



# КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

## Анемия Минковского- Шоффара

Подготовила:  
студентка группы 2602  
Салеева Лейсан  
Рафисовна

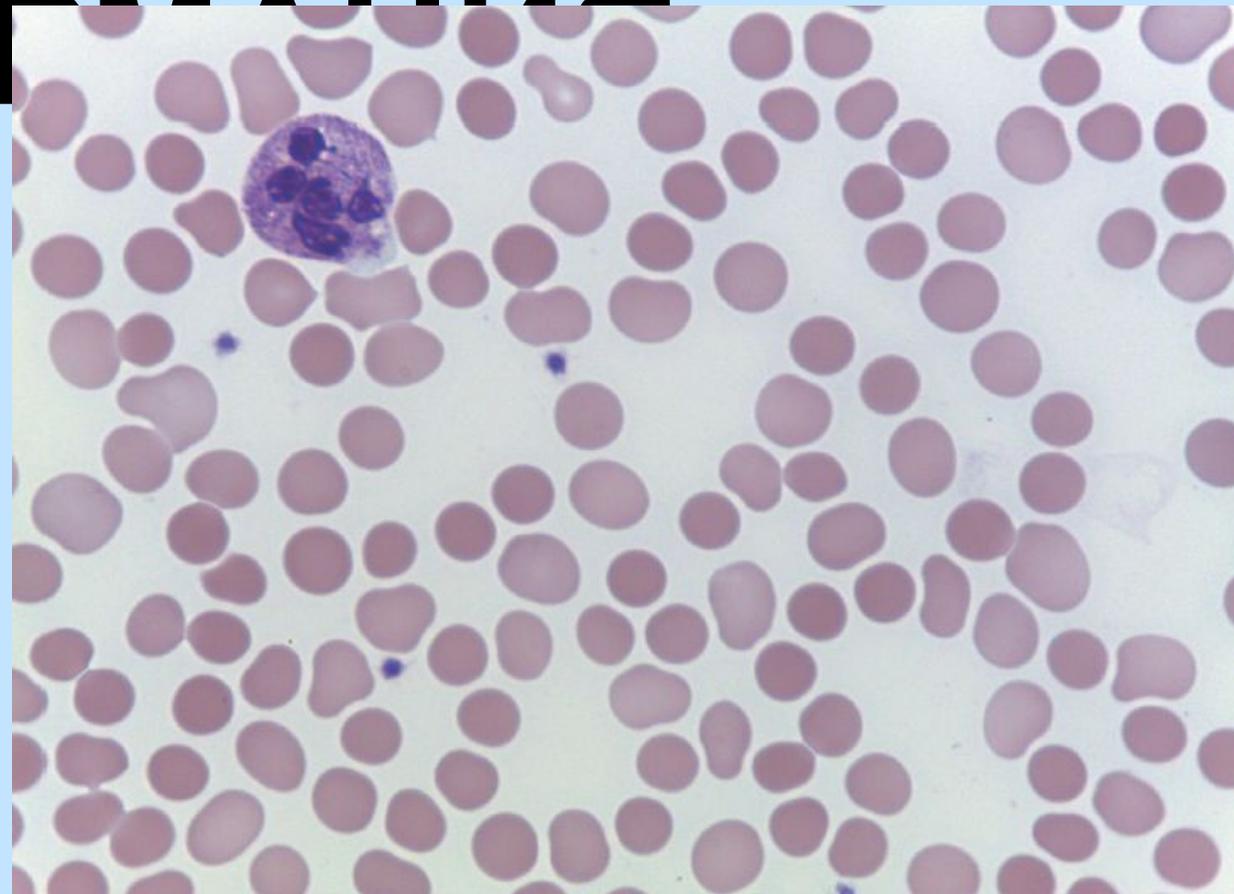


# ОБЩАЯ

## Наследственный

**сфероцитоз –**  
наследственная  
гемолитическая анемия  
вследствие генетически  
обусловленного дефекта  
мембраны эритроцитов,  
приводящего к характерному  
изменению формы  
эритроцитов (сфероциты),  
которая гетерогенна по  
степени тяжести клинических  
проявлений, дефектам  
мембранных белков и типу  
наследования

## ИНФОРМАЦИЯ



Мазок периферической крови пациента с наследственным сфероцитозом. Окраска по Романовскому – Гимзе.



# КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация по Ю. И. Дорье, 1967; Л. И. Идельсон,

## I. Наследственные гемолитические анемии:

**Дефект мембраны:**

- наследственный сфероцитоз;
- наследственный эллиптоцитоз.

**НГА, обусловленные изыманиями активности ферментов эритроцитов:**

- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

**Гемоглобинопатии:**

- серповидно-клеточная анемия
- талассемия
- талассемия;
- гемоглобиноз С;
- гемоглобиноз Е.

**Приобретенная гемолитическая анемия:**

**Аутоиммунные гемолитические анемии:**

- гемолитическая анемия, связанная с трансфузиями;
- гемолитическая анемия новорожденных;
- гемолитическая анемия с холодowymi и тепловыми агглютинами.

**Механические (травматические) гемолитические анемии:**

- ПГА, индуцированная химическими агентами;
- ПГА, индуцированная инфекцией.



# ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

- Измененная морфология и более короткая продолжительность жизни эритроцитов при НС связана с дефицитом или дисфункцией одного из элементов цитоскелета эритроцита, функцией которых является поддержание формы, устойчивость к деформации и эластичности эритроцита
- Дефицит или дисфункция любого из мембранных компонентов в рамках вертикального соединения может ослабить или дестабилизировать цитоскелет, что приведет к нарушению морфологии эритроцита и более короткой продолжительности его жизни



# КЛАССИФИКАЦИЯ

**Заболевание по характеру течения принято подразделять на:**

- кризовое течение
- хронический гемолиз;

**По степени тяжести:**

- бессимптомная форма
- субклиническая форма
- легкая форма
- средне тяжелая форма
- тяжелая форма

По степени тяжести ГА: в зависимости от уровня гемоглобина, ретикулоцитов и общего билирубина. Кроме того, это дает возможность предсказать клиническое развитие заболевания и необходимость脾эктомии.

- легкая;
- среднетяжелая;
- тяжелая.
- Бессимптомная форма обнаруживается случайно при лабораторном обследовании здоровых родителей больных детей или у взрослых пациентов с желчекаменной болезнью. Бессимптомное течение НС выявляется (особенно в детском возрасте) после апластического криза, вызванного парвовирусом В19 инфекцией, или после гриппа.
- Лёгкая форма – гемолиз может проявляться во время инфекционного заболевания, а также при повышенной физической нагрузке. могут быть выявлены при обследовании членов семьи больного.
- Средне-тяжёлая форма имеет хроническое, рецидивирующее течение. Обострение или гемолитический криз, возникающий спонтанно, либо на фоне инфекции, сопровождается усилением гемолиза с нарастанием анемии, желтухи, спленомегалии, интоксикации. Вне криза сохраняются умеренно-выраженные симптомы желтухи и спленомегалия.
- Тяжелая форма - дети отстают в развитии, имеют костные деформации черепа, в виде выраженных лобных и теменных бугров, за счёт расширения плацдарма кроветворения. Спленэктомия у таких больных лишь частично компенсирует гемолиз. Эритроциты больного ребенка при тяжелой форме заболевания эритроциты живут 3-4 дня, это требует постоянных гемотрансфузий.



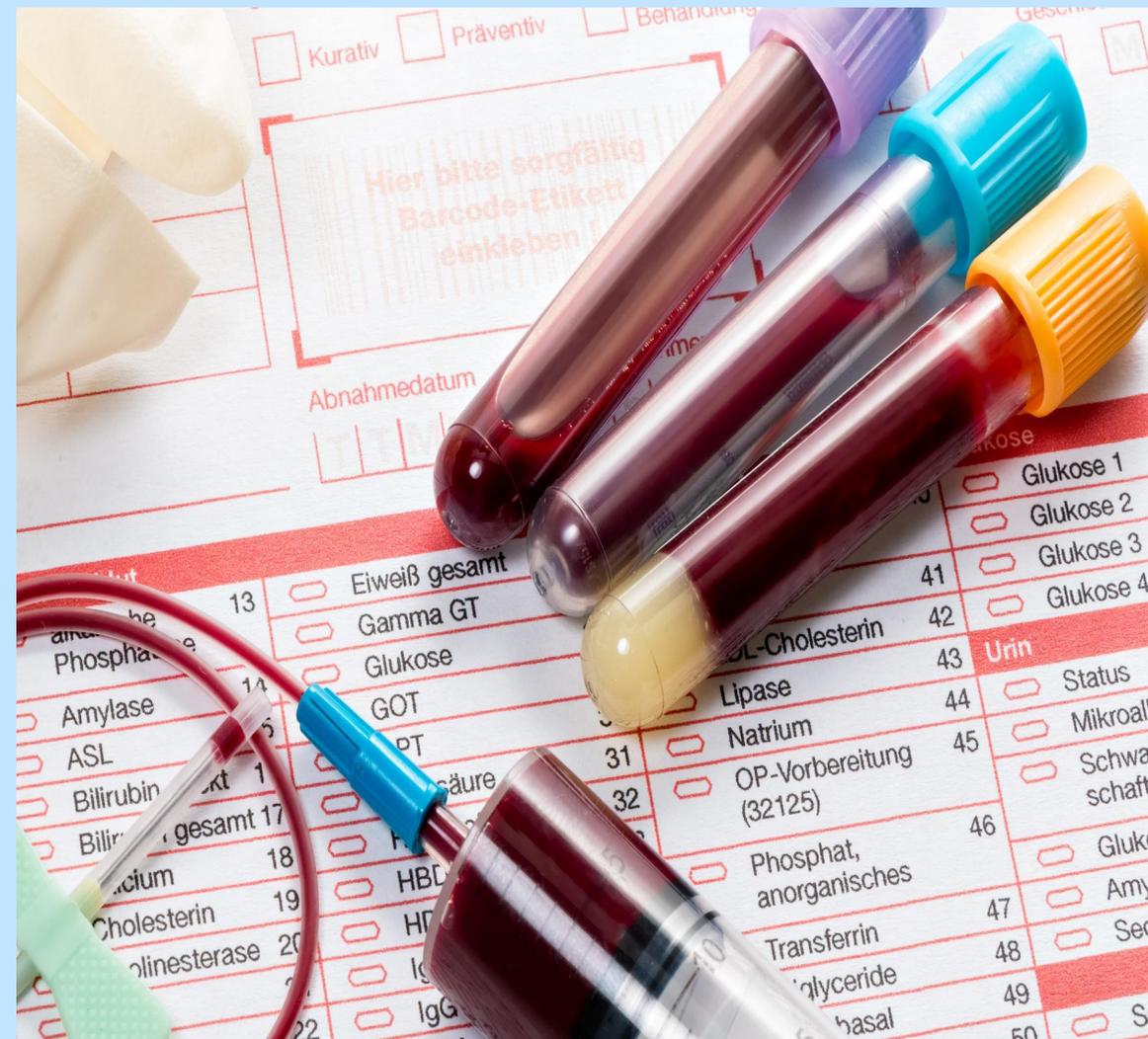
# Жалобы и анамнез

- Основные жалобы при НС – желтуха, изменение цвета мочи (цвета чая, насыщенно желтого цвета) и бледность различной интенсивности в зависимости от тяжести заболевания, в тяжелых случаях – жалобы на увеличение живота. Возраст появления жалоб также варьирует от первых суток жизни до глубоко взрослого возраста в зависимости от тяжести заболевания.
- При сборе анамнеза необходимо выяснять были ли особенности течения периода новорожденности (интенсивная и/или затянувшаяся желтуха) наличие у близких родственников и членов семьи эпизодов желтухи различной степени выраженности, желчнокаменной болезни в молодом возрасте, эпизодов глубокого снижения гемоглобина на фоне вирусной инфекции (грипп, парвовирусная В19 инфекция), были ли случаи мертворождения в семье



# Методы лабораторной диагностики НС:

- общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов и морфологической оценкой эритроцитов (средний диаметр эритроцитов, индекс сферичности (норма  $>3,5$ ), индекс овалоцитоза (норма  $>0,85$ ), % содержание морфологических форм эритроцитов);
- биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции, ЛДГ, АСТ, АЛТ, ЩФ, холестерин);
- осмотическая резистентность эритроцитов (ОРЭ) до и после инкубации;
- ЭМА-тест (тест с флуоресцентным





# ДИАГНОСТИКА

## Диагностические критерии постановки

### диагноза:

Параметр	Характеристика
Клинические данные	Анемия, желтуха и спленомегалия
Признаки гемолиза	Повышение билирубина, ЛДГ и Ретикулоцитоз, моча тёмного цвета.
Общий анализ крови, выполненный на автоматическом гематологическом анализаторе	Снижение гемоглобина, уменьшение MCV, повышение MCHC, MSCV (средний объем сферичной клетки), увеличение % гиперхромных клеток, повышение RDW, увеличение количества ретикулоцитов
Мазок периферической крови	Аномальная морфология эритроцитов, наличие сфероцитов



Эритроцитометрия	Средний диаметр эритроцитов снижен Индекс сферичности снижен Кривая Прайс-Джонса сдвинута влево
Осмотическая резистентность эритроцитов	Снижена. Нормальная ОРЭ не исключает диагноз НС и может встречаться в 10-20% случаев НС
ЭМА-тест	Снижен



Идентификация дефицита мембранного белка, связанного с цитоскелетом эритроцита, подтверждает диагноз НС. Подсчет мембранных белков методом электрофореза не является необходимым для диагностики в большинстве случаев, так как точный диагноз может быть поставлен на основе эритроцитарных индексов, клинических данных, семейного анамнеза и положительного результата стандартных тестов. Однако, электрофорез белков мембраны может быть информативен в тех случаях, когда клиническое состояние пациента не соответствует степени тяжести НС у других членов семьи, которые имеют НС.



- Пациенты с впервые проявившимся НС с наличием семейного анамнеза, типичных клинических проявлений (анемия, желтуха и спленомегалия) и лабораторных данных (сфероциты в мазке периферической крови, повышение МСНС, повышение числа ретикулоцитов) не требуют никаких дополнительных обследований .
- В случаях, когда в мазке периферической крови небольшое количество сфероцитов и нет других лабораторных, клинических или семейных данных рекомендовано проведение лабораторных тестов с высокой информативностью: криогемолиз, ЭМА-тест



# Инструментальная диагностика

- Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме T2\* печени и сердца рекомендуется как наиболее информативный метод в диагностике осложнений проводимой заместительной терапии эритроцитной массой в тяжелых случаях заболевания. Прибегнуть к данному исследованию следует в случае, если пациент получает заместительную терапию эритроцитной массой и ферритин сыворотки у него составляет более 1500 мкг/л .
- Проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости рекомендуется для оценки размеров органов, выявления камней в желчном пузыре, дополнительных долек селезенки, что важно как для прогнозирования сроков оперативного лечения, так и определения объема оперативного вмешательства



# ЛЕЧЕНИЕ

## Консервативное

- Все пациенты с ~~леженим~~ среднетяжелым течением НС нуждаются в саплементации фолиевой кислотой в дозе 1-5 мг/сут для предотвращения мегалобластных и апластических кризов
- Трансфузии эритроцитной массы – эффективный метод лечения тяжелых, потенциально летальных случаев анемии и рекомендуется при снижении Hb менее 60 г/л
- Трансфузионная терапия эритроцитной массой рекомендовано сопровождать адекватной хелаторной терапией для поддержания ферритина сыворотки в диапазоне 800-1000 мкг/л

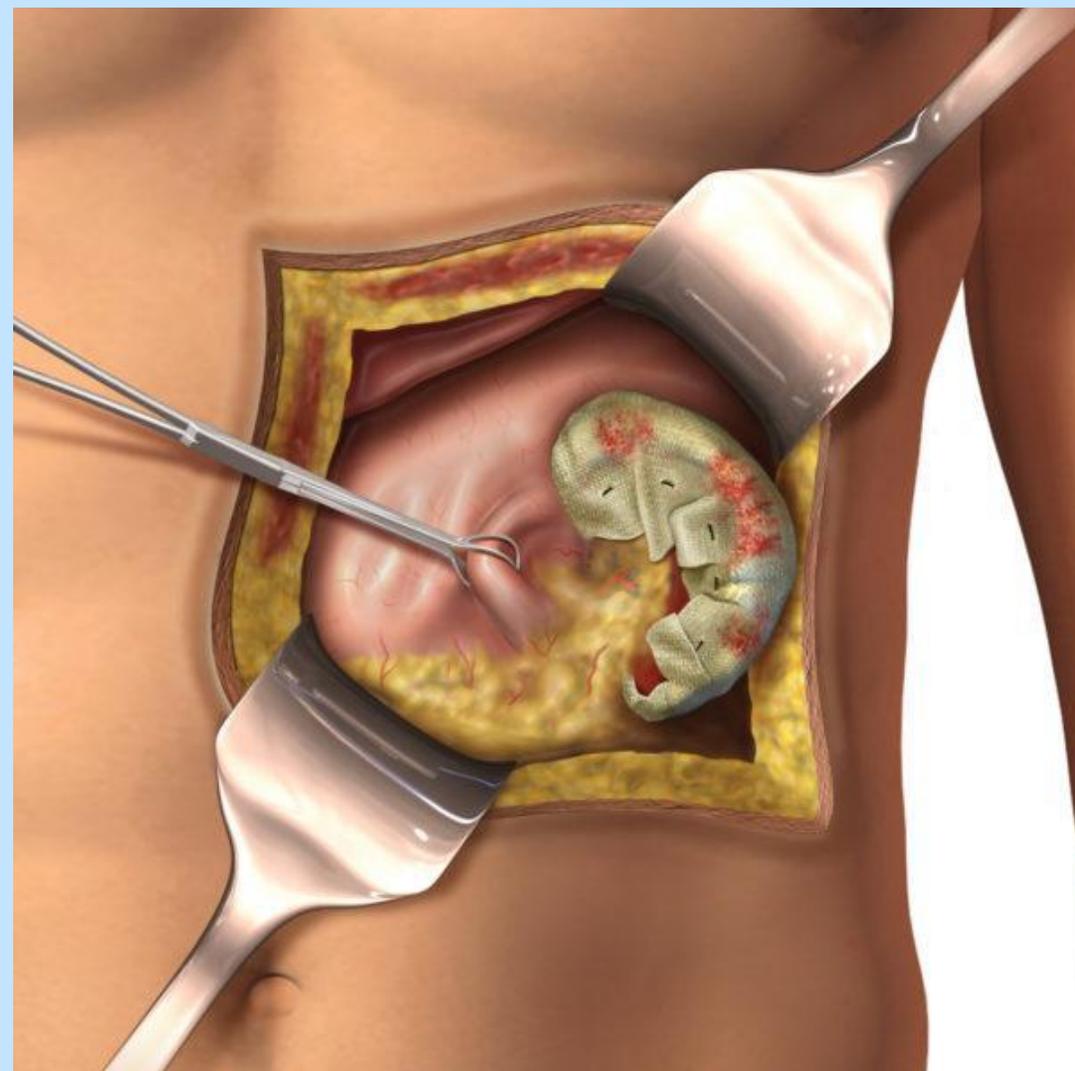


# Хирургическое лечение

При необходимости уменьшения гемолиза и увеличения продолжительности жизни эритроцитов рекомендована **спленэктомия**

## Показания к спленэктомии:

- Тяжелая форма в возрасте не ранее 3 лет;
- Средне тяжелая форма в возрасте 6-12 лет;
- Легкая форма – при наличии камней в желчном пузыре при одномоментном выполнении спленэктомии и холецистэктомии в любом возрасте старше 6 лет; при высокой билирубинемии и ретикулоцитозе при нормальном Hb в возрасте старше 6 лет (для предотвращения развития





# Вакцинопрофилактика.

- Перед проведением спленэктомии все пациенты должны быть вакцинированы в полном объеме в соответствии с Национальным календарем прививок, а также против пневмококковой, менингококковой и гемофильной тип В инфекций
- Невакцинированным пациентам с НС проведение спленэктомии категорически противопоказано в связи с неоправданно высоким риском жизни угрожающих септических осложнений. Несмотря на проведение вакцинопрофилактики риск развития сепсиса после спленэктомии сохраняется пожизненно [26] и тем выше, чем меньше возраст при проведении спленэктомии



**Пенициллинопрофилактика** рекомендована детям, перенесшим спленэктомию в возрасте до 6 лет. Они должны получать пенициллин пролонгированного действия (дозовый режим: 1,2 млн. ME внутримышечно каждые 3 недели) или эритромицин (дозовый режим: 20 мг/кг/сут в два приема)



- Апластические кризы у пациентов с НС обусловлены транзиторной красноклеточной аплазией (ТКА), развившейся вследствие инфицирования парвовирусом В19 (парвовирус В19 также вызывает развитие erythema infectiosum известную как «пятая болезнь») [1,2]. Аплазия является результатом прямого цитотоксического действия парвовируса В19 на эритроидные предшественники, в какой-то степени могут повреждаться и предшественники других клеточных линий. Пациенты могут иметь возрастающую головную боль, слабость, диспноэ, более тяжелую чем обычно анемию и глубокое снижение числа ретикулоцитов (обычно менее 1% или  $10 \times 10^9/\text{л}$ ). Также может быть лихорадка, признаки инфекции верхних дыхательных путей и/или гастроинтестинальные симптомы. Кожные высыпания не имеют специфических характеристик. Ретикулоцитопения появляется примерно на 5 день заражения и продолжается в течение 5-10 дней. Утяжеление анемии происходит вскоре после ретикулоцитопении, Hb снижается до 39 г/л. Первый признак начала выздоровления от инфекции – высокий ретикулоцитоз, что при сохранении глубокой анемии иногда ошибочно трактуется как синдром гипергемолиза. Выздоровление как правило сопровождается появлением в периферической крови большого числа нормобластов (более 100 на 100 лейкоцитов). Диагноз ТКА подтверждается повышенным содержанием IgM к парвовирусу В19 в крови. При выздоровлении от парвовирусной В19 инфекции появляется защитный титр IgG, что препятствует повторному заболеванию этой инфекцией в течение всей жизни пациентов.
- Контролируемых исследований по терапии ТКА не проводилось. Большая часть пациентов выздоравливают самостоятельно. В случае глубокой анемии требуются трансфузии эритроцитной массы



У пациентов, не получающих саплементацию фолатами при наличии гемолиза – развитие апластического криза обусловлено дефицитом фолатов [1-5,7]. В этом случае терапия фолатами и витамином В12 полностью купируют криз



Дисфункция печени и желчевыводящих путей – одно из наиболее частых осложнений НС. Гепатобилиарные осложнения можно разделить на несколько категорий: связанные с гемолизом, вызванные анемией и ее трансфузионной терапией.

Холестаза и холелитиаз. Хронический гемолиз, с его ускоренным обменом билирубина, приводит к холестазу и высокой заболеваемости желчнокаменной болезнью .

Заметное увеличение неконъюгированной фракции были зарегистрированы в связи с генетическим дефектом глюкуронилтрансферазной системы (синдром Жильбера).

Обструкция общего желчного протока часто неполная, поскольку пигментные камни небольшие, но они все же могут вызывать характерные биохимические изменения холестаза.

Желчный осадок представляет собой вязкий материал, который не дает акустической тени на УЗИ и может быть предвестником развития желчного камня.

Удаление селезенки до появления камней в желчном пузыре, полностью предотвращает их появление в дальнейшем

Проведение холецистэктомии показано только при наличии камней в желчном пузыре



Острый вирусный гепатит у больных с НС имеет те же самые клинические проявления, что и в общей популяции. Частота вирусного гепатита В и С у больных с НС существенно выше чем в общей популяции, вследствие трансфузионной терапии. В связи с высоким риском инфицирования вирусом гепатита В необходимо обеспечить вакцинацию пациента с тяжелой формой НС против гепатита В уже в раннем возрасте.



- Посттрансфузионная перегрузка железом и/или сонаследование наследственного гемохроматоза приводят к повреждению печени.
- Рекомендовано для раннего выявления отложения железа в печени проводить МРТ в режиме T2\* печени не реже 1 раза в год и определение содержания ферритина сыворотки крови не реже 1 раза в 3 месяца, а при необходимости и чаще



- В случае развития трофических язв рекомендовано рассмотреть возможность поведения спленэктомии у этих больных, обеспечить адекватное обезболивание, постоянную обработку поверхности язвы антисептиками, при необходимости использование антибактериальных средств (местное использование антибактериальных препаратов (крем, гель, мазь и т.п.) не желательно, т.к. очень часто к ним вырабатывается устойчивость микроорганизмов раневой поверхности, при необходимости назначается системная антибактериальная терапия), физиотерапия для сохранения подвижности голеностопного сустава и нормализации венозного оттока
- Рекомендовано в случае развития трофических язв назначение цинка сульфата внутрь 200 мг 3 раза в сутки
- К редким осложнениями НС также относят задержку роста, что связано с гипоксией тканей и расширением плацдарма гемопоза, и может наблюдаться только при тяжелых и средне тяжелых формах НС [1,2,5,7].
- Описано несколько случаев экстрамедулярный очагов кроветворения у взрослых больных с тяжелой формой НС и неудаленной селезенкой



# РЕАБИЛИТАЦИЯ

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с НС не разработано. Пациенты с НС вне зависимости от возраста и получаемой терапии могут посещать детские дошкольные, школьные учреждения, пребывать в оздоровительных лагерях, заниматься в физической культурой и спортом (бесконтактные виды спорта (плавание, др.) при значимой спленомегалии, в остальных случаях без ограничения.).



# ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

После установления диагноза, выбора лечебной тактики пациент передается под диспансерное наблюдение педиатра и, если есть должность, гематолога по месту жительства. Терапия проводится амбулаторно, длительно. Больные и члены их семей должны быть подробно ознакомлены как с сутью заболевания, возможным осложнением проводимой терапии, необходимостью соблюдения питьевого режима, так и обучены правилам индивидуальной гигиены.



Ребенок с НС должен регулярно наблюдаться гематологом: легкая и средне-тяжелая формы 1 раз в год; тяжелая форма ежемесячно. При каждом посещении гематолога необходимо оценивать общее состояние здоровья, физическое развитие ребенка, размер селезенки и толерантность к физической нагрузке.

### **Проведение лабораторного и инструментального обследования:**

- общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов – при легкой форме 1 раз в год; при средне-тяжелой форме 1 раз в год при интеркуррентных заболеваниях; при тяжелой форме – ежемесячно;
- биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции; АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ) – при легкой и средне-тяжелой форме – 1 раз в год; при тяжелой форме – 1 раз в 1-3 мес.;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости – при легкой форме каждые 3-5 лет; при средне-тяжелой форме ежегодно; при тяжелой форме ежегодно до спленэктомии, далее каждые 3-5 лет;
- определение содержания фолатов в сыворотке крови – только тем, кто не получает саплементации фолатами;
- ферритин сыворотки – ежеквартально пациентам, получающим, заместительные трансфузии эритроцитной массой.



- Вакцинация: не противопоказана.
- Вакцинация проводится при стабильном общем состоянии, содержании гемоглобина более 90 г/л [2,26].
- Перед проведением спленэтомии все пациенты должны быть вакцинированы в полном объеме в соответствии с Национальным календарем прививок, а также против пневмококковой, менингококковой и гемофильной тип В инфекций



В целом прогноз для жизни достаточно благоприятный. Выполнение данных клинических рекомендаций позволяет сохранить полноценную работоспособность пациента. Продолжительность жизни ограничена в первую очередь развитием осложнений от проводимой терапии.



**СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ!**