия и контроль ремиссии;
- Неадекватная, избыточная терапия глюкокортикоидами приводит к тяжелым осложнениям, конкурирующим с самой АИГА.

Лечение АИГА

- Тактика лечения АИГА зависит в первую очередь от ее серологической разновидности и остроты гемолитического криза. При лечении криза первичной и вторичной АИГА принципиальных различий нет.
- Наибольшие успехи достигнуты в лечении самой распространенной формы АИГА — с положительной прямой пробой Кумбса, вызванной неполными тепловыми агглютининами.

Профилактика постспленэктомических тромбозов

- При гипертромбоцитозе в раннем послеоперационном периоде назначают как дезагреганты (препараты ацетилсалициловой кислоты, 100 мг 1—2 раза в сутки, и/или клопидогрел, начиная со 150—300 мг/сут в течение 1—3 дней, затем 37,5—75 мг/сут), так и низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах.

Впервые выявленные АИГА

Терапия «первой линии» - глюкокортикоиды

- В/В введение метилпреднизолона 5-10 мг/кг (до 1000мг)- «пульс-терапия»
- Дексаметазон 20 -40 мг/сут, 2 - 4 дня каждые 2-4 нед 1 -4 цикла – «пульс-терапия»
- Преднизолон 1-2 мг /кг не менее 3 нед с постепенным снижением дозы

Лечение АИГА

Вторая –третья линии терапии

- ***Спленэктомия*** в качестве 2-ой линии терапии проводят тем больным как с идиопатическими, так и со вторичными формами АИГА, которые более 2—4 месяцев вынуждены принимать преднизолон, а также в случае отсутствия ремиссии в течение 1—2 лет при других видах лечения.
- Длительной ремиссии удается достигнуть более чем в 60% случаев

Что влияет на решение о спленэктомии при АИГА?

- Характер гемолиза
- Острота гемолиза. Катастрофический гемолиз более14 дней
- Увеличение селезенки
- Тромбогенный риск
- Возраст

Показания к спленэктомии

- верифицированный диагноз рецидива АИГА;
- противопоказания к назначению глюкокортикоидов (сахарный диабет, остеопороз);
- операция имеет не только лечебную, но и диагностическую цель;
- острые формы гемолиза.

Относительные противопоказания к спленэктомии:

- длительный прием высоких доз преднизолона к моменту принятия решения;
- тяжелые инфекционные осложнения;
- высокий тромбогенный риск (комплекс неблагоприятных полиморфизмов генов системы свертывания, антифосфолипидный синдром, возраст более 70 лет, тромбоэмболии в анамнезе, мерцательная аритмия);
- комплексная соматическая патология;
- внутрисосудистый вариант гемолиза.

Осложнения спленэктомии

- *В послеоперационном периоде* частым осложнением спленэктомии является аспленический тромбоцитоз, достигающий максимума к 6—21-му дню (500—1800 10^9/л);
- Нередко возникает ателектаз левого легкого с последующим развитием нижнедолевой пневмонии;
- Последствия тромбоцитоза — тромбозы портальной системы и собственных вен печени, мест установки венозных катетеров, вен нижних конечностей и ТЭЛА. Эти осложнения ожидаемы при высоком тромбогенном риске.
- *Факторы риска тромбозов:*
- продолжающийся гемолиз;
- пожилой возраст;
- острые инфекции с лейкоцитозом;
- наличие маркеров антифосфолипидного синдрома;
- неблагоприятные полиморфизмы генов системы свертывания крови (ингибитора активатора плазминогена, фактора V Лейден, протромбина. фибриногена, метилентетрагидрофолатредуктазы и др.).

Лечение тромбозов

- При диагностике тромбоза портальной системы (допплерография сосудов брюшной полости) или другого венозного тромбоза рекомендуется круглосуточное введение гепарина со скоростью 1000 ед/ч (24 000 ед/сут) инфузоматом, под контролем коагулограммы и тромбоэластограммы. При сохраняющейся гиперкоагуляции доза гепарина может быть повышена до 1500—1800 ед/ч, при этом необходимо определение уровня антитромбина III. Гепарин вводят непрерывно, в течение 3—4 недель с обязательным контролем количества тромбоцитов (возможна гепарин-индуцированная тромбоцитопения).
- При рассасывании тромбов (контрольная допплерография сосудов портальной системы) переходят на низкомолекулярный гепарин (например, надропарин, 0,6—1,2 мл/сут, или эноксапарин, 40—80 мг/сут), а в дальнейшем на варфарин, 5 мг в день, под контролем МНО.

Лечение резистентных форм АИГА

- При неэффективности спленэктомии или для альтернативной терапии АИГА показана терапия ритуксимабом (Мабтерой) – **вторая-третья линии терапии.**

- ***Ритуксимаб*** — рекомбинантные моноклональные антитела к кластерам дифференцировки зрелых В-лимфоцитов (анти-CD20) начали применять для лечения резистентных вторичных и идиопатических АИГА в последние 5—10 лет. Частота достижения ремиссий при данном лечении достигает 55—80%. Важно отметить, что положительный эффект достигается не только у больных АИГА с тепловыми агглютининами, но и при формах АИГА с наличием холодовых агглютининов;
- Стандартный режим терапии ритуксимабом — 375 мг/м^2 1 раз в неделю в течение 4 недель.

Ритуксимаб

***Показания для назначения ритуксимаба*:**

- резистентные формы АИГА с нарастающим количеством различных осложнений;
- неперспективность спленэктомии — выявление повышенного печеночного индекса секвестрации эритроцитов
- пожилой возраст с высоким риском осложнений при терапии первой и второй линий.

Противопоказания к назначению ритуксимаба:

- непереносимость препарата;
- активный вирусный гепатит В или С;
- острая вирусная или бактериальная инфекция.

Иммуносупрессивная терапия (1)

- ***Иммуносупрессивные* и цитостатические препараты** назначают пациентам пожилого возраста (первая или вторая линия терапии) и пациентам с рецидивирующими АИГА в качестве третьей линии терапии. Как правило, применяют циклофосфамид, азатиоприн, меркаптопурин или тиогуанин, редко — при холодовой АИГА — винкристин и хлорамбуцил. На начальном этапе лечения рецидива гемолиза возможно их сочетание с глюкокортикоидами, которые постепенно отменяют в течение 2—4 недель.
- **Циклофосфамид** обычно назначают в дозе 400 мг в день или через день. Есть единичные сообщения об успешном использовании высоких доз этого препарата (10 мг/кг/сут в течение 10 дней или 50 мг/кг/сут в течение 4 дней): ремиссия была продолжительной и длилась 4—29 мес.
- **Азатиоприн** назначают при уменьшении степени анемии в дозе 1—2,5 мг/сут на длительный период (4—6 мес). Поддерживающая терапия (25 мг через день) в дальнейшем может продолжаться от 4 месяцев до 5—6 лет, однако, по нашему опыту, этот препарат приходится отменять из-за частого нарушения функции печени.

Иммуносупрессивная терапия (2)

- ***Иммуноглобулин для в/в введения и плазмаферезы*** оказывают умеренный и очень короткий эффект и не являются самостоятельными методами терапии АИГА. Иммуноглобулин вводят в дозе 0,4—2 г/кг/сут в течение 3—5 дней. Продолжительность ответа составляет 10—14 дней, редко более 3 недель и в большинстве случаев вряд ли оправдывает стоимость данного вида терапии. Показанием к такой терапии может быть только тяжелая инфекция, а у детей ее профилактика.
- **Проведение плазмаферезов** наиболее принято при холодовой гемагглютининовой болезни, однако полностью ликвидировать симптомы не удается никогда, а уменьшение титра холодовых агглютининов сохраняется не дольше месяца. Во время процедуры необходимо постоянно подогревать извлеченную кровь, чтобы избежать агглютинации эритроцитов. У таких больных наряду с противоэритроцитарными выявляются активные антилимфоцитарные аутоантитела, направленные против Т-лимфоцитов.
- Иногда плазмаферез сочетают с лимфоцитаферезом.

Иммуноглобулин человеческий для внутривенного введения

- В отличие от первичной иммунной тромбоцитопении (80%эффект) при АИГА эффективность ниже;
- Эффект сохраняется не больше 1 месяца

Область использования ограничена:

- Вынужденный длительный прием кортикостероидов с частыми бактериальными инфекциями;
- сепсис.

Алгоритм лечения АИГА (Н.В.Цветаева и соавт, 2018)

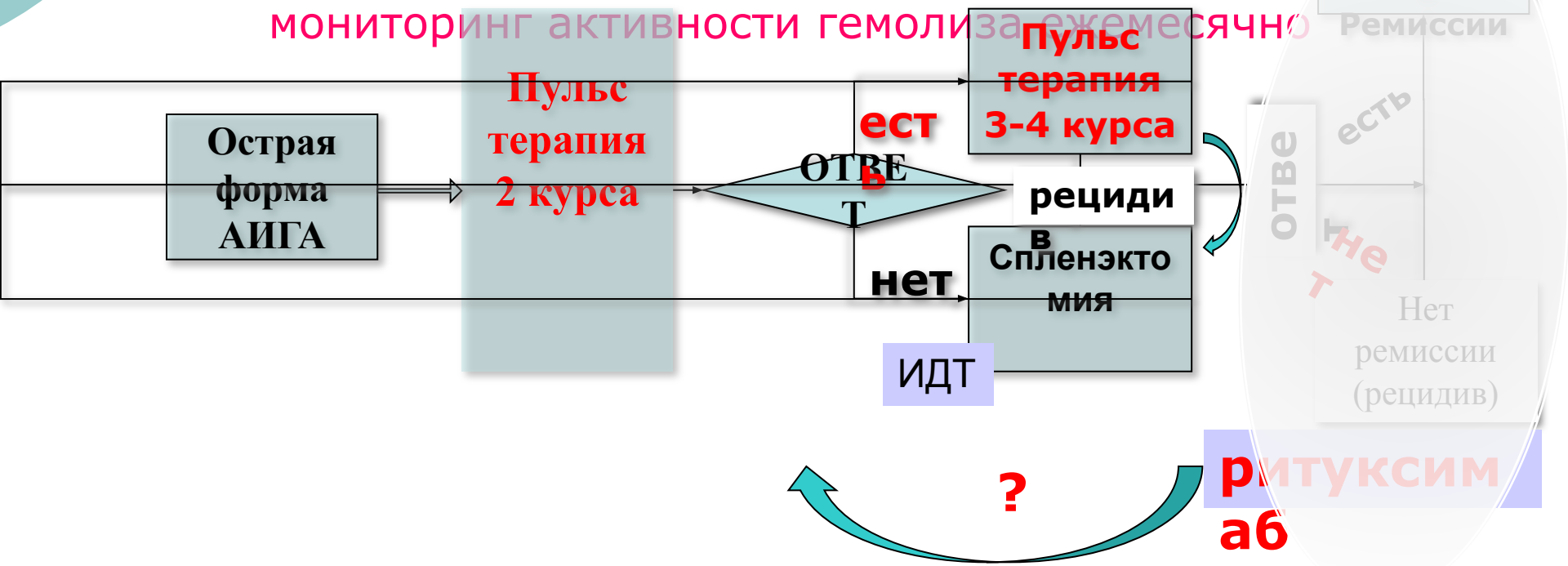
- **При впервые диагностированной АИГА или рецидиве 2 курса пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 500-1000 мг в/в капельно в течение 3-х дней с интервалом 5-7 дней.**

Есть ответ - еще 3 - 4 курса с интервалом 2 - 4 нед.

Курс завершается приемом 20мг преднизолона 15, 10, 5 мг

- **Нет ответа – спленэктомия (с учетом прогноза эффективности удаления селезенки) или проведение иммуносупрессивной терапии (циклофосфамид азатиоприн 1-2мг/кг/день, 6-МП).**

мониторинг активности гемолиза ежемесячно



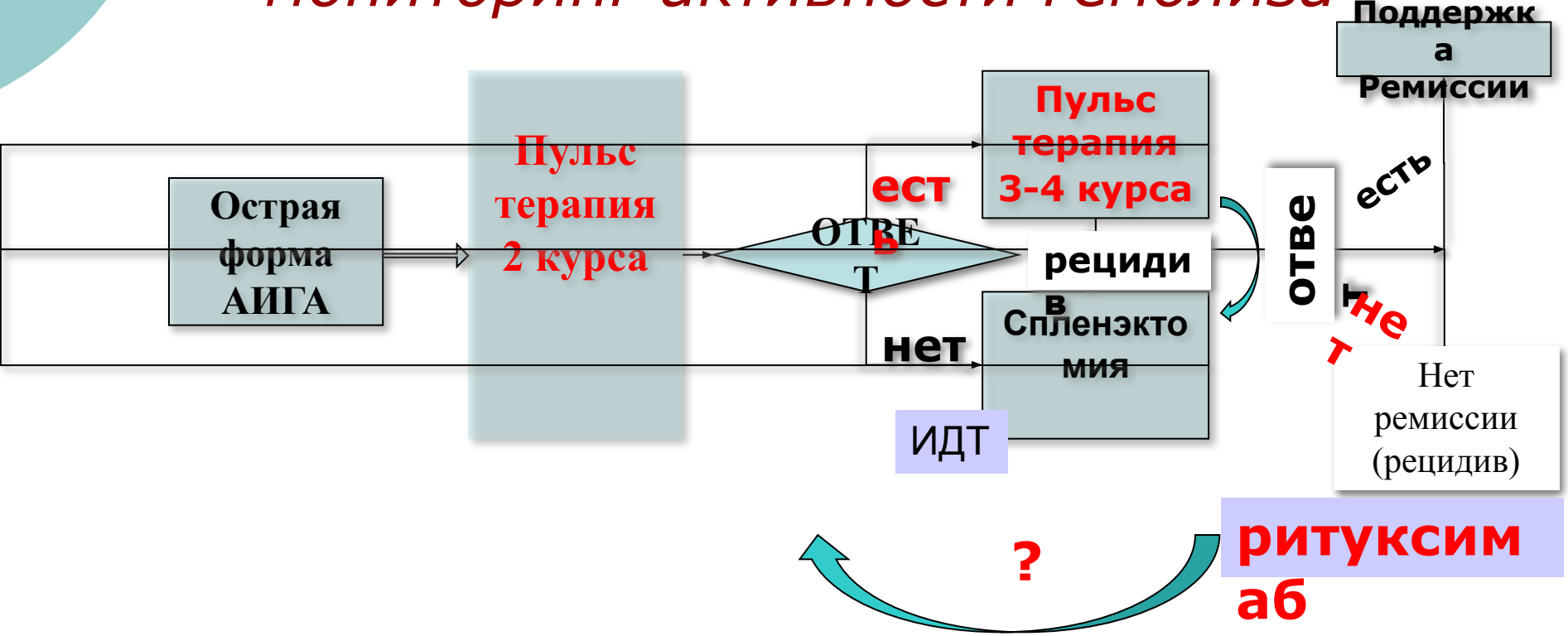
Алгоритм лечения АИГА «2-3 линия» (Н.В.Цветаева и соавт. 2018)

Спленэктомия (с учетом прогноза эффективности удаления селезенки)

иммуносупрессивной терапия (циклофосфамид, азатиоприн 1-2мг/кг , 6-МП не менее 6 мес)

Ритуксимаб

мониторинг активности гемолиза



АИГА. Критерии ответа на лечение

Своевременная диагностика АИГА с неполными тепловыми агглютининами обеспечивает адекватную тактику лечения и восстановление гематологических показателей через 3—5 недель. Признаки улучшения состояния больного, наблюдаются в течение первой недели лечения, повышение уровня гемоглобина — только через 7—10 дней.

- **Критерии *ремиссии:*** полное восстановление показателей гемограммы (уровень гемоглобина > 120 г/л, доля ретикулоцитов < 20%), уровня непрямого билирубина и активности ЛДГ продолжительностью не менее 2 месяцев.
- **Критерии *частичной ремиссии:*** гемоглобина > 100 г/л, доля ретикулоцитов менее двух норм, уровень непрямого билирубина 25 мкмоль/л и ниже в течение не менее 2 месяцев.
- ***Отсутствие ответа* на терапию** констатируют при незначительной положительной динамике или ответе на терапию продолжительностью менее 1 месяца.
- При достижении клинической ремиссии необходимо ежемесячно определять показатели гемограммы, включая количество ретикулоцитов уровень билирубина, активности ЛДГ и при возможности незрелые формы ретикулоцитов (IRF), прямую пробу Кумбса — каждые 3—6 месяцев.

Наследственная микросфероцитарная гемолитическая анемия

Определение

- **Наследственная микросфероцитарная гемолитичекая анемия = наследственный микросфероцитоз (НМ) = болезнь Минковского-Шоффара** – аутосомно-доминантно наследуемое заболевание, связанное с дефектом белков мембран эритроцитов,

  в результате чего в селезеночном кровотоке они теряют часть клеточной поверхности, утрачивают свою двояковогнутую форму и превращаются в сфероцит (микросфероцит), что приводит к укорочению продолжительности их жизни и разрушению макрофагами селезёнки.

Распространённость

- Болезнь широко распространена в различных странах Европы (1:2500-5000). Значительно реже встречается в Японии и странах Африки.
- Наследование **аутосомно-доминантное**.
- В большинстве случаев у одного из родителей больного ребенка удаётся обнаружить микросфероцитоз.
- Болезнь иногда у ребёнка протекает тяжело, а у отца или матери выявляется лишь при просмотре мазка крови.

Патогенез наследственного микросфероцитоза (1)

- В основе нарушений лежит дефект структуры белков мембраны эритроцитов, наиболее часто - аномалии **спектрина** и **анкирина.**
- **НМ** - не одно, а несколько заболеваний, имеющих схожую клинику.
- В одних случаях обнаружен изолированный (парциальный) дефицит спектрина или комбинированный спектрина и анкирина (30-60% случаев), в других – дефицит белка полосы 3 (15-40%) или дефицит белка 4.2, или обнаружено нарушение связывания спектрина с другим белком мембраны эритроцитов, обозначаемым как 4.1.

Патогенез наследственного микросфероцитоза (2)

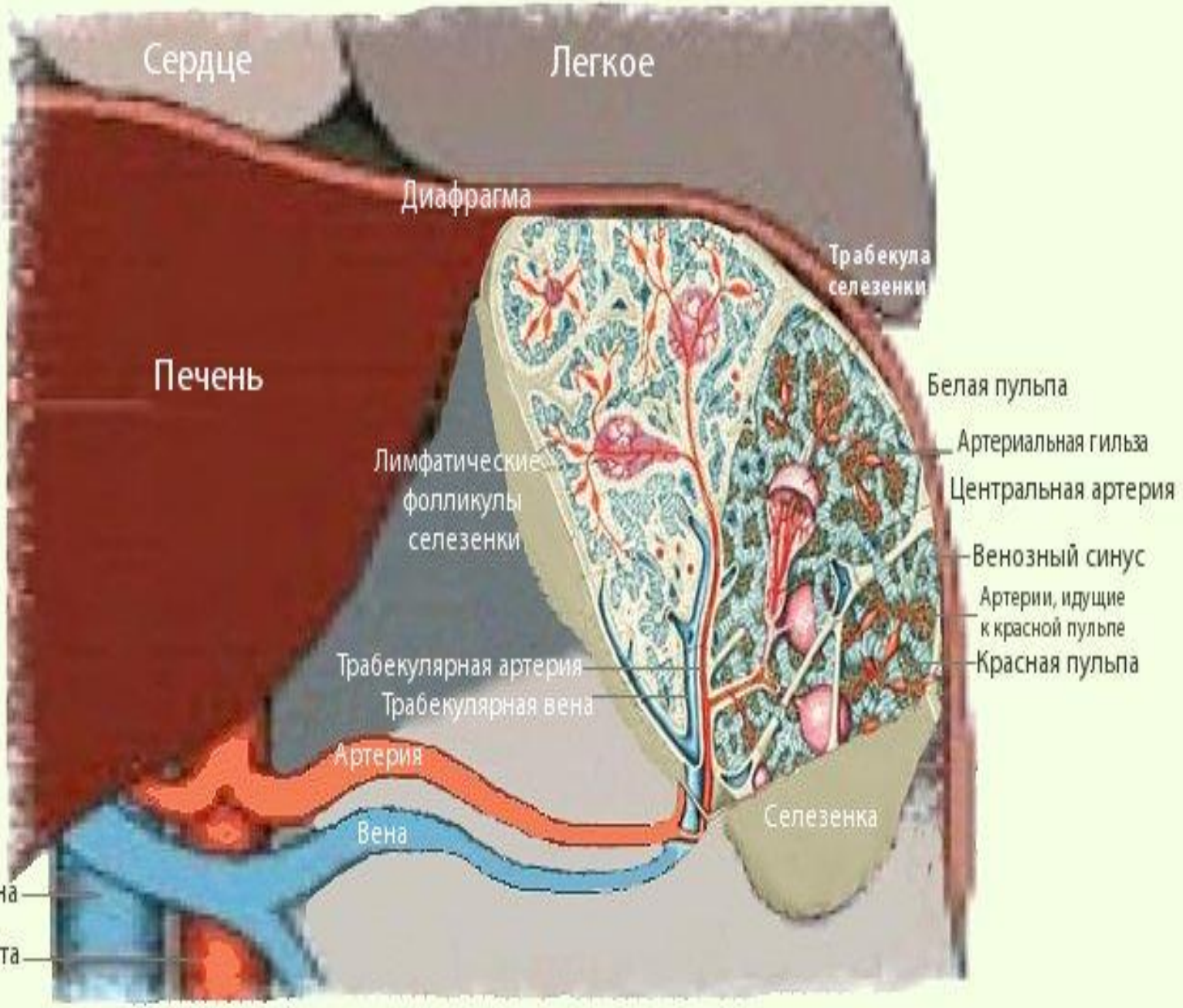
- Изменения в структуре мембранного белка ведут к повышенной проницаемости мембраны эритроцитов, массивному проникновению через неё внутрь клетки ионов натрия, к повышенному накоплению в ней воды, набуханию эритроцитов и формированию их сферической формы.

- **Сферическая форма эритроцитов и особенности структуры белка** нарушают способность эритроцитов деформироваться в узких участках кровотока, например при переходе из межсинусных пространств селезёнки в синусы, отщеплению в селезёнке части их поверхности, укорочению продолжительности их жизни и разрушению макрофагами селезёнки.

Селезёночное кровообращение(1)

- Селезёночная артерия распадается на трабекулярные артерии, которые проходят через трабекулы, а затем в виде центральной артерии входят в белую пульпу.
- Затем кровь входит в красную пульпу, которая состоит из синусов – продолговатых кровеносных сосудов и участков, расположенных между синусами, так называемых селезёночных связок

Местоположение селезенки в организме человека



Строение селезенки

Селезёночное кровообращение(2)

- Большая часть крови в норме проходит по пути «закрытого кровообращения», а определённая часть попадает в межсинусные пространства, но там не задерживается.
- Селезёночные межсинусные пространства и связки пересечены ретикулиновыми волокнами, где располагаются макрофаги, участвующие в секвестрации эритроцитов. В этих участках кровь течёт медленно.

Селезёночное кровообращение(3)

- В межсинусных пространствах эритроциты подвергаются воздействию ряда неблагоприятных факторов: здесь снижена концентрация глюкозы и холестерина, что способствует ещё большему набуханию эритроцита.При прохождении через узкую щель такие эритроциты не могут деформироваться.

- Нарушение эластичности клеток ведёт к замедленному продвижению эритроцитов и их застою в селезёночных связках.Пройдя через узкую щель, эритроцит теряет часть поверхности, однако не гемолизируется. Края оборвавшейся оболочки соединяются, эритроцит снова попадает в кровеносное русло.

Селезёночное кровообращение (4)

- Способность эритроцита сохраняться, несмотря на дефект в оболочке, - вероятно, физиологическое приспособление (эритроцит теряет ядро, денатурированные частицы белка, гранулы железа, не теряя части оболочки).
- При наследственном микросфероцитозе утрата части оболочки и поверхности клетки приводит к постепенному уменьшению эритроцита в диаметре

Селезёночное кровообращение(5)

- Для разрушения необходимо, чтобы эритроцит вновь попал в межсинусное пространство и опять прошёл через узкую щель в синусе. Несколько таких оборотов приводят эритроцит к гибели.
- В большинстве случаев эритроциты проходят другим путём, минуя межсинусовые пространства, и погибают постепенно.
- Когда изменения в структуре оболочки эритроцита достигают определённого уровня, они разрушаются макрофагами селезёнки.

Клиническая картина

- Чрезвычайно вариабельна
  - **Клинические формы:**
- 1.Бессимптомные –выявляются случайно у здоровых родителей больных детей или у взрослых больных с ЖКБ;
- 2. Легкие – гемолиз проявляется только во время инфекции, беременности, интенсивной физической нагрузке
- 3. Среднетяжелые (типичные) – умеренная анемия, часто с периода новорожденности, желтуха, спленомегалия, клинические проявления у одного из прямых родственников;
- 4. Тяжелые (менее 5%) – трансфузионно-зависимые, замедление развитие ребенка, костные деформации, апластические кризы; спленэктомия лишь частично корригирует гемолиз.

Клиническая картина

- **Внутриклеточный распад эритроцитов**:анемия различной степени, соответствующие изменения эритроцитов, ретикулоцитоз, желтуха, увеличение селезёнки, склонность к образованию камней в желчном пузыре
- Наиболее тяжёлые формы заболевания проявляются в подростковом периоде или у взрослых, у детей их находят при обследовании семьи родителей

Клиническая картина микросфероцитоза

- Если болезнь с детства имеет тяжёлые клинические проявления, то бывают изменения скелета: башенный квадратный череп, микрофтальмия, высокое нёбо, изменение расположения зубов, короткие мизинцы
- Эти изменения бывают и при других гемолитических анемиях

Клиническая картина микросфероцитоза

- Характерный признак – **спленомегалия.**
- Печень у большинства больных без осложнений не увеличена.
- Осложнения: камнеобразование в желчном пузыре и желчевыводящих путях дают боли в правом подреберье.
- Камни чаще билирубиновые, но могут быть и смешанные, с содержанием холестерина.
- Редкое осложнение – трофические язвы голени.

Картина крови

- Анемия различной степени выраженности, чаще небольшая (Hb 90-100 г/л), в период криза снижается до 40 – 50 г/л, особенно у детей.
- Гемолитические кризы (вплоть до апластических кризов) чаще всего провоцируются инфекцией – парвавирусами.

Картина крови

Морфология эритроцитов: микросфероциты – основные маркеры заболевания.

- Склонность к шарообразной форме
- Уменьшение диаметра (менее 7,0 мкм)
- Увеличение толщины до 2,5-3,0 мкм (в норме 1,9-2,1 мкм)
- Отсутствие центрального просветления (в тонком месте мазка крови)

Картина крови

- Средний диаметр эритроцита обычно уменьшен (менее 7мкм), при лёгких формах он может быть слегка ниже нормы или даже нормальный.
- Соотношение диаметра и толщины при НМ значительно меньше нормальных величин (в норме 3,4-3,9).
- MCH в норме, MCV – нижняя граница нормы (повышено при недостатке фолатов или ретикулоцитозе), RDW – увеличен, MCHC – повышено
- Количество тромбоцитов и лейкоцитов в норме, однако при кризах наблюдается лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом.

Картина крови

- Содержание ретикулоцитов различно, в зависимости от выраженности заболевания и обычно не превышает 100‰. После гемолитического криза их количество может повыситься до 500-600‰ (очень редко).
- В период криза в крови могут быть единичные эритрокариоциты.
- Если у больных выраженные признаки гемолиза, то у них большинство эритроцитов – микросфероциты.
- Следует помнить, что микросфероцитоз неспецифичен для НМ, так как часто встречается при АИГА, иногда при дизэритропоэтических анемиях.

Осмотическая резистентность эритроцитов

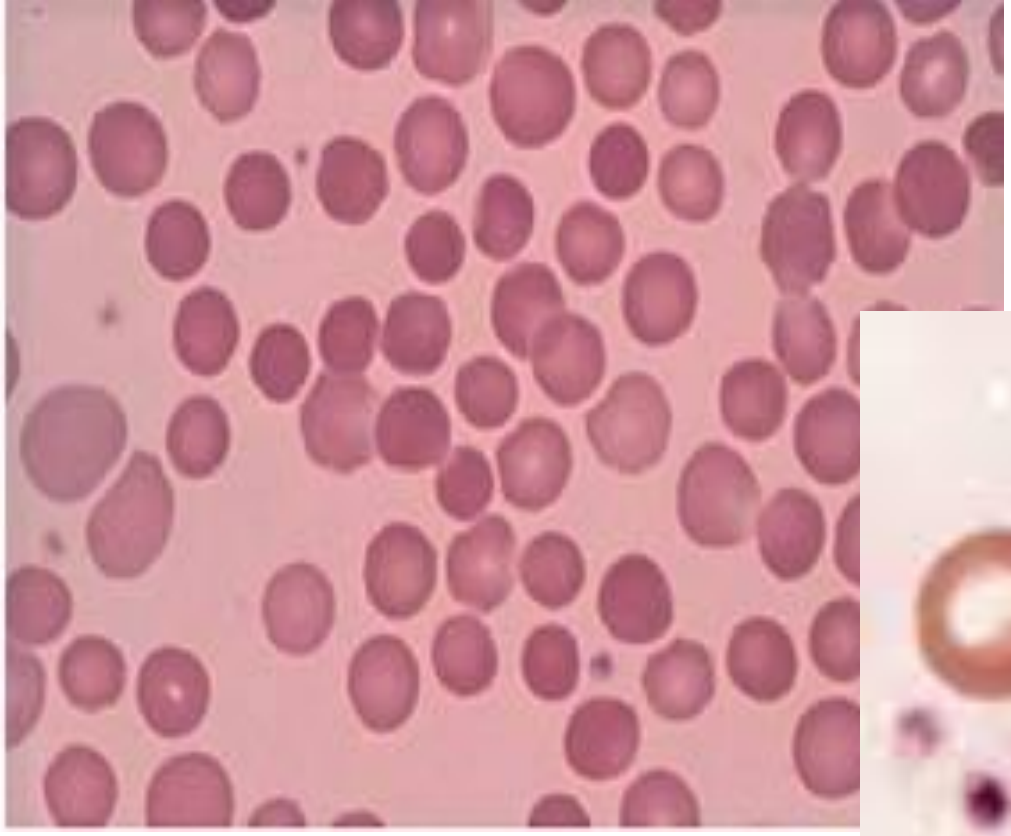
- При НМ характерно снижение осмотической резистентности эритроцитов. Иногда уже в 0,75% растворе NaCl гемолизируется 7-10% эритроцитов.
- У ряда больных осмотическая резистентность не изменена.В таких случаях исследуют осмотическую резистентность после суточной инкубации эритроцитов в стерильных условиях.
- В норме после суточной инкубации эритроциты становятся слегка менее резистентны к изменению осмотического давления.При НМ выявляется повышенная хрупкость эритроцитов.

Картина крови

- Для НМ характерен спонтанный лизис эритроцитов после двухсуточной инкубации. В норме разрушается 0,4-4,5 % эритроцитов через 48 часов, а при НМ - 30-40 % эритроцитов
- Прибавление глюкозы (Dacie, 1954 г.) к эритроцитам препятствует аутогемолизу. В норме аутогемолиз под влиянием глюкозы снижается до 0,03-0,4 %, а при НМ – до 10 %.
- Данные тесты положительны также при АИГА, при наследственных ферментодефицитных гемолитических анемиях.

Кислотная эритрограмма

- На кислотной эритрограмме отмечается резкое удлинение гемолиза, смещение его максимума вправо. При этом максимум не превышает 10 %.
- Отмывание эритроцитов от плазмы значительно ускоряет гемолиз. Этот феномен свойственен только НМ (А. И. Воробьёв, М.Д. Бриллиант).



эритроциты
сфероцит

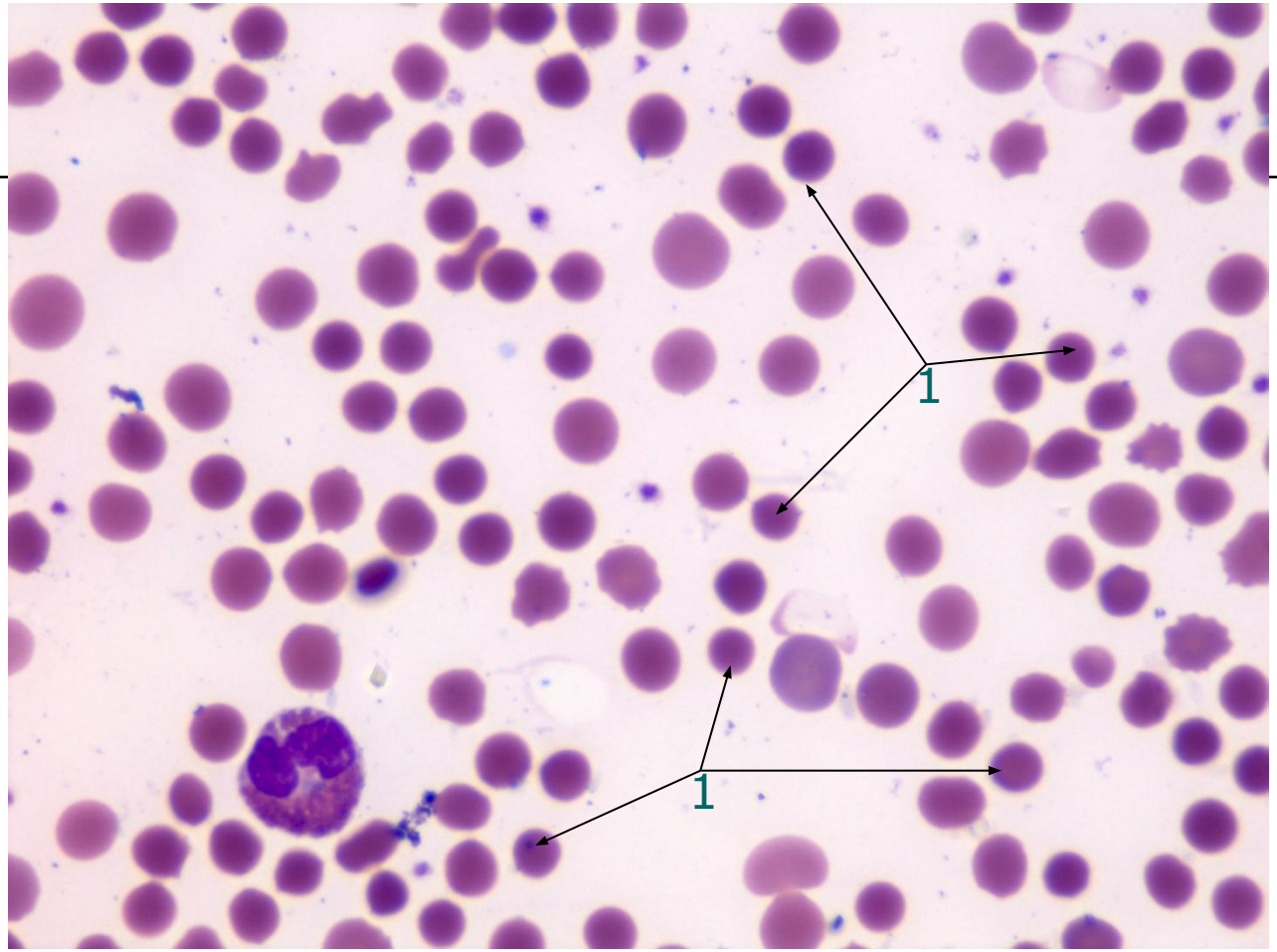


Рис. 10. Микрофотография мазка крови при наследственном микросфероцитозе. Микроанизоцитоз эритроцитов, сфероциты и микросфероциты (1).

Картина костного мозга

- Раздражение красного ростка: соотношение Лейк : Эр.= 1:1 (в норме 3:1). При НМ и других гемолитических анемиях количество красных ядерных элементов может превышать количество белых.
- Интенсивность эритропоэза возрастает в 10-15 раз.
- Масса костного мозга резко увеличена.
- Количество жира в трепанате уменьшено.
- Иногда после гемолитического криза появляются единичные мегалобласты (быстрый расход фолиевой кислоты).

Лабораторная диагностика

- Содержание билирубина вне кризов колеблется от нормальных цифр до 57-78 мкмоль/л, в период криза резко возрастает.
- Гипербилирубинемия связана не только с интенсивностью гемолиза, но и со скоростью образования билирубин-диглюкуронида из свободного билирубина в гепатоцитах. При нормальной функции печени и небольшом гемолизе содержание билирубина может быть в норме.

Лабораторная диагностика

- Уробилин в моче может быть повышен. У ряда больных с нормальной функцией печени уробилинурия отсутствует.
- Проба Кумбса (прямая) отрицательная. Может быть положительной при сочетании НМ и АИГА.

Возникновение апластических кризов

- Апластические кризы редко описаны у больных с НМ.
- Кризы чаще возникают сразу у нескольких членов семьи, поражённых микросфероцитозом.
- Остаётся спорным вопрос о механизме воздействия парвавирусов.

Дифференциальная диагностика

- Хронический гепатит и цирроз печени. Во всех случаях желтухи с увеличением селезёнки необходимо тщательное обследование на микросфероцитоз.
- АИГА
- Наследственная дизэритропоэтическая анемия
- У больного с НМ трудно диагностировать острый вирусный гепатит, обтурацию, обусловленную желчнокаменной болезнью.

Лечение наследственного микросфероцитоза

- Основной метод – **спленэктомия.**

  Показания:
- Постоянная или возникающая в виде кризов анемия
- Значительная гипербилирубинемия, даже без анемии
- Появление боли в правом подреберье
- Отставание в развитии у детей

Лечение наследственного микросфероцитоза

- Спленэктомия не показана у лиц с полной компенсацией гемолиза, выявляемой лишь присемейном обследовании.
- Без серьёзных показаний нельзя оперировать детей моложе 10 лет.
- После спленэктомии нормализуется общее состояние и уровень гемоглобина. Уровень билирубина и содержание ретикулоцитов значительно снижаются.

Лечение наследственного микросфероцитоза

- После операции могут быть тромбозы лёгочных и мезентериальных сосудов.
- Если после операции тромбоциты повышаются более 700-800 х10*9/л, то назначаются дезагреганты: курантил 0,05 х 3 раза в день, гепарин 5000 Ед п/к живота 2 раза в сутки.
- Степень сфероцитоза после спленэктомии уменьшается. Исчезают наиболее мелкие формы микросфероцитов.

Лечение наследственного микросфероцитоза

- При подозрении на наличие камней и желчной колике – холецистэктомия, сочетаемая со спленэктомией.
- У беременных со спокойным течением НМ и умеренной анемией беременность можно сохранить и не прибегать к кесареву сечению. Далее по показаниям выполнют спленэктомию.

Лечение наследственного микросфероцитоза

- Трансфузии по жизненным показаниям (при гемолитических и апластических кризах).
- Глюкокортикоиды – при апластических кризах.
- Дуоденальное зондирование, спазмолитики, слабительные средства при болях в правом подреберье.
- Курортное лечение для предотвращения отложения камней в желчном пузыре и желчевыводящих путях.
- Прогноз: хороший при своевременной спленэктомии.

Наследственный эллиптоцитоз (овалоцитоз)

- Овалоцитоз – аутосомно-доминантно наследуемая аномалия эритроцитов, связанная с нарушением структуры белков мембраны эритроцитов.
- Овалоциты в норме обнаруживаются у птиц, рептилий, верблюдов и лам.
- У здоровых людей содержание овалоцитов может достигать 10%.
- У больных наследственным овалоцитозом они составляют 25-75%.

Этиопатогенез НЭ

- Частота гена в популяции составляет 0,02-0,04%, т.е. заболевание встречается так же часто, как и НМ, однако диагностируется реже, поскольку у значительного числа носителей аномалии нет клинических проявлений.
- Ген эллиптоцитоза сцеплен с генами системы резус.

Этиопатогенез

- При бессимптомной аномалии нарушения в белковом составе мембран эритроцитов отсутствовали.
- При эллиптовидной анемии на электрофореграмме не было нескольких фракций, относящихся к белкам мембран эритроцитов.
- Может быть снижение белка 4.1 или нарушение образования тетрамера белка спектрина.
- Гемолитическая анемия проявляется при гомозиготном и гетерозиготном носительстве гена.

Клиника

- В большинстве случаев отсутствует.
- Эллиптоциты случайно находят при исследовании анализов крови.
- Самое тщательное обследавание этих людей не показывает никаких признаков повышенного гемолиза.
- Клинические признаки эллиптоцитарной гемолитической анемии не отличаются от клиники НМ (спленомегалия, анемия различной степени выраженности, раздражение красного ростка костного мозга, ретикулоцитоз, гипербилирубинемия).

Клиника НЭ

- Морфология эритроцитов позволяет поставить диагноз, однако, нередко с овалоцитами обнаруживаются и микросфероциты, пойкилоцитоз.
- Понижена осмотическая резистентность, повышен аутогемолиз эритроцитов, корригируемый глюкозой.
- Встречается сочетание эллиптоцитоза с другими формами наследственной анемии – серповидно-клеточной, талассемией.

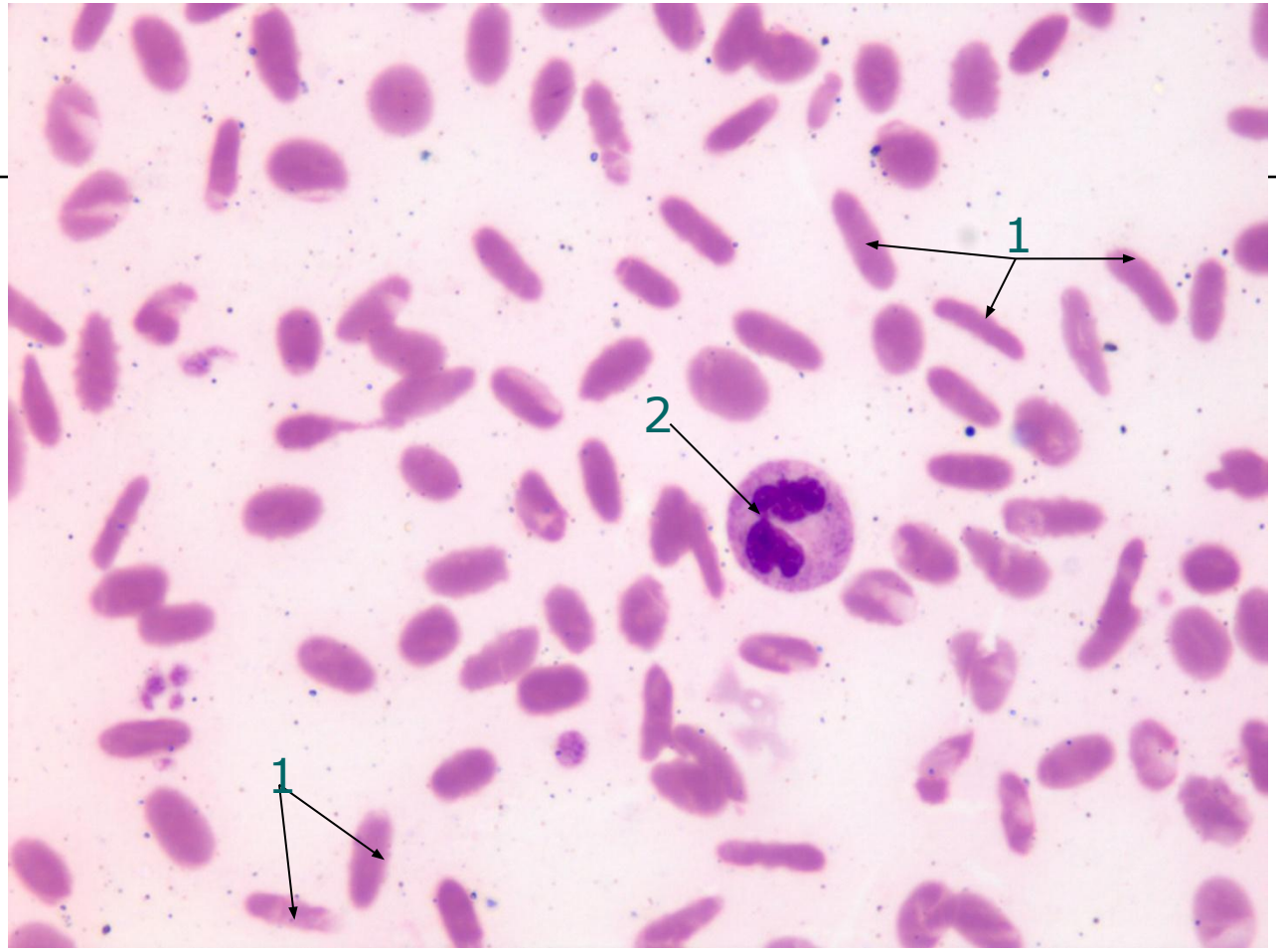


Рис. 7. Микрофотография мазка крови при наследственном овалоцитозе (выраженный пойкилоцитоз, овалоцитоз эритроцитов (1)). Показан сегментоядерный нейтрофил (2).

Дифференциальная диагностика и лечение

- С симптоматическим эллиптоцитозом при сублейкемическом миелозе.
- С B_{12}-дефицитной анемией.
- Лечение не требуется при аномалии.
- При эллиптоцитарной гемолитической анемии эффективна спленэктомия.

Наследственный стоматоцитоз

- Аутосомно-доминантно наследуемая аномалия или группа аномалий эритроцитов, связанных с дефектом белков мембраны эритроцитов, сопровождающихся у части носителей гемолитической анемии с признаками внутриклеточного гемолиза с преимущественным разрушением эритроцитов селезёнкой и характерной формой эритроцитов.

Наследственный стоматоцитоз

- Неокрашенный участок в центре эритроцита, ограниченный двумя изогнутыми линиями, соединёнными по бокам, несколько напоминая форму рта и поэтому такие клетки назвали стоматоцитами (Lock с соавт., 1961 г.)

Патогенез наследственного стоматоцитоза

- Нарушение конформационной структуры некоторых белков мембраны приводит к повышению её проницаемости для ионов калия и натрия.
- Пассивное проникновение натрия увеличивается в 50 раз, выход калия – лишь в 5 раз.
- Возможно, стоматоцитоз объединяет несколько заболеваний (нозологических форм).

Клиника наследственного стоматоцитоза

- Аномалия не даёт у большинства носителей клинических проявлений.
- При развитии гемолитической анемии клиника сходна с клиникой НМ.
- Гемоглобин падает до 80-100 г/л, а при кризе резко уменьшается до 50 г/л и повышается уровень билирубина.
- Имеется склонность к образованию камней.

Диагностика наследственного стоматоцитоза

- Обнаружение стоматоцитов в мазке крови в тонком месте.
- Мазки исследуют повторно для избежания ошибки.
- Исследуют содержание в эритроцитах калия и натрия.

Лечение наследственного стоматоцитоза

- Не требуется, если стоматоцитоз выявляется как бессимптомное носительство.
- При тяжёлых кризах, случаях с постоянно низким уровнем гемоглобина, выраженной желтухе, склонности к образованию камней – спленэктомия.
- Состояние больных после спленэктомии улучшается, у большинства повышается уровень гемоглобина, однако признаки повышенного гемолиза остаются.

Вся сила в
гемоглобине !

Спасибо за внимание