

# Гемолитические анемии

4 курс

Гемолитические анемии – группа анемий, характеризующихся укорочением жизни эритроцитов на фоне сохранной функции костного мозга.

# Принципы классификации гемолитических анемий

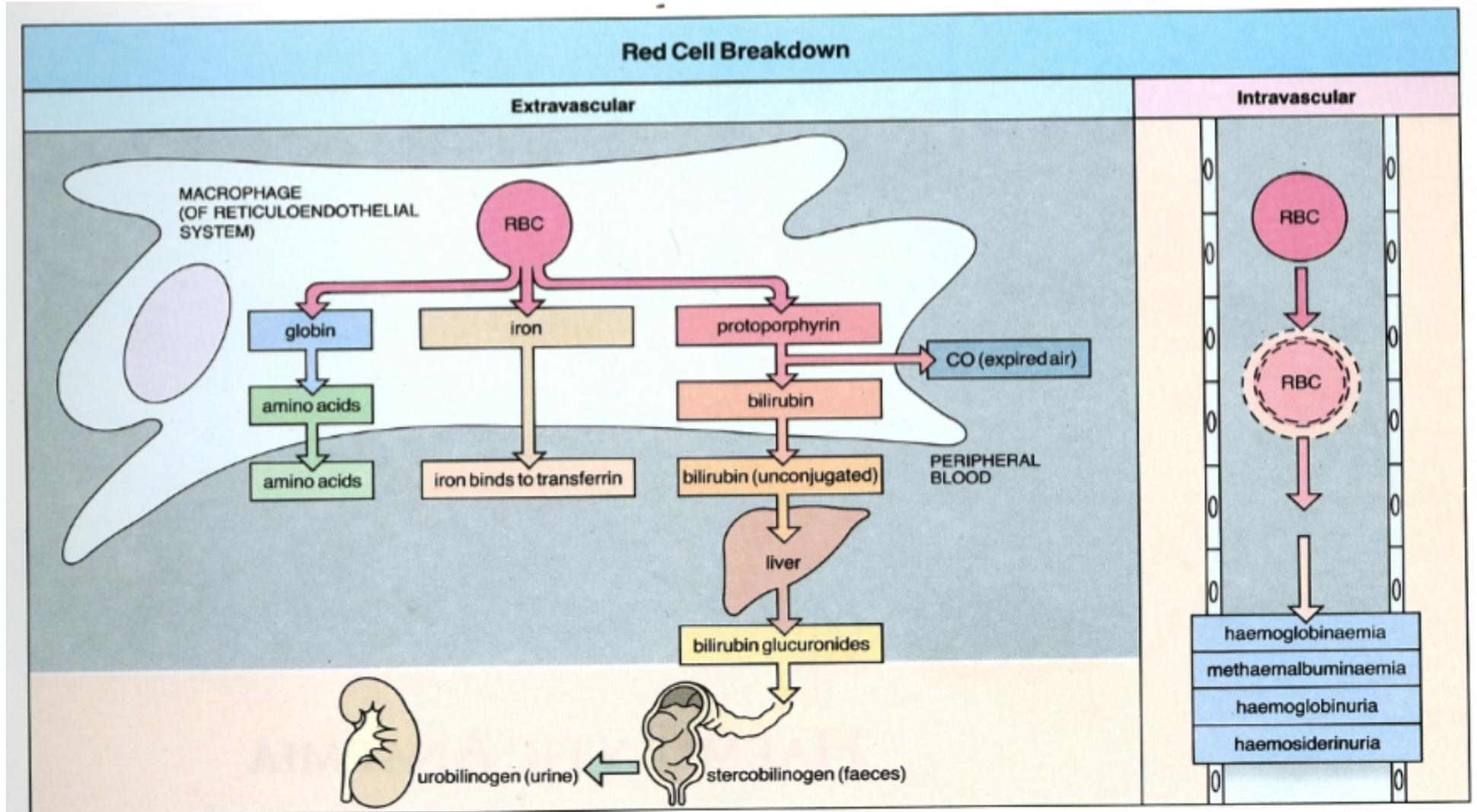
ВРОЖДЕННЫЕ ПРИОБРЕТЕННЫЕ

ИММУННЫЕ НЕИММУННЫЕ

Внутрисосудистый внесосудистый

гемолиз гемолиз

# Механизмы внутрисосудистого и внесосудистого гемолиза



# Приобретенные гемолитические

<b>Иммунные</b>	<b>анемии</b>
<b>Аллоиммунные</b>	<b>1. Травматическая и микроангиопатическая</b>
<b>Трансфузия несовместимой крови</b>	<b>2. Обусловленные инфекцией</b>
	<b>3. Вызванные химическими агентами, ядами и лекарствами</b>
<b>Гемолитическая болезнь новорожденных</b>	<b>4. Вызванные физическими агентами (термическое повреждение)</b>
<b>Аутоиммунные</b>	<b>5. Гипофосфатемия</b>
	<b>6. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия</b>
	<b>7. Болезни печени с шиповидными эритроцитами</b>

# Аутоиммунная гемолитическая анемия

## Тепловые антитела Холодовые антитела

- идиопатическая - холодовые гемагглютинины

- вторичная - идиопатическая

- аутоиммунные - вторичная  
заболевания (СКВ) - инфекции

- Иммунодефицитные - лимфопролиферативные  
состояния заболевания

- лимфопролифератив- - злокачественные опухоли

ные заболевания - пароксизмальная холодовая

- злокачественные опухоли гемоглобинурия

- вирусные и микоплазменная - сифилис  
инфекции - вирусные инфекции

- лекарственная

# Врожденные гемолитические анемии

- Дефекты мембран эритроцитов (мембранопатии)
- Дефекты в структуре и синтезе гемоглобина (гемоглобинопатии)
- Дефекты метаболизма эритроцитов (энзимопатии)

# Гемолитические анемии, обусловленные дефектом в мембране эритроцитов (мембранопатии)

1. Врожденный сфероцитоз
2. Врожденный эллиптоцитоз (легкий («общий») вариант, с неонатальным пойкилоцитозом, пиропойкилоцитоз, сфероцитарный эллиптоцитоз, эллиптоцитоз с стоматоцитозом)
3. Абеталипопротеинемия (акантоцитоз)
4. Врожденный стоматоцитоз
5. Дефицит лектин-холестерол ацилтрансферазы
6. Гемолитическая анемия, обусловленная высоким уровнем фосфатидилхолина
7. Rh<sub>null</sub> болезнь
8. McLeod фенотип

# Мембранопатии эритроцитов

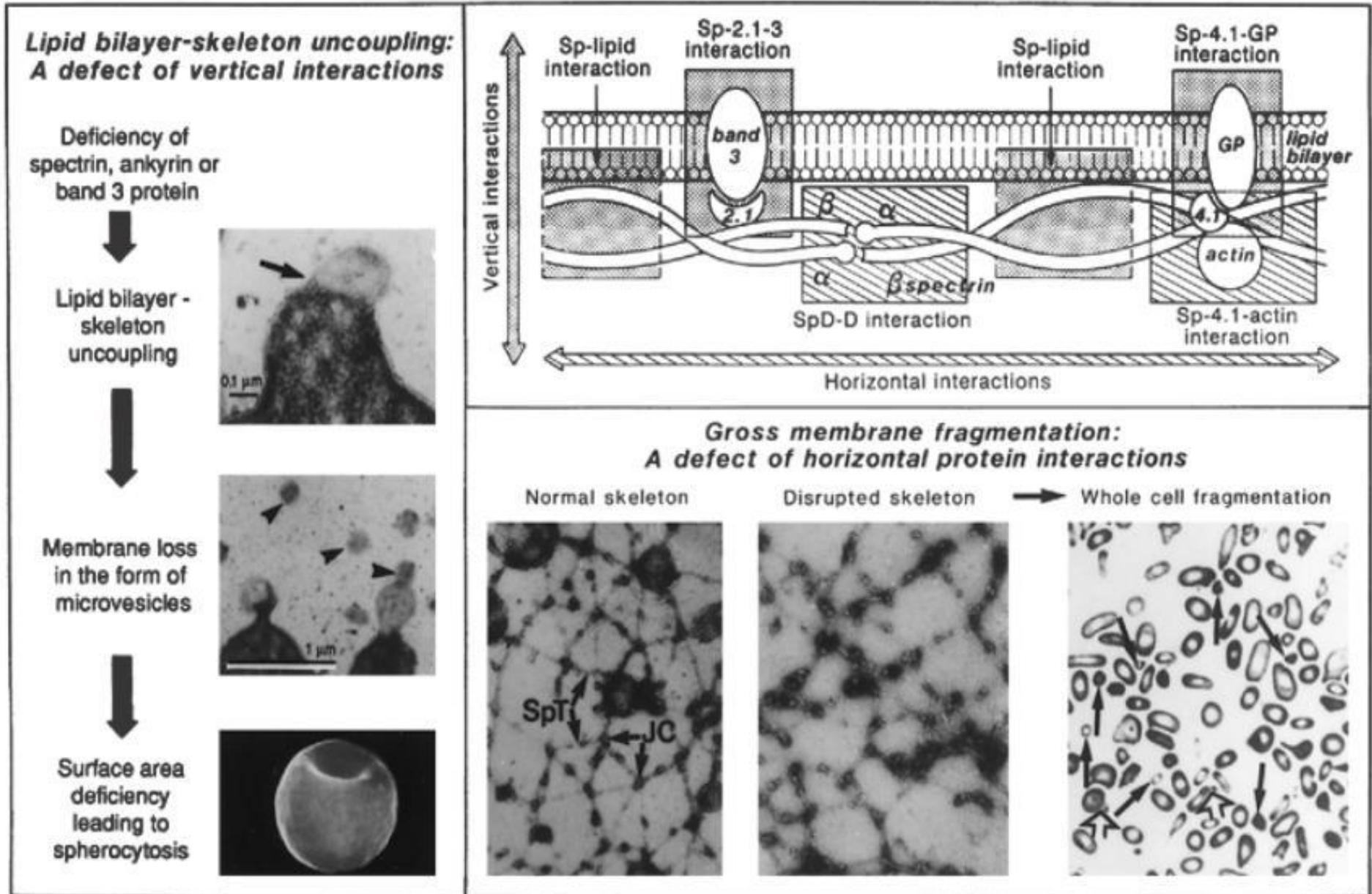
гены	заболевания
<b><math>\alpha</math>-спектрин</b>	Наследственный сфероцитоз Наследственный эллиптоцитоз Наследственный пиропойкилоцитоз
<b>анкирин</b>	Наследственный сфероцитоз
<b>Band 3</b>	Наследственный сфероцитоз Наследственный пиропойкилоцитоз Югозападный азиатский овалоцитоз
<b><math>\beta</math>-спектрин</b>	Наследственный сфероцитоз с акантоцитозом Наследственный эллиптоцитоз Наследственный пиропойкилоцитоз
<b>Протеин 4.2</b>	Наследственный сфероцитоз (Япония)
<b>Протеин 4.1</b>	Наследственный эллиптоцитоз
<b>Гликофорин C</b>	Наследственный эллиптоцитоз

# Врожденный сфероцитоз

Аутосомно-доминантное (2/3) или аутосомно-рецессивное (1/3) заболевание, характеризующееся гемолитической анемией различной степени тяжести, преходящей желтухой, спленомегалией и хорошим клиническим эффектом от спленэктомии.

Встречаемость - 1 : 5000 населения

# Врожденный сфероцитоз



Врожденный сфероцитоз ассоциирован с мутациями в нескольких хромосомах:

1 хромосома –  $\alpha$ -спектрин

8 хромосома – анкирин

14 хромосома -  $\beta$ -спектрин

15 хромосома – 4.2 протеин

17 хромосома – band3 протеин

Подавляющее число – гетерозиготные

Единичные случаи - гомозиготные

# Клинические проявления врожденного сфероцитоза

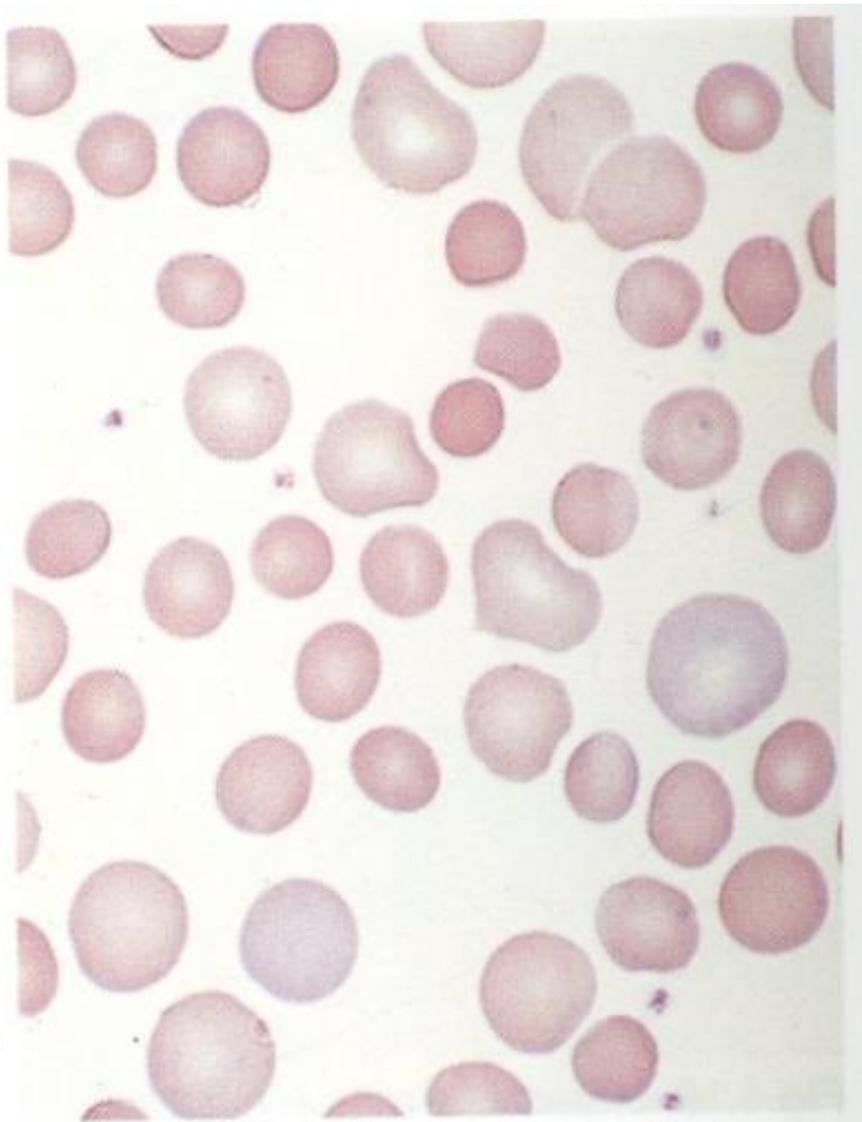
- Асимптомное течение (может проявиться при вирусной инфекции или при беременности)
- умеренная желтуха
- Спленомегалия (у большинства)
- Анемия (легкая или умеренная, редко – выраженная)
- Может быть ассоциация с развитием дегенеративного поражения спинного мозга, кардиомиопатии, почечного дистально-тубулярного ацидоза, замедлением умственного развития, деформацией черепа (башенный череп)

# Осложнения врожденного сфероцитоза

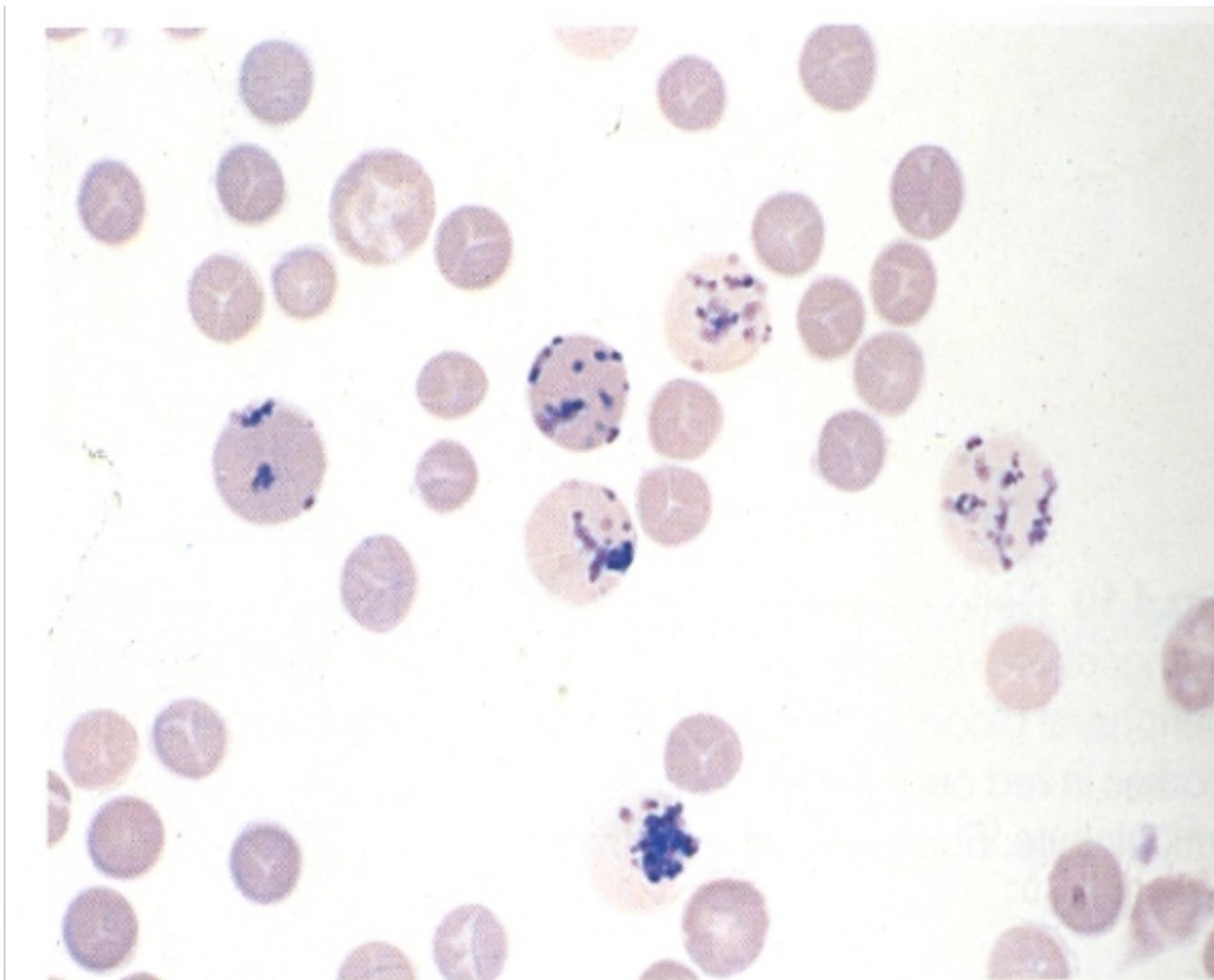
- Желчнокаменная болезнь – 50%
- Гемолитические кризы (инфекции)
- Апластические кризы (парвовирус В19)
- Мегалобластный криз (дефицит фолатов)
- Дерматиты и язвы на ногах

# Лабораторная диагностика врожденного сфероцитоза

- Снижение количества эритроцитов и Hb в крови
- Ретикулоцитоз
- Снижение MCV
- Увеличение MCHC
- Сфероцитоз ± акантоцитоз ± овалоцитоз ± стоматоцитоз
- Увеличение ширины кривой распределения эритроцитов по размерам на счетчике крови
- Снижение осмотической стойкости эритроцитов
- Увеличение спонтанного гемолиза
- Тельца Гейнца в эритроцитах
- Электрофорез белков мембраны эритроцитов в полиакриламидном геле с последующей количественной денситометрией
- Радиоиммунологическое исследование белков эритроцитарных мембран
- Генетические исследования (ПЦР, секвенирование)
- Увеличение неконъюгированного билирубина



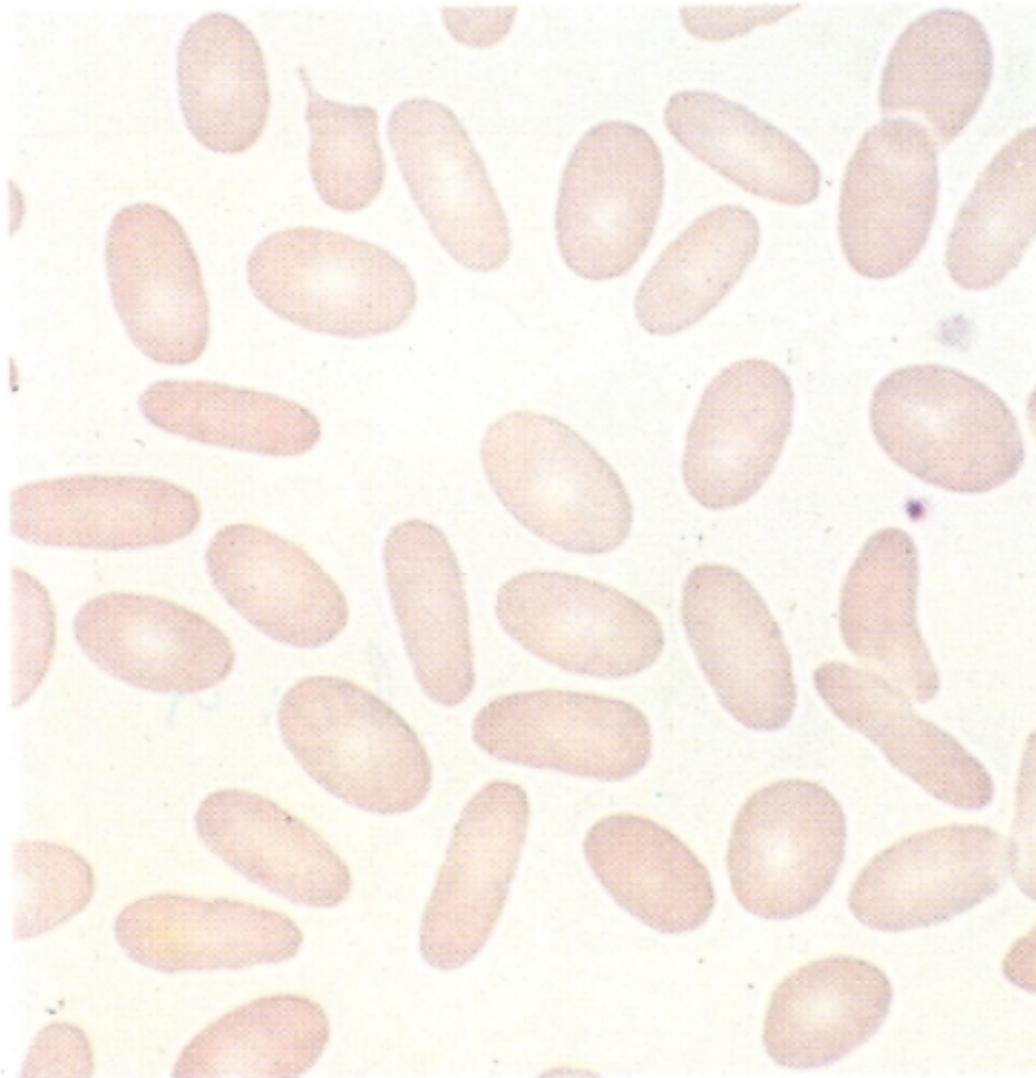
Сфероцитоз в мазке  
периферической  
крови



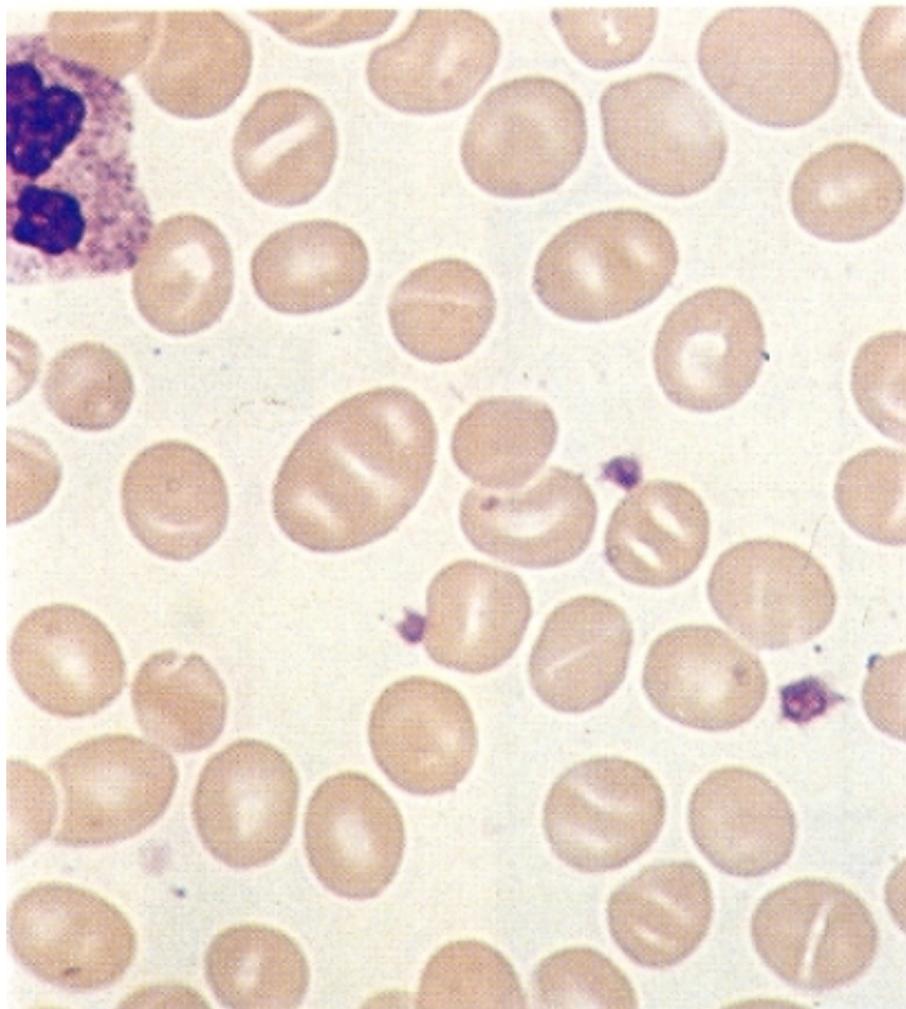
Ретикулоцитоз в мазке  
периферической крови

# Лечение врожденного сфероцитоза

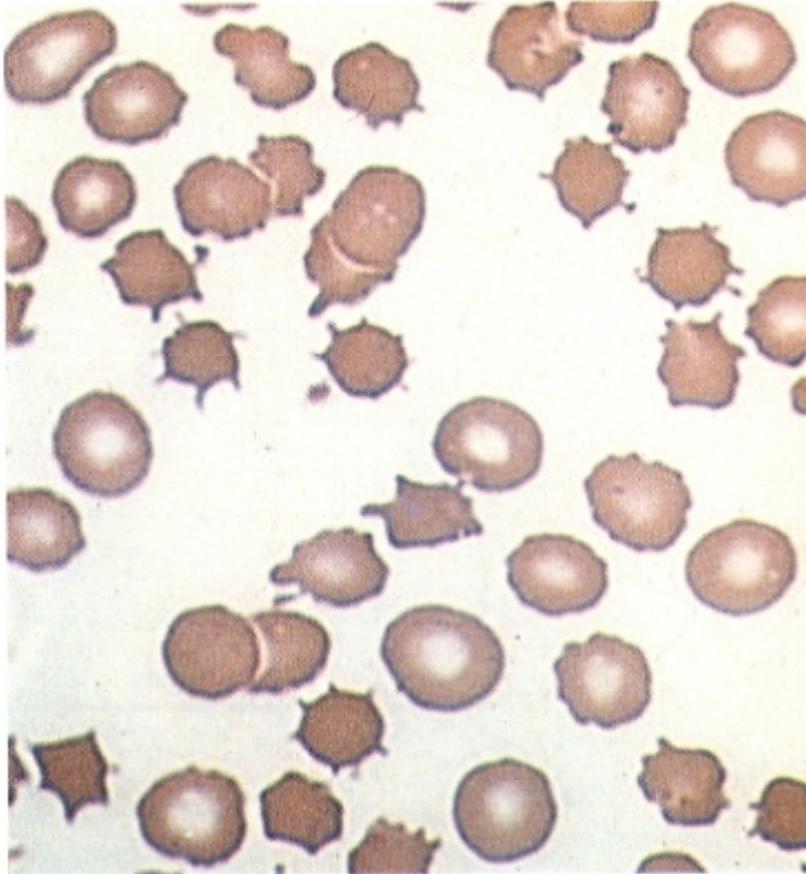
- Спленэктомия
  - обычно после 3-5 летнего возраста,
  - за несколько недель до операции вакцинация поливалентной вакциной против *Pneumococcus*, вакциной против *Haemophilus influenzae* тип Б и *Meningococcus*
  - длительная (до 5 лет) профилактическая антибактериальная терапия
  - до и после спленэктомии фолиевая кислота 1 мг/сутки
- Гемотрансфузии и эритропоэтин?



Эллиптоцитоз в периферической крови  
у больного с врожденным  
эллиптоцитозом



Врожденный  
стоматоцитоз.



**акантоцитоз**

McLeod фенотип  
(отсутствие Kell  
антигенов на  
эритроцитах)

# Врожденные энзимопатии эритроцитов

## 1. Дефицит ферментов системы гликолиза

- **пируваткиназы**
- фосфоглюкозизомеразы
- Фосфофруктокиназы
- Триосефосфатизомеразы
- Гексокиназы
- Фосфоглицераткиназы
- Альдолазы
- дифосфоглицератмутаза

# Врожденные энзимопатии эритроцитов

## II. Дефицит энзимов , вовлеченных в пентозно-фосфатный путь и метаболизм глутатиона

- **Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы**
- Глутаминцистеинсинтетазы
- Глутатионсинтетазы
- глутатионредуктазы

# Врожденные энзимопатии эритроцитов

## III. Нарушение метаболизма нуклеотидов в эритроцитах

- Дефицит пиримидин-5'нуклеотидазы
- Избыток аденозиндеаминазы
- Дефицит аденозинтрифосфатазы
- Дефицит аденилаткиназы

# Эпидемиология Г-6-ФДГ

Около 300 вариантов мутации Г-6-ФДГ практически во всех регионах Земли.

Более 100 000 000 человек

В США – 10% афроамериканцев мужчин

Более 50% курдских евреев

В некоторых регионах как пандемия  
(Тайланд, Индия, Китай)

# Патогенез гемолиза при дефиците Г-6-ФДГ

- Оксидативное повреждение приводит к окислению свободных SH-групп гемоглобина и образованию дисульфидных мостиков, что сопровождается снижением растворимости и преципитацией гемоглобина. Г-6-ФДГ через генерацию НАДФ увеличивает восстановленный глутатион, который восстанавливает SH-группы и растворимость гемоглобина.
- При дефиците Г-6-ФДГ эритроциты становятся чувствительными к оксидативному стрессу и разрушаются.

# Провоцирующие гемолиз факторы

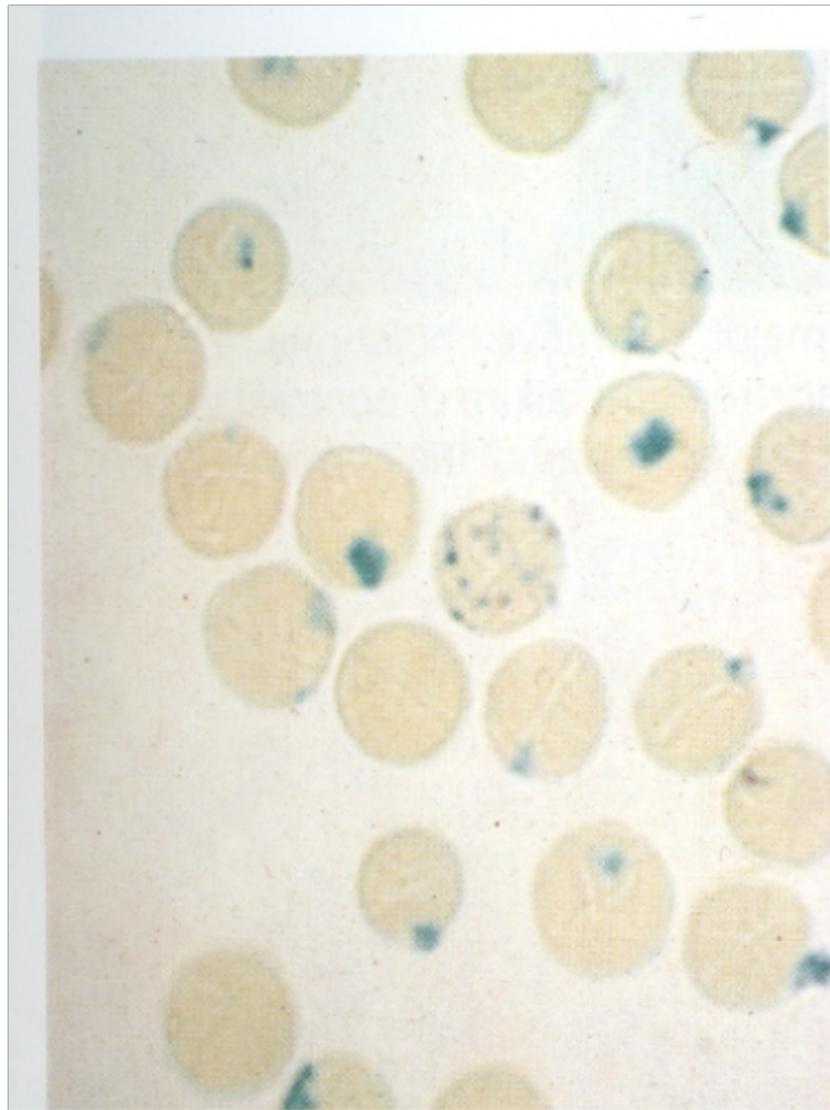
- Лекарственные средства  
(сульфаниламиды, сульфапиридин,  
нитрофураны, доксорубицин,  
фенилгидразин)
- Инфекции (особенно бактериальные)
- Пища (конские бобы : метаболиты  
девицин и изоурамил)
- ИНСУЛЬТ

# Клинические проявления дефицита Г-6-ФДГ

- Острые рецидивирующие гемолитические кризы
- Хроническая гемолитическая анемия
- Бессимптомное течение, редкие случаи острого гемолиза, не связанного с известными факторами риска

# Лабораторная диагностика дефицита Г-6-ФДГ

- Количественный спектрофотометрический анализ образования НАДФ-Н из НАДФ
- Молекулярно-генетические методы
- Наличие в эритроцитах телец Гейнца



Тельца Гейнца в  
эритроцитах больного с  
дефицитом Г-6-ФДГ

# **Лечение гемолитической анемии, обусловленной дефицитом Г-6-ФДГ**

- При кризовом течении – исключение провоцирующих факторов, симптоматическое лечение (гидратация), возможны гемотрансфузии
- При хроническом гемолизе лечение не разработано (симптоматическое лечение, фолиевая кислота)

# Дефицит пируваткиназы

- Аутосомно-рецессивное заболевание, встречающееся более часто в северной Европе и Китае (в некоторых регионах более 1% населения)
- Более характерна хроническая гемолитическая анемия с постоянно высоким уровнем ретикулоцитов (кризы редки, механизмы гемолиза не известны)
- Пируваткиназа M-ген на 15q22 хромосоме, изоформы L и R на 1q21 хромосоме

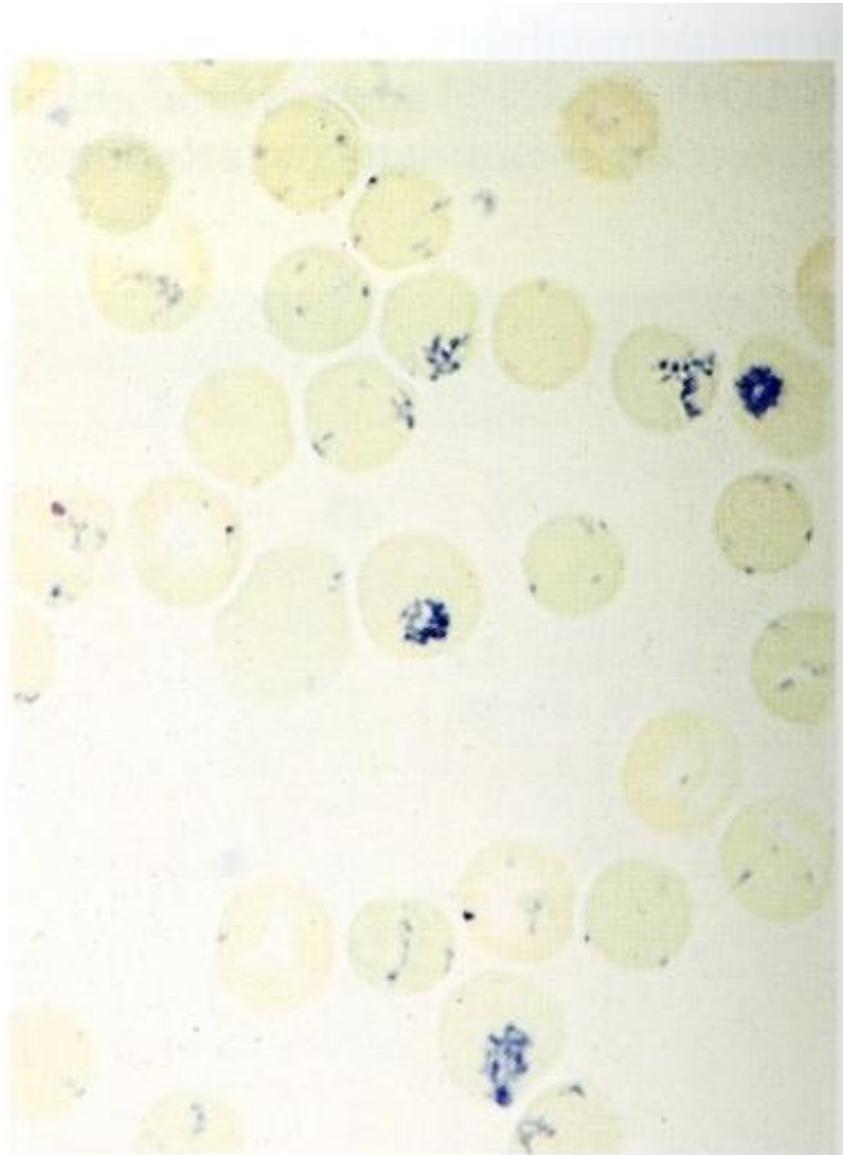
# Клинические проявления врожденной гемолитической анемии, обусловленной дефицитом

- Тяжесть гемолитического процесса **пируваткиназы** жизнеугрожающего тяжелого гемолиза у новорожденных, требующего переливания эритроцитарной массы до легкого гемолиза, компенсируемого костномозговым кроветворением
- При тяжелом течении хроническая желтуха, камни в желчном пузыре, транзиторные апластические кризы (парвовирус), дефицит фолата, редко язвы на коже
- спленомегалия

# Диагноз гемолитической анемии, обусловленной дефицитом

## пируваткиназы

- Анемия различной степени выраженности
- Лабораторные признаки гемолиза (ретикулоцитоз, гипербилирубинемия, повышение лактатдегидрогеназы, снижение гаптоглобина)
- Характерно отсутствие телец Гейнца в эритроцитах
- Биохимическое исследование активности пируваткиназы в лизате эритроцитов
- Молекулярно-генетические методы выявления мутаций, делеций, инсерций, лежащих в основе нарушения продукции и функции пируваткиназы



Дефицит пируваткиназы.  
Выраженный ретикулоцитоз (>  
90%) после спленэктомии.

# Лечение гемолитической анемии, обусловленной дефицитом

## пируваткиназы

- Спленэктомия у пациентов, зависящих от трансфузий донорских эритроцитов в возрасте старше 3-х лет
- Прием фолиевой кислоты
- Заместительная терапия донорскими эритроцитами
- Аллогенная трансплантация костного мозга
- холецистэктомия

# Гемоглобины взрослого человека

- Гемоглобин А (96-98%) – 2  $\alpha$ -цепи и 2  $\beta$ -цепи
- Гемоглобин А<sub>2</sub> (2-3%) - 2  $\alpha$ -цепи и 2  $\delta$ -цепи
- Гемоглобин F (1-2%) - 2  $\alpha$ -цепи и 2  $\gamma$ -цепи

# Классификация гемоглибинопатий

1. Структурные гемоглибинопатии, обусловленные нарушением последовательности аминокислот в глобине, сопровождающееся нарушением функции или физических и химических свойств

- **Нарушение полимеризации гемоглибина - Hb S**  
(серповидноклеточная анемия)
- **Нестабильные гемоглибины** (быстрая преципитация при окислении) (Hb Köln)
- **Повышенная кристаллизация гемоглибина – HbC**
- **M гемоглибины** (метгемоглибинемия) (Hb Milwaukee)
- **Нарушение сродства к кислороду**  
увеличение – (гемоглибин Zurich) – полицитемия  
снижение – (гемоглибин Kansas) – цианоз, псевдоанемия

# Классификация гемоглобинопатий

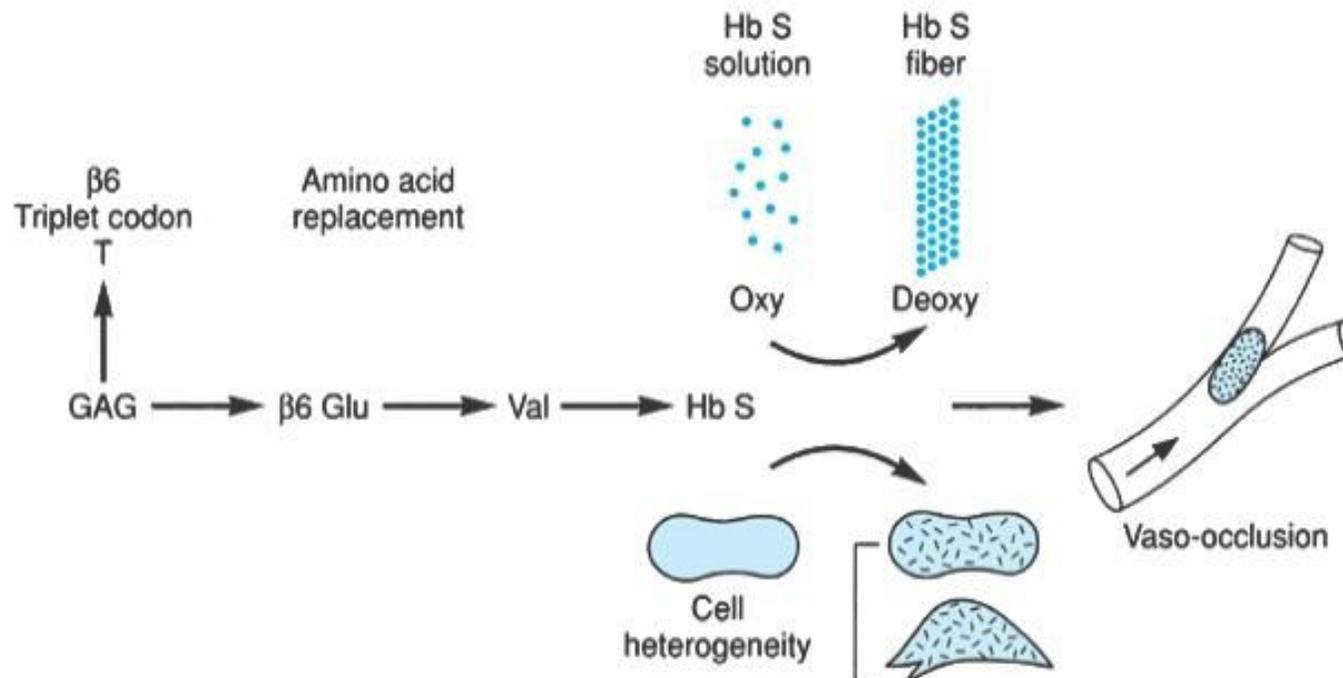
## 2. Структурные гемоглобинопатии, обусловленные нарушением синтеза цепей глобина

- $\alpha$ -талассемия ( $\alpha^+$ -талассемия и  $\alpha^0$ -талассемия)
- $\beta$ -талассемия ( $\beta^+$ -талассемия и  $\beta^0$ -талассемия)
- $\delta\beta$ - ,  $\gamma\delta\beta$ - ,  $\alpha\beta$ - талассемии

## 3. Структурные гемоглобинопатии, ассоциированные с фенотипом талассемии

- HbE
- Hb Lepore
- Hb Portland

# Схема патофизиологии серповидноклеточной анемии



- Точечная мутация в 6 кодоне гена  $\beta$ -цепи глобина приводит к замещению глутаминовой кислоты на валин.
- Включение  $\beta$ s-цепи в тетрамер приводит к образованию Hbs
- Нерастворимость деоксигенированного Hbs приводит к его полимеризации и, как следствие, к снижению деформабельности и образованию серповидных Эр
- Следствие этого – окклюзия микрососудов и разрушение Эр

Fibers



Cells



“Sickle”



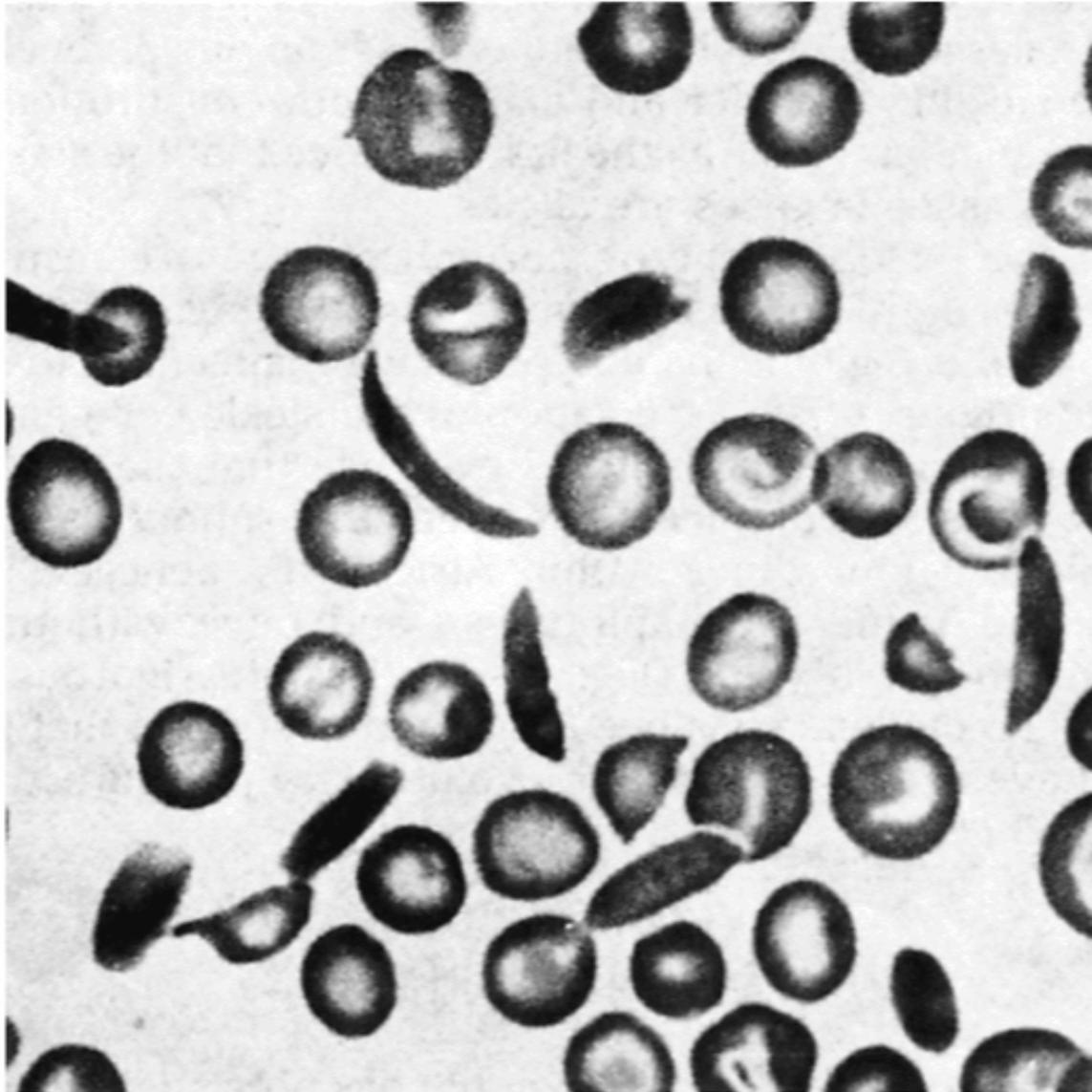
“Holly leaf”



“Granular”

(Adapted from Eaton WA, Hofrichter J: Hemoglobin S gelation sickle cell disease. Blood 70:1245, 1987, with permission.)

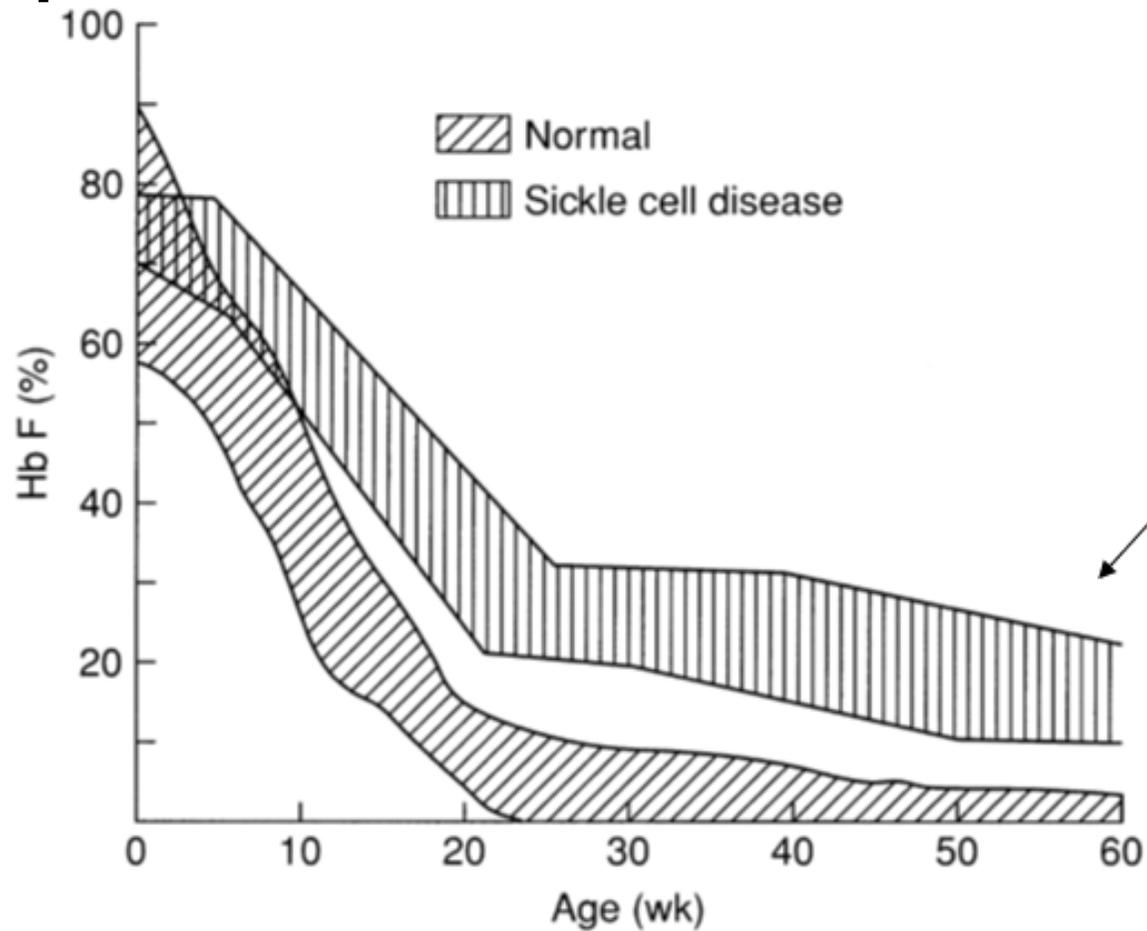
Copyright © 2005 Elsevier Inc. (USA) All rights reserved.



(From Herrick JB: Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Arch Intern Med 6:517, 1910, with permission.)

Copyright © 2005 Elsevier Inc. (USA) All rights reserved.

# Увеличение гемоглобина F у больных серповидноклеточной анемией



(Data from O'Brien RT, McIntosh S, Aspnes GT, Pearson HA: Prospective study of sickle cell anemia in infancy. J Pediatr 89:205, 1976.)

Copyright © 2005 Elsevier Inc. (USA) All rights reserved.

# Клинические проявления серповидноклеточной анемии

- Хроническая анемия
- **Серповидноклеточный криз** (острые боли в костях, спине, животе, конечностях, селезенке ), обусловленные окклюзией сосудов и развитием инфарктов в тканях
- Склонность к инфекциям (асплевния)
- Гемолитические кризы
- Апластические кризы
- Неврологические осложнения (ишемические и геморрагические инсульты, судороги, головные боли, рвота, фотофобия...)
- Почечная недостаточность, гипостенурия, протеинурия, гематурия
- Легочная гипертензия, отек легкого
- Ретинопатия
- Язвенные поражения кожи
- Сердечная недостаточность, инфаркт миокарда
- Полиорганная недостаточность
- Замедление физического развития, изменения костей

# **Поражение печени при серповидноклеточной анемии**

- **Желчнокаменная болезнь, проявляющаяся в детском возрасте**
- **Острый печеночный криз с поражением гепатоцитов (гепатомегалия, нарастание желтухи, лихорадка, увеличение АСТ и билирубина), обусловленный ишемией, 3-14 дней, возможно развитие печеночной недостаточности**
- **Острый печеночный криз с секвестрацией (быстрое увеличение размеров печени и падение гемоглобина в крови)**
- **Острый печеночный криз с внутрипеченочным холестазом (гипербилирубинемия без температуры, боли в печени, лейкоцитоз, печеночная недостаточность и смерть)**
- **Вирусный гепатит, гемосидероз, аутоиммунное**

# Клинические проявления у женщин серповидноклеточной анемии

- Дисменоррея
- Кисты яичника
- Фиброкистоз молочной железы
- Осложненная беременность и ее  
высокий риск для плода и матери

# Клинические проявления у мужчин серповидноклеточной анемии

- Приапизм
- Импотенция
- Гипогонадизм (редко)

# **Факторы, провоцирующие вазоокклюзионные кризы**

- **Инфекции**
- **Стресс**
- **Обезвоживание, увеличение осмолярности плазмы**
- **Снижение  $P_{O_2}$  в крови**
- **Холод**
- **Применение сосудосуживающих препаратов**

# Диагностика

## серповидноклеточной анемии

Важная задача определение типа заболевания (HbSS, HbSC, HbS+  $\beta$ -талассемия)

- Электрофорез гемоглобина на целлюлозоацетатной пленке при pH 8,4
- Электрофорез гемоглобина на цитратном агаре при pH 6,2
- Тест на растворимость гемоглобина
- Днк-типирование (ПЦР рестрикционный анализ, аллель специфическая гибридизация и др.)

# Диагностика

## серповидноклеточной анемии

- Оценка морфологии эритроцитов (серповидные – при HbSS, мишеневидные – при сочетании с  $\beta$ -талассемией, гипохромные микроцитарные дискоциты – при HbSC)
- Снижение гематокрита, Эр, Hв, нормохромные Эр при HbSS и при сочетании с  $\beta$ -талассемией
- Ретикулоцитоз
- Увеличение неконъюгированного билирубина, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы
- Снижение гаптоглобина
- Появление Howell-Jolly телец в Эр
- Лейкоцитоз и тромбоцитоз только при HbSS - варианте

# Лечение серповидноклеточной анемии

- Заместительная терапия донорскими эритроцитами (поддержание Hb на уровне 10 г/дл, HbS < 50%)
- Назначение препаратов, увеличивающих количество HbF
- Профилактика тромбозов
- Профилактика инфекций
- Купирование болевого синдрома
- Аллогенная трансплантация костного мозга

# Методы увеличения фетального гемоглобина при серповидноклеточной анемии

- **Гидроксимочевина** (ингибция ребонуклеотидредуктазы – увеличение FНb, 0,15-0,3 мг/кг)
- **5-азацитидин** (гипометилирование ДНК-увеличение экспрессии гена  $\gamma$ -глобина – увеличение FНb)
- **Децитабин** (гипометилирование ДНК-увеличение экспрессии гена  $\gamma$ -глобина – увеличение FНb)
- **Аргинин бутират** (ингибитор гистондеацетилазного комплекса, большие дозы 30-40г/день, перемежающийся режим из-за снижения эффективности 4 дня каждые 4 недели)
- **эритропоэтин**

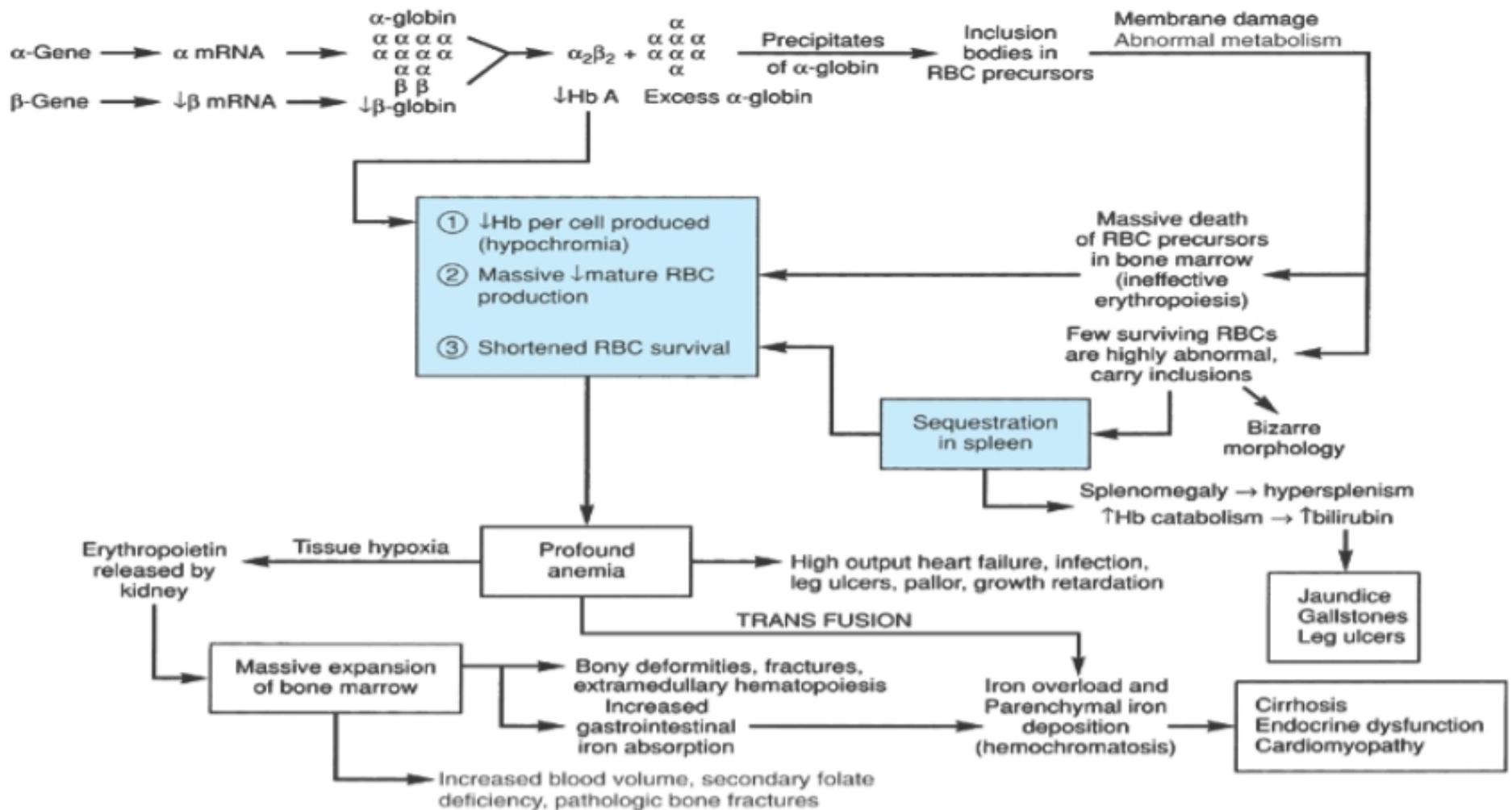
Талассемии – гетерогенная группа врожденных анемий, обусловленных нарушением синтеза одной или более цепей глобина в тетрамерной структуре гемоглобина.

Аутосомно-доминантный тип наследования

# Классификация $\beta$ -талассемий

тип	гетерозиготная	гомозиготная
$\beta$ -талассемия $\beta_0$	Талассемия minor HbA <sub>2</sub> > 3,5%	Талассемия major HbF-98%, HbA <sub>2</sub> -2%
$\beta$ -талассемия $\beta_+$	Талассемия minor HbA <sub>2</sub> > 3,5%	Талассемия major HbF-70-80%, HbA <sub>2</sub> - вариаб. HbA-10-20%
$\delta, \beta$ -талассемия и врожденный персис- стирующий HbF	Талассемия minor HbF 5-20% HbA <sub>2</sub> N или	Талассемия intermedia HbF – 100%
Hb Lepore	Талассемия minor HbLepore- 10% HbA – 80-90%	Талассемия major или intermedia HbF 80% HbLepore- 10-20% HbA и HbA <sub>2</sub> отсутствуют

# Патогенез и клинические проявления $\beta$ -талассемии



# Большая $\beta$ -талассемия

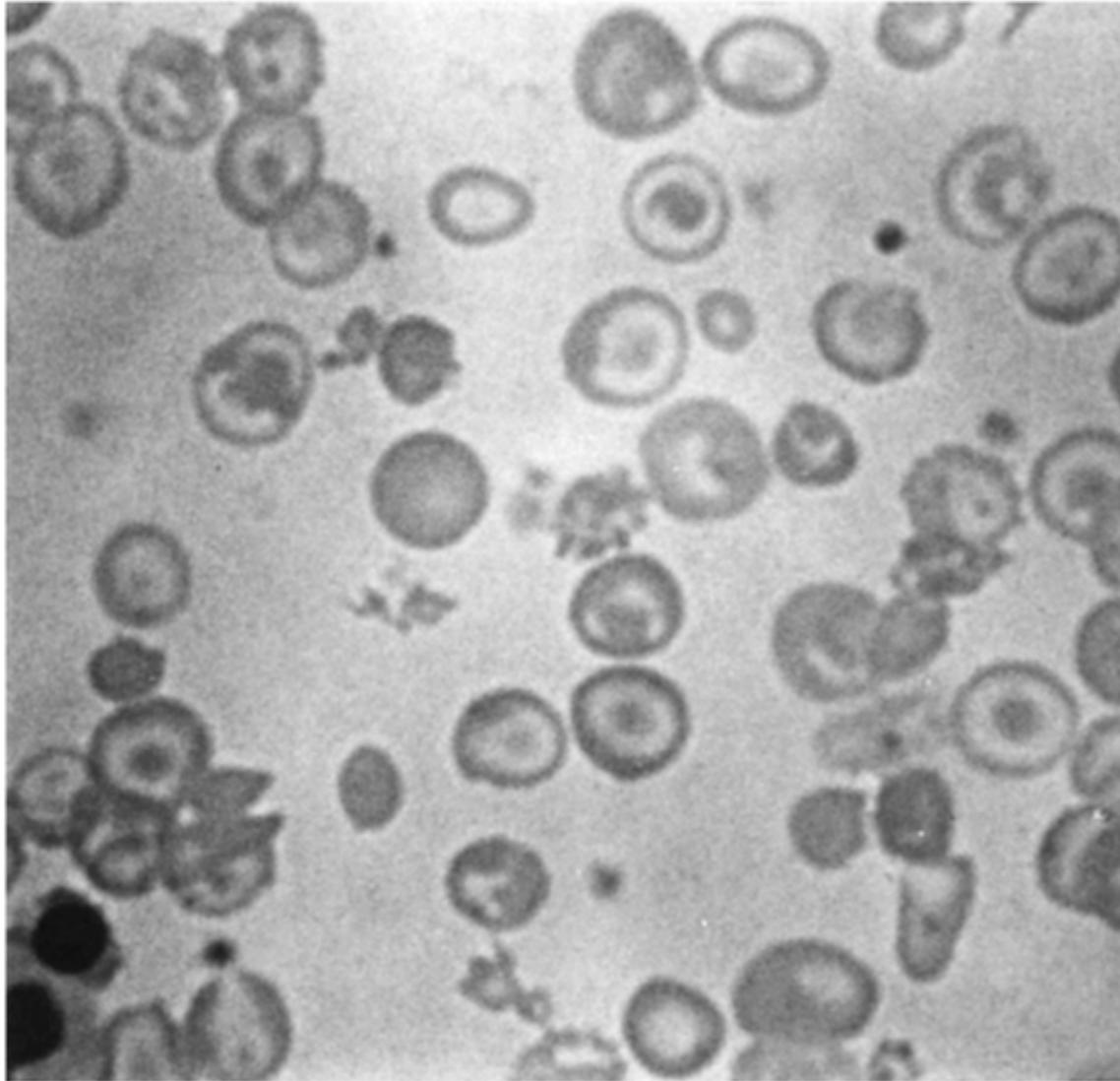
- Клинические проявления после 6 месяцев жизни, симптомокомплекс формируется к 2 годам жизни.
- Бледность кожных покровов, раздражительность, увеличение живота из-за увеличения печени и селезенки, желтуха
- Изменения скелета формируются позже
- Без лечения средняя продолжительность жизни – 4 года.

# Клинические проявления $\beta$ -талассемии

- Анемия
- Желтуха
- Желчнокаменная болезнь
- Гепатиты
- гепатоспленомегалия
- Изменения скелета (остеопороз, истончение коркового слоя костей, патологические переломы, изменения костей черепа и конечностей)
- Кардиомиопатия (гемосидероз, анемия)
- Эндокринная недостаточность (гипотиреоз, гипопаратиреоз, сахарный диабет и др)

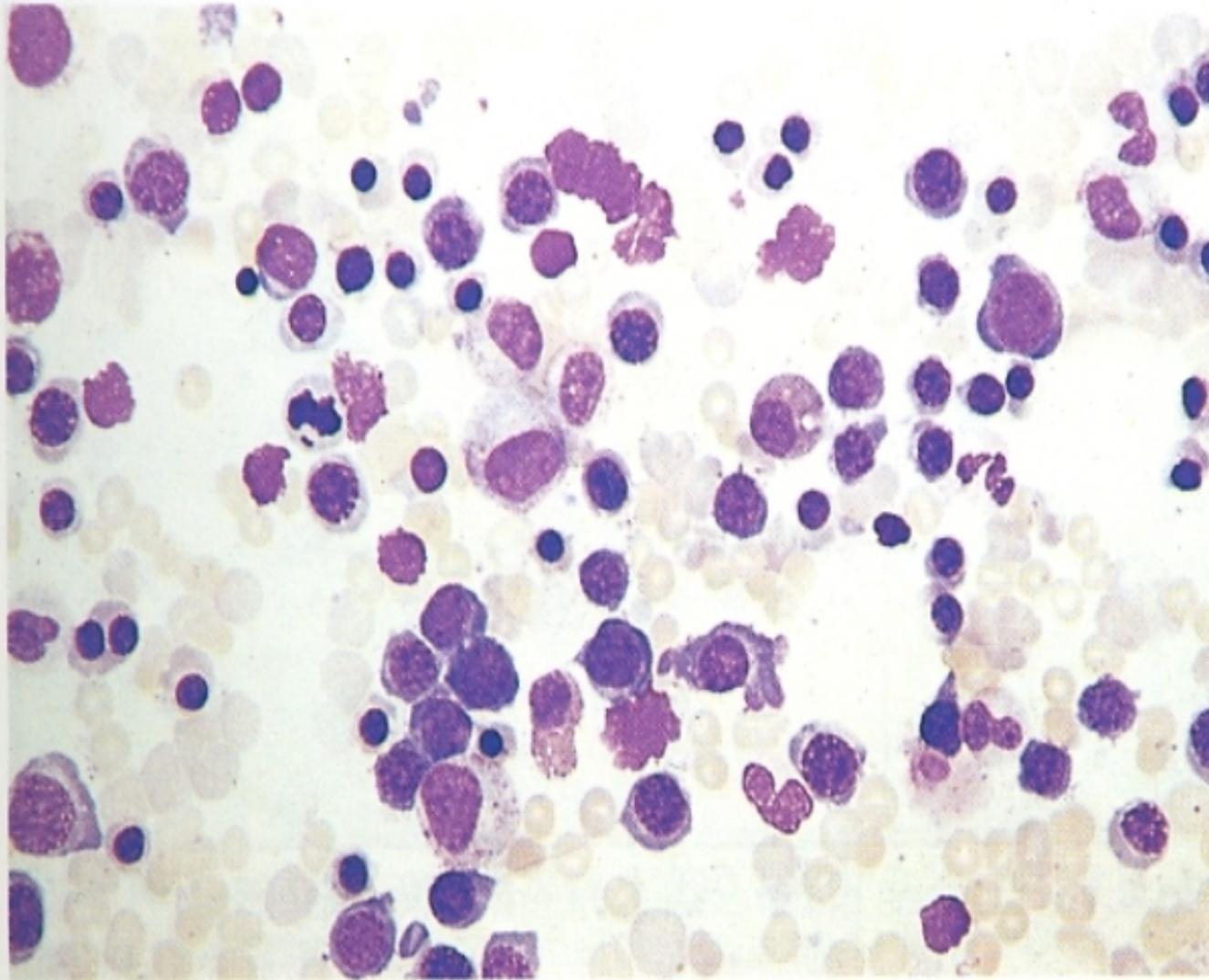
# Лабораторные изменения при $\beta$ -талассемии

- Гипохромия и микроцитоз, базофильная пунктация Эр
- Снижение гемоглобина
- Мишеневидные и каплевидные эритроциты
- Сморщенные и перекрученные эритроциты (лептоциты) с тельцами
- Нормобласты в периферическом анализе крови
- Раздражение эритроидного ростка
- Невыраженный ретикулоцитоз (2-8%)
- Лейкоцитоз, умеренный нейтрофилез
- Нормальное содержание тромбоцитов
- Увеличение осмотической стойкости эритроцитов
- Увеличение фетального гемоглобина
- Снижение длительности жизни эритроцитов ( $^{51}\text{Cr}$ )
- Электрофорез гемоглобина(  $\downarrow\text{HbA}$   $\uparrow\text{HbF}$   $\uparrow\text{HbA}_2$ )



(From Pearson HA, Benz EJ Jr: Thalassemia syndromes. In Miller DR, Baehner RL, McMillan CW (eds): *Smith's Blood Diseases of Infancy and Childhood*, 5th ed. CV Mosby, St. Louis, 1984, pp 439-467.)

Copyright © 2005 Elsevier Inc. (USA) All rights reserved.



**Fig.4.8** Haemolytic anaemia: bone marrow cell trail with erythroid hyperplasia shows a dominance of erythroblasts.

# Лабораторные изменения при $\beta$ -талассемии

- Увеличение неконъюгированного билирубина
- Увеличение ЛДГ
- Увеличение АСТ (при нормальной АЛТ)
- Резкое снижение или отсутствие гаптоглобина и гемопексина
- Уменьшение аскорбиновой кислоты
- Снижение фолиевой кислоты
- Возможно снижение II, V, VII, IX, X факторов свертывания (гепатит, перегрузка железом)
- Увеличение отложения гемосидерина

# $\alpha$ -талассемия

- Клинические проявления при нарушении функции 2-х или 3-х из 4-х генов, контролирующих синтез  $\alpha$ -цепей гемоглобина
- Характерно отсутствие увеличения HbF и HbA<sub>2</sub>
- У новорожденных гемоглобин Bart (4  $\gamma$ -цепи)

# Методы лечения $\beta$ -талассемии

- Гемотрансфузии
- Хелаторы железа (десферал 25-50 мг/кг)
- **Трансплантация костного мозга**
- **спленэктомия**
- Генотерапия
- 5-азацидин и децитабин
- Эритропоэтин
- Аргинин бутират
- Гидроксимочевина
- Фолиевая кислота, цинк содержащие препараты

# Guideline трансфузионной терапии больных талассемией

- Определение больших и малых антигенов эритроцитов до первой трансфузии
- Использование 10-15 мл/кг эритроцитной массы каждые 2-4 недели до достижения уровня Hb 90-105 г/л
- Использование обедненной лейкоцитами эритроцитной массы
- Не использовать в качестве доноров ближайших родственников
- Контроль за содержанием аллоантител

# Профилактика и лечение гемохроматоза при гемолитических анемиях

- Deferoxamine 40-50 мг/кг п/к 2-5 раз в неделю
- Deferiprone 75мг/кг per os
- Deferasirox 20 мг/кг/день

Поддержание уровня ферритина на уровне менее 500 нг/мл

# **Классификация иммунных гемолитических анемий**

## **Аутоиммунные гемолитические анемии**

### **А. обусловленные тепловыми антителами**

**1. Идиопатическая**

**2. Вторичная (ХЛЛ, лимфомы, СКВ ...)**

### **В. обусловленная холодowymi агглютинаинами**

**1. Идиопатическая**

**2. Вторичная**

**а) инфекции (микоплазменная пневмония, инфекционный мононуклеоз, вирусные инфекции)**

**б) лимфопролиферативные заболевания**

# **Классификация иммунных гемолитических анемий II.**

**C. Пароксизмальная холодовая  
гемоглобинурия**

- 1. Идиопатическая**
- 2. Вторичная**
  - а) вирусные инфекции**
  - б) сифилис**

**D. Атипичная аутоиммунная  
гемолитическая анемия**

- 1. Кумбс-тест негативная**
- 2. Комбинированная холодовая и тепловая**

**аутоиммунная гемолитическая анемия**

# Аутоиммунные гемолитические анемии

Характеристики	Тепловые антитела	Холодовые агглютинины	Пароксизмальная холоддовая гемоглобинурия
Изотип антител	IgG редко IgM, IgA	IgM	IgG
Результаты прямой пробы Кумбса	IgG, редко C3	C3	C3
Антиген специфичность	Множественные, первично Rh	i/I, Pr	P
гемолиз	внесосудистый	внесосудистый	внутрисосудистый
Ассоциированность с	Лимфопролиферативные,	Вирусные, опухоли	Вирусные, сифилис

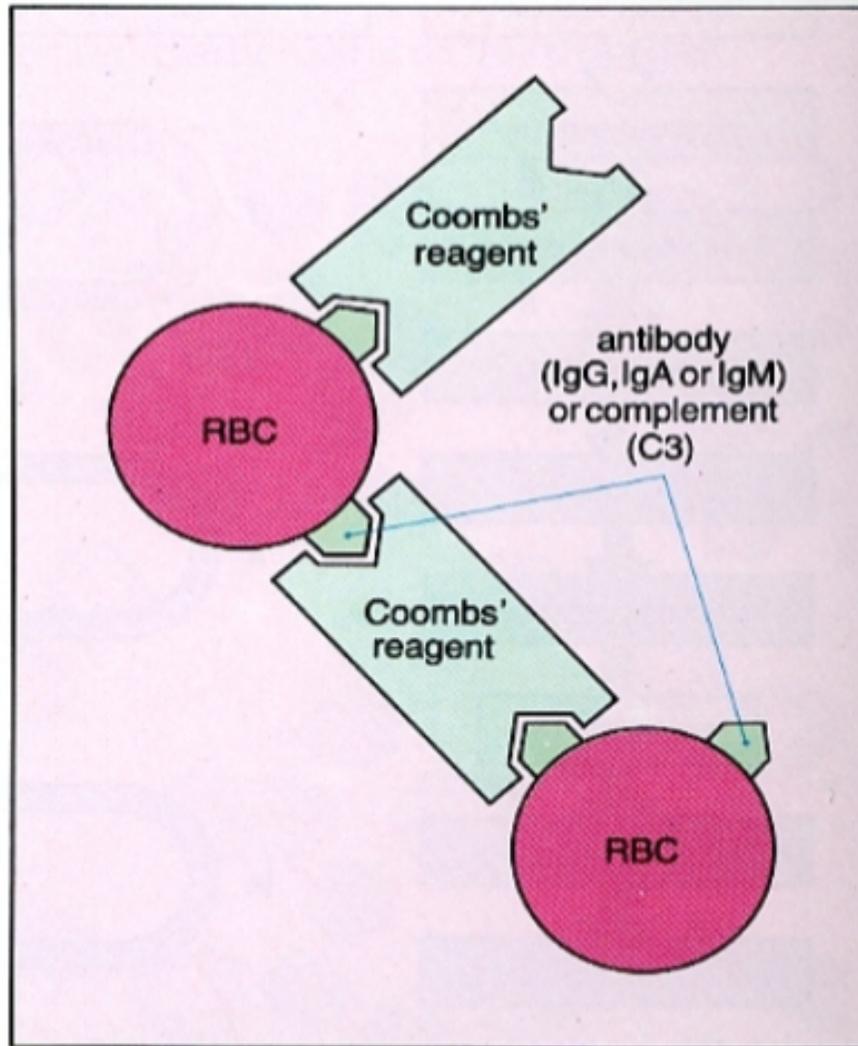
# Влияние класса антител на механизм гемолиза

- IgA, IgM, IgG1, IgG3 могут фиксировать комплемент и через активацию C5 – C9 компонентов комплемента вызывать повреждение мембран эритроцитов и внутрисосудистый гемолиз. C4b/C3b останавливают каскад и предотвращают гемолиз
- IgG2, IgG3, IgM распознаются Fc-рецептором макрофагов и могут приводить к внесосудистому гемолизу (IgG в селезенке, IgM в печени)

# Прямая проба Кумбса

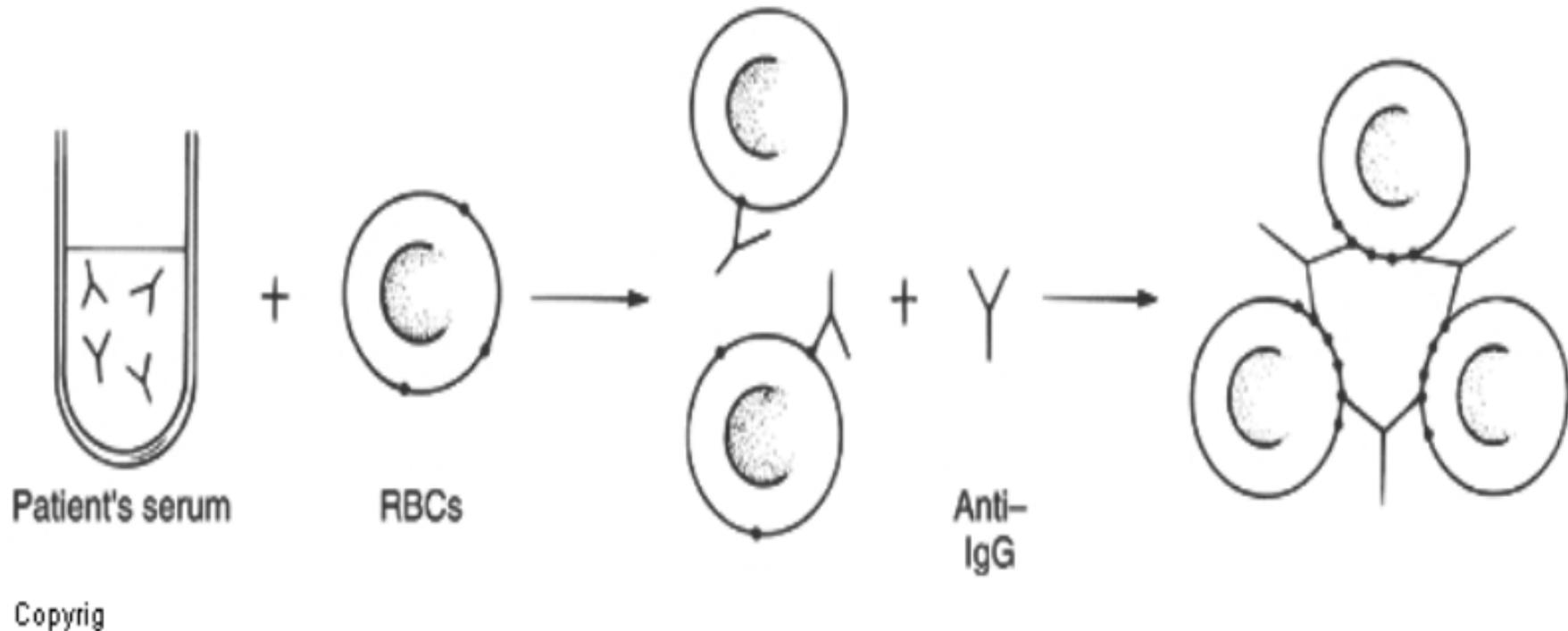
*Положительноа при:*

- аутоиммунном гемолизе;
- гемолитической болезни новорожденных;
- лекарственной иммунной гемолитической анемии;
- гемолитических трансфузионных реакциях.

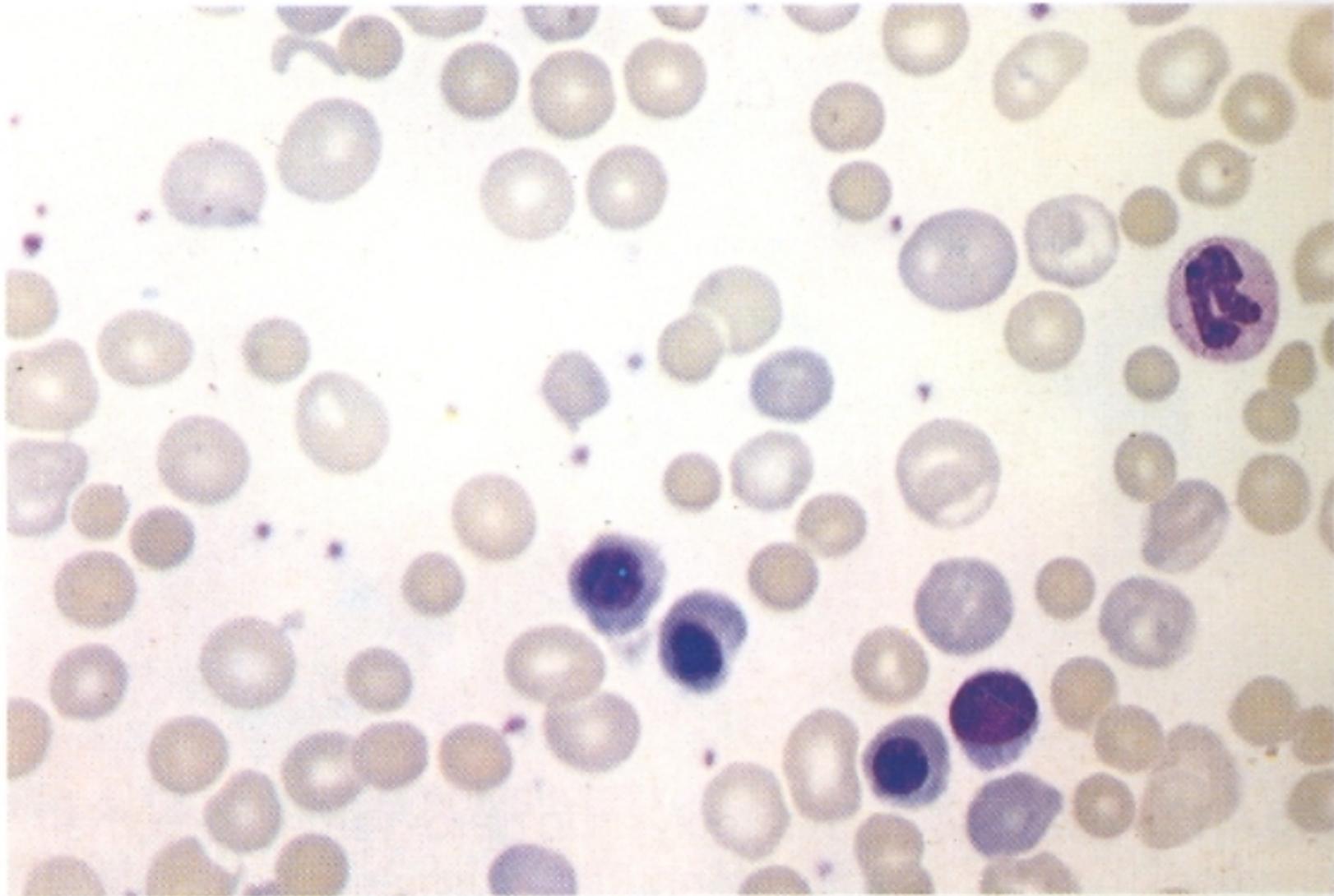


**Fig.4.32** Direct antiglobulin (Coombs') test: the Coombs'reagent may be broad spectrum or specifically directed against IgG, IgM, IgA or complement (C3d). The test is positive if the red cells agglutinate.

# Непрямая проба Кумбса



Выявление ауто- и аллоантител к эритроцитам в сыворотке крови



**Fig.4.9** Haemolytic anaemia (autoimmune): peripheral blood film showing erythroblasts, red cell polychromasia and spherocytosis.

# Клинические проявления аутоиммунной гемолитической анемии

- Вариабельность проявлений
- Гипердинамический синдром в ответ на быстро развивающуюся анемию и гипоксемию
- Гепатомегалия, спленомегалия,
- Желтуха
- Повышение температуры тела
- Почечная недостаточность

# Особенности течения гемолитической анемии, вызванной холодовыми

## агглютинидами

- Хроническая форма

- стабильная умеренная анемия,
- преходящий акроцианоз при влиянии холода (кончики пальцев рук, ног, ушные раковины, нос), синдром Рейно

- Острая форма

- редкое осложнение тяжелых инфекций

# Лечение аутоиммунной гемолитической анемии

- **Кортикостероиды** (преднизолон 1-2 мг/кг/день до получения клинического эффекта, 3 недели, Hb > 100 г/л, с последующим медленным снижением дозы по 5-10 мг в неделю и длительным приемом 10 мг/сутки или через день)
- **Внутривенный иммуноглобулин G**
- **Спленэктомия** (при отсутствии эффекта от преднизолона или зависимости от него в дозе более 20 мг/сутки)
- **Ритуксимаб** (375 мг/м<sup>2</sup> раз в неделю № 4-6)
- **Иммуносупрессивная терапия** (циклофосфамид 2 мг/кг/день или азатиоприн 1,5 мг/кг/день до 3-х месяцев, циклоспорин А 5-6 мг/кг/день, селлсепт 1-2 г/сутки )
- **Плазмаобмен?**
- **Гемотрансфузии?**

# Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия

- Обычно ассоциирована с третичным или врожденным сифилисом, но может наблюдаться у детей после бактериальной или вирусной инфекции
- Антитела Donath-Landsteiner (IgG) к групповой системе эритроцитов P связывают компоненты комплемента при холоде с последующей активацией каскада при 37°C.
- Внутрисосудистый гемолиз (пароксизмальная гемоглобинурия с общими симптомами: повышение температуры тела, боли в спине, боли в конечностях, животе, судороги; желтуха)
- Тяжесть клинических проявлений переменна, но гемолиз прекращается обычно в течение 2-3 недель

**Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели) –**

приобретенное клональное нарушение гемопоэтических стволовых клеток, характеризующееся нестабильностью клеточных мембран и их высокой чувствительностью к комплементу.

**В основе патогенеза пароксизмальной ночной гемоглобинурии лежат приобретенные соматические мутации (известны 174 соматические мутации) в гемопоэтических стволовых клетках.**

**Почти все больные ПНГ имеют молекулярные повреждения в зоне *PIG-A* гена ( Phosphatidyl Inositol Glycan complementation group A), который локализован на X хромосоме (Xp22.1).**

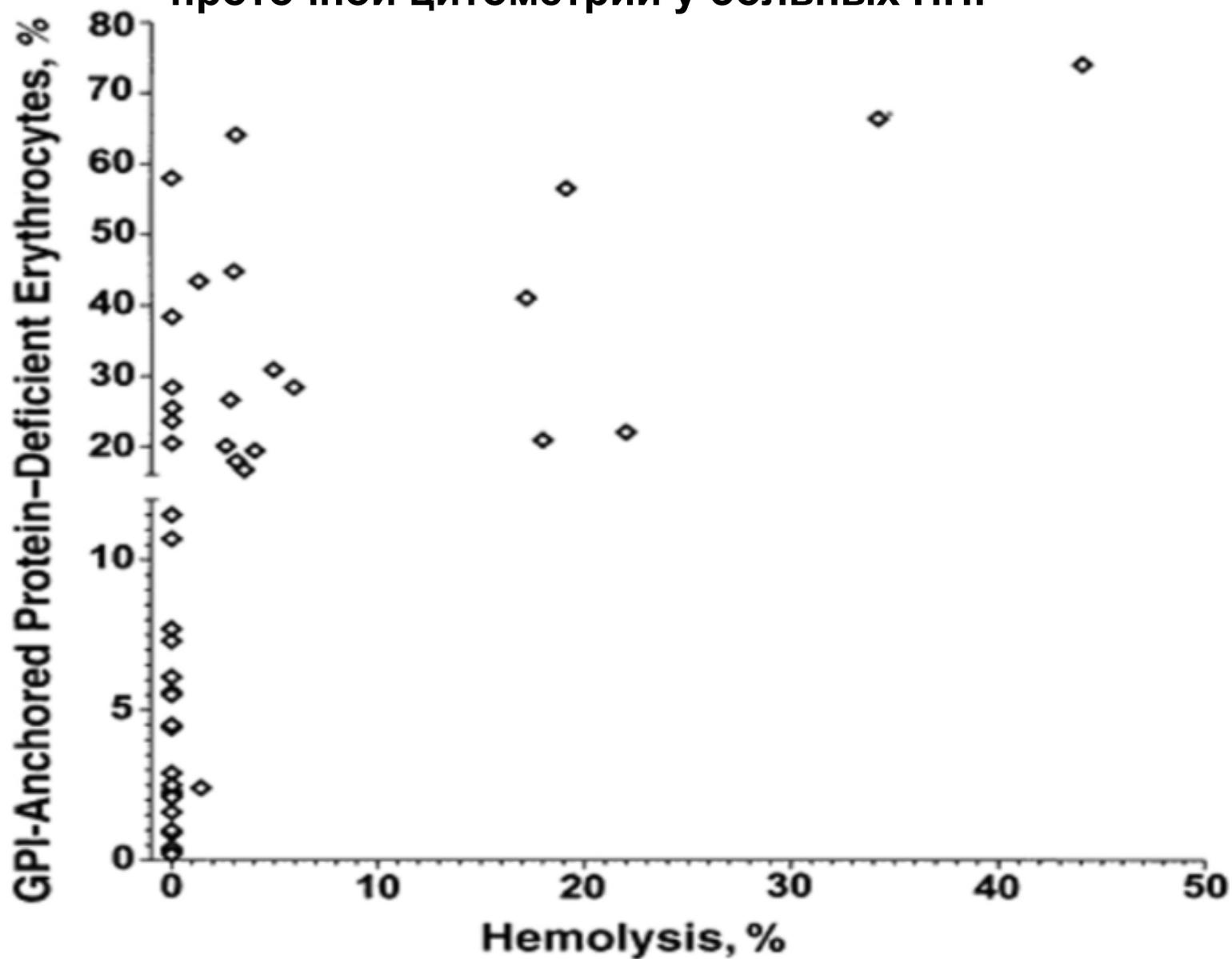
**Продукт гена *PIG-A* необходим на ранних этапах синтеза гликозилфосфатидилинозитольных структур, которые служат «якорем» для групп поверхностных протеинов, участвующих в поддержании трансмембранной конфигурации белков и защите клетки от компонентов комплемента.**

**Дефицит GPI-якорных протеинов приводит к потере белков (CD59+ и др), которые ингибируют (C5-C9 компоненты комплемента) и приводит к повышенному разрушению клеток крови и костного мозга.**

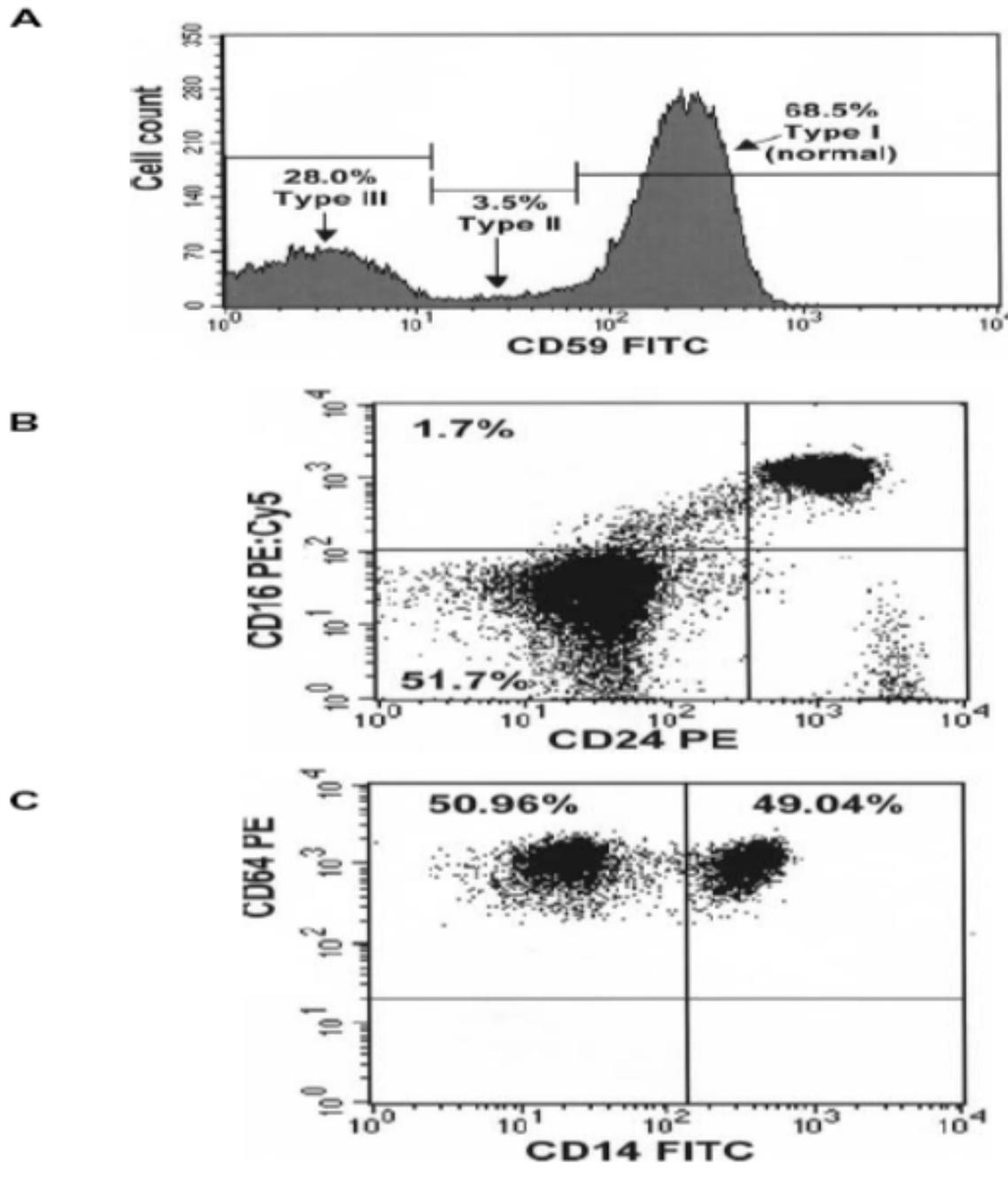
**Проточная цитометрия – основной метод диагностики ПНГ, так как позволяет оценить экспрессию GPI-якорных белков.**

**Вспомогательное значение для диагностики имеет проба Хема (кислотный гемолиз) и проба Хартмана (сахарозный тест).**

**Выраженность гемолиза эритроцитов при пробе Хема в зависимости от количества эритроцитов с дефицитом GPI-якорных белков по данным проточной цитометрии у больных ПНГ**



# Проточная цитометрия в диагностике пароксизмальной ночной гемоглинурии



А. 28% Эр с полным дефицитом CD59 (и других гликозилфосфатидинозитол связанных антигенов

И 3,5 Эр с частичным дефицитом

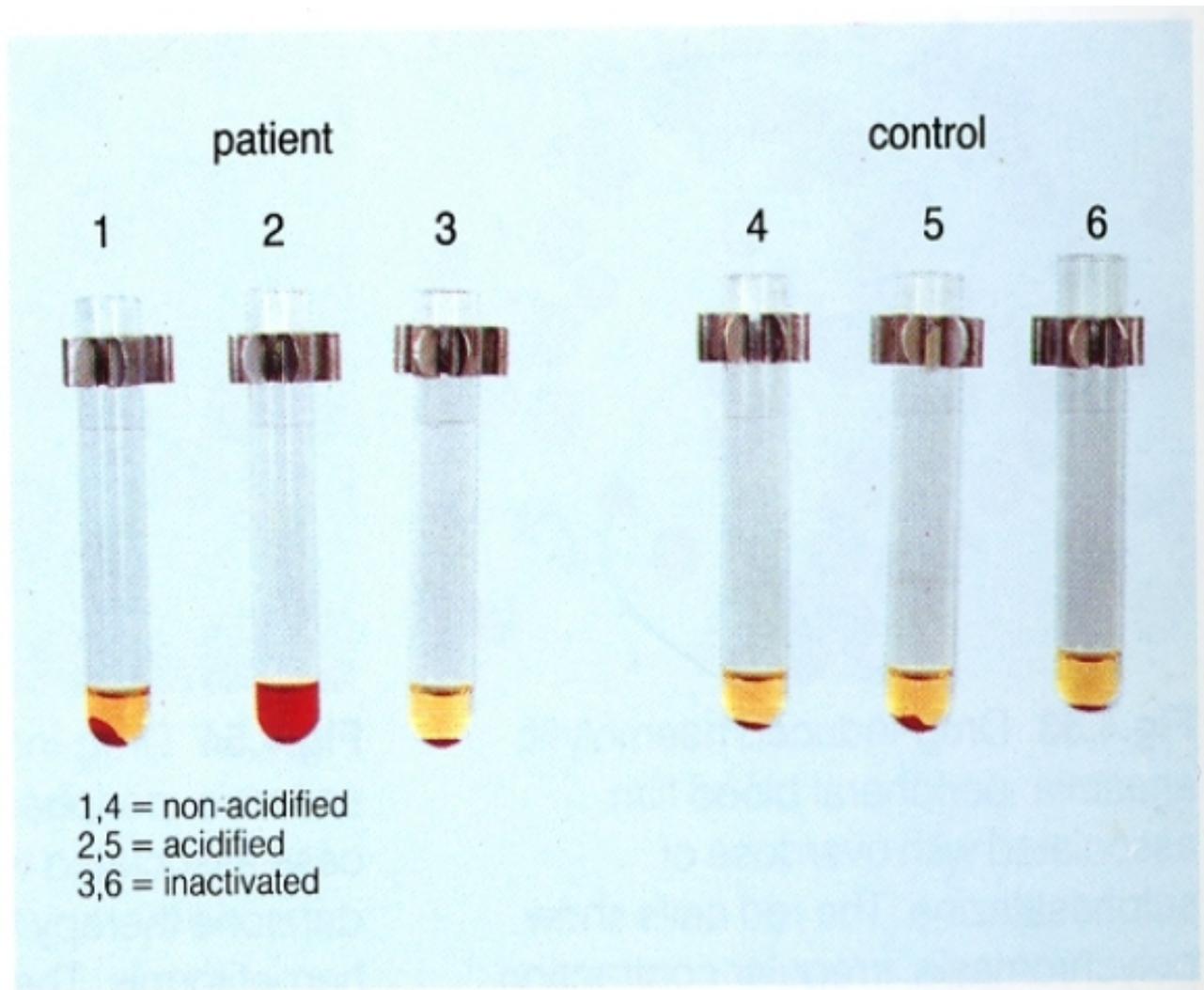
В. Отсутствие более чем одного GPI-антигена (CD16 и CD24) на гранулоцитах

С. Пропорция аномальных моноцитов при ПГН, коррелирующая с патологией гранулоцитов

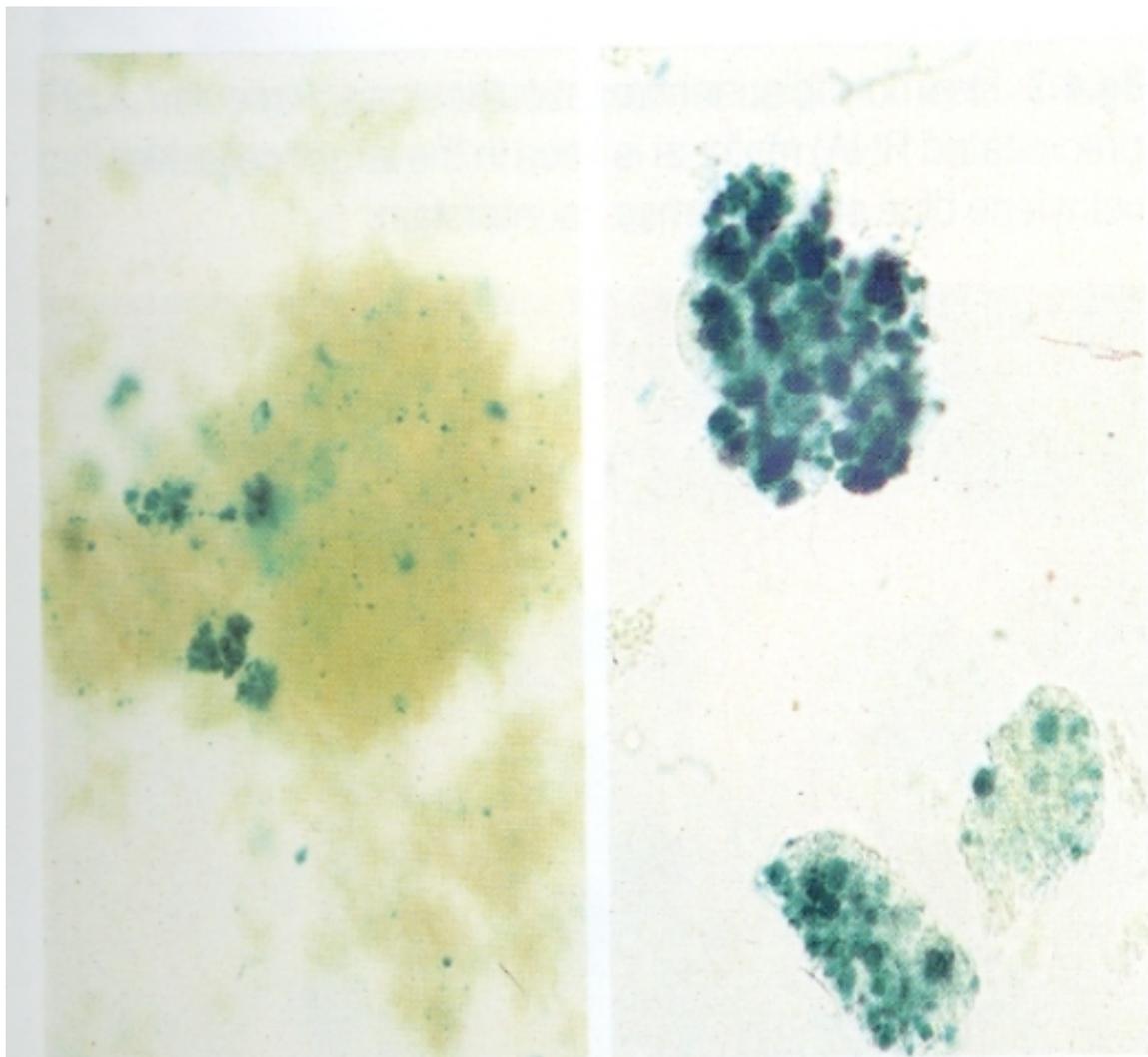
**CD55 и CD59 могут использоваться для анализа экспрессии GPI-якорных протеинов на эритроцитах. Гликофорин А – неякорный маркер эритроцитов.**

**Для оценки экспрессии GPI-якорных протеинов на гранулоцитах может быть использовано определение CD66b и CD16C<sub>γ</sub>. CD15 используется как неякорный антиген на гранулоцитах.**

**CD48 и CD52 – на лимфоцитах**



Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Кислотный тест.



Гемосидеринурия у больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Внутрисосудистый гемолиз.

**Клинические симптомы у больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией зависят от степени вовлечения мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков и степени внутрисосудистого гемолиза, гемоглобинемии, гемоглобинурии. Классическая триада: гемолитическая анемия, панцитопения, тромбозы.**

# Клиническая гетерогенность ПНГ

<b>Клинические признаки</b>	<b>Изменения в крови</b>	<b>Размер ПНГ клона</b>	<b>Название формы</b>
<b>гемолиз ± тромбоз</b>	<b>анемия; минимальная или отсутствие другой цитопении</b>	<b>большой</b>	<b>Флоридская ПНГ</b>
<b>гемолиз ± тромбоз</b>	<b>анемия; легкая или умеренная тромбоцитопения</b>	<b>большой</b>	<b>Гипопластическая ПНГ</b>
<b>Пурпура и/или инфекции</b>	<b>Умеренная или тяжелая панцитопения</b>	<b>большой</b>	<b>Апластическая анемия/ПНГ</b>
<b>Пурпура и/или инфекции</b>	<b>Тяжелая панцитопения</b>	<b>маленький</b>	<b>Апластическая анемия с ПНГ клоном</b>
<b>тромбоз</b>	<b>Отсутствие или умеренная цитопения</b>	<b>маленький</b>	<b>Мини-ПНГ</b>

# Рекомендации для лечения ПНГ

