

# Гемолитические анемии






# Классификация

## гемолитических анемий

### Наследственные:


- Связанные с нарушениями мембраны эритроцитов: наследственный микросфероцитоз, овалоцитоз, стоматоцитоз и др.
- Связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов: дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, пируват-киназы и др.
- Связанные с нарушением структуры или синтеза гемоглобина – Нв-патии, талассемии



# Классификация гемолитических анемий (продолжение)

## Приобретенные:


- связанные с воздействием антител: изоиммунные и аутоиммунные
- связанные с изменением структуры мембраны, обусловленные соматическими мутациями (пароксизмальная ночная гемоглобинурия - болезнь Маркиафавы-Микели)
- связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов (маршевая гемоглобинурия; разрушение эритроцитов при протезировании клапанов сердца)
- связанные с химическим повреждением эритроцитов (воздействие тяжелых металлов, отравление кислотами, гемолитическими ядами и др.)
- обусловленные недостатком витаминов – Е и др.
- обусловленные разрушением эритроцитов паразитом – малярия.



# Компенсированный и субкомпенсированный гемолиз

Компенсированный гемолиз - анемия не развивается, так как снижение числа эритроцитов, обусловленное их гемолизом, компенсируется выходом новых эритроцитов из костного мозга. КМ при необходимости может увеличивать свою кроветворную функцию в 6-8 раз.

Декомпенсированный гемолиз - развивается анемия, компенсаторные возможности КМ не может восполняют количество разрушенных эритроцитов.



# Клинические варианты гемолитической анемии

- 1.** Периодически возникающие гемолитические кризы. Вне криза больные чувствуют себя здоровыми.
- 2.** Хроническое течение, которое периодически осложняется гемолитическими кризами






# Гемолитические анемии

## с внутриклеточным гемолизом

Это чаще наследственные заболевания, имеющие хроническое течение: нарушения мембран эритроцитов → увеличение проницаемости для ионов натрия и воды → осмотическое набухание клеток → сфероциты → разрушение в синусах селезенки → увеличение селезенки. **Внутриклеточный гемолиз — это селезеночный гемолиз.**

*Клинические признаки гемолитической анемии с внутриклеточным гемолизом — анемия, желтуха, спленомегалия.*

*Лабораторные:* ↑ билирубин (свободный), ↑ стеркобилиноген в кале (кал темного цвета) и моче, ↓ осмотическая резистентность эритроцитов.



# Гемолитические анемии с внутрисосудистым гемолизом

Это чаще приобретенные заболевания. Развиваются остро и часто под воздействием неблагоприятных факторов – токсинов, лекарств и др.

Патогенез: гемолиз проходит в капиллярах почек → избыток (более 1 г/л) Hb →

↑ свободного Hb (не связанного с гаптоглобином) → проходит через почечный фильтр (гемоглобинурия) → частичное разрушение Hb при прохождении через почечные канальцы, отложение в эпителии канальцев и образование гемосидерина → гемосидеринурия.

Лабораторные признаки внутрисосудистого гемолиза: гемоглобинемия за счет счет свободного Hb, гемоглобинурия, гемосидеринурия.

Тактика лечения зависит от вида гемолиза: при внутриклеточном гемолизе показана спленэктомия, при внутрисосудистом – не показана.



# Основные лабораторные признаки гемолиза

- ◆ Ретикулоцитоз (при обычном окрашивании полихроматофилы)
- ◆ Снижение осмотической резистентности эритроцитов
- ◆ Билирубинемия за счет свободного
- ◆ Увеличение стеркобилина в моче
- ◆ Изменение морфологии эритроцитов (микросфероцитоз, овалоцитоз, акантоцитоз)
- ◆ Гемоглобинемия за счет свободного Hb
- ◆ Гемоглинурия за счет свободного Hb
- ◆ Гемосидеринурия
- ◆ В эритроцитах тельца Гейнца
- ◆ Обнаружение нестабильных Hb
- ◆ Увеличение HbA<sub>2</sub>
- ◆ Пробы на аутогемолиз могут быть положительны
- ◆ Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы и др ферментов в эритроцитах
- ◆ Раздражение красного ростка КМ






# **Наследственный микросфероцитоз – болезнь Минковского Шоффара**

**Наиболее часто встречающаяся гемолитическая анемия.**

**Патогенез – нарушается структура белка оболочки эритроцитов → увеличение проницаемости для ионов натрия → осмотическое набухание клетки → сфероциты микросфероциты (диаметр 4-6 мк) → внутриклеточный гемолиз.**

**Клинические проявления:** желтуха, анемия разной степени, увеличение селезенки, склонность к образованию камней в желчном пузыре, иногда трофические язвы на ногах, характерная внешность – башенный череп, широкая переносица, высокое небо, микрофтальм



## **Клинические проявления при различных формах микросфероцитоза**

**При легких формах – умеренная бледность, иктеричность или субиктеричность склер, увеличение селезенки и может быть печени.**

**При тяжелых формах - хроническое течение с периодическими гемолитическими кризами под влиянием различных провоцирующих факторов: инфекции, психологическая травма, физическая нагрузка, беременность и др. При гемолитических кризах: выраженная эритроцитопения, анемия, боли в кишечнике, рвота, повышение температуры. «Больные вне кризов более желтушны, чем больны» – Шоффар**



# Лабораторные показатели при болезни

## Минковского Шоффара:

**Периферическая кровь:**

**Анизоцитоз за счет микроцитоза**

**Пойкилоцитоз за счет микросфероцитоза.**

**Гиперхромия эритроцитов (не имеют центрального просветления) – от 5-10% до абсолютного большинства клеток.**


**Количество ретикулоцитов вне криза не более 30-50‰, после криза – 30-50% и более. После криза в периферическую кровь выходят нормобласты.**

**Лейкоциты в норме вне криза, но увеличиваются за счет нейтрофилов в период криза, может быть сдвиг влево.**

**Тромбоциты в норме**

**Билирубинемия**

**Осмотическая резистентность эритроцитов снижена.**



## **Определение осмотической резистентности эритроцитов при наследственном сфероцитозе**


**Рекомендуется ставить в течение 2-х дней, т.к. у некоторых больных в первый день не обнаруживаются изменения осмотической резистентности.**

**В 1-й день работают со свежей кровью. Минимальная резистентность: норма - 0,48-0,44% NaCl, у больных гемолиз 7-10% эритроцитов наблюдается уже в 0,75% NaCl. Максимальная резистентность (полный гемолиз) – норма 0,3%-0,2% NaCl, у больных – гемолиз 80-90% эритроцитов (за счет ретикулоцитоза).**

**На 2-й день с кровью, инкубированной в термостате в течение суток – эритроциты становятся более чувствительными к изменению концентрации NaCl.**

**После 2-х суточной инкубации эритроциты больных лизируются, в норме за это время лизируется 0,4-4,5% эритроцитов.**





# **Картина костного мозга при болезни Минковского Шоффара**

**Раздражение красного ростка, увеличено количество клеток красного ряда, особенно после криза, когда КМ может иметь вид «синего» Км – преобладают клетки с синей цитопламой – эритробласты и базофильные нормобласты. Полихроматофильные нормобласты быстро теряют ядра и выходят в кровь в виде полихроматофилов для восполнения резко снижающегося во время криза количества эритроцитов. Индекс лейко:эритро – 1,5-0,5:1. Если кризы повторяются часто и КМ работает постоянно в напряжении, может развиваться дефицит фолиевой кислоты, и тогда между нормобластами могут появиться мегалобласты**





## **Гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов**

**Это наследственные гемолитические анемии с рецессивным типом наследования. Наиболее часто – дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.**

**Клинические проявления: либо только гемолитическими кризами, развивающимися под влиянием провоцирующих факторов (вне кризов люди здоровы), либо в виде хронической гемолитической анемии, периодически обостряющейся гемолитическими кризами под влиянием неблагоприятных факторов. Кризы провоцируются приемом лекарств, обладающих окислительными свойствами – п/малярийные, п/туберкулезные, СА, нитрофураны, амидопирин, аспирин и др.**

**Патогенез: при дефиците Г-6-ФДГ нарушается образование восстановленных форм глутатиона, который в норме защищает Hb и эритроцитарную мембрану от оксидативных продуктов → окисление Hb, преципитация Hb → внутрисосудистый гемолиз.**



# Клинико-лабораторные проявления дефицита Г-6-ФДГ

- моча темного цвета за счет свободного Нв
- увеличение селезенки и печени
- ретикулоцитоз
- билирубинемия (свободный)
- лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг влево до миелоцитов

Гемолитический криз при дефиците ГФД может развиваться при употреблении в пищу конских бобов или при вдыхании пыльцы этого растения (фавизм).

У новорожденных детей с дефицитом ГФД сразу после рождения может развиваться гемолитический криз, который протекает также тяжело, как ГБН при резус-конфликте.



# Гемоглобинопатии

**Качественные гемоглобинопатии –  
образование аномальных Hb  
в результате нарушения  
в полипептидных цепочках глобина  
(серповидно-клеточная анемия).**

**Количественные гемоглобинопатии -  
нарушение скорости синтеза  
полипептидных цепей, хотя сам Hb  
нормальный (талассемия).**

## Гемоглобины человека

Типы гемоглобина	Состав	% содержания
А (основной)	$\alpha_2\beta_2$	95-98 % гемоглобина взрослого человека
А2 (минорный)	$\alpha_2\delta_2$	1,5-3,5 % гемоглобина взрослого человека
F (фетальный)	$\alpha_2\gamma_2$	0,5-1 % гемоглобина взрослого человека
Гауэр 1	$\zeta_2\varepsilon_2$	Эмбриональный гемоглобин
Гауэр 2	$\alpha_2\varepsilon_2$	Эмбриональный гемоглобин
Портлэнд	$\zeta_2\gamma_2$	Эмбриональный гемоглобин





# Серповидно-клеточная анемия

**Этиопатогенез:** мутация в гене  $\beta$ -цепи  $\rightarrow$  замена в полипептидной цепочке глобина аминокислоты глутамин на валин  $\rightarrow$  аномальный HbS характеризуется слабой растворимостью, способностью к полимеризации  $\rightarrow$  кристаллизуется (при гипоксии) и повреждают оболочку эритроцитов  $\rightarrow$  деформация эритроцитов (серповидная форма)  $\rightarrow$  гемолиз.

**Гомозиготная СКА:** аномальный HbS 80-100% от всего Hb, серповидные эритроциты образуются при обычном давлении в тканях. Тяжелая анемия, высокая летальность. Характерная внешность – четырехугольный череп, монглоидный разрез глаз, уплощенная переносица, остеопороз.


**Гетерозиготная СКА (встречается чаще):** аномальный HbS 20-45% от всего Hb, остальной – HbA. Серповидные эритроциты образуются только при резком снижении парциального давления кислорода – подъеме в горы, длительном пребывании под водой, общем наркозе и т.д. Имеет хроническое течение, обостряющееся гемолитическими кризами.



# Лабораторные показатели при СКА

*Картина крови вне криза* – умеренная нормохромная анемия, овалоциты, серповидность эритроцитов в окрашенных мазках видна плохо. Для ее выявления используются пробы на серповидность эритроцитов:

1. накладывают жгут на основание пальца на 5 минут, из которого будут брать кровь на анализ (искусственная гипоксия). Неокрашенный мазок смотрят под микроскопом.
2. **Проба с метабисульфитом:** каплю крови помещают на предметное стекло+ 1 кп 2% свежеприготовленного метабисульфита натрия (или гипосульфита натрия), перемешивают, делают тонкий мазок, накрывают покровным стеклом, края которого обмазывают вазелином или парафином. Реактив забирает кислород, создается гипоксия на мазке. Через 15 минут, 24 часа и 48 часов мазки микроскопируют при увеличении x400 (ок 10, объектив 40). Если эритроциты приобретают форму серпа – проба положительна. Часто обе пробы совмещают.



# Лабораторные показатели при СКА (продолжение)

**Картина крови во время криза:**

- ❖ **Глубокая анемия – Нв снижен до 60-50 г/л, эритроциты – до  $1,5-2 \times 10^{12}/л$**
- ❖ **Пойкилоцитоз за счет серповидных, мишеневидных эритроцитов, овалоцитов, есть шизоциты**
- ❖ **В эритроцитах – базофильная зернистость**
- ❖ **Ретикулоцитоз – более 20-30%**
- ❖ **Нормобластоз**
- ❖ **СОЭ снижена (особая форма эритроцитов мешает осаждению)**
- ❖ **Продолжительность жизни эритроцитов снижена**
- ❖ **Лейкоцитоз за счет нейтрофилеза, сдвиг влево**
- ❖ **Билирубинемия (свободный)**

**Костный мозг: раздражен красный росток, эритронормобластическая реакция, резко увеличено количество клеток красного ряда, индекс лейко:эритро -  $>2-1,5:1$ .**



# Талассемия

**ТАЛАССЕМИЯ** – гемолитическая анемия, при которой нарушается скорость синтеза полипептидных цепей, входящих в состав нормального НвА.

Нарушение синтеза  $\alpha$ -цепей -  $\alpha$  талассемия,  $\beta$ -цепей -  $\beta$  талассемия (встречается чаще).

**Гомозиготная  $\beta$  талассемия** – болезнь Кули - нарушен синтез  $\beta$ -цепей.  $\alpha$ -цепи преципитируют (мишеневидность Эр). Продолжительность жизни эритроцитов 30-40 дней.

**Клиника:** Симптомы заболевания проявляются к концу первого года жизни – отставание в физическом и психическом (иногда) развитии. Характерная внешность – башенный череп, монголоидные черты лица, остеопороз костей. Ро костей черепа – поперечная исчерченность, напоминающая щетку. Бледность, желтушность, спленомегалия, реже гепатомегалия.

**Прогноз:** Если заболевание развилось в первые месяцы жизни – гибель в течение года. При хроническом течении и дети доживают до 5-8 лет.



# **Картина крови при болезни Кули**

**Нв снижен до 50-30 г/л,**

**эритроциты – снижены до  $3-2 \cdot 10^{12}$ , ц.п. – 0,6-0,5.**

**Пойкилоцитоз за счет мишеневидных**

**Гипохромия**

**Базофильная зернистость в эритроцитах**

**Ретикулоцитоз выраженной степени**

**Нормобластоз – до 100 на формулу**

**Сидероциты увеличены**

**Снижена осмотическая резистентность эритроцитов**

**Во время криза – лейкоцитоз за счет нейтрофилеза, сдвиг влево**

**Тромбоциты в норме или несколько снижены**

**При электрофорезе фракций Нв:  $\uparrow\uparrow$ НвF,  $\uparrow$  (N) НвA2,  $\downarrow\downarrow\downarrow$ НвA1.**





# Лабораторные показатели при болезни Кули

## **Костный мозг:**

Гиперплазия клеток красного ряда. Иногда мегалобласты (дефицит фолиевой кислоты в результате частых гемолитических кризов), увеличены сидеробласты.

## **Биохимия:**

Сывороточное железо в норме или увеличено

Насыщение трансферрина железом, десфераловый тест, ферритин - увеличены

Билирубинемия (свободный)





# Гетерозиготная форма В талассемия

Клиника та же, но менее выраженная. Первые симптомы могут появиться только у взрослых. Небольшая желтушность кожи, несколько увеличена селезенка.

Лабораторные показатели:

**Периферическая кровь:** умеренная анемия, ретикулоцитоз до 2-4%, гипохромия, имеются мишеневидные эритроциты, базофильная зернистость в эритроцитах, ↑ сидероциты.

**Костный мозг:**

Раздражение красного ростка, ↑↑ сидеробласты.

**Биохимия:**

Железо сыворотки – N (↑), невысокая билирубинемия (свободный).

↑ уровень НВА2– 3,5-8%.

Дифференциальная диагностика - с ЖДА.



**БЛАГОДАРЮ  
ЗА ВНИМАНИЕ !!!**