

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Н.Н. Климкович Т.И. Козарезова С.Н. Козарезов

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОЛИЗА
И ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ
У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2012

УДК 616.155.18-092+616.155.194-053.2(075.9)

ББК 54.11_я73

К 49

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия УМС
Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 6 от 28.09.2012

Авторы:

доцент кафедры детской онкологии и гематологии БелМАПО **Климкович Н.Н.**
профессор кафедры детской онкологии и гематологии БелМАПО **Козарезова Т.И.**
ассистент 2-ой кафедры детских болезней БГМУ **Козарезов С.Н.**

Рецензенты:

кафедра внутренних болезней № 1 с курсом гематологии ГГМУ
Дашкевич Э.В., кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории
прикладной трансфузиологии ГУ «Республиканский научно – практический центр
трансфузиологии и медицинских биотехнологий»

Климкович Н.Н.

К 49

Патофизиология гемолиза и гемолитические анемии у детей:
учеб.-метод.пособие /Н.Н. Климкович [и др.]. – Минск.: БелМАПО,
2012.- 79 с.

ISBN 978-985-499-622-6

В учебно – методическом пособии представлены современные теоретические и практические аспекты гемолитических анемий у детей. Освещены вопросы этиологии, даны современные представления о классификации и патогенетических механизмах основных синдромов гемолитических анемий. Обсуждены основные методы диагностики и дифференциальной диагностики. Подробно изложены вопросы терапии гемолитических анемий, профилактики и лечения осложнений.

Предназначено для слушателей курсов системы последипломного медицинского образования, студентов медицинских вузов, педиатров и гематологов лечебно - профилактических учреждений.

УДК 616.155.18-092+616.155.194-053.2(075.9)

ББК 54.11_я73

ISBN 978-985-499-622-6

© Климкович Н.Н., [и др], 2012

© Оформление БелМАПО, 2012

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АИГА	аутоиммунная гемолитическая анемия
АТ	антитела
АХБ	анемия хронических болезней
Г-6-ФДГ	глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГА	гемолитическая анемия
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЖКБ	желчнокаменная болезнь
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
НС	наследственный сфероцитоз
ОПН	острая почечная недостаточность
ПНГУ	пароксизмальная ночная гемоглобинурия
СЖ	сывороточное железо
СКА	серповидноклеточная анемия
СФ	сывороточный ферритин
ТГСК	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ЩФ	щелочная фосфатаза
CsA	циклоспорин А
Er	эритроциты
Hb	гемоглобин
HbF	гемоглобин F
IFN	интерферон
IL	интерлейкин
MCH	среднее содержание гемоглобина в эритроците
Rt	ретикулоциты
TNF	фактор некроза опухоли

ВВЕДЕНИЕ

Гемолитические анемии (ГА) представляют собой актуальную проблему детской гематологии и являются одной из сложных нозологических форм в педиатрической практике, что обусловлено их повсеместной распространенностью, полиморфизмом клинических проявлений, сложностью диагностики и лечения, а также широким спектром возможных осложнений. Гемолитические анемии в структуре заболеваний крови у детей составляют до 5,5 %, а среди всех анемий - до 15 %. Быстрое развитие клинической гематологии, иммунологии, генетики, молекулярной биологии и внедрение этих результатов в клиническую практику позволило по-новому оценить патофизиологические механизмы развития гемолитических анемий. В результате этого появились новые взгляды на методы диагностики, программную патогенетическую терапию, профилактику осложнений при этой патологии. Несомненным достижением гематологии последних лет стало успешное лечение ГА и их осложнений, что является следствием раскрытия механизмов патогенеза. Для практической реализации авторами пособия предлагаются четко сформулированные диагностические критерии, алгоритм диагностики и схемы терапии.

Вопросы такого патологического состояния, как гемолиз, и связанных с ним заболеваний и синдромов изучается слушателями системы медицинского последиplomного образования по дисциплинам «гематология» и «педиатрия» в рамках циклов повышения квалификации и переподготовки, а так же студентами медицинских вузов по многим дисциплинам: «патофизиология», «педиатрия», «гематология». В процессе изложения материала мы старались соединить многолетний собственный клинический и педагогический опыт и систематизацию литературного материала в области детской гематологии. Надеемся, что новые современные сведения, представленные в пособии, будут полезны врачам - педиатрам различных специальностей, а так же студентам медицинских вузов.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОЛИЗА

Гемолиз - процесс разрушения оболочки эритроцитов (Er) и выход гемоглобина (Hb) в окружающую среду. В норме гемолиз завершает жизненный цикл Er и происходит в организме человека непрерывно (физиологический гемолиз). Внутриклеточный физиологический гемолиз обеспечивается макрофагами селезенки, костного мозга, а также купферовскими клетками печени. Таким способом разрушается 6-7 г Hb в сутки и освобождается до 30 мг железа. Из одного грамма гемоглобина образуется 33 мг билирубина - желчного пигмента, производного гема, который выводится с мочой и калом. При внутрисосудистом физиологическом гемолизе разрушается 10-20 % Er. Освободившийся Hb связывается с белком плазмы гаптоглобином. У человека в плазме содержится 1 г/л плазмы гаптоглобина и 3-10 мг гемоглобина.

По своей природе гемолиз может быть осмотическим, термическим, химическим, биологическим, температурным, механическим. Механический гемолиз возникает вследствие механического разрушения мембран Er, например, при разрушении Er протезами сосудов или встряхивании флакона с кровью. Осмотический гемолиз происходит при гораздо большем осмотическом давлении внутри Er, чем осмотическом давлении плазмы крови. Осмотическое давление обуславливает переход растворителя через полупроницаемую мембрану от более разбавленного раствора к более концентрированному. В этом случае вода по законам осмоса поступает в Er, объем его возрастает, и в конечном итоге происходит разрыв мембраны. Причиной осмотического гемолиза может быть либо уменьшение осмотического давления среды, в которой находятся Er (гипотонические растворы), либо увеличение осмотического давления в самих Er. Последнее, как правило, связано с увеличением концентрации ионов натрия внутри Er в результате повышения проницаемости их мембраны или вследствие нарушения работы Na-K-насосов. Химический гемолиз представляет собой разрушение белково-липидной оболочки Er химическими агентами и может быть окислительным и детергентным. Окислительный гемолиз развивается вследствие свободнорадикального окисления липидов и белков плазматической мем-

браны E_g. Результатом этого является увеличение проницаемости эритроцитарной мембраны, что в дальнейшем ведет к реализации осмотического механизма гемолиза. Детергентный гемолиз связан с растворением липидных компонентов мембраны E_g веществами-детергентами. Этот вид гемолиза вызывают желчные кислоты (холемический синдром), жирорастворимые химические агенты, некоторые токсины бактерий (лецитиназы). Термический гемолиз возникает в результате разрушения оболочки E_g кристалликами льда и наблюдается при замораживании и размораживании крови. Биологический гемолиз развивается под влиянием иммунных гемолизинов и агглютининов, укусах ядовитых змей, переливании несовместимой крови или обусловлен перфорацией мембраны E_g активным компонентом (комплементзависимый гемолиз).

По месту разрушения E_g гемолиз подразделяют на внутриорганный (внутриклеточный), внутрисосудистый и смешанный.

Внутриклеточный гемолиз обусловлен разрушением E_g в тканевых макрофагах и характеризуется гепато-, спленомегалией, неконъюгированной гипербилирубинемией и повышением количества уробилина в кале и моче (рис.1).

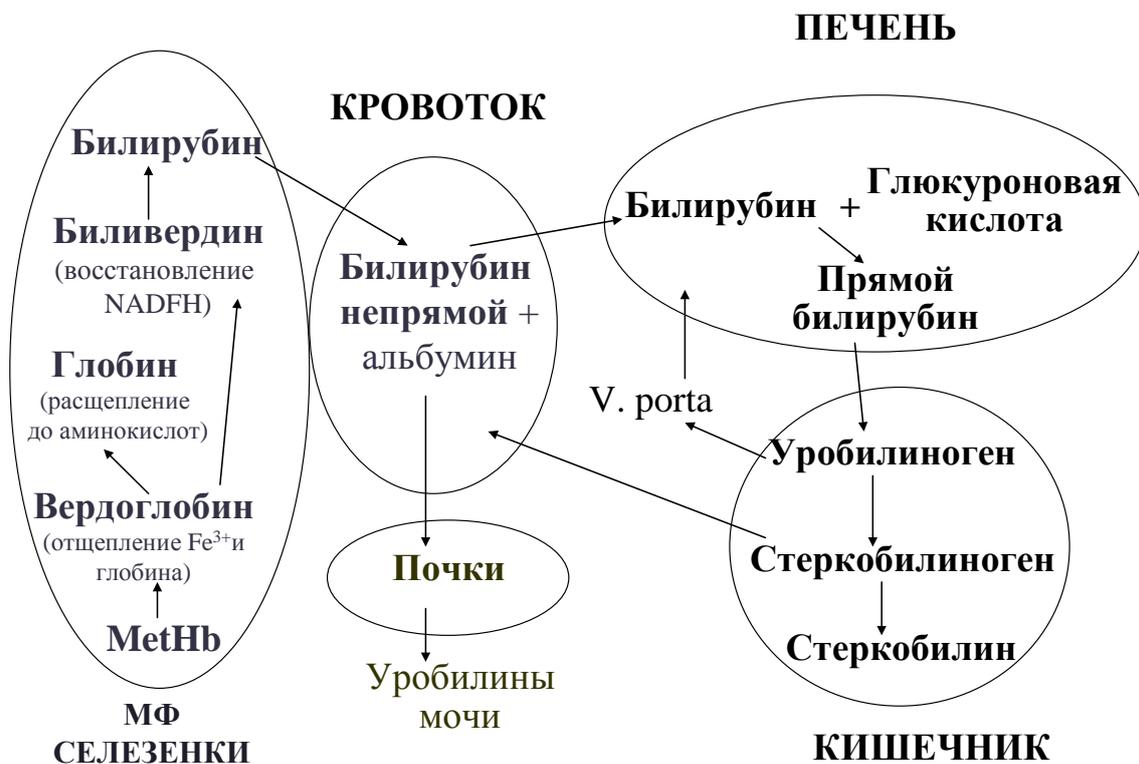


Рисунок 1 - Механизм внутриклеточного гемолиза

Внутрисосудистый гемолиз связан с разрушением *E_r* в сосудистом русле и проявляется гемоглобинемией, гемоглинурией, гемосидеринурией, снижением уровня гаптоглобина в плазме крови вплоть до его отсутствия, повышением уровня метгемальбумина и метгемоглобина в плазме крови, развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), рис.2.

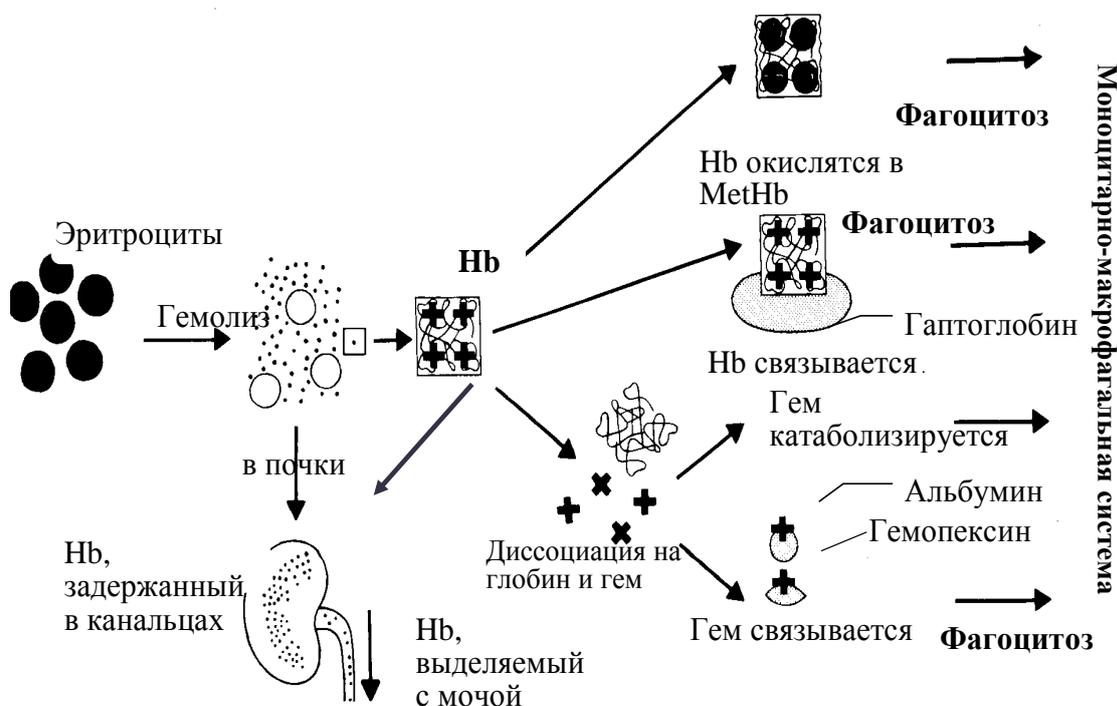


Рисунок 2 - Механизм внутрисосудистого гемолиза

Смешанный гемолиз представляет собой сочетание признаков внутриклеточного и внутрисосудистого гемолиза.

Общий механизм лизиса *E_r* заключается в дезорганизации фосфолипидно-белковой структуры их мембраны. Масштаб повреждений мембраны *E_r* может колебаться в широком диапазоне - от микроразрывов до декомпозиции макромолекул и образования пор. В двух последних случаях развивается каскад реакций: повышение проницаемости мембран *E_r* для ионов и органических веществ → утрата *E_r* микро- и макромолекулярных веществ (K^+ , фосфатов, ферментов и др.) → избыточное поступление в эритроциты Na^+ , Ca^{2+} , органических соединений и воды → высвобождение в цитозоль ионов, микро- и макромолекулярных соединений, ранее находившихся в митохондриях, эндоплазматической сети и других органоидах → увеличение осмоляльности внутриклеточной

жидкости (за счёт ионов, метаболитов, липидов, углеводов, белков и их соединений) → приток избытка жидкости в клетки по градиенту осмотического и онкотического давления → гипергидратация E_r, их набухание, утрата дискоидной формы, округление → разрушение E_r. Наиболее гидратированные клетки гемолизуются в просвете сосудов (внутрисосудистый гемолиз). Менее гидратированные, но с пониженной способностью к деформации клетки разрушаются в капиллярах тканей, синусах селезёнки, печени, поглощаются и лизируются макрофагами (внутриклеточный гемолиз). При этом высвобождающийся из эритроцитов Hb трансформируется в билирубин, который циркулирует в крови, проникает в ткани, а также выводится с экскрементами и мочой. Это манифестирует развитие гемолитической желтухи со свойственными ей расстройствами функций физиологических систем организма.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ

Билирубин представляет собой конечный продукт распада гема. Около 80- 85 % билирубина образуется из гемоглобина (рис. 3), остальные 15-20 % - из других гемсодержащих белков, например цитохрома P450. Гемоглобин расщепляется на глобин, железосодержащий гемосидерин и не содержащий железа гематоидин. Глобин распадается на аминокислоты и снова идет на построение белков организма. Железо подвергается окислению и в виде ферритина реутилизируется организмом. Гематоидин (порфириновое кольцо) превращается через стадию биливердина в билирубин. Преобразование гема в билирубин происходит с участием микросомального фермента гемоксигеназы, для работы которого требуются кислород и НАДФН. Порфириновое кольцо расщепляется селективно в области метановой группы. Образующийся в результате этого линейный тетрапиррол по структуре является IX-альфа-биливердином. Далее он преобразуется цитозольным ферментом биливердинредуктазой в IX-альфа-билирубин, который является жирорастворимым веществом. Растворимость в липидах определяется особой структурой IX-альфа-билирубина, а именно наличием шести стабильных внутримолекулярных водородных связей. Эти связи

можно разрушить спиртом в диазореакции, в которой неконъюгированный (непрямой) билирубин превращается в конъюгированный (прямой). *In vivo* стабильные водородные связи билирубина разрушаются этерификацией с помощью глюкуроновой кислоты.

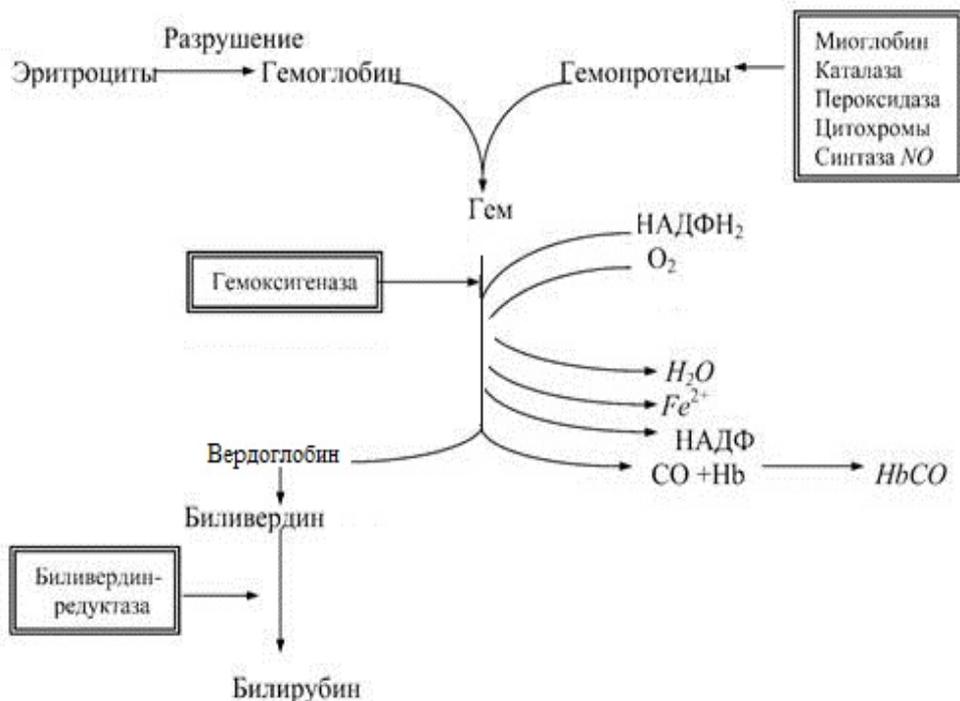


Рисунок 3 – Образование билирубина из гемоглобина и гемопротейдов

Неконъюгированный билирубин не растворим в воде и прочно связан с альбумином в плазме крови. Только очень небольшая часть билирубина способна подвергаться диализу, однако под влиянием веществ, конкурирующих с билирубином за связывание с альбумином (например, жирных кислот или органических анионов), она может увеличиваться. Это имеет важное значение у новорождённых, у которых ряд лекарств (например, сульфаниламиды и салицилаты) может облегчать диффузию билирубина в головной мозг и таким образом способствовать развитию ядерной желтухи.

В синусоидах печени билирубин отделяется от альбумина и диффундирует через слой воды на поверхности гепатоцита (высказанные ранее предположения о наличии рецепторов альбумина не подтвердились). Перенос билирубина через плазматическую мембрану внутрь гепатоцита осуществляется с помощью транспортных белков. Захват билирубина происходит благодаря реакции глюкуронидизации, а также вследствие наличия в цитозоле связывающих бел-

ков, таких как лигандины (глутатион-8-трансфераза). Наиболее важное значение имеет конъюгация с глюкуроновой кислотой, однако небольшое количество билирубина конъюгируется с сульфатами, ксилозой и глюкозой. В реакции конъюгации непрямой билирубин превращается в полярное (водорастворимое) вещество и может выделяться в желчь. Эта реакция протекает с помощью микросомального фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ), превращающего неконъюгированный билирубин в конъюгированный моно- и диглюкуронид билирубина. УДФГТ является одной из нескольких изоформ фермента, обеспечивающих конъюгацию эндогенных метаболитов, гормонов и нейротрансмиттеров.

У человека в желчи билирубин представлен в основном диглюкуронидом. Превращение билирубина в моноглюкуронид, а также в диглюкуронид происходит в одной и той же микросомальной системе глюкуронилтрансферазы. При перегрузке билирубином, например при гемолизе, образуется преимущественно моноглюкуронид, а при уменьшении поступления билирубина или при индукции фермента возрастает содержание диглюкуронида. Диглюкуронид билирубина, находящийся в желчи, водорастворим, поэтому в тонкой кишке не всасывается. В составе желчи по желчному протоку конъюгированный билирубин поступает в тонкий кишечник, где под действием ферментов микроорганизмов превращается в мезобилиноген. Небольшая часть мезобилиногена всасывается в кровь и по системе воротной вены возвращается в печень, где расщепляется полностью (до дипирролов), а большая часть остаётся в кишечнике. В кишечнике мезобилиноген подвергается гидролизу β -глюкуронидазами бактерий с образованием уробилиногенов. Уробилиноген, имея неполярную молекулу, хорошо всасывается в тонкой кишке и в минимальном количестве - в толстой. Небольшое количество уробилиногена в норме всасывается и вновь экскретируется печенью и почками (энтерогепатическая циркуляция). Этот уробилиноген, реабсорбируясь, частично возвращается в печень, а частично выделяется с мочой в виде уробилина. Другая часть прямого билирубина, попавшего в кишечник, подвергается дальнейшему воздействию кишечной микрофлоры, пре-

вращаясь в стеркобилиноген. В нижних отделах толстой кишки некоторая часть стеркобилиногена через систему геморроидальных вен всасывается в общий кровоток, а затем выводится с мочой в виде уробилиногена. Уробилиноген мочи на воздухе окисляется и превращается в уробилин. Другая часть стеркобилиногена выводится с калом, окисляясь на воздухе до стеркобилина.

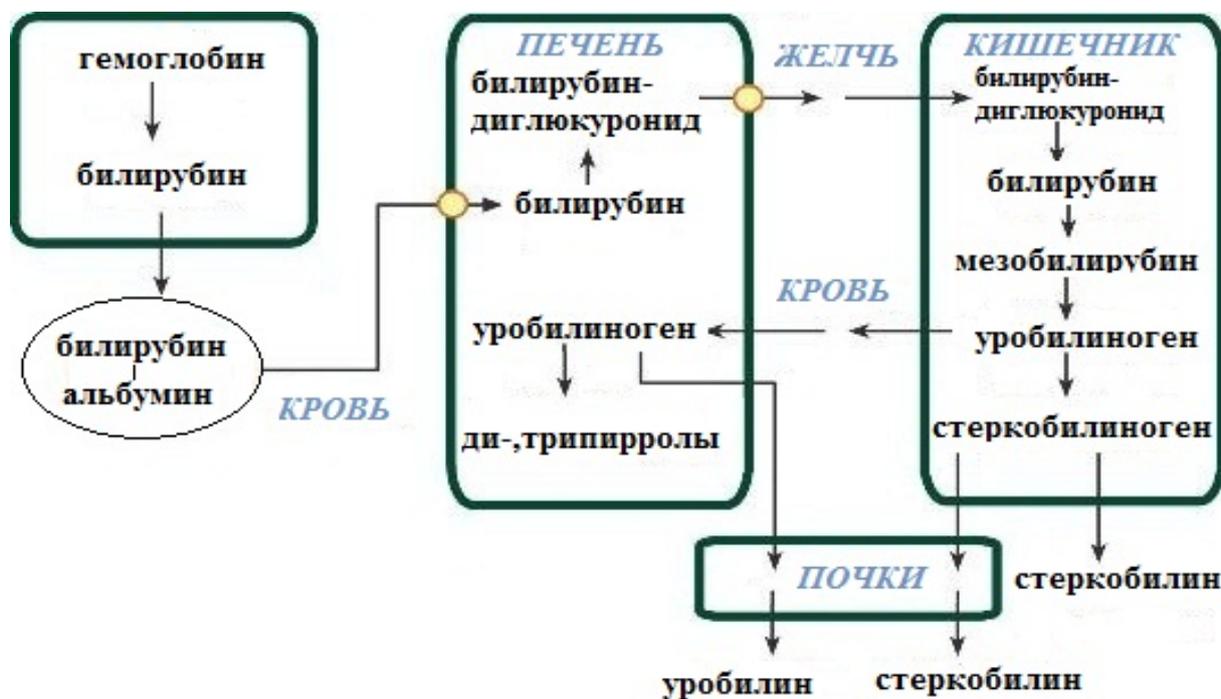


Рисунок 4 - Этапы метаболизма билирубина в организме

На концентрацию билирубина в крови могут оказывать влияние многие факторы: прием пищи (концентрация билирубина после 48-часового голодания может повыситься в 2 раза, после еды – снижается на 20–25%), физиологические суточные колебания (могут достигать 15–30%), физическая нагрузка (может приводить к повышению концентрации билирубина на 30%), прием оральных контрацептивов (снижает концентрацию билирубина на 15%), расовые различия (концентрация билирубина в крови на 33% ниже у лиц мужского пола афро-американской расы и на 15% ниже у лиц женского пола афро-американской расы), беременность (концентрация билирубина снижается ко второму триместру на 33%). Нарушение обмена желчных пигментов сопровож-

дается гипербилирубинемией и желтухой (табл. 1). Выделяют несколько патогенетических механизмов этих нарушений:

- повышение нагрузки билирубином на гепатоциты (гемолиз);
- нарушение захвата и переноса билирубина в гепатоцит (повреждение паренхимы печени любой этиологии);
- нарушение экскреции билирубина в желчь через канальцевую мембрану или в результате обтурации желчных ходов или желчного протока;
- нарушение процесса конъюгации (врождённые (наследственные) и приобретённые дефекты обмена желчных пигментов).

Таблица 1 – Патогенетическая классификация гипербилирубинемий

Причины	Клинические состояния
Гипербилирубинемия за счёт непрямого билирубина	
Избыточное образование билирубина	Гемолиз (внутри- и внесосудистый) Неэффективный эритропоэз
Сниженный захват билирубина в печени	Длительное голодание Сепсис
Нарушение конъюгации билирубина	Наследственная недостаточность глюкуронилтрансферазы: синдром Жильбера, синдром Криглера-Найяра I и II типа Физиологическая желтуха новорожденных Приобретенная недостаточность глюкуронилтрансферазы Поражение паренхимы печени (гепатиты, цирроз)
Гипербилирубинемия за счёт прямого билирубина	
Нарушение экскреции билирубина в желчь	Наследственные нарушения: синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора, доброкачественный рецидивирующий внутрипечёночный холестаза Приобретенные нарушения: поражение паренхимы печени (инфекционные или токсические гепатиты, цирроз печени), приём лекарственных препаратов (пероральные контрацептивы, андрогены), сепсис, послеоперационный период, парентеральное питание, билиарный цирроз печени
Обструкция внепечёночных желчных протоков	Обтурация: холедохолитиаз, пороки развития желчных путей (стриктуры, атрезии, кисты желчных протоков), гельминтозы, злокачественные новообразования (холангиокарцинома, рак фатерова соска), гемобилия (травма, опухоли), первичный склерозирующий холангит Сдавливание: злокачественные новообразования (рак поджелудочной железы, лимфомы, метастазы в лимфатические узлы ворот печени), доброкачественные объёмные образования панкреатодуоденальной области (кисты, аденомы), панкреатит

Нарушение обмена билирубина клинически сопровождается синдромом желтухи (желтая окраска кожи, слизистых оболочек и склер, изменение окраски секретов и экскретов). Распределение билирубина в тканях при желтухе зависит от многих факторов. Циркулирующий билирубин, связанный с белком, с трудом проникает в тканевые жидкости с низким содержанием белка. Если количество белка в них увеличивается, желтуха становится более выраженной. Поэтому экссудаты обычно более окрашены, чем трансудаты. У новорождённых может наблюдаться желтушное прокрашивание базальных ганглиев головного мозга (ядерная желтуха), обусловленное высоким уровнем неконъюгированного билирубина в крови, имеющего сродство к нервной ткани. При выраженной желтухе внутриглазная жидкость может окрашиваться в жёлтый цвет, чем объясняется чрезвычайно редкий симптом - ксантопсия (больные видят окружающие предметы в жёлтом цвете). При выраженной желтухе желчный пигмент появляется в моче, поте, семенной жидкости, молоке. Билирубин является нормальным компонентом синовиальной жидкости. Билирубин легко связывается с эластической тканью. Она в большом количестве содержится в коже, склерах, стенке кровеносных сосудов, поэтому эти образования легко становятся желтушными. Этим же объясняется несоответствие выраженности желтухи и уровня билирубина в сыворотке в периоде выздоровления при гепатите и холестазае.

Различают несколько видов гипербилирубинемии и связанных с этим синдромов желтух: гемолитическую, паренхиматозную и обтурационную. Паренхиматозная (печеночная) желтуха обусловлена низкой способностью клеток печени метаболизировать синтезируемый в нормальных количествах билирубин, в основе лежит повреждение гепатоцитов. При этом нарушается целостность клеточных мембран, повышается проницаемость капилляров, в крови повышается уровень билирубина и активность сывороточных трансаминаз. В крови повышается содержание как свободного, так и связанного билирубина за счёт его обратной диффузии из желчных капилляров в кровеносные при дистрофии и некробиозе печеночных клеток. При длительном течении заболевания возможно снижение уровня альбумина в сыворотке. Паренхиматозная желтуха

развивается при острых и хронических диффузных заболеваниях печени инфекционного генеза, первичном метастатическом раке печени, первичном билиарном циррозе печени, токсическом повреждении печени (четырёххлористым водородом, хлороформом, трихлорэтиленом, фторотаном, алкоголем, лекарственными препаратами (парацетамол, изониазид, рифампицин, хлорпромазин), окислителями на основе азотной кислоты, гидразином и его производными, хлорэтаном, этиленгликолем, токсином мухоморов альфа-аманитином). К отдельному виду паренхиматозных гипербилирубинемий относятся функциональные гипербилирубинемические синдромы, обусловленные энзиматическими дефектами (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона, Криглера-Найяра, Ротора, другие нарушения обмена веществ - болезнь Вильсона, галактоземия, дефицит альфа-1-антитрипсина, тирозинемия).

Обтурационная (механическая, подпеченочная) желтуха возникает при нарушении оттока желчи в двенадцатиперстную кишку и поступления конъюгированного билирубина в кишечник вследствие закупорки или спазма общего желчного протока. В общем желчном протоке повышается давление желчи, что приводит к проникновению желчи в капилляры. В циркулирующей крови повышается количество конъюгированного билирубина, что сопровождается билирубинурией. В сыворотке крови увеличивается активность печёночной фракции щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, уровень общего холестерина и конъюгированных желчных кислот. Кал становится ахоличным, так как желчь из-за механической преграды не попадает в кишечник. Проба на стеркобилин отрицательная. Причины обтурационной гипербилирубинемии могут быть внутрипеченочные (первичный и вторичный билиарный цирроз печени, склерозирующий холангит, новообразования печени) и внепеченочные (желчнокаменная болезнь, новообразования поджелудочной железы, гельминтозы).

Гемолитическая (надпеченочная) желтуха обусловлена ускоренным образованием билирубина в результате усиленного распада (гемолиза) эритроцитов. В крови резко возрастает уровень неконъюгированного билирубина, который в

печени превращается в конъюгированный билирубин и поступает в составе желчи в кишечник. Кал и моча окрашиваются в темный цвет из-за повышенного содержания стеркобилина (в кишечнике) и уробилина (в моче). Активность сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы сохраняется в пределах нормы, резко снижается количество гаптоглобина при внутрисосудистом гемолизе. Гемолитическая желтуха возникает при всех видах гемолитических анемий, в том числе при гемолитической болезни новорожденных, токсикозах и ожогах, витамин В₁₂-дефицитной анемии, переливании несовместимых групп крови, отравлении сульфаниламидами, фенилгидразином, обширных гематомах. Гемолитические желтухи, как правило, обусловлены неинфекционными причинами, но иногда гемолитический компонент в смешанной желтухе может развиваться при лептоспирозе, сепсисе, в качестве осложнений при краснухе и кори.

Для дифференциальной диагностики гипербилирубинемий необходимо оценивать комплекс клинических проявлений и лабораторных показателей, среди которых ведущее значение имеет исследование пигментного обмена (табл. 2).

Таблица 2 – Дифференциальная диагностика гипербилирубинемии по показателям исследования пигментного обмена

показатели			норма	гипербилирубинемия		
				гемолитическая	паренхиматозная	обтурационная
кровь	билирубин	конъюгированный	±	+	↑↑↑	↑↑↑
		неконъюгированный	+	↑↑↑	↑	↑
моча	уробилин		+	↑↑	+	-
	стеркобилин		-	-	↑↑↑	±
	билирубин		-	-	+	+
кал	стеркобилин		+	↑↑	+	-
	билирубин		-	↑	±	-

ПОНЯТИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ

Гемолитическими анемиями (ГА) называются анемии, обусловленные преждевременным повышенным распадом эритроцитов (Er). Основные клинические проявления ГА складываются из анемического синдрома и желтухи - окрашивания кожных покровов и склер в желтый цвет в результате отложения в них желчных пигментов. Желтуха при ГА является результатом гемолиза и связана с повышением уровня неконъюгированного (непрямого) билирубина вследствие разрушения Er и метаболизма протопорфиринов до билирубина.

По Международной классификации болезней -10 (МКБ 10) гемолитические анемии кодируют как D55 - D59.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ

1. Наследственные и врожденные ГА:

1.1. связанные с дефектом мембран эритроцитов (нарушение белковых компонентов: микросфероцитоз, эллиптоцитоз, стоматоцитоз, пиропойкилоцитоз; нарушение липидного бислоя: акантоцитоз, дефицит активности ацетилхолинэстеразы)

1.2. связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов - ферментопатии (нарушение активности ферментов пентозофосфатного цикла, гликолиза, обмена глутатиона, нуклеотидов и др.)

1.3. связанные с дефектами структуры или синтеза гемоглобина - гемоглобинопатии («качественные» гемоглобинопатии - серповидноклеточные анемии, нестабильные гемоглобины, M-гемоглобинемии и др. и «количественные» гемоглобинопатии - талассемии)

2. Приобретенные ГА:

2.1. Неиммунные:

2.1.1. связанные с механическим повреждением эритроцитов (маршевая гемоглобинурия, разрушение эритроцитов протезами клапанов сердца и сосудов, синдром полиагглютинабельности эритроцитов)

2.1.2. связанные с нарушением структуры мембраны эритроцитов в результате соматических мутаций (пароксизмальная ночная гемоглобинурия)

2.1.3. связанные с токсическим повреждением эритроцитов (вследствие воздействия гемолитических ядов (укусы змей, насекомых), воздействия химических агентов (соли тяжелых металлов, медикаменты), при ДВС-синдроме, нарушениях обменных процессов при болезнях печени, гиперспленизме, дефиците витамина E, инфекционно-воспалительных процессах и т.п.)

2.1.4. связанные с разрушением эритроцитов внутриклеточными паразитами

2.2. Иммунные ГА

2.2.1. Трансиммунные

2.2.2. Изоиммунные (гемолитическая болезнь новорожденных, посттрансфузионные, посттранспланционные)

2.2.3. Гетероиммунные

2.2.4. Аутоиммунные ГА (с неполными тепловыми агглютинидами, с полными холодowymi агглютинидами, с двухфазными гемолизинами, с тепловыми и кислотными гемолизинами)

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФЕКТОМ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ

Наследственный сфероцитоз (НС) - мембранопатия, семейная гемолитическая анемия Минковского-Шоффара, микросфероцитаная анемия. Это ГА, возникающая вследствие разрушения E_g в результате дефекта их мембраны. Заболевание наследуется по аутосомно - доминантному типу (в 75 – 85 %), аутосомно - рецессивному типу (в 25 %), однако встречаются и спонтанные случаи, объясняемые спорадическими мутациями. Среди славян НС встречается в 2,2 случаев на 10000 населения.

Этиопатогенез. В основе заболевания лежит генетически обусловленная аномалия структуры мембраны Eг, в частности, дефицит структурных белков мембраны анкирина, а также альфа- и бета – спектрина (рис.5).

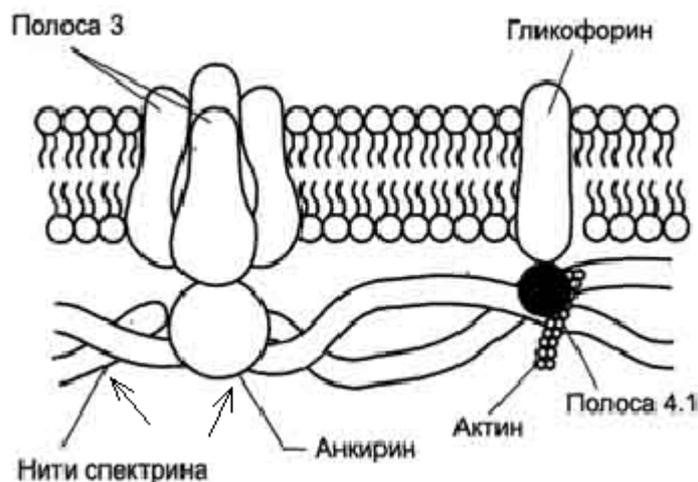


Рисунок 5 - Структура эритроцитарной мембраны (стрелками показаны возможная локализация дефектов при НС)

Такой дефект приводит к нарушению проницаемости эритроцитарной мембраны и проникновению в клетку ионов натрия, воды и потере аденозинтрифосфата (АТФ). Такие Eг в силу пониженной осмотической и механической резистентности подвергаются усиленному разрушению в капиллярах селезенки (внутриклеточный гемолиз), результатом чего является анемия, гемолитическая желтуха и гиперплазия селезенки. Заболевание может проявляться в любом возрасте, с одинаковой частотой у мальчиков и девочек, начиная с периода новорожденности (чем раньше болезнь проявляется, тем тяжелее она протекает).

Клиническая картина. Для НС характерны общие для ГА признаки: желтуха (без обесцвечивания кала), анемия, гепато-, спленомегалия, при кризе - слабость, утомляемость, чувство тяжести в левом подреберье. Пациенты также могут иметь характерный внешний вид, связанный с наличием признаков дизэмбриогенеза: башенный череп, широкая спинка носа, высокое небо, узкие зубные дуги и др). Тяжесть течения зависит от степени нарушения общего состояния, темпов снижения гемоглобина, степени гипербилирубинемии. При выраженной анемии возможна задержка физического развития,

гипогенитализм. Клинические проявления чрезвычайно разнообразны, в связи с чем выделяют различные формы течения НС: типичная, бессимптомная, легкая и тяжелая.

Бессимптомная форма выявляется случайно. Клинические признаки гемолиза отсутствуют. Верификация диагноза основывается на родословной и лабораторных критериях (изменение морфологии, размеров и снижение осмотической резистентности эритроцитов).

Типичный НС проявляется триадой клинических симптомов гемолиза: анемический синдром, ахолурическая желтуха, спленомегалия и протекает в виде трех форм.

Легкая форма НС предполагает наличие гемолиза только во время инфекции (особенно парвовирусной), интенсивной физической нагрузке и т.п. Вне криза признаки гемолиза отсутствуют.

Среднетяжелая форма НС проявляется типичными клиническими синдромами с периодическим усугублением в виде гемолитических кризов, которые возникают, как правило, на фоне инфекционно-воспалительных процессов.

Тяжелая форма НС характеризуется частыми кризами (гемолитическими и апластическими), костными деформациями, спленомегалией, отставанием ребенка в физическом и психомоторном развитии. Больные трансфузионно-зависимые, что нередко затрудняет верификацию диагноза и коррекцию гемолиза. Особенно это касается новорожденных, поскольку отсутствуют классические признаки гемолиза: спленомегалии еще нет, ретикулоцитоз незначителен, тест осмотической резистентности эритроцитов не изменен в результате большой устойчивости фетальных эритроцитов к гипотоническому стрессу.

Таблица 3 - Классификация степени тяжести НС

Параметр	Степень тяжести			
	Бессимптомная	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Концентрация Hb, г/л	норма	110-150	80-120	менее 80
Количество Rt, ‰	норма	норма	6 - 10	более 10
Содержание непрямого билирубина, мкмоль/л	менее 17	17-34	34-50	более 50

Диагностика. Верификация диагноза основывается на клинической картине, включающей классическую триаду (гемолитическая анемия, желтуха, спленомегалия), и результатах лабораторного исследования крови. В периферической крови отмечается снижение концентрации Hb, микросфероцитоз (более 10 % эритроцитов), анизоцитоз в сторону микроцитов, увеличение МСН (среднего содержания Hb в Eг), ретикулоцитоз, снижение осмотической резистентности (стойкости) эритроцитов с усилением гемолиза после суточной инкубации эритроцитов при температуре 37 °С. В биохимическом анализе крови увеличение уровня общего билирубина за счет непрямой его фракции (неконъюгированного). Электрофорез белков мембраны Eг в полиакриламидном геле в растворе додецил сульфата в сочетании с количественным определением белков позволяют окончательно и достоверно поставить диагноз HС.

Дифференциальный диагноз HС следует проводить с заболеваниями, сопровождающимися сфероцитозом в ПК: аутоиммунными ГА, АВО- и Rh- несовместимостью у новорожденных, другими наследственными ГА (ферментопатиями, гемоглобинопатиями).

Прогноз при правильном и своевременном лечении благоприятный.

Другие наследственные мембранопатии (овалоцитоз, стоматоцитоз, акантоцитоз), различаясь морфологически, имеют сходные с микросфероцитозом клинические проявления, диагностический и лечебный подходы.

Наследственный эллиптоцитоз (овалоцитоз) наследуется аутосомно - рецессивно, у гетерозиготных форм отсутствуют клинические проявления. В основе лежит генетическая аномалия эритроцитов, связанная с нарушением белковых компонентов эритроцитарных мембран: дефект образования димеров спектрина, нарушение связи спектрина с другими мембранными протеинами, структурный дефект белка полосы 4.1 или гликофорина С. Указанные изменения приводят к нарушению структуры мембраны, вызывая её повышенную проницаемость и внутриклеточный гемолиз (преимущественно в макрофагах селезенки), снижение продолжительности жизни Eг. Эллиптоцитоз характери-

зается нормохромной нормоцитарной гиперрегенераторной анемией с наличием овалоцитов более 10 % клеток (как правило, количество овалоцитов в периферической крови от 10 до 45 % при гетерозиготном носительстве и до 95% при полном носительстве аномальных генов), клинические и лабораторные признаки соответствуют классическим мембранопатиям.

Наследственный стоматоцитоз имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, обусловлен дефицитом протеина-1 в мембране Eг, что лежит в основе значительного нарушения проницаемости мембраны Eг для ионов Na^+ и, в меньшей степени, K^+ . Это приводит к увеличению внутриэритроцитарной концентрации обоих катионов, нарушению осмотической резистентности Eг, избыточному поступлению в них воды, набуханию и уменьшению их способности деформироваться. Морфологической особенностью этой наследственной ГА являются стоматоциты (Eг с наличием в центре клетки неокрашенного участка в виде вытянутой светлой полосы или округлой формы), клинические и лабораторные характеристики типичны для мембранопатий, частым признаком служит повышение содержания неконъюгированного билирубина в сыворотке крови.

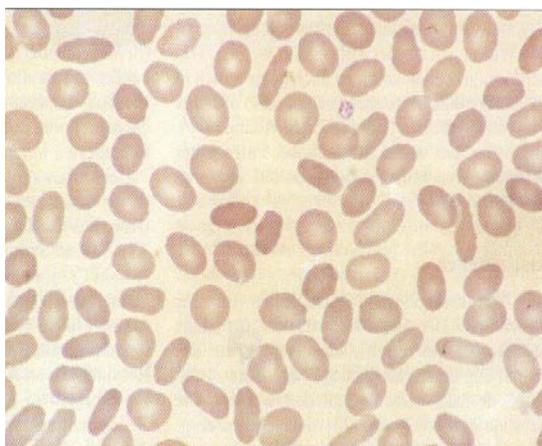


Рисунок 6 - Овалоциты в мазке периферической крови

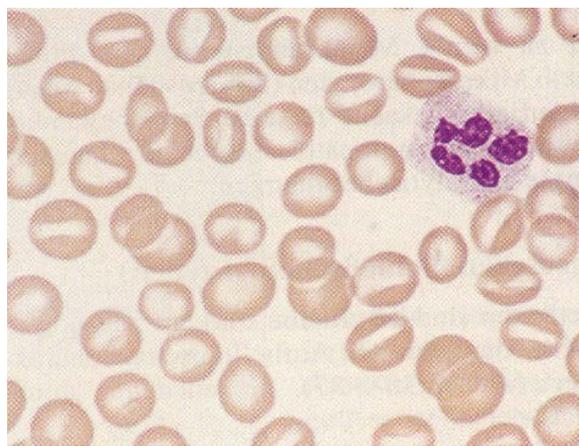


Рисунок 7 - Стоматоциты в мазке периферической крови

Наследственный акантоцитоз имеет аутосомно - рецессивный тип наследования, к типичным клиническим и лабораторным проявлениям мембранопатий присоединяются симптомы нарушения обмена липидов (снижение содержания холестерина, триглицеридов, фосфолипидов в сыворотке пигментный ретинит, нистагм, тремор рук, атаксическая походка). Специфическая морфология Eг

(зубчатый контур, похожий на листья аканта) обусловлена нарушением липидного состава эритроцитарных мембран (снижение содержания лецитина, фосфатидилхолина и повышение количества сфингомиелина). Осмотическая стойкость Er, в отличие от других мембранопатий, снижена незначительно или может быть нормальная.

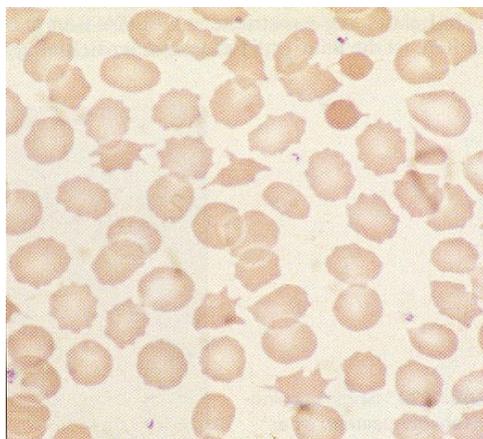


Рисунок 8 - Акантоциты в мазке периферической крови

Наследственный акантоцитоз может существовать в виде нескольких вариантов: при наследственной абеталипипротениемии, при семейной гипобеталипипротениемии. Наследственная абеталипипротениемия (синдром Бессена-Корнцвейга) наследуется аутосомно-рецессивно и характеризуется нарушением метаболизма (как всасывания, так и транспорта) липидов, гемолитической анемией, дегенеративными изменениями сетчатки глаз и неврологической симптоматикой. Развитие ГА при наследственной абеталипипротениемии связано со снижением содержания β -липопротеинов (липопротеины низкой плотности) и фосфолипидов в плазме крови, что приводит к нарушению соотношения сфингомелинов и лецитинов в мембране Er. В результате эритроцитарная мембрана приобретает жесткость, теряет способность к деформации и изменяет свою форму. Основные клинические проявления заболевания отмечаются уже в неонатальный период и характеризуются рвотой, диареей, гипотрофией, стеатореей, нервно-мышечными нарушениями (снижение сухожильных рефлексов с последующим полным их исчезновением по мере прогрессирования заболевания), в последующем нарушением походки, координации, тремором пальцев рук, нарушением речи, прогрессирующей мышечной слабостью, признаками задержки психомоторного развития, ухудшением зрения (в связи с дегенеративными из-

менениями сетчатки обоих глаз), геморрагическим синдромом вследствие дефицита витамина К. Лабораторные признаки ГА при наследственной абеталиппротеинемии указывают на снижение содержания в крови β -липопротеидов (вплоть до полного отсутствия) и холестерина, наличие нормохромной анемии с появлением в крови большого количества акантоцитов и ретикулоцитов (Rt).

Клинико-лабораторные проявления наследственного акантоцитоза при семейной гипобеталиппротеинемии variabelны и зависят от генетической формы. При гомозиготном варианте нарушения липидного обмена схожи с таковыми при абеталиппротеинемии. При гетерозиготной форме в плазме снижено содержание триглицеридов и β -липопротеинов, а жирных кислот – нормальное, и синдрома мальабсорбции жира нет. Течение заболевания благоприятное, выраженных неврологических нарушений и клиники острого гемолиза нет. Основными диагностическими признаками болезни являются снижение содержания в крови β -липопротеинов и акантоцитоз.

Наследственная ГА, связанная с нарушением метаболизма фосфатидилхолина наследуется аутосомно-доминантно и характеризуется изменением соотношения фосфолипидов в мембране E_r: увеличением содержания фосфатидилхолина и уменьшением - фосфатидилэтаноламина. Указанный дефект приводит к увеличению проницаемости мембраны E_r для катионов Na⁺ и K⁺. Клинические и лабораторные проявления не выражены и характеризуются синдромом внутриклеточного гемолиза (желтуха, анемия, неконъюгированная гипербилирубинемия, спленомегалия), снижением осмотической стойкости эритроцитов, наличием морфологических аномалий E_r (анизоцитоз, пойкилоцитоз, единичные сфероциты, стоматоциты).

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕФЕКТОМ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ФЕРМЕНТОВ (ЭНЗИМОПАТИИ)

Это гетерогенная группа врожденных и наследственных ГА, обусловленных изменением активности эритроцитарных ферментов. Эритроциты имеют относительно простой вариант внутриклеточного метаболизма: основным ис-

точником энергии является глюкоза, которая диффундирует в эритроцит, где превращается в глюкозо-6-фосфат. Около 90 % глюкозо-6-фосфата утилизируется в ходе анаэробного гликолиза, а остальные 10 % с помощью пентозофосфатного шунта. Нарушение метаболизма Ег, связанное с патологией внутриклеточных ферментов, приводит к их гемолизу за счет снижения способности Ег противостоять воздействию окислителей. В настоящее время известно более 30 ферментов, дефицит которых приводит к разрушению Ег. В зависимости от варианта ферментативного дефекта все энзимопатии можно классифицировать по видам:

1. Наследственные ГА, обусловленные изменениями активности ферментов Ег гликолитического цикла и пентозофосфатного шунта: альдолаза, гексокиназа, глюкозофосфатизомераза, фосфофруктозокиназа, триозофосфатизомераза, фосфоглицераткиназа, энолаза, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа (Г-6-ФДГ), пируваткиназа (результатом этого дефекта является недостаток выработки АТФ или глутатиона).

2. Наследственные ГА, обусловленные изменениями активности ферментов, участвующих в метаболизме нуклеотидов: аденилаткиназа, аденозиндезаминаза, пиримидин-5'-нуклеотидаза (в результате возникает нарушение образования АТФ и функционирования K^+ -, Na^+ - и Ca^{2+} - насосов против градиента концентрации, нарушение пластичности и функционального состояния мембраны эритроцитов, катаболизма глюкозы и преждевременная гибель клеток).

3. Наследственные ГА, обусловленные изменениями активности ферментов глутатионового цикла: глутамилцистеинсинтетаза, глутатионсинтетаза, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза (вследствие этого дефекта развивается недостаток выработки глутатиона).

ГА, обусловленная дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы является самой распространённой из всех ферментопатий и самой частой ГА на Земле (400 млн. носителей гена). В мире описано около 300 вариантов различных мутантных форм дефицита Г-6-ФДГ, в СНГ - 23 варианта. Болезнь широко распространена в странах Средиземноморья (в Греции – у 35% мужского население).

ния), реже – в Латинской Америке, Африке, Азии и в Южных республиках СНГ. В РБ встречается крайне редко.

Г-6-ФДГ состоит из 515 аминокислотных субъединиц, активация неактивных мономеров в каталитически активные димеры требует присутствия НАДФ, который связывается с Г-6-ФДГ. В эритроците Г-6-ФДГ участвует в метаболизме глюкозы в гексозо-моофосфатном шунте, в процессе которого образуется НАДФ-Н, регулирующая превращение окисленного глутатиона в восстановленный под действием глутатионредуктазы (рис.9).

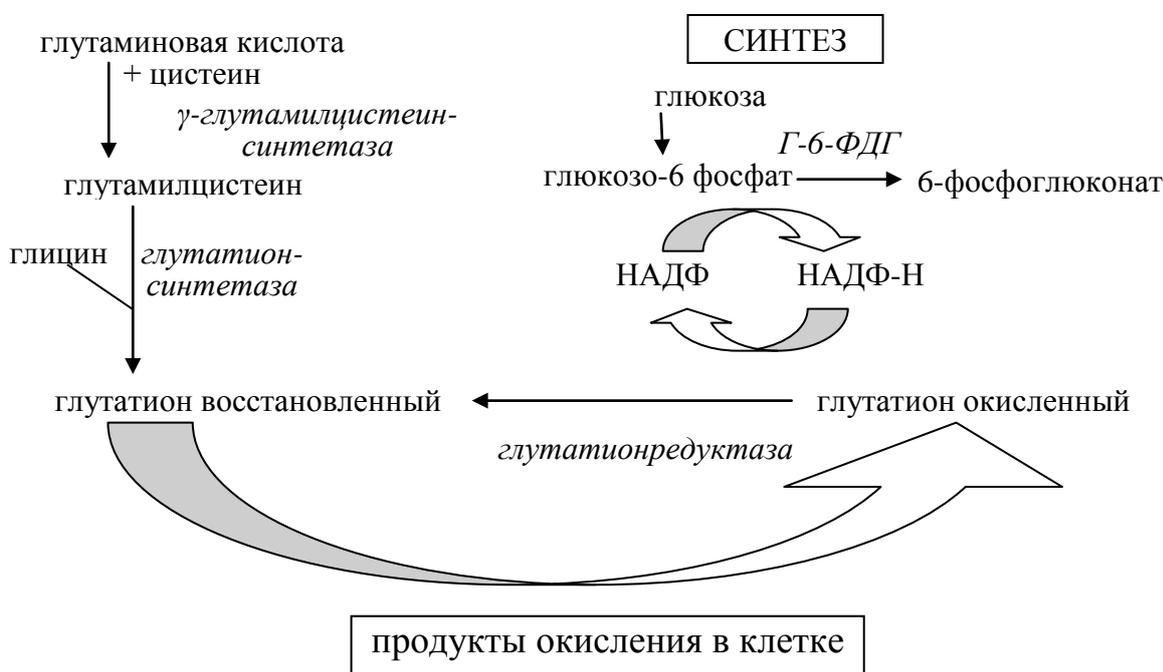


Рисунок 9 - Участие Г-6-ФДГ в метаболизме глюкозы в эритроците

Этиопатогенез. Структурный ген и ген-регулятор, кодирующий синтез Г-6-ФДГ расположен в теломерической части длинного плеча X-хромосомы (Xq28). Таким образом, активность Г-6-ФДГ у мужчин - носителей дефекта составляет ниже 10 % от нормы, у женщин с гомозиготным носительством отсутствует, у женщин с гетерозиготным носительством сохраняется около 50%. Идентифицированы более 300 аллелей, которые связаны с точечными мутациями в гене Г-6-ФДГ. Недостаточность активности Г-6-ФДГ наследуется как неполный доминантный сцепленный с полом признак. Болезнь проявляется

у гетерозиготных мужчин, (унаследовавших данную патологию от матери с ее X-хромосомой), у гомозиготных женщин (унаследовавших болезнь от обоих родителей), и у части гетерозиготных женщин (унаследовавших заболевание от одного из родителей с выраженным мутантным фенотипом).

Описаны около 400 вариантов дефицита Г-6-ФДГ, различающиеся по электрофоретическим и кинетическим параметрам. Согласно критериям стандартизации вариантов по ВОЗ дефицит Г-6-ФДГ подразделяется на классы:

- дефицит Г-6-ФДГ, вызывающий хроническую несфероцитарную ГА вне зависимости от активности фермента в Ег (*варианты Alhambra, Andalus, Iowa, Loma, Linda, Wayne*)

- выраженный дефицит активности Г-6-ФДГ (до 10 % от нормы), протекает с острым гемолизом (*варианты Gaohe, Greece, Kaiping, Mediterreanean, Taiwan-Hakka*)

- умеренное снижение активности Г-6-ФДГ в Ег (10-60 % от нормы), возможны гемолитические кризы на прием лекарственных препаратов (*варианты Chatman, Mahidol, Montalbono, Ube*)

- активность Г-6-ФДГ более 60 % от нормы (*варианты Г-6-ФДГ A⁺, Malta 1*)

- высокая активность Г-6-ФДГ (*вариант Нектоен*)

Соответственно различиям в мутациях гена Г-6-ФДГ различают несколько типов дефицита Г-6-ФДГ:

тип А - африканский тип (преимущественно у носителей африканского происхождения), характерна замена одной АК (Asn126 → Asp) в ферменте вследствие замены одного нуклеотида в гене фермента; A⁺ быстрая электрофоретическая подвижность Г-6-ФДГ и нормальная активность, A⁻ быстрая электрофоретическая подвижность Г-6-ФДГ и низкая активность.

тип В - средиземноморский тип (часто встречается в этнических группах Средиземноморья), очень гетерогенен, чаще всего дефицит активности связан с заменой аминокислот C → T в нуклеотиде 568 гена фермента.

Учитывая полиморфность дефицита Г-6-ФДГ в Ег, можно выделить и несколько клинико-гематологических вариантов ГА, обусловленной дефицитом Г-6-ФДГ:

- бессимптомное течение
- в виде острого гемолитического криза
- в виде хронической ГА
- в виде желтухи новорожденных

Снижение активности Г-6-ФДГ в Ег само по себе не провоцирует гемолиз, для его запуска нужны внешние факторы:

- употребление в пищу конских бобов или бобовых (фасоль, горох, чечевица и др.), непереносимость этих продуктов носит название фавизм;
- антигенное воздействие: вирусные (вирусный гепатит, инфекционный мононуклеоз), бактериальные (пневмонии, кишечные инфекции, сепсис), грибковые инфекции, аллергия, профилактические прививки;
- диабетический кетоацидоз;
- уремия;
- лекарственные препараты (всего около 60): противомаларийные средства (хинин, хлорохин, делагил, примахин), нестероидные противовоспалительные средства (ацетилсалициловая кислота, фенацетин), антибактериальные средства (сульфаниламиды, нитрофурановые соединения, налидиксовая кислота, нитроксолин, хлорамфеникол, метронидазол, тетрациклины, ампициллин), цитостатики (доксорубицин), противотуберкулезные препараты (ПАСК, рифампицин, тубазид, фтивазид), антиаритмические средства (хинидин, новокаинамид), противогельминтные (ниридазол, экстракт мужского папоротника), ГОМК, викасол, витамин С, апилак. Кроме того, некоторые препараты в больших дозах и длительном применении могут вызывать гемолитические кризы, а в малых могут быть использованы и при дефиците фермента (например, аспирин, хлорамфеникол, артан, противодиабетические и сульфаниламидные препараты), табл.4.

Таблица 4 - Перечень лекарственных препаратов, индуцирующих гемолитические кризы при дефиците Г-6-ФДГ

Лекарственные препараты, назначение которых противопоказано		
<i>Ацеталидин, примахин, хинин, хи-накрин</i>	<i>Доксорубицин, сульфаниламиды, тубазид, фтивазид, ПАСК</i>	
<i>Нитрофураны, метиленовый синий</i>	<i>Фенилгидразин, налидиксовая кислота</i>	
Лекарственные препараты, которые следует назначать с осторожностью		
Ацетоминофен	Фенацетин	Аспирин
Хлорохин	Колхицин	Бенадрил
Фенилбутазон	Фенитоин	Бенемид
Изониазид	Антозолин	Аскорбиновая кислота
Пронестил	Л-дофа	Менафтон
Антипирин	дараприм	Триметоприм
Р-аминобензойная кислота		Витамин К

При воздействии этих факторов, на фоне дефицита фермента или нескольких ферментов в эритроците, нарушается восстановление НАДФ. Глутатион как основной дыхательный фермент при этом не может противостоять окислительному действию обычных доз лекарственных препаратов. Катализируется окислительная денатурация гемоглобина, с преципитацией в виде телец Гейнца. Макрофаги в селезенке, при прохождении таких эритроцитов «фрагментируют» E_g, «откусывая» часть мембраны E_g вместе с тельцами Гейнца. Эти дефектные E_g погибают, причем, разрушение их происходит преимущественно в сосудистом русле (внутрисосудистый гемолиз). В результате этого в плазму поступает большое количество свободного Hb. «Почечный порог» для него (приблизительно 100 мг %) преодолевается и развивается гемоглобинурия (черный или бурый цвет мочи). Содержание Hb в крови при этом резко снижается. В дальнейшем при прогрессировании синдрома гемолиза может развиваться ДВС-синдром и острая почечная недостаточность (ОПН).

Клиническая картина зависит от клинико-гематологического варианта. *Бессимптомная форма дефицита Г-6-ФДГ* может быть диагностирована только при определении активности Г-6-ФДГ в E_g, клиническая симптоматика отсутствует.

Хроническая гемолитическая анемия при дефиците Г-6-ФДГ проявляется неяркими симптомами ГА (желтуха, неконъюгированная гипербилирубинемия, нормоцитарная гиперрегенераторная анемия), которые увеличиваются под влиянием провоцирующих факторов.

Острый внутрисосудистый гемолиз возникает обычно через 3-4 дня после действия провоцирующего агента, характеризуется высокой температурой тела, сильными головными болями, многократной рвотой с примесью желчи в рвотных массах, интенсивно окрашенным жидким стулом, выраженной желтухой (интенсивный лимонно-желтый цвет), отсутствием спленомегалии, значительным снижением Hb и Rt, интенсивным темным цветом мочи, резким повышением неконъюгированного билирубина, синдромом ДВС. При тяжелом продолжительном течении криза возможно развитие ОПН.

Желтуха новорожденных возникает при выраженном дефиците фермента в Ег и проявляется как гемолитическая болезнь новорожденного, не связанная с иммунологическим конфликтом. Она может протекать так же тяжело, как и ГА, связанная с резуснесовместимостью матери и ребенка, способная вызвать ядерную желтуху с тяжелой неврологической симптоматикой. Иногда трудно выяснить, наступают эти кризы спонтанно или причина кризов кроется в употреблении определенных антисептических средств при обработке пуповины ребенка и с приемом кормящей матерью некоторых лекарственных препаратов.

В клинической практике отдельно выделяют форму, связанную с употреблением в пищу конских бобов или вдыханием их цветочной пыльцы – *фавизм*. Она может возникать при первом употреблении конских бобов, но может проявиться впервые после неоднократного их употребления. Клиническая картина вариабельна от симптомов легкого гемолиза (острого или хронического) с неинтенсивной желтухой и анемией до тяжелых гемолитических кризов с гепато-, спленомегалией, диспепсическими расстройствами ДВС и ОПН.

Кроме того, течение ГА зависит от типа дефицита Г-6-ФДГ. При варианте А (африканский) наблюдается самоограничение гемолиза, то есть гемолитический криз обрывается, несмотря на то, что воздействие провоцирующего фактора продолжается. Способность к самоограничению гемолиза связана с активностью фермента Г-6-ФДГ в Rf у лиц негроидной расы: она повышается почти до нормальных значений. При варианте В (средиземноморский) активность фермента в Rf значительно снижена и самоограничение гемолиза не происходит. При тяжелом течении заболевания повышается температура тела, появляется резкая головная боль, боли в конечностях, иногда диспепсические расстройства. Возникает одышка, снижается АД, часто отмечается увеличение селезенки, реже – печени.

Диагностика основывается на клинической картине, включающей классическую триаду (гемолитическая анемия, желтуха), и результатах лабораторного исследования крови. В общем анализе крови нормохромная гиперрегенераторная анемия, эритроциты с тельцами Гейнца-Эрлиха, дегмациты, в период криза возможен лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. В моче содержится уробилин, во время гемолитического криза могут появляться белок, гиалиновые цилиндры и Ery, гемоглобинурия. Биохимический анализ крови характеризуется повышением неконъюгированного билирубина, ЛДГ, ЩФ, свободного Hb, сывороточного железа, снижением гаптоглобина. По данным миелограммы - выраженная гиперплазия эритроидного ростка. Основным диагностическим параметром служит снижение активности Г-6-ФДГ в Ery.

Дифференциальный диагноз. Проводится с другими несфероцитарными ГА по обнаружению дефицита фермента Г-6-ФДГ в Ery.

Прогноз относительно жизни благоприятный. При соблюдении профилактических мероприятий клинические проявления гемолиза редки и невыражены. Однако при тяжёлом остром гемолитическом кризе, когда не распознана и не устранена причина криза, прогноз может быть весьма серьёзен и зависит от скорости устранения провоцирующего криз фактора, возраста пациента (чем

младше пациент, тем тяжелее исход болезни) и компенсаторных возможностей организма ребенка.

ГА, обусловленная дефицитом пируваткиназы, встречается с частотой 1 на 20 000 новорожденных, наследуется аутосомно-рецессивно, клинические и гематологические проявления имеются только у гомозигот и не связаны с расовой принадлежностью и полом. Существуют 4 изофермента пируваткиназы: L-тип (печеночный), R-тип (эритроцитарный): R₁ (преобладает в молодых Eг) и R₂ (преобладает в старых Eг), M₁-тип (мышцы, головной мозг), M₂-тип (почки, жировая ткань, легкие, L, Tг). Типы L и R находятся под контролем двух промоторов гена PKLR (длинное плечо хромосомы 1 (1q21), и дефицит активности этих изоферментов в Eг сопровождается дефицитом их активности в печени.

Дефицит пируваткиназы нарушает процессы гликолиза и образования АТФ, следствием чего является нарушение транспорта катионов и потеря эритроцитами калия, воды, увеличение содержания кальция. Все это ведет к снижению способности Eг менять свою форму, дегидратации Eг и гемолизу. Клинически гомозиготный дефицит пируваткиназы в Eг проявляется, как правило, в первые годы жизни симптомами хронической ГА с выраженным ретикулоцитозом, гипербилирубинемией за счет неконъюгированного билирубина, спленомегалией. В общем анализе крови микроцитоз с пойкилоцитозом, фрагментация Eг, микросфероцитоза и телец Гейнца нет. Осмотическая стойкость Eг не нарушена. Диагноз верифицируется на основании определения сниженной активности пируваткиназы в Eг.

ГА, обусловленная дефицитом гексокиназы, наследуется аутосомно-рецессивно. Ген, кодирующий синтез гексокиназы, локализуется в 10 хромосоме (10p11.2). Фермент существует в виде 4-х изоферментов, максимальное его содержание в молодых формах Eг. При недостатке активности гексокиназы снижается скорость гликолиза и образование АТФ, что приводит к нарушению активного транспорта ионов, снижению деформабельности Eг и укорочению продолжительности их жизни (период полужизни Eг по ⁵⁵Cr составляет 15 дней). Клинически дефицит гексокиназы у гетерозигот протекает бессимптом-

но. При гомозиготной форме проявляется гиперхромной гиперрегенераторной анемией, неконъюгированной гипербилирубинемией. Кризы развиваются, как правило, на фоне инфекции.

ГА, обусловленная дефицитом глюкозофосфатизомеразы, у гетерозигот протекает бессимптомно. У гомозигот активность фермента снижена до 15-30 %, что проявляется симптомами хронической ГА (гиперрегенераторная анемия, гипербилирубинемия), мышечной слабостью, задержкой умственного развития. Ген, контролирующий синтез и активность глюкозофосфатизомеразы, располагается на 19 хромосоме, а фермент участвует в анаэробном гликолизе, вместе с Г-6-ФДГ. Верификация диагноза осуществляется по определению активности глюкозофосфатизомеразы в Ег.

ГА, обусловленная дефицитом глутатионредуктазы, как наследственная форма встречается редко, чаще приобретенные варианты этой ГА, обусловленные дефицитом в пище рибофлавина. При дефиците глутатионредуктазы нарушается синтез глутатиона в Ег, что влечет за собой снижение способности противостоять повреждающему действию свободнорадикальных и перекисных соединений. Гемолиз наступает спонтанно, реже провоцируется приемом лекарственных препаратов. Проявляется в виде нормохромной гиперрегенераторной анемии с ельцами Гейнца в Ег, желтухой с повышением в крови неконъюгированного билирубина и снижением гаптоглобина, гиперплазией эритроидного ростка в костном мозге, снижением содержания в Ег восстановленного глутатиона.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕФЕКТАМИ СТРУКТУРЫ ИЛИ СИНТЕЗА ГЕМОГЛОБИНА

Гемоглобинопатии - наследственные ГА, связанные с врожденными или наследственными изменениями структуры или синтеза цепей глобина. По своему генезу гемоглобинопатии подразделяют на качественные и количественные. Качественные гемоглобинопатии обусловлены заменой аминокислот в по-

липептидных цепях. Вообще в мире известно более 300 аномальных гемоглобинов, но не все эти аномалии проявляются клинически. Открытые первые аномальные гемоглобины назывались буквами латинского алфавита (М, С, Д, S и др.), но, так как с течением времени аномальных гемоглобинов установлено большое количество, их названия стали включать места открытия (Boston, Москва, Волга и др.) или названия госпиталей. Количественные гемоглобинопатии связаны с нарушением скорости синтеза α - или β -полипептидных цепей глобина, например, талассемии и наследственный синдром персистирования HbF, который характеризуется повышенным образованием HbF на всем протяжении жизни.

Серповидноклеточные анемии (гемоглобинопатия S) – врожденные гемолитические анемии, обусловленные носительством патологического Hb S. Впервые серповидноклеточная анемия (СКА) была описана в 1910 г. американским доктором J.B. Herrick, который обнаружил у студента негроидной расы, страдающего анемией, особую форму Hb – серповидную. В 1949г. Лайнус Полинг доказал нарушение аминокислотной последовательности как причину СКА.

Носительство HbS распространено во всех регионах мира, максимально среди народов южной Америки, Африки, Индии, Средиземноморья, Средней Азии, Греции, Сицилии, Аравийского полуострова. HbS делает HbE неприемлимыми для жизни плазмодий, носители HbS не болеют малярией, что путем естественного отбора привело к распространению этой гемоглобинопатии в странах «малярийного пояса». Носителями этой аномалии Hb являются 100 млн. жителей земного шара, в основном проживающие в афро-азиатском регионе. Среди американцев негроидной расы около 8 % лиц, гетерозиготных по HbS, а у каждого из 200-500 новорождённых встречается СКА, поэтому в США проводят скрининг новорождённых на наличие СКА. Встречаются комбинации HbS с талассемией, ферментопатиями HbE, и ГА с аномальными гемоглобинами С, D, E.

Этиопатогенез СКА связан с формированием аномального HbS, который синтезируется при замещении валином глутаминовой кислоты в 6 положении β -липопротеидной цепи глобина (рис.10). Гены, контролирующие синтез полипептидных цепей Hb, располагаются на 11 и 16 хромосомах, наследуются аутосомно, кодоминантно или рецессивно.

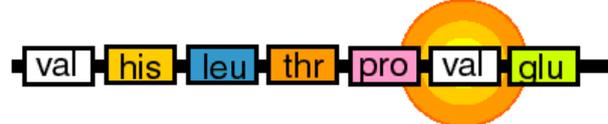
Normal Cells		HbA
CAA	GTA AAC ATA GGA CTT CTT	
	DNA	
GUU	CAU UUG UAU CCU GAA GAA	
	mRNA	
	Protein	
Sickle Cells		HbS
CAA	GTA AAC ATA GGA CAT CTT	
	DNA	
GUU	CAU UUG UAU CCU GUA GAA	
	mRNA	
	Protein	

Рисунок 10 - Молекулярная основа серповидноклеточной анемии

Замена гидрофильной глутаминовой кислоты на гидрофобную аминокислоту валин в 6-й позиции глобиновой цепочки приводит к пространственному изменению конфигурации молекулы Hb и образованию молекулярных полимеров, которые формируют агрегаты с кристаллоподобными ригидными кольчатыми образованиями (рис. 11).

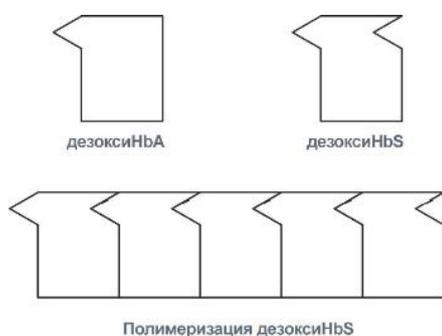


Рисунок 11 - Формирование агрегатов дезокси HbS

Полимеры HbS прилегают к внутреннему слою мембраны Er, провоцируя изменение её структуры, снижение эластичности, способности к деформации и

повышение проницаемости для ионов. В итоге морфологически в периферической крови образуются Eг в форме серпа (dreпaнoциты). Механизм гемолиза при СКА связан со свойством HbS в условиях пониженного парциального давления кислорода в сосудах выпадать в осадок в виде веретенообразных кристаллов, пронизывающих мембрану Eг, приводя к закупорке просвета капилляров (рис.12). Образуются микроинфаркты в органах и тканях с соответствующими клиническими проявлениями. Кроме того, в сосудах при снижении парциального давления кислорода развивается массивный гемолиз.

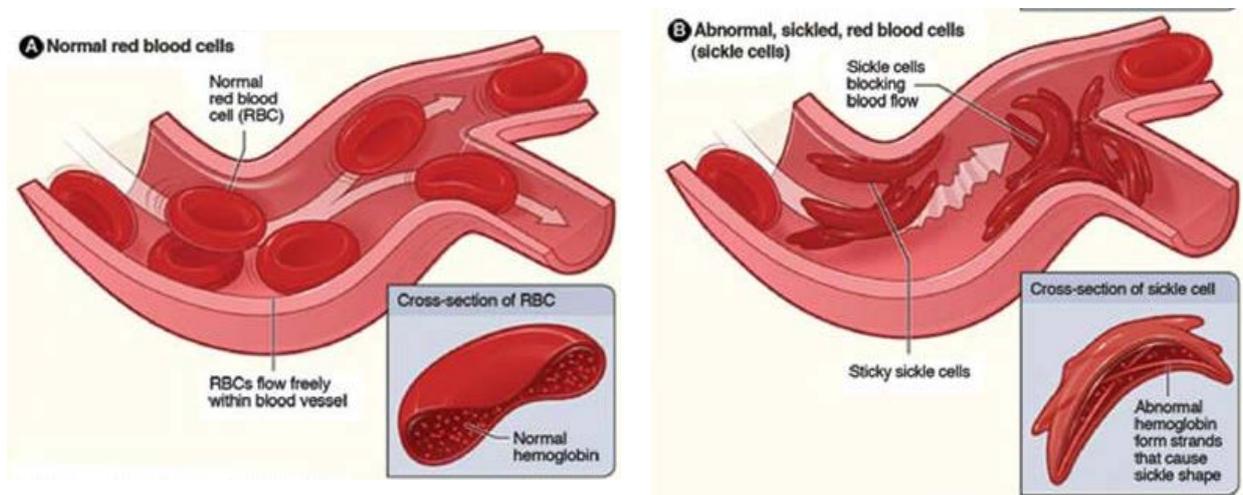


Рисунок 12 - Эритроциты в сосудистом русле: А – нормальные клетки В – серповидноклеточные эритроциты

Патогенез основных клинических проявлений при СКА связан с анемией и тромбозами сосудов, которые развиваются в связи с кристаллизацией Hb в условиях гипоксии (рис.13). Кристаллы Hb в виде серпов закупоривают капилляры с образованием тромбов и формированием инфарктов вследствие нарушения перфузии. Анемический синдром обусловлен нестабильностью аномальных Eг и их усиленным разрушением в условиях гипоксии. Гипоксия при СКА опасна для жизни, поскольку является пусковым моментом внутрисосудистой серповидной деформации Eг и закупорки ими сосудов, что приводит к инфарктам внутренних органов (головного мозга, лёгких, почек, печени и др.).

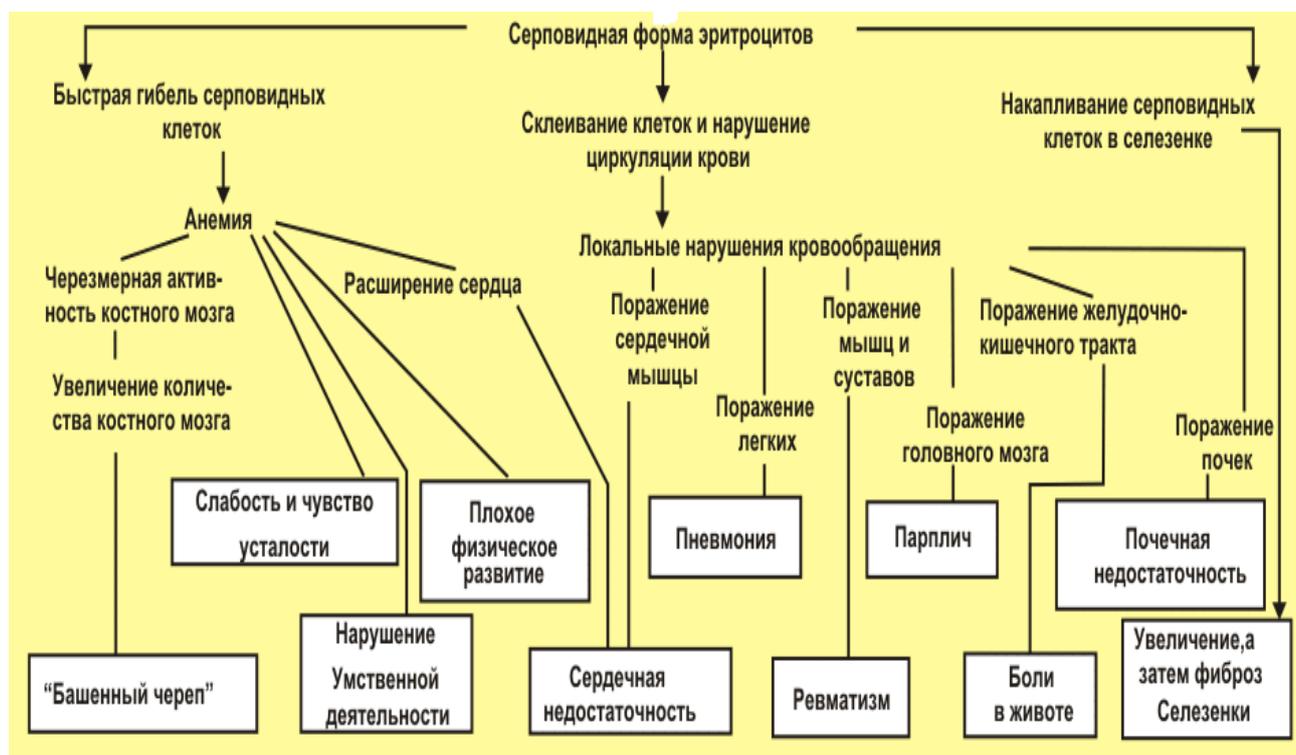


Рисунок 13 - Патогенез клинических проявлений при серповидноклеточной анемии

Согласно классификации выделяют несколько форм СКА:

- гомозиготная форма (SS)
- гетерозиготная форма (AS)
- двойные гетерозиготные серповидноклеточные расстройства: с HbC, HbD, HbE
- другие серповидноклеточные нарушения

Клиническая картина гомозиготной формы СКА полиморфна и проявляется впервые после 6 месяцев жизни ребенка в виде гемолитической анемии и тромбозов. У новорождённых клинические проявления болезни отсутствуют, так как у них имеется большое количество фетального Hb (HbF). Окклюзия сосудов у детей возникает во втором полугодии жизни, когда из крови HbF (в нем нет патологической β -цепи) и его место занимает HbS. Вскоре после рождения развивается функциональный аспленизм, при котором в мазке крови появляются тельца Говелла-Жолли. Функциональный аспленизм может привести к летальности в грудном и раннем детском возрасте вследствие инфекций. Профи-

лактическое назначение антибиотиков на первом году жизни существенно снижает летальность, поэтому для ранней диагностики СКА и своевременного назначения антибиотиков в некоторых странах проводят скрининг новорождённых.

Дебютируя с 6-8месяца жизни ребенка, СКА в дальнейшем характеризуется синдромами поражения костно - суставной системы, тромботических и инфекционных осложнений, отставания в физическом и психомоторном развитии, гемосидероза органов, а также анемическим. Пациенты имеют характерный внешний вид: удлинённый нижний сегмент тела (замедление процессов окостенения), дорсальный кифоз и люмбальный лордоз, «готическое» нёбо, выступающий лоб и «башенный» череп. Периодически возникают бледность и желтушность кожи и слизистых оболочек, рецидивирующие оссалгии и артралгии, абдоминальный болевой синдром (обусловлен тромбозом мезентериальных сосудов), острый неврологический синдром, острая потеря зрения, острый почечный синдром, быстрое увеличение селезенки (при секвестрационном кризе) с интенсивными болями в левом подреберье, значительным падением АД, тахикардией, гепатомегалия (у 60 %). Болевой синдром обуславливают тромбо-васкулярные нарушения, которые возникают в результате гипоксии и приводят к инфарктам различных органов и систем (легких, печени, селезенки, почек, миокарда), церебральным нарушениям, кровоизлияниям в сетчатку глаза, образованию трофических язв, асептического некроза головок плечевых и бедренных костей. Для гомозиготной формы СКА характерны несколько видов кризов: клинические (болевые, вазоокклюзионные, ревматоидные, абдоминальные) и гематологические (гемолитический, секвестрационный, апластический, мегалобластный).

Гетерозиготная форма СКА является носительством признака СКА. В эритроцитах присутствуют одновременно HbA и HbS (30 - 50%), поэтому в физиологических условиях отсутствуют серповидные Eг и, следовательно, симптомы нарушения кровотока в сосудах. Единственным проявлением могут быть непродолжительные эпизоды гематурии, связанные с наличием мелких инфарк-

тов и тромбозом сосудов почек. Течение заболевания доброкачественное, но следует избегать гипоксических состояний (физические нагрузки, пневмония, подводное плавание, авиаперелеты, альпинизм, наркоз и др.). При постановке диагноза СКА следует помнить о возможности сочетания гетерозиготной формы СКА с другими гемоглобинопатиями и ферментопатиями. Для подобной комбинации характерна значительная спленомегалия, анизоцитоз эритроцитов, повышение количества HbF, но тромботические осложнения встречаются гораздо реже, чем при изолированной СКА.

Диагностика СКА основывается на клинической картине, включающей анемический, болевой, тромботический синдромы, и результатах лабораторного исследования крови. В периферической крови для СКА характерна нормо- или гиперхромная анемия, серповидные Eг, менискоциты, нормобласты, полихромазия, базофильная пунктация, могут встречаться мишеневидные Eг. Количество серповидноклеточных Eг резко возрастает при проведении гипоксических проб: с метабисульфитом натрия или наложение жгута на палец перед забором крови (создание гипоксии для индуцирования образования серповидных Eг). Осмотическая стойкость Eг при СКА нормальная или повышена. В моче во время гемолитического криза - гемоглобинурия, гемосидеринурия, протеинурия, уробилинурия. Биохимический анализ крови покажет гипербилирубинемия, повышение активности АЛТ, АСТ, содержания γ -глобулинов, СЖ и СФ. Электрофорез Hb будет различаться в зависимости от формы СКА: при гомозиготной форме обнаруживается до 80-85 % HbS, около 10 % HbF и нормальное количество HbA₂, HbA отсутствует; при гетерозиготной форме HbS и HbA. По данным гелограммы - выраженная гиперплазия эритроидного ростка. Рентгенография костей покажет расширение костномозгового слоя, истончение кортикального слоя, остеопороз. Часты остеомиелиты, асептические некрозы головок бедренной или плечевой костей, поражение позвонков у детей (остеопороз, сдавление тел позвонков), что приводит к деформации позвоночного столба (кифосколиоз, лордоз и т.п.). Во время вазоокклюзионного криза гемостазиограмма характеризуется признаками

гиперкоагуляции с тромбообразованием: сокращение активированного частичного тромбопластинового времени, повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димеров, продуктов деградации фибрина, дефицит антитромбина, выраженная активация и агрегация тромбоцитов.

При соответствующем анамнезе пренатальная диагностика проводится на ранних сроках гестации (7-10 неделя) для определения зародышевой ДНК из амниотической жидкости или хориональных ворсинок.

Дифференциальный диагноз СКА от других ГА относительно нетруден, учитывая простоту пробы на определение серповидных Eг в крови больных и их родственников.

Прогноз при гомозиготной форме СКА весьма серьезен: большинство больных погибают в раннем возрасте, однако, некоторые доживают и до совершеннолетия. В связи с этим, у девушек, страдающих СКА, в каждом индивидуальном случае должен решаться вопрос о возможности беременности. Беременность ухудшает состояние таких пациентов, материнская летальность при СКА составляет в среднем 6 %, а летальность плода около 16 %.

Талассемии – наследственные ГА, обусловленные нарушением синтеза полипептидных цепей глобина вследствие делеции генов, кодирующих синтез гемоглобина. При этом глобиновая цепь, которая оказывается в избыточном количестве, агрегирует и откладывается в эритрокариоцитах костного мозга. Эритрокариоциты с избытком глобиновых цепей утилизируются костномозговыми макрофагами, а Eг с этим дефектом фагируются в селезёнке.

Талассемии распространены в основном в странах тропического и субтропического пояса, в странах умеренного климата - значительно реже. Наиболее часто встречаются среди жителей побережья Средиземного моря, Центральной и Восточной Африки, Ближнего и Среднего Востока, Южной Азии, Северного Кавказа, Закавказья, Азербайджана, у афроамериканцев.

Этиопатогенез талассемий связан с генетическим дефектом в виде делеции генов, контролирующих синтез цепей глобина, или в виде аномалии РНК (дефицит мРНК). Синтез α -цепи глобина кодируют 4 гена, расположенные на

хромосоме 16 в позиции p13.3. За синтез β -цепи глобина отвечают два гена в позиции p15.5 на хромосоме 11. В результате генетических дефектов может нарушаться синтез любой полипептидной цепи глобина: α , β , γ , δ . Одновременно с резким снижением или полным отсутствием образования одной глобиновой цепи, другие цепи синтезируются в избытке и подвергаются агрегации в гиалоплазме эритроидных клеток. Этот патологический процесс сопровождается образованием агрессивных свободных кислородных радикалов и активацией перекисного окисления липидов мембраны Er, что приводит к повышенному лизису эритрокариоцитов в костном мозге, а Rt и Er в селезёнке. В зависимости от вида генетической аномалии и, соответственно, нарушения синтеза определенной глобиновой цепи талассемии подразделяются на несколько видов.

Классификация талассемий:

1. α -талассемии

1.1. малая α -талассемия (тип I):

α^0 -талассемия гетерозиготная: два гена утрачены в cis-участке (- α/α)

α^+ -талассемия гомозиготная: два гена утрачены в trans-участке (- α /- α)

1.2. α^+ -талассемия гетерозиготная (тип II): делеция одного гена (- α/α)

1.3. гемоглобиноз H (утрачены три гена, в результате чего образуется HbH, являющийся тетрамером β -цепи - β_4)

1.4. синдром Hb Bart (делеция всех 4-х генов глобина и образование Hb Bart, который содержит 4 γ -полипептидных цепи)

2. β -талассемии

2.1. β^0 -талассемия гомозиготная, или болезнь Кули, thalassemia major (мутация или делеция в обоих генах β -глобиновых цепей с полной блокировкой их синтеза), β^+/β^0 или β^0/β^0 или β^+/β^0

2.2. β -талассемия промежуточная (сочетание 3 $^\circ$ - и р-мутации в обоих генах), β^+/β^+ или β^0/β^+

2.3. β -талассемия гетерозиготная, или малая талассемия (точечная р-мутация в одном из генов и уменьшение синтеза β -глобиновых цепей), β^+/β или β^0/β

2.4. δ - β –талассемия (нарушается синтез β -и δ -цепочек)

2.5. гемоглинопатия Lerone (продукт гибридного гена вследствие неравномерного перекрещивания в нем δ - и β -локусов, содержит две α -цепи и две δ - β - цепи)

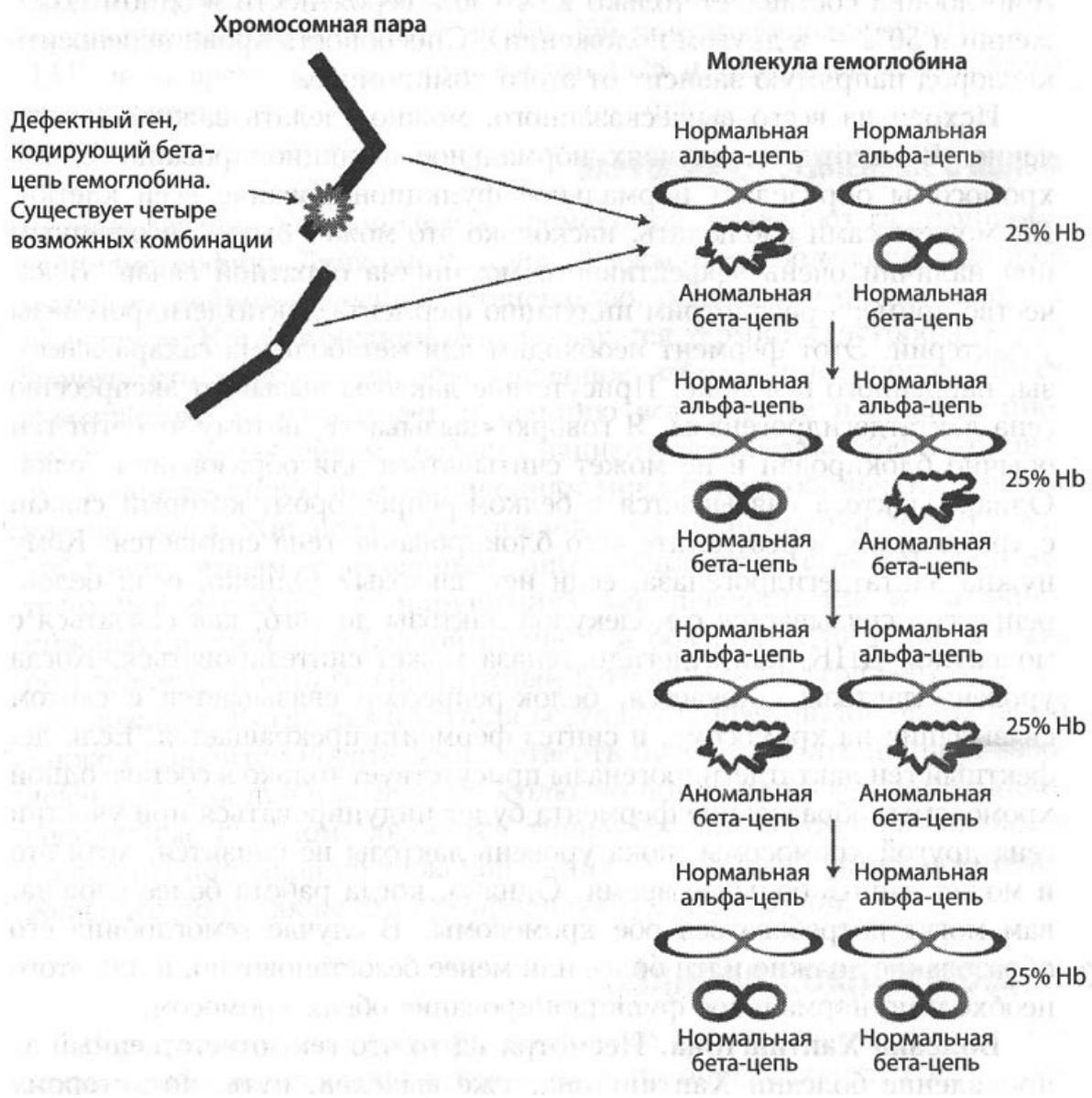


Рисунок 14 - Характер мутаций синтеза β - цепей глобина

Клинические признаки талассемии зависят от её вида. Общими клиническим проявлениями болезни являются анемия, желтуха, задержка физического и психического развития, сплено- и гепатомегалия, гемосидероз органов.



Рисунок 15 - Патогенез клинических проявлений при дефекте синтеза цепей β-глобина

Варианты клинического течения:

Гомозиготная β-талассемия клинически проявляется тяжелой гемолитической анемией к концу первого или в начале второго года жизни. В клинике констатируются все вышеперечисленные диагностические признаки в выраженной степени. Выделяют три клинические формы гомозиготной β-талассемии: тяжелая, при которой дети погибают на 1-2 году жизни, средней степени тяжести, при которой доживают до 8 - 12 лет, легкой степени тяжести, позволяющую ребенку дожить до взрослого возраста. Не зависимо от формы гомозиготной β-талассемии клинические проявления болезни (желтуха, анемия, отставание в росте, физическом и половом развитии, деформация черепа, гепато-, спленомегалия) всегда значительно выражены. При продолжительном течении заболевания развивается желчнокаменная болезнь (ЖКБ), трофические язвы голени, значительное нарушение кровообращения вследствие тяжелой

миокардиодистрофии, гемосидероз кожи и внутренних органов на фоне частых гемотрансфузий.

Гетерозиготная β -талассемия протекает значительно легче, чем гомозиготная β -талассемия. Могут встречаться формы с бессимптомным течением. Но у большинства больных заболевание проявляется гемолитической анемией легкой или средней степени тяжести: умеренно выраженные анемия, желтуха, спленомегалия. Как правило, усиление гемолиза происходит на фоне различных инфекционно-воспалительных процессов.

При варианте α -талассемии с полным гомозиготным нарушением синтеза α -цепи глобина, у плода не синтезируется фетальный гемоглобин, внутриутробно развивается водянка, дети погибают внутриутробно или сразу после рождения. Отмечается водянка (отечность) плода, бледность, петехии на коже, асцит, плеврит, перикардит, гепато-, спленомегалия, резкое снижение концентрации гемоглобина в периферической крови, анизо- и пойкилоцитоз, увеличение количества нормобластов, накопление гемосидерина во всех органах и тканях.

При незначительном нарушении синтеза α -цепи клиника повторяет такую при гетерозиготной β -талассемии. Однако, в отличие от β -талассемии, при α -талассемии не увеличивается количество HbF и HbA₂. Первый тип гетерозиготной α -талассемии проявляется умеренно выраженной гипохромной гиперрегенераторной анемией с анизо- и пойкилоцитозом, легкой желтухой и незначительной спленомегалией. Второй тип гетерозиготной α -талассемии не имеет клинической и гематологической симптоматики («немая» α -талассемия).

Гемоглобинопатия H, как один из вариантов α -талассемии, протекает сравнительно нетяжело, проявляется гепато-, спленомегалией, желтухой и анемией легкой степени тяжести.

$\beta\delta$ -талассемия также сравнительно нетяжелая, клинически повторяя предыдущую.

Гемоглобинопатия Jероге клинически неотличима от гомозиготной β -талассемии.

Наследственное персиститирование HbF (до 100%) при гомозиготной форме клинически почти не проявляется, лечения не требует.

Диагностика талассемий базируется на результатах лабораторного исследования крови. Характерными особенностями гемограммы являются гипохромная гиперрегенераторная анемия с наличием фрагментированных пойкилоцитов, мишеневидных Eг, базофильной зернистости Eг, овалоцитов.

В общем анализе мочи обнаруживается уробилин, во время обострения заболевания возможна протеинурия.

Биохимический анализ крови характеризует гипербилирубинемия за счет преимущественного повышения неконъюгированного билирубина, высокая концентрация СЖ и СФ, повышенное содержание ЛДГ.

В миелограмме гиперплазия красного кроветворного ростка, значительное увеличение количества базофильных эритробластов и нормобластов.

Обязательным методом исследования при талассемиях является рентгенография костей. На рентгенограммах костей черепа участки гипертрофии костной ткани сочетаются с мелкими участками остеопороза (симптом «щетки» или «ежика») и гиперостозом свода черепа (рис.16). Рентгенограммы трубчатых костей характеризуются истончением кортикального слоя, кистозными изменениями в метафизах и эпифизах. Метафизы костей расширены, грудинные концы ребер сплющены в виде лопаточек, резко увеличены костномозговые полости, наличие зон остеопороза (рис.17). Эти костные изменения обусловлены гиперплазией костного мозга, когда пролиферирующие эритробласты в виде тяжелой, перпендикулярных внутренней костной пластинке в костях черепа, проникают в костную ткань и разрушают ее.

По данным УЗИ органов брюшной полости значительное увеличение селезенки и гепатомегалия.

Анализ электрофореза Hb на ацетатцеллюлозной пленке и в других средах с последующим количественным определением гемоглобиновых фракций не-

обходим для определения формы талассемии. Для гомозиготной β^0 -талассемии характерно отсутствие HbA (HbA₁), при β^+ -талассемии - резкое снижение его уровня, при этом выявляются высокие уровни HbF и некоторое увеличение содержания HbA₂. При гомозиготной $\delta\beta$ -талассемии определяется только HbF. Изучение скорости синтеза цепей гемоглобина по включению меченых аминокислот - выявляет нарушение синтеза β -полипептидной цепи глобина.



Рисунок 16 - Рентгенограммы костей черепа при β -талассемии.



Рисунок 17 - Рентгенограммы трубчатых костей при β -талассемии.

Дифференциальный диагноз проводится с другими ГА – с наследственным сфероцитозом, ферментопатиями Ег, СКА, иммунными ГА.

Прогноз зависит от формы заболевания. При гомозиготных α и β -талассемии прогноз для жизни неблагоприятный.

ПРИБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Приобретенные гемолитические анемии - гетерогенная группа ГА, возникающих под влиянием целого ряда факторов, обладающих способностью повреждать эритроциты и вызывать их преждевременное разрушение.

Понятие приобретенной ГА включает несколько патологических симптомокомплексов с различными клиническими проявлениями и неоднородной этиологией и патогенезом. Возникновение приобретенных ГА связано с воздействием физических, химических, медикаментозных, бактериальных, инфекционно - токсических, паразитарных факторов. Большинство приобретенных ГА носят иммунный характер. Под влиянием внешних факторов в результате иммунизации организма вырабатываются антиэритроцитарные антитела (АТ) или сенсibiliзируются лимфоциты, что приводит к усиленному разрушению Ег. Явления гемолиза усугубляются вторичным усилением эритрофагоцитарной активности макрофагов селезенки. Причины появления антител гетерогенны (инфекционные агенты, аллергены, лекарства и др.) Под действием различных факторов изменяется антигенность мембраны Ег и формируется иммунный ответ. Установлено наличие антигенного сродства между микроорганизмами и компонентами эритроцитарной мембраны. Кроме того, некоторые микроорганизмы выделяют ферменты, трансформирующие мембрану Ег, способствуя появлению так называемых полиагглютинабельных антигенов, которые разрушаются естественными АТ в плазме крови человека. Обычно эритроцитарные аутоАТ направлены против нормальных антигенов групп крови, чаще систем I/i, Rh и P. В регуляции образования аутоАТ играют роль как воспалительные цитокины (TNF- α , IL-6), так и ингибиторные (трансформирующий фактор роста, интерфероны, IL-4, IL-

б). Вследствие взаимодействия антиген-антитело происходят качественные изменения белка полосы 3, протеина 4.1 и протеина 4.2. In vivo было установлено, что при этом у больных происходит увеличение в 2—3 раза процесса фосфорилиции белка полосы 3, и антиген, образующийся вследствие деградации этого белка, способствует старению и преждевременной гибели Eг. Липиды гликофоринов А уменьшают деформабельность Eг путем изменения функции цитоскелетных белков. Инфекционные агенты могут также приводить к поликлональной активации В-лимфоцитов с последующим образованием антиэритроцитарных АТ (АЭАТ). У пациентов с иммунными ГА в 3 - 4 раза увеличена популяция лимфоцитов CD5VCD19T. Наличие иммунодефицитного состояния (дефицит Т-лимфоцитов супрессоров, аутореактивная активация лимфоцитов) способствует не только появлению антиэритроцитарных АТ, но и развитию лейко- и тромбоцитопении.

Симптоматические (вторичные) ГА, имеющие смешанный иммуно – реактивный генез могут встречаться при острых лейкозах, хронических лимфопролиферативных заболеваниях (хронический лимфолейкоз, лимфосаркома, миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема), злокачественных новообразованиях, системных заболеваниях соединительной ткани, неспецифическом язвенном колите, антифосфолипидном синдроме, активных гепатитах, инфекционно-воспалительных заболеваниях (вирусных, бактериальных)

Классификация приобретенных ГА

Неиммунные ГА:

1. обусловленные механическим повреждением Eг:

маршевая гемоглобинурия

ГА при патологии сердца и крупных сосудов

синдром полиагглютинабельности Eг

микроангиопатические ГА

2. обусловленная нарушением структуры мембраны Eг в результате соматических мутаций: пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Миккеле)

3. обусловленные химическим повреждением Eг:

солями тяжелых металлов

гемолитическими ядами

медикаментами

4. обусловленные недостатком витамина E

5. обусловленные разрушением Eг внутриклеточными микроорганизмами

Иммунные ГА:

1. Аутоиммунные:

а) ГА с неполными тепловыми агглютинами

б) ГА с полными холодowymi агглютинами

в) ГА с двухфазными гемолизинами

г) ГА с тепловыми и кислотными гемолизинами

2. Гетероиммунные

3. Изоиммунные:

гемолитическая болезнь новорожденных

посттрансфузионные и посттрансплантационные ГА

4. Трансиммунные

НЕИММУННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

ГА, обусловленные механическим повреждением эритроцитов развиваются при наличии контактно травмирующего эритроцит агента.

Маршевая гемоглобинурия характеризуется внутрисосудистым гемолизом с транзиторной гемоглобинемией и гемоглобинурией в результате травмирования Eг в капиллярах стоп. Патогенез маршевой гемоглобинурии не определен. Предполагается, что гемолиз вызывает травмирование Eг в капиллярах стоп при длительной ходьбе или беге вследствие необычного расположения сосудов стоп, а именно большой близости капиллярной сети к поверхности сто-

пы. Признаки болезни появляются, как правило, у молодых людей (спортсменов, военных) после длительного бега или ходьбы по твердой почве, особенно в неудобной обуви. Иногда отмечается у спортсменов, занимающихся борьбой. Клинически проявляется резко выраженным болевым синдромом (в пятках, икроножных мышцах, реже в пояснице), анемическим синдром с желтушностью кожи и слизистых. Лабораторно выявляется гиперрегенераторная гиперхромная нормоцитарная анемия, умеренное повышение СОЭ, гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, повышение свободного Нв плазмы, гемоглобинурия. Клиническое течение характеризуется двумя вариантами: гемолитический криз и ремиссия.

ГА при патологии сердца и крупных сосудов развивается у лиц, имеющих соответствующие заболевания или перенесших соответствующее оперативное вмешательство. К основным патогенетическим факторам, вызывающим разрушение Ег при патологии сердца и крупных сосудов относятся механическое повреждение Ег материалом, из которого изготовлен протез, как правило, на фоне уменьшения скорости кровотока в области протеза, травматизация Ег во время закрытия клапанов, турбулентный поток крови в области протеза, отложение фибрина в области фиксирования клапанов. При протезировании сосудов и клапанов сердца гемолиз может развиваться в различные периоды после операции: от нескольких часов до нескольких недель. К клиническим признакам этой формы ГА относится болевой (печеночная и почечная колики, миалгии, кардиалгии и др.) и анемический синдромы, появление темного окрашивания мочи и иктеричности склер и кожи. При лабораторно - инструментальных исследованиях обнаруживается гиперрегенераторная анемия с анизо-, пойкилоцитозом и наличием шизоцитов, повышение уровня билирубина за счет непрямой фракции, активности ЛДГ, свободного Нв плазмы, снижение количества гаптоглобина, гемоглобинурия.

Микроангиопатические ГА являются патологическими состояниями, при которых гемолиз и фрагментация Ег обусловлены компонентами фибрина или первичным повреждением сосудов микроциркуляторного русла (например,

вследствие тяжелой гипертензии и вазоконстрикции). Этот вид ГА наблюдается при инфекционных заболеваниях, иммунокомплексных заболеваниях (системная красная волчанка, острый гломерулонефрит, узелковый периартериит, склеродермия), синдроме ДВС, гемолитико-уремическом синдроме, тромботической тромбоцитопенической пурпуре (болезнь Мошковиц), злокачественной артериальной гипертензии, гемангиомах и гемангиоэндотелиомах, карциномах, проведении химиотерапии (особенно с использованием цисплатины и блеомицина).

ГА, обусловленные химическим повреждением эритроцитов, возникают в ответ на воздействие агента, которым может служить какой-либо токсин, соли тяжелых металлов, лекарственные средства, окислители. Наиболее частым вариантом этой группы ГА является медикаментозно – индуцированные анемии. При этом в генезе ГА прослеживается несколько вариантов воздействия от прямого химического до иммунного. В основе иммуно - аллергического лекарственного гемолиза лежат следующие механизмы. Во-первых, после приема медикамента в организме образуются иммунокомплексы антилекарственных АТ, которые адсорбируются на поверхности эритроцитарной мембраны. Они часто относятся к классу IgM и приводят к внутрисосудистому гемолизу. Во-вторых, при попадании в кровь, некоторые лекарственные средства (пенициллин, ампициллин, цефалоспорины) способны фиксироваться на мембране E_r как гаптен. Новые или прежде образованные АТ воздействуют на E_r лишь в присутствии соответствующего медикамента, приводя к внутри- или внесосудистому гемолизу. В-третьих, может происходить индукция образования антигенов на поверхности E_r, которые стимулируют одновременное образование аутоАТ и медикаментозно-зависимых АТ.

Непосредственный гемолиз E_r может быть вызван следующими химическими веществами:

- неорганические химические вещества: серебро, свинец, хлорат и сульфат меди;

- органические химические вещества: ацетилфенилгидразин и фенилгидразин, нафталин, анилин, бензол, четыреххлористый углерод, гиалуровая кислота, дисульфиды, гидроксилламин, инсектициды, нитробензол, парадихлорбензол, фенолы, тринитротолуол, цинк-этилен-бистиокарбамат;

- вещества растительного происхождения: мужской папоротник и грибы, луковый сок, хинин, конские бобы, голубика, черника, горошек полевой.

- яды: укусы некоторых пауков, пчелиный, змеиный яды;

- медикаменты: противомаларийные (плазмохин, памахин, примахин, хлорохин, хинин, хинакрин, хингамин), сульфаниламиды (сульфаниламид, сульфацил, сульфадимин, диметилбензоил-сульфаниламид (иргафан), сульфаметоксипиридазин, салицилазосульфацил (салазопирин) и т.д.), антибиотики (пенициллин, амфотерицин-В, хлорамфеникол (левомицетин), новобиоцин, окситетрациклин, стрептомицин, цефалоспорины, тетрациклин, рифамицин, новабиоцин натриевая соль), противоглистные (фенотиазин, бета-нафтол, стибофен (фуадин), жаропонижающие (фенацетин (ацетофенетидин), ацетанилид, криогенин (фенилсемикарбазид), ацетилсалициловая кислота, антипирин, ацетанилид), противотуберкулезные, витамин К и его синтетические аналоги (синкавит), антигистаминные препараты, барбитураты, аскорбиновая кислота, нитрофураны (налидиксиновая кислота, неодимий (тромбодим), нитрофурантоин (фурадантин), нитрофуразон, фурагин, фуразолидон, фурадонин, фуразолин).

Генез ГА, обусловленных действием окислителей, связан с окислительной денатурацией Нв. Вещества могут выступать как самостоятельный окислитель (метиленовый голубой, гематин, анилин, резорцин, фенолы, сульфоны, салицилаты, нитрофурантоин, крезол, лизол, нафталин, фенилсемикарбазид, фенилгидразин, нитриты, хлораты, гидроксилламин) или взаимодействовать с кислородом с образованием свободных радикалов и перекисей, денатурирующих гемоглобин (свинец, тримеллитиковый ангидрид, медь, арсин, мефеназии, глицерол, пирогалловая кислота, стибин, пропилтиоурацил, цинк-этилен-бисдистиокарбамат). При этом дефект компонентов глутатион-зависимой защитной

системы в Ег способствует развитию гемолиза под влиянием окислителей.

ГА, обусловленные ядами пауков и змей, характеризуются острым внутрисосудистым гемолизом. Генез этих ГА зависит от вида токсина. Гемолиз развивается в результате как прямого лизирующего воздействия яда на Ег, так и активации компонентов системы комплемента и развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Гемолитическая активность змеиного яда обусловлена, как правило, фосфолипазой и базисным протеином, который является прямым литическим фактором. Гемолитический синдром при укусе пчел нередко связан с развитием выраженного синдрома диссеминированной внутрисосудистой коагуляции.

ГА, обусловленные разрушением Ег внутриклеточными микроорганизмами, наблюдаются при малярии, бартонеллезе, клостридиальном сепсисе, холере, токсоплазмозе, висцеральном лейшманиозе, трепаносомиазе, милиарном туберкулезе легких. Гемолиз эритроцитов в этом случае имеет цикличность в связи с циклом развития микроорганизма.

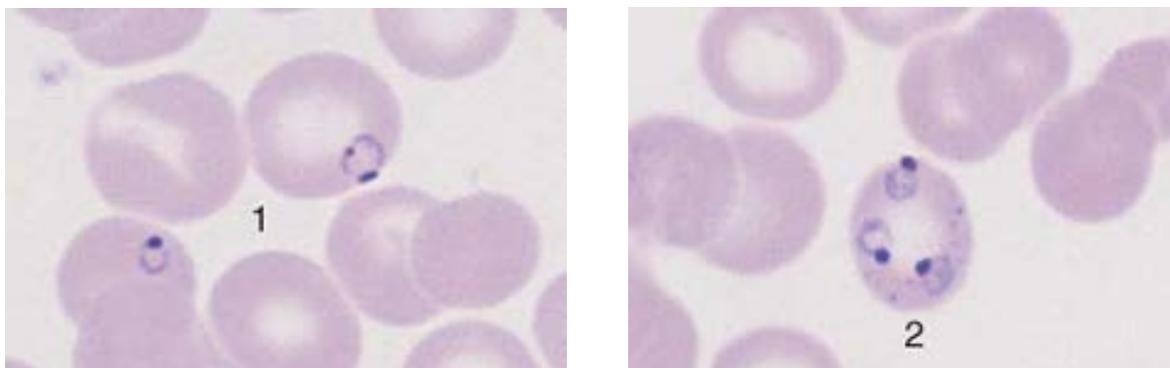


Рисунок 18 - Единичные (1) и множественные (2) инвазии эритроцитов *Plasmodium falciparum*

ГА, обусловленные дефицитом витамина Е, встречаются, как правило, у недоношенных детей. При низком содержании токоферола развивается дефицит прооксидантов и происходит снижение стабильности эритроцитарной мембраны к воздействию окислителей. Часто при дефиците витамина Е гемолиз провоцирует прием препаратов железа.

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИНУРИЯ

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Миккеле) характеризуется ГА, обусловленной дефектом мембраны E_g, внутрисосудистым комплементзависимым гемолизом, тромбофилией и миелосупрессией. Это клоновое заболевание с внутренним дефектом мембраны E_g, вследствие чего E_g становится гиперчувствительным к лизису при активации системы комплемента. Клинически болезнь Маркиафавы - Миккеле проявляется внутрисосудистым гемолизом, анемией, тромбозом вен, миелосупрессией с цитопенией и высоким риском трансформации в острый лейкоз или апластическую анемию. Молекулярной основой этой патологии является мутация X-связанного гена PIG-A (Phosphatidyl Inositol Glycan complementation group A) в стволовой кроветворной клетке. По своей природе мутации гена PIG-A очень гетерогенны (большие и малые делеции, дупликации, замещения и т.д.), их результатом служит полный или частичный дефицит соответствующего генного продукта – гликозилфосфатидил-инозитол (GPI) - связанных белков, которые участвуют в прикреплении белков к поверхности клеточной мембраны (рис. 17). При этом возможен дефект следующих мембранных белков:

- белки, защищающие клетку от повреждающего действия комплемента: CD55 (DAF-Decay Accelerating Factor), CD59 (MIRL-Membrane Inhibitor of Reactive Lysis), C8bp
- ферменты: АХЭ E_g, ЩФ гранулоцитов, 5'-эxonуклеотидаза лимфоцитов (CD73),
- рецепторы для FcIgG: FcγIII и CD16 на гранулоцитах и NK, CD14 (для бактериальных липополисахаридов) на моноцитах, LFA3 (CD58) и CD48 на лимфоцитах, CDw52
- другие белки: CD24 на В-лимфоцитах, гранулоцитах, CD66 и CD67 на гранулоцитах.

Первичным звеном патогенеза пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГУ) служит соматическая мутация в СКК pig-A –гена, в результате которой

развивается нарушение синтеза гликозилфосфатидилинозитолового (GPI) якоря, который фиксирует молекулы клеточных мембран (CD55, CD59, CD14, CD16, CD58 и др). Это ведет к низкой экспрессии или отсутствию GPI - связанных белков на поверхности клеток, часть которых инактивирует комплемент, адсорбированный клетками. В итоге формируется дефект мембраны Ег, тромбоцитов, лейкоцитов и появляется гиперчувствительность клеток крови и костного мозга к воздействию нормальных компонентов плазмы, в первую очередь к С₃-компоненту системы комплемента. При этом активация комплемента провоцируется ацидозом и гиперкапнией, выраженность которых нарастает во время сна, поэтому гемолиз развивается ночью.

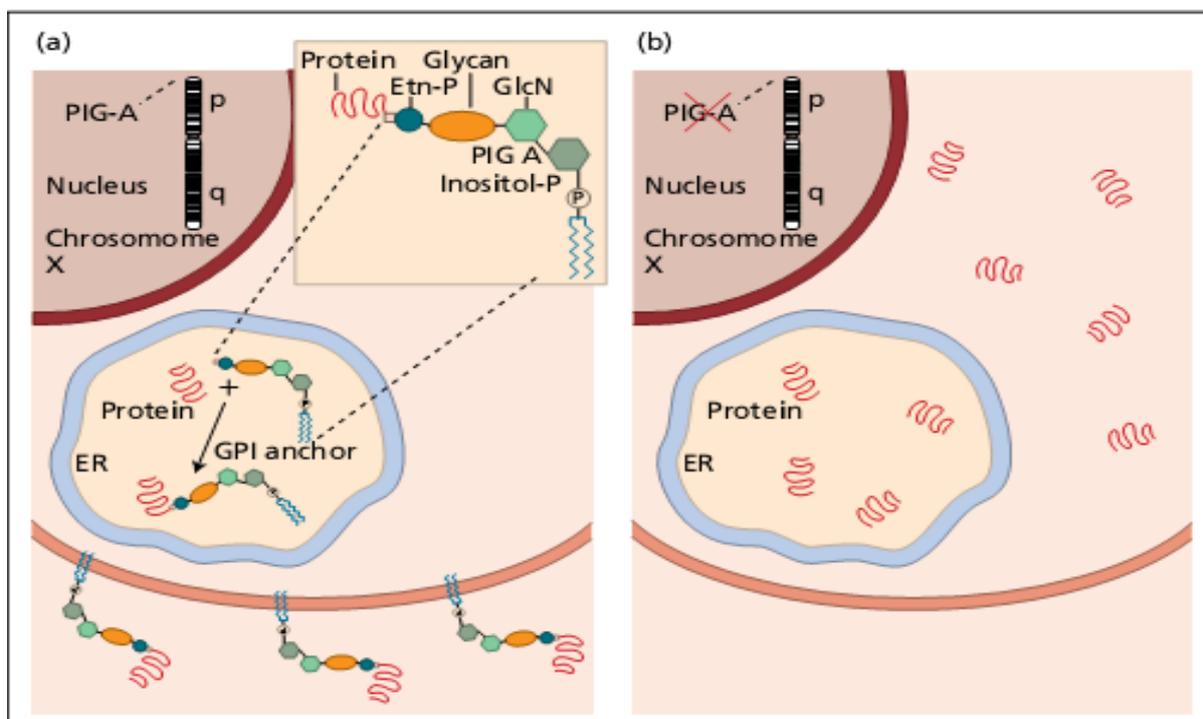


Рисунок 19 – Молекулярная основа пароксизмальной ночной гемоглобинурии

Клинически ПНГУ проявляется тромбгеморрагическим синдромом (боли в животе, икроножных мышцах, тромбозы сосудов, в первую очередь, портальной и печеночной вен), желтушностью кожи и слизистых оболочек, анемическим синдромом (слабость, вялость, недомогание, головокружение и др.),

темным окрашиванием мочи, редко спленомегалией и частыми инфекционно-воспалительными процессами в связи с нарушением фагоцитарной функции лейкоцитов. Гемолитические кризы с болями в животе и поясничной области и выделением мочи черного цвета проявляются преимущественно ночью.

Лабораторная диагностика ПНГУ базируется на обнаружении ГА с ретикулоцитозом, неконъюгированной гипербилирубинемией без спленомегалии (редко увеличение селезенки в связи с тромбозом в системе селезеночной и портальной вен), наличии гемоглобинурии и гемосидеринурии (гемоглобинурия во время кризов, гемосидеринурия - постоянно), повышении свободного Нб плазмы, присоединении панцитопении в сочетании с гемолизом при нормальной клеточности или гиперплазии костного мозга (при тяжелом течении возможна гипоплазия), положительных кислотном тесте Хема и сахарозной пробе Гартмана, изменении экспрессии CD59 (FITC) клетками костного мозга и крови (т.к. формирование ПНГУ связано с множеством возможных мутаций, может существовать несколько аномальных клонов, например, ПНГУ-подобные эритроциты могут иметь фенотип CD55-CD59+, или CD55+CD59-, или CD55-CD59-). Кислотная проба Хема основана на повышенной чувствительности Eг при ПНГУ к кислой среде. К сыворотке донора, сопоставимой с сывороткой больного по АВО-системе антигенов, добавляют 0,2 нормальный раствор HCl (соотношение сыворотки и кислоты 9:1), затем десять объемов подкисленной сыворотки смешивают с одним объемом 50% суспензии отмытых Eг. При ПНГУ наступает гемолиз Eг, в то время как нормальные Eг в этих условиях не гемолизируются. Сахарозная проба Гартмана основана на повышенной чувствительности Eг при ПНГУ к комплементу в присутствии сахарозы: к Eг пациента добавляют свежую сыворотку донора, идентичную по группе крови и раствор сахарозы в кислом буфере, при ПНГУ Eг гемолизируются

ИММУННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНГЕМИИ

Иммунные ГА существуют в виде четырех вариантов:

Трансиммунные ГА обусловлены разрушением Eг антиэритроцитарными АТ, попавшими в кровь ребенка трансплацентарно от матери, страдающей аутоиммунной ГА.

Изоиммунные ГА связаны с формированием изоантител против групповых факторов Eг. Этот вариант анемии развивается тогда, когда АТ к Eг попадают в организм плода из крови матери (гемолитическая болезнь плода или новорожденного), а также при переливании Eг, несовместимых по системе АВО или резус (в этом случае Eг донора разрушаются антителами реципиента).

Гетероиммунные (гаптеновые) ГА обусловлены изменением антигенной структуры мембраны Eг в результате воздействия какого-либо фактора: вирусов, бактерий, лекарственных веществ. Эритроцит в этом случае является клеткой-мишенью, на которой происходит реакция гаптен-антитело (организм вырабатывает антитела против «чужих» антигенов). В качестве гаптена могут выступать такие лекарства, как пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, фенацетин, сульфаниламиды, ПАСК, изониазид, гидрохлортиазид, хинин, хинидин, альфа-метилдопа, леводопа, прокаинамид, ибупрофен, диклофенак, тиоризидин, альфа-интерферон, цефалотин и др. При этом действие лекарственных препаратов на эритроцитарную мембрану может реализовываться по разным механизмам. В одних случаях после фиксирования вещества (например, пенициллины, цефалоспорины) на поверхности Eг, образуются антитела класса IgG к лекарственному веществу, которые далее взаимодействуют с лекарственным препаратом, и при этом происходит внесосудистый гемолиз без участия комплемента. В других случаях (например, фенацетин, ПАСК, сульфаниламиды, хлорпромазин) образуются антитела класса IgG или IgM, далее формируются циркулирующие иммунные комплексы, которые связываются с Fc-рецепторами Eг и вызывают их гемолиз после фиксации комплемента. При длительном приеме α -метилдопы (допегит) могут

происходить модификация антигенного состава клеточной мембраны Ег и образование антиэритроцитарных АТ с последующим разрушением Ег.

Аутоиммунные ГА (АИГА) характеризуются выработкой в организме больного АТ, направленных против собственных неизменённых антигенов Ег. В зависимости от клеточной направленности антител, выделяют АИГА с АТ к антигену эритрокариоцитов костного мозга и АИГА к антигену Ег периферической крови. АИГА, сопровождающие основной патологический процесс – лимфопролиферативные заболевания (лимфому, хронический лимфолейкоз), системные заболевания соединительной ткани (системную красную волчанку, аптифофолипидный синдром) или иммунодефицитные состояния, рассматриваются в качестве вторичных или симптоматических. Если причину возникновения АИГА установить не удалось, говорят об идиопатической АИГА.

АИГА с антителами к антигенам Ег периферической крови на основании серологической характеристики антител подразделяют на:

- ГА с тепловыми антителами (гемолизинами и агглютинидами);
- ГА с полными холодовыми агглютинидами;
- ГА с двухфазными гемолизинами.

Патогенез АИГА следует рассматривать как своеобразные состояния дисрегуляции иммунной системы, связанные с дефицитом тимус-производной популяции клеток-супрессоров, нарушением кооперации клеток в процессе иммунного ответа и появлением клона аутоагрессивных клеток (пролиферация иммунологически компетентных клеток, утративших способность распознавать собственные антигены). Отсутствие регулирующего влияния Т-клеток обуславливает повышенный и бесконтрольный В-клеточный иммунный ответ, с чем связано повышение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови. Обнаружение на поверхности клеток-мишеней иммуноглобулинов пролиферирующего клона свидетельствует об аутоагрессивном характере заболевания. В реализации аутоиммунной агрессии участвуют и другие механизмы нарушения клеточного и гуморального иммунитета, о чём свидетельствует повышение лимфотоксической и снижение комплементарной активности сыворотки крови. В за-

висимости от эффекта аутоАТ *in vitro* выделяют гемолизины (гемолиз происходит в присутствии комплемента) и агглютинины (агглютинация Er).

Тепловые аутоАТ активны при 37°C. Обычно эти АТ относятся к классу IgG (реже к IgA), они поликлональные, не фиксирующие комплемент. Степень выраженности гемолиза определяется подклассами IgG, среди которых IgG3 являются наиболее токсичными. Мишенями для этих АТ служат обычно антигены системы Rh или антигены, называемые общими эритроцитарными, антигены систем Kell, Kidd или антигены, наблюдаемые почти у всех людей вне зависимости от фенотипа Er и называемые универсальными. Разрушение Er аутоАТ IgG с нефиксированным комплементом, происходит путем эритрофагоцитоза макрофагальными клетками, в основном в селезенке путем фиксации Fc IgG на рецепторах макрофагов. Редко наблюдается АИГА, связанная с аутоАТ, направленными против антигенов Gerbich, которые относятся к классам IgA + IgG.

Холодовые аутоАТ проявляют свою активность при температуре 4 – 18 °С, обычно это АТ типа IgM. Эти АТ практически поликлональные, являются холодowymi агглютиниными, *in vitro* обладают гемолизирующей активностью. Обычно их активность провоцируется вирусной инфекцией или *Mycoplasma pneumoniae*. Под их влиянием на холоде происходит активация компонентов комплемента, внутрисосудистый гемолиз, микроциркуляторные нарушения. При этом происходит инактивация C3d, что препятствует дальнейшей активации комплемента. Это, своего рода, профилактика блокады C3 на мембране Er. Степень выраженности гемолиза коррелирует с титром АТ в сыворотке крови, но основную роль играет термическая амплитуда. Главными мишенями этих АТ являются общие антигены Er, распространенные в популяции людей. Этим объясняется неэффективность гемотрансфузий.

Двухфазные АТ (антитела Доната-Ландштейнера) относятся к IgG. При охлаждении эти АТ связываются с мембранной Er, но они не провоцируют гемолиз, как это наблюдается при тепловых аутоАТ. Эти АТ фиксируют комплемент, поэтому реакция Кумбса комплементарного типа. Мишенью для этих АТ

являются общие эритроцитарные АГ (Р – антиген Ег). Связывание двухфазных АТ с Ег происходит при температуре от 0 до + 15⁰С (холодовая фаза), но гемолиз проявляется только при температуре +37⁰С, когда образовавшийся комплекс антиген - антитело фиксирует комплемент. При наличии АТ гемолиз может быть внутри- и внесосудистый. Описана гемоглобинурия при сифилисе, вирусных инфекциях, а также АТ к TNF, наблюдаемые при инфекционном мононуклеозе, при реактивации инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр.

Клинические проявления АИГА наряду с общими характеристиками ГА (гиперрегенераторная анемия, гипербилирубинемия) имеют свои особенности, поскольку клиническая реализация воздействия антиэритроцитарных АТ зависит от их вида:

при влиянии аутоАТ IgG, не фиксированных комплементом на Ег, гемолиз происходит экстраваскулярно, в основном в селезенке;

при наличии аутоАТ IgG и IgM, фиксирующие комплемент на эритроцитарной мембране, гемолиз происходит и внутрисосудисто (через активацию комплемента на поверхности эритроцитов), и внесосудисто путем эритрофагоцитоза;

при формировании аутоАТ тепловых, фиксирующих комплемент на Ег, наблюдается тяжелый внутрисосудистый гемолиз; однако большинство тепловых АТ не фиксируют комплемент;

при воздействии холодových и двухфазных АТ, оптимум их действия отмечается при низкой температуре тела, т.е. при охлаждении организма происходит фиксация АТ, активация комплемента и развивается тяжелый внутрисосудистый гемолиз;

при медленной реакции связывания комплемента на поверхности Ег определяются ингибиторы комплемента (CD55, CD59), на Ег фиксируются промежуточные продукты расщепления комплемента, и они захватываются клетками системы мононуклеарных фагоцитов, имеющими рецепторы для фракций комплемента;

при отсутствии активации комплемента E_г опсонизируются и захватываются макрофагами селезенки путем их адгезии к макрофагам, имеющим рецепторы к фрагменту Fc (IgG1, IgG3, IgA), и фагоцитируются.

Клинические проявления **АИГА с тепловыми антителами** одинаковы как для идиопатической, так и для симптоматической формы. По клиническому течению они делятся на две группы. Первая группа представлена острым транзиторным типом анемии, которая преимущественно встречается у детей раннего возраста и часто появляется после инфекции, как правило, респираторного тракта. Клинически этой форме присущи признаки внутрисосудистого гемолиза. Начало заболевания острое, сопровождается лихорадкой, рвотой, слабостью, головокружением, бледностью кожных покровов, иктеричностью, болями в животе и пояснице, гемоглобинурией. У этой группы больных каких-либо основных системных заболеваний не наблюдается. Характерными чертами для острой формы АИГА являются положительный ответ на кортикостероидную терапию, низкая летальность и полное выздоровление в течение 2-3 месяцев после начала заболевания. Эта форма АИГА обусловлена **тепловыми гемолизинами**. При втором типе наблюдается длительное хроническое течение с ведущим клиническим синдромом желтухи и спленомегалии. Признаки гемолиза сохраняются на протяжении многих месяцев и даже лет. Хроническое течение заболевания прерывается гемолитическими кризами разной степени тяжести от различных причин. Часто выявляется снижение количества других форменных элементов крови. Ответ на кортикостероидную терапию выражен в различной степени и необязателен. Летальность составляет 10 % и часто связана с течением основного системного заболевания. Эта форма АИГА связана с **тепловыми агглютинидами**.

Диагноз устанавливается на основании анамнеза, клинико-гематологической картины и результатов лабораторного обследования. Для АИГА с тепловыми антителами характерна тяжёлая анемия с признаками пойкилоцитоза. Часты арегенераторные кризы, лейкоцитоз со сдвигом нейтрофилов до миелоцитов, реже выявляется лейкопения. Уровень гаптоглобина снижа-

ется, при выраженном внутрисосудистом компоненте гемолиза повышается уровень Hb плазмы. Результаты прямой пробы Кумбса АИГА с тепловыми агглютинами чаще (в 70-80% случаев) положительны. Но проба Кумбса при гемолизиновых формах АИГА нередко бывает отрицательной, что связано с малым количеством антител на поверхности Eг как при «мягком» течении болезни, так и при резком обострении, когда после гемолитического криза оказываются разрушенными многие Eг. В этом случае применяются либо метод агрегатагглютинации, либо иммуноферментный, либо радиоиммунный, позволяющие количественно определить антиэритроцитарные аутоАТ. Эти методы помогают в диагностике Кумбс-отрицательных форм АИГА.

АИГА, связанные с холодowymi антителами, возникают при наличии идиопатического парапротеина или как следствие микоплазменной инфекции, инфицирования вирусом Эпштейна - Барр, в том числе при инфекционном мононуклеозе, при цитомегаловирусной инфекции, эпидемическом паротите, листериозе, сифилисе, системных заболеваниях соединительной ткани, лимфомах, синдроме Капоши, миеломе и др. Холодовые эритроцитарные АТ активируются через систему комплемента и проявляют свое действие в сосудах конечностей (кисти, стопы), где температура ниже, чем в других частях тела. При низких температурах отмечается акроцианоз (посинение, а затем побледнение пальцев рук, ног, ушей, кончика носа), появляется резкая боль в конечностях. При значительном переохлаждении возникает типичный синдром Рейно. Каскад реакций комплемента прерывается, когда Eг перемещаются в более тёплые зоны организма. У 95 % здоровых людей обнаруживаются естественные холодowe агглютинины в низких титрах (1:1, 1:8, 1:64). При наличии высокого титра холодowych АТ при переохлаждении больного могут развиваться тяжёлые эпизоды внутрисосудистого гемолиза с гемоглобинурией и окклюзией микрососудистого русла. Печень и селезенка обычно не увеличены. Гемолитические кризы наблюдаются редко. При этой форме АИГА гемолиз «самоограниченный», лечение симптоматическое.

АИГА с двухфазными гемолizинами является редкой формой ГА (около 2% всех АИГА), при которой присутствуют холодовые антитела специфического типа (гемолizины Доната-Ландштейнера), обладающие анти - Р - специфичностью. Антитела связываются с Ег при низкой температуре и дают острый внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинурией и поражением почек вплоть до развития ОПН. Клинически проявляется болями в животе, лихорадкой, темным цветом мочи (после стояния на воздухе моча чернеет). Возможна тромбоцитопения потребления, поэтому вначале заболевание нелегко отличить от гемолитико - уремического синдрома. Провокацией гемолитического криза является, в основном, переохлаждение.

Диагностика АИГА базируется на клинических данных (бледность, желтуха, спленомегалия при АИГА с тепловыми антителами, синдром Рейно и акроцианоз при АИГА с холодowymi антителами) и результатах лабораторного исследования крови. Характерными особенностями гемограммы являются нормохромная нормоцитарная гиперрегенераторная анемия, гипербилирубинемия за счет неконъюгированного билирубина. В миелограмме гиперплазия красного кроветворного ростка, значительное увеличение количества базофильных эритробластов и нормобластов.

Основу диагностики АИГА составляют иммунологические методы: реакция Кумбса, качественная реакция на аутогемолиз, определение антиэритроцитаных АТ. Реакция Кумбса заключается в том, что антиглобулиновая сыворотка, содержащая АТ к иммуноглобулинам человека, при реакции с Ег, sensibilizированными неполными АТ, приводит к их агглютинации. В зависимости от того, фиксированы ли АТ на поверхности Ег или находятся в свободном состоянии в плазме крови, применяется прямая или непрямая проба Кумбса. Прямая проба Кумбса ставится в тех случаях, когда есть основания предполагать, что исследуемые Ег *in vivo* подверглись sensibilизации соответствующими АТ, т.е. первая фаза реакции - фиксация АТ на поверхности Ег - произошла в организме и последующее добавление антиглобулиновой сыворотки вызывает агглютинацию sensibilizированных клеток. С помощью непрямой пробы

Кумбса выявляют неполные АТ, присутствующие в исследуемой сыворотке. В данном случае реакция протекает в два этапа. Первый этап - инкубация тест- Ег с исследуемой сывороткой, во время которой происходит фиксация на эритроцитарной поверхности АТ, содержащихся в исследуемом образце сыворотки. Второй этап - добавление антиглобулиновой сыворотки. Следует помнить, что в остром периоде заболевания в связи с разрушением Ег, на которых фиксировалось большое количество АТ, при гемолитическом кризе, а также при недостаточном количестве АТ при хроническом течении болезни может отмечаться отрицательная прямая проба Кумбса. В современных лабораториях для проведения пробы Кумбса используются гелевые технологии. Метод основан на агглютинации Ег в агаровом геле (сефадекс), помещенном в микропробирки. Гель может быть нейтральным, либо содержать АТ (полиспецифические или моноспецифические) к иммуноглобулинам человека и компонентам системы комплемента.

Дифференциальный диагноз проводится с другими формами ГА – наследственными, неиммунными, при этом доказательством аутоиммунного механизма гемолиза является положительная прямая проба Кумбса.

ОСЛОЖНЕНИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ

Гемолитические анемии неоднородны по своим клиническим проявлениям, которые определяются видом ГА и периодом её течения. Гемолитические анемии могут существовать в форме обострения (криза) и ремиссии. Выделяют несколько видов кризов при ГА.

Гемолитический криз является классическим проявлением обострения ГА при действии провокационных факторов, которыми часто служат инфекционные агенты, токсины или лекарственные препараты. Клинически и лабораторно характеризуется анемией с соответствующими симптомами (слабость, бледность, головокружение, сонливость, тахикардия, гемодинамические нарушения и т.п.), гипербилирубинемией и желтухой, гиперретикулоцитозом (по-

вышение количества Rт до значительных цифр - 100-25%), может быть гепато- и спленомегалия.

Арегенераторный (апластический) криз является следствием дефекта компенсаторно - адаптационных возможностей гемопоэза и нарушения регенерации эритроидных предшественников костного мозга. Клинико – лабораторные проявления соответствуют гемолитическому кризу, но со значительным снижением количества Rт до полного их отсутствия. Часто возникает при инфекции, вызванной парвовирусом В19.

Одним из вариантов арегенераторного криза является **мегалобластный криз**, развитие которого обусловлено дефицитом фолиевой кислоты. Проявляется мегалобластный криз резким снижением Hб и Rт, наличием мегалоцитов в крови и мегалобластной гиперплазией эритроидного ростка костного мозга.

Секвестрационный криз развивается в результате внутрисосудистого гемолиза. Преимущественным местом разрушения Eг являются сосуды селезенки, реже – печени. В клинической картине наряду с симптомами гемолиза (желтуха, анемический синдром) появляются внезапный болевой синдром в области селезенки и печени, абдоминальные боли, тошнота, сплено-, гепатомегалия, гиповолемический шок (в результате сброса большого объема крови в селезенку). Секвестрационный криз особенно опасен в первые годы жизни, при котором большая масса крови внезапно выключается из кровообращения, «изолируется» в сосудах селезенки или печени. Остро развивается гиповолемический коллапс с резким снижением Hб в крови, а также гепато- или спленомегалия, что может быть причиной летальности. После выхода из криза формируется «функциональный аспленизм» с повышением чувствительности к таким инфекциям, как пневмококковая, менингококковая, сальмонеллезная, эшерихиозная и гемофильная. На фоне этих инфекций возможно развитие молниеносного сепсиса. В дальнейшем ткань селезенки фиброзируется, она уменьшается в размерах (аутоспленэктомия). Во всех возрастных группах при секвестрационных кризах нередки тяжёлые инфекционные осложнения: пневмония, остеомиелит, сепсис.

Вазоокклюзионный криз часто отмечается при качественных гемоглобинопатиях. Провоцирующими его факторами являются дегидратация, инфекции, переохлаждение. Клиническая картина характеризуется желтухой, анемическим и болевым синдромами. Наиболее характерен болевой синдром костно - мышечной (оссалгии, миалгии, артралгии) и абдоминальной локализации. Клинические проявления развиваются в результате окклюзии сосудов брыжейки, внутренних органов и инфаркта селезенки, печени, лимфатических узлов, мозга и др., следствием чего является дыхательная, сердечно – сосудистая недостаточность, судорожный синдром, нарушение мозгового кровообращения. В своем течении криз проходит несколько фаз: ишемическая (сильные боли в позвоночнике, крупных суставах, костях), инфарктная (боли усиливаются, лихорадка и симптомы вегето-сосудистой дистонии), микроэмболическая (симптомы закупорки кровеносных сосудов). Исходом вазоокклюзионного криза может быть остеомиелит, асептический некроз головок костей (чаще бедренной и плечевой), инфаркты в почках, головном мозге, инсульты, поражение сетчатки глаза вплоть до слепоты, кожные язвы, миалгии, кардиомегалия, фиброз селезенки, цирроз печени и др.

При тяжелом течении ГА так же возможно развитие осложнений, не связанных с процессом гемолиза.

Острый анемический синдром вплоть до **анемической комы** развивается чаще всего при АИГА. Характерными признаками являются спутанность сознания, тахикардия, интенсивная желтуха, олигурия, снижение артериального давления, коллапс. В крови снижено содержание Hg и Hb, значительно повышено количество непрямого билирубина в сыворотке крови.

Желчнокаменная болезнь имеет высокий риск развития при любом виде ГА за счет длительно персистирующей гипербилирубинемии. При этом поражение печени может быть достаточно серьезным вплоть до развития билиарного цирроза, протекающего чаще всего на фоне наслоения вирусного гепатита. У детей до 10-ти летнего возраста конкременты в желчном пузыре встречаются в 5% случаев, в более старшем возрасте в 25 – 45 %. Желчные

конкременты при ГА, как правило, рентггеногегативны, поэтому для диагностики ЖКБ и динамического наблюдения рекомендуется два раза в год осуществлять УЗИ печени и желчного пузыря.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания представляет собой универсальное неспецифическое нарушение системы гемостаза, характеризующееся внутрисосудистым свертыванием крови и образованием в ней множества микросгустков фибрина и агрегатов клеток крови, оседающих в капиллярах органов и вызывающих этим в них глубокие микроциркуляторные и дистрофические нарушения. Острый внутрисосудистый гемолиз провоцирует активацию системы свертывания преимущественно по внешнему механизму за счет поступления в кровоток большого количества стимуляторов гемостаза (тканевого тромбопластина и тромбопластиноподобных веществ). Клинически первая фаза ДВС протекает очень вариабельно: от бессимптомных форм (при хроническом немассивном гемолизе) до проявлений тромбозов любой локализации (инфаркты органов, преходящие нарушения мозгового кровообращения, тромбозы периферических и мезентериальных сосудов и т.п., в тяжелых случаях – развитие полиорганной недостаточности).

Острая почечная недостаточность может являться следствием острого тубулярного некроза, как результата нарушения функции транспортных систем канальцев. К подобному состоянию приводит гемоглобинурия, возникающая при внутрисосудистом гемолизе. Сниженная реабсорбция компонентов первичной мочи, ведет к нарастанию их концентрации в дистальных отделах нефрона (прежде всего натрия), что наряду с нарушением функционирования противоточно-множительной системы почки, ведущей к повышению потерь воды, обуславливает активизацию тубулярно-клубочкового механизма обратной связи. Суть последнего заключается в активации ренин – ангиотензин - альдостероновой системы, которая должна предотвратить неконтролируемую потерю электролитов и воды за счет снижения фильтрации и увеличения реабсорбции. В физиологических условиях данный механизм является основным в поддер-

жании водно - электролитного баланса организма и адекватной волеми. Однако в сложившейся патологической ситуации его реализация приводит к ишемическому повреждению нефрона, что в конечном итоге результирует развитием острой почечной недостаточности. Большим, по сравнению с Hb, повреждающим действием обладает метHb, вызывающий некроз клеток проксимального канальца. Образование метHb из Hb при кислых значения рН мочи значимо возрастает, что объясняет положительные эффекты ее алкализации при внутрисосудистом гемолитическом кризе. Закупорка метHb просвета дистальных отделов нефрона нарушает пассаж мочи, обуславливая повышенную реабсорбцию Hb клетками проксимальных канальцев, которая ведет к перегрузке их лизосомальной системы и, в конечном итоге, к некрозу нефроцитов. Помимо этого, препятствие току мочи обуславливает рост внутрпочечного давления, что усугубляет ишемическое повреждение нефрона.

ТЕРАПИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ

В консервативной терапии ГА можно выделить несколько направлений: режим и диета, мероприятия по купированию криза, терапия вне криза, в том числе патогенетическая терапия, лечение осложнений. Показаниями к госпитализации в специализированный стационар или отделение интенсивной терапии являются: тяжелый гемолитический криз, другие виды кризов (апластический, вазоокклюзионный, секвестрационный) и наличие осложнений ГА (синдром ДВС, ОПН, холецистит и ЖКБ).

Лечение ГА в период криза всегда проводится в стационаре и направлено, прежде всего, на купирование анемического синдрома, устранение билирубиновой интоксикации, лечение и профилактику осложнений.

Для купирования острого анемического синдрома применяются глюкокортикостероидные препараты, трансфузионная терапия и оксигенотерапия.

Глюкокортикостероиды назначаются коротким курсом парентерально. Предпочтительно использовать Солумедрол в суточной дозе 30 мг/кг (максимально допустимая доза 2 г в сутки) в виде 30-ти минутной инфузии в течение

3-х дней или преднизолон в стартовой дозе 2-3 мг/кг в сутки в течение 5-7 дней. В случаях гемолитического криза при АИГА может возникнуть необходимость увеличения дозы преднизолона до 6-8 мг/кг в сутки с целью сдерживания процесса гемолиза. В этом случае лечение продолжают до купирования криза под контролем количества R_t в крови, после чего дозу преднизолона постепенно снижают до минимальной поддерживающей. Длительность поддерживающей терапии определяется индивидуально.

Трансфузионная терапия при кризах ГА проводится исключительно по жизненным показаниям: при наличии тяжелой анемии с нарушением гемодинамики или анемической комы. Гемотрансфузионными средами могут быть отмытые эритроциты или эритроцитарная масса 10 мл/кг в сутки. Для гемотрансфузии при АИГА оптимальным является использование отмытых эритроцитов по индивидуальному подбору (на основании непрямой реакции Кумбса). При этом гемотрансфузия осуществляется относительно небольшим разовым объемом на фоне глюкокортикостероидной терапии.

Оксигенотерапия проводится в обычном режиме при тяжелом гемолитическом кризе. При СКА показана гипербарическая оксигенация для повышения концентрации кислорода в крови, что способствует снижению серповидности эритроцитов.

Дезинтоксикационное лечение осуществляется применением препаратов для конъюгации билирубина и инфузионных растворов. Для связывания билирубина используют лекарственные средства, индуцирующие глюкуронилтрансферазную систему печени, и обладающих билирубинконъюгирующим действием: фенобарбитал по 5 - 10 мг/кг в сутки, зиксорин 5 – 10 мг/кг в сутки.

Инфузионную терапию проводят внутривенно капельно 5% раствором глюкозы, 0,9% раствором NaCl (с витаминами B₂ и B₆, кокарбоксилазой, цитохромом в терапевтических дозах на период криза до его стабилизации) 10-15 мл/кг в сутки с целью возмещения объема циркулирующей крови, связывания и нейтрализации токсических продуктов гемолиза, ликвидации ацидоза, нормализации сосудистого тонуса и улучшения реологических свойств крови. При

высокой степени билирубиновой интоксикации показано назначение 10% раствора альбумина 10 мл/кг в сутки. Для коррекции метаболических нарушений и предупреждения образования в почечных канальцах солянокислого гематина в состав инфузионной терапии добавляют 4% раствор натрия бикарбоната внутривенно. На фоне инфузионной терапии обязателен контроль за диурезом.

Лечение осложнений, остро возникших и угрожающих жизни, при ГА зависит от их вида.

Терапия вазоокклюзионного криза состоит, прежде всего, в адекватном обеспечении больного жидкостью, обезболевания и устранения провоцирующего криз фактора. Лёгкие приступы, как правило, устраняются приёмом анальгетиков, более тяжёлые требуют госпитализации и внутривенной инфузионной терапии. Однако при длительном течении заболевания часто развивается поражение сердца, поэтому следует избегать объёмной перегрузки жидкостью. Установлено, что феномен серповидности уменьшается при гемодилюции и снижении концентрации гемоглобина в эритроцитах. Поэтому, больным рекомендуется прием достаточного количества жидкости внутрь, а при тяжелом состоянии – внутривенное введение гипотонического раствора NaCl. В борьбе с болевым синдромом обезболивание нежелательно проводить препаратами, способными усилить дисфункцию легких после тромботических осложнений. В этом случае назначают ацетомифен, но иногда приходится применять кодеин, фенотиазины и даже препараты опиоидов. Для улучшения реологических свойств крови назначаются ноотропил, трентал или ксантины на фоне инфузионной терапии и коррекции ацидоза. Седативные средства применяются с осторожностью, поскольку при их передозировке снижается лёгочная вентиляция. В связи с этим всем больным СКА, получающим большие дозы наркотических анальгетиков, необходим мониторинг кровообращения, дыхания и насыщения Hb кислородом.

Секвестрационный криз проявляется быстрым развитием шока, поэтому необходимо немедленное восполнение объема циркулирующей крови и лечение острого анемического синдрома. Поскольку риск рецидива криза и леталь-

ность при этом осложнении высокие, после течения тяжёлых кризов нередко проводят спленэктомию. При менее тяжёлых кризах (лёгкая анемия, спленомегалия, нормальная гемодинамика) используют выжидательную тактику. Чтобы отсрочить спленэктомию, назначают постоянные переливания эритроцитов.

Острая почечная недостаточность при внутрисосудистом гемолизе должна профилактироваться мероприятиями, суть которых сводится к адекватной гидратации пациента и алкализации мочи. Инфузионная терапия для профилактики ОПН направлена на увеличение диуреза для обеспечения механического вымывания гемоглобина и метгемоглобина из просвета канальцев. Ее проведение способствует снижению риска их обтурации, что препятствует возникновению обструктивной нефропатии с последующим ишемическим повреждением нефрона. Помимо этого, ускоренная экскреция продуктов гемолиза препятствует развитию острого тубулярного некроза за счет снижения их реабсорбции. Общий объем инфузионной терапии должен как минимум вдвое превышать суточную физиологическую потребность в жидкости с целью повышения диуреза более 100 мл/м²/час (у детей с весом до 10 кг более 3 мл/кг/час) и составляет 3 л/м²/сут (у детей с весом до 10 кг не менее 200 мл/кг/сут). Относительная плотность конечной мочи при этом должна приближаться к плотности первичной мочи (≤ 1010 г/л), что достигается назначением осмотических (маннитол; 0,5-1 г/кг/сут) и/или петлевых (лазикс; 1-2 мг/кг на введение) диуретиков. Предпочтительной инфузионной средой является 0,25% NaCl и 5% глюкоза (в соотношении 1:1) в которую добавляют 40-60 ммоль NaHCO₃ (что эквивалентно 40-60 мл 8,4% раствора NaHCO₃) для алкализации мочи с целью достижения целевых значений Ph (7,0-7,5). При прогрессировании ОПН показано проведение гемодиализа.

Успех *терапии синдрома ДВС* зависит от адекватного и своевременно начатого лечения криза, поскольку без активного и рано начатого этиотропного лечения невозможно рассчитывать на благоприятный исход этого патологического процесса. Основу патогенетического лечения ДВС синдрома составляет инфузионно-трансфузионная терапия, включающая заместительное

лечение антикоагулянтами, восстановление нормальной регуляции процессов гемостаза и гемодинамики. Для восстановления антикоагулянтной активности крови применяется гепарин в относительно низких дозах (5-10 МЕ/кг массы тела в час) непрерывной внутривенной инфузией или низкомолекулярные гепарины подкожно. С целью устранения блокады микроциркуляторного русла, повышения резистентности капилляро и восстановления проницаемости сосудистой стенки назначаются спазмолитики (эуфиллин, ксантинола никотинат (компламин, теоникол), пентоксифиллин), α -адреноблокаторы (пирроксан, фентоламин, сермион), дезагреганты (дипиридамола, пентоксифиллин), допамин, ангиопротекторы (дифинон, троксевазин, ангинин, преднизолон). Возмещение недостатка компонентов свертывающей и антикоагулянтной систем, введение в кровоток естественных антипротеаз и факторов, восстанавливающих антиагрегационную активность крови и тромборезистентность эндотелия осуществляется инфузиями гепаринизированной свежемороженой плазмы струйно от 10-15 мл/кг в сутки.

При *отеке головного мозга* показана дегидратационная терапия: ограничение водной нагрузки до 2/3 от возрастных потребностей, 10 % маннитол 0,5 г/кг массы тела каждые 12 часов, лазикс 1-2 мг/кг в сутки в 2 – 3 приема, диакарб

Развитие *острой сердечно - сосудистой недостаточности* требует применения оксигенотерапии, кардиотрофической терапии: 10 % раствор глюкозы 10 мг/кг массы тела с инсулином (1ед инсулина на 50 мл раствора с панангином и кокарбоксилозой 20 мг/кг массы тела); ограничение инфузионного и питьевого режима с целью устранения гиперволемии и отеков; дезагреганты (курантил 4 - 6 мг/кг в сутки, пентоксифиллин 10-15 мг/кг в сутки), сердечные гликозиды, кардиопротекторы.

Лечение ГА вне криза зависит от вида ГА и складывается из организации оптимального режима, питания и медикаментозной терапии.

Пациентам с ГА показан охранительный *двигательный режим*: занятия физкультурой в специальной группе, ЛФК, ограничение физических нагрузок,

достаточное пребывание на свежем воздухе с целью предупреждения гипоксии тканей и усиления гемолиза, противопоказаны резкие движения и ношение тяжестей, переохлаждение. Не рекомендуются резкие перемены климата, инсоляция, физиопроцедуры.

Диетическое питание при ГА осуществляется согласно печеночного стола № 5. Исключаются сильные стимуляторы секреции желудка и поджелудочной железы (экстрактивные вещества, продукты, богатые эфирными маслами), тугоплавкие жиры, жареные блюда, продукты, богатые холестерином, пуринами. Повышенное потребление овощей и фруктов способствует усилению желчегонного действия других пищевых веществ, перистальтики кишечника, обеспечивает максимальное выведение холестерина. При дефиците активности Г-б-ФД следует исключить прием некоторых лекарственных препаратов: сульфаниламидов, левомецетина, ацетилсалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты, витамина К, нитрофуранов, метиленового синего. Так же исключить употребление конских бобов, голубики, черники. При СКА исключить полеты на самолетах, подводное плавание.

Медикаментозная терапия, проводимая вне криза, направлена на предотвращение гемолитических кризов и лечение хронических осложнений ГА:

- витаминотерапия (витамин Е 10-20 мг/кг в сутки, витамин А 5-10 мг/кг в сутки, витамины В₂, В₅, В₆, В_с, В₉, В₁₅ в профилактических дозах) курсами по 14 - 20 дней 3 - 4 раза в год как мембраностабилизирующее и улучшающее клеточный метаболизм лечение.
- гепатопротекторы и желчегонная терапия (урсосан, гепатил, гептрал, мисклерон, холестирамин, фитотерапия (печеночный сбор) и щелочные дегазированные минеральные воды).
- фолиевая кислота 1–5 мг/сутки при нарастании MCV.
- десферал 25-50 мг/ кг в сутки при перегрузке организма железом (уровень сывороточного ферритина более 1500 нг/ мл).

- программная гемотрансфузионная терапия проводится, как правило, при СКА и талассемиях. При СКА плановая гемотрансфузионная терапия показана для увеличения транспортной функции крови без выраженного снижения уровня HbS и при тяжелом болевом кризе, подготовке к полостной операции, тромбозах, артериальной гипоксемии, рефрактерном приапизме. Постоянные переливания эритроцитов проводят для уменьшения пропорции серповидных клеток у пациента. Эти гемотрансфузии могут быть простые с целью уменьшения количества клеток, содержащих HbS, менее 35 % (в среднем каждые 3-4 недели) и заменные (обменные) с целью нормализации уровня HbA и Ht. Заменные гемотрансфузии эритроцитов быстро нормализуют Ht и уровень HbS, их проводят по жизненным показаниям. Так же программная гемотрансфузионная терапия проводится при талассемии для поддержания нормального активного образа жизни больного, адекватного развития и роста ребенка, подавления собственного патологического эритропоэза и, соответственно, уменьшения прогрессирующей гиперплазии костного мозга, при ведущей к возникновению выраженной спленомегалии и дефектов костной ткани.

- модификация молекул патологического HbS осуществляется при СКА применением цианата натрия внутрь 10-25 мг/кг в сутки с целью карбометилирования валина с разрывом гидрофобных его связей или аспирина 0,5-1 мг/кг в сутки с целью ацетилирования HbS, уменьшения образования гидрофобных связей и преципитации HbS.

- фармакологическое индуцирование синтеза HbF при гемоглобинопатиях имеет своей целью смягчение клинических проявлений заболевания, так как при СКА уровень HbF > 10 % обеспечивает защиту от инсультов, HbF > 20 % препятствует развитию болевых кризов и осложнений. При талассемиях высокий уровень HbF улучшает гемоглобинизацию Eг за счет образования тетрамеров, не подвергающихся полимеризации и не вызывающих образование мишеневидных клеток. С этой целью в настоящее время используется гидроксимочевина, которая действует в S-фазу клеточного цикла, ингибирует выработку ри-

бонуклеозидфосфонатредуктазы, что снижает способность клеток к делению. Гидроксимочевина назначается в стартовой дозе 15 мг/кг в сутки с дальнейшим постепенным увеличением до 30-35 мг/кг в сутки под контролем показателей общего анализа крови 1 раз в 2 недели и электрофореза Hb 2 раза в месяц. Показаниями к назначению гидроксимочевины при СКА является частота вазо-окклюзионных кризов более 3-х в год, поражение сосудов головного мозга с аллоиммунизацией, рецидивирующий острый торакальный синдром, хронические трофические язвы, повторные эпизоды приапизма, абсолютное количество ретикулоцитов более 150 %.

- глюкокортикостероиды как плановая терапия применяются при АИГА, назначается преднизолон 2-5 мг/кг в сутки до нормализации уровня Hb, Rt и билирубина, но не менее месяца. Эффект проявляется только через 7-10 дней. Если содержание Hb нормализуется, ретикулоцитоз остается высоким при положительной пробе Кумбса, то говорят о компенсированном гемолизе. Полным ответом считается нормализация концентрации Hb и количества Rt, а полной ремиссией считается еще и отрицательная проба Кумбса. После нормализации Hb и Rt, сохраняющихся 2 недели, можно начинать снижение дозы преднизолона. До 25-35 мг/сутки дозу снижают быстро - по 5 мг в 3 дня до 15 мг, затем 2,5 мг в неделю под контролем общего анализа крови. Если в течение 2-х месяцев лечения преднизолоном в дозе 2 мг/кг не достигнуто нормализации уровня Hb и Rt или если ремиссия заболевания зависит от недопустимо высоких доз преднизолона, необходимо рассмотреть вопрос об альтернативном лечении, которое составляют иммуносупрессанты (циклоспорин А и цитостатики), внутривенный иммуноглобулин, ритуксимаб.

- альтернативная терапия АИГА: циклоспорин А (сандиммун, неорал) в начальной дозе 5 мг/кг в сутки с коррекцией дозы в зависимости от уровня циклоспорина в сыворотке крови; цитостатические иммунодепрессанты (азатиоприн, циклофосфамид, тиагуанин, 6-MP, хлорамбуцил, винкристин, циклофосфамид); внутривенный иммуноглобулин в дозе 3-5 г/кг эффективен у детей раннего возраста с постинфекционной, поствакцинальной АИГА с неполными

тепловыми агглютинами; ритуксимаб (Мабтера) – моноклональные антитела к рецептору CD 20 - применяется при неэффективности лечения АИГА глюкокортикоидами, цитостатиками и интерфероном. Курс терапии ритуксимабом состоит из 4-х введений в разовой дозе 375 мг/ м² 1 раз в неделю. Параллельно с курсом ритуксимаба рекомендуется применять глюкокортикоиды, циклофосфамид, высокие дозы иммуноглобулина внутривенно.

Хирургические методы терапии ГА представлены спленэктомией и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Спленэктомия широко применяется при лечении ГА при смешанной локализации гемолиза или преимущественно внутриклеточном гемолизе (показаниями являются частые тяжелые гемолитические кризы, развитие гиперспленизма). При ГА, протекающих с внутрисосудистым гемолизом (например, ферментопатии), спленэктомия неэффективна. Это основной метод терапии при НС, после спленэктомии резко улучшается течение заболевания, что проявляется отсутствием клинических проявлений НС, хотя сфероцитоз и снижение осмотической резистентности Ег сохраняются. Спленэктомию при НС следует проводить в плановом порядке и в период компенсации гемолиза. Оптимальным считается возраст 5-10 лет, однако, по показаниям при тяжелом гемолитическом процессе спленэктомия может выполняться в любом возрасте. В связи с высоким риском развития инфекционных осложнений перед операцией проводят иммунизацию поливалентной пневмококковой вакциной, менингококковой и гемофильной, а после операции в течение двух лет назначается бициллинопрофилактика (бициллин 5 - ежемесячно). Абсолютными показаниями к спленэктомии при НС являются частые, тяжелые гемолитические кризы или перенесенный апластический криз, развитие ЖКБ, выраженный постоянный анемический синдром и синдром гиперспленизма.

При СКА показаниями к спленэктомии служат повторные секвестрационные кризы или гиперспленизм, при талассемиях - прогрессирующее увеличение размеров селезенки (8 см и более из-под реберной дуги) с развитием гиперспленизма, увеличивающаяся потребность в гемотрансфузиях более чем на 50

% от первоначального уровня в течение 6 месяцев (потребность в гемотрансфузиях в объеме более 250 мл/кг в течение года может свидетельствовать о гиперспленизме и быть аргументом в пользу спленэктомии).

При АИГА с тепловыми антителами спленэктомия показана в случае отсутствия эффекта от длительной (более 8 месяцев) глюкокортикостероидной терапии. Экстренными показаниями к спленэктомии при АИГА служит тяжелый некупируемый гемолитический криз с угрозой для жизни пациента. При АИГА с холодowymi антителами спленэктомия неэффективна, так как IgG элиминируются в основном в печени, а не в селезенке.

Как альтернатива спленэктомии, особенно детям ранней возрастной группы рекомендуются рентгеноэндоваскулярная окклюзия сосудов селезенки.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является методом радикальной терапии при талассемиях. По данным литературы эффективность аллогенной ТГСК при талассемии достигает 90 % и наиболее успешна у пациентов до 3-х лет, не получавших массивную трансфузионную терапию и не имеющих выраженных осложнений заболевания. При СКА аллогенная ТГСК может привести к стабилизации состояния пациента, показаниями для этого метода терапии служат возраст до 16 лет, инсульт, рецидивирующий острый торакальный синдром, билатеральная пролиферативная ретинопатия, остеонекроз нескольких суставов, хронический приапизм, потребность в постоянных гемотрансфузиях.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЯХ

Диспансерное наблюдение за детьми с наследственными ГА осуществляется гематологом и педиатром до 18 –летнего возраста, с приобретенными ГА - гематологом и педиатром в течение 5 лет по достижении клинико-гематологической ремиссии. После спленэктомии ребенок снимается с диспансерного учета у гематолога через 2 года.

КРАТНОСТЬ КОНТРОЛЯ ОСНОВНЫХ КЛИНИКО – ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Сроки наблюдения	гемограмма	общ. анализ мочи	Б/х анализ крови	Консультации узких специалистов	УЗИ органов брюшной полости
Весь период наблюдения	1 раз в 3 месяца				1 раз в 6 месяцев

- гемограмма (с определением количества ретикулоцитов, морфологической характеристики эритроцитов);
- биохимический анализ крови (билирубин и его фракции, ЛДГ, АЛТ, АСТ, ЩФ, γ ГТ, гаптоглобин, общий белок, протеинограмма, СФ);
- УЗИ органов брюшной полости с исследованием сократительной функции желчного пузыря;
- серологическое исследование на вирусы герпес группы, вирусы гепатитов, гельминты весь период наблюдения 1 раз в год;
- консультации узких специалистов (гастроэнтеролога, инфекциониста, невролога, отоларинголога, офтальмолога, эндокринолога и др.) индивидуально в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний и осложнений;
- санация очагов хронической инфекции;
- терапия и профилактика осложнений;
- курсы желчегонной терапии;
- противопоказаны профилактические прививки при иммунных ГА и в период до 3-х месяцев после криза при наследственных ГА;
- при талассемии дополнительно обязательная консультация отоларинголога с проведением аудиометрии и офтальмолога 1 раз в год, рентгенография органов грудной полости 1 раз в год, контроль уровня половых гормонов в сыворотке крови 1 раз в 2 года детям старше 10 лет, при необходимости – консультация эндокринолога, для профилактики остеопороза назначение препаратов кальция с витамином D;
- проведение медико-генетического консультирования по вопросам планирования семьи и пренатальной диагностики тяжелых форм наследственных ГА в ранние сроки беременности.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, Н.А. Анемии /Н.А. Алексеев // Санкт-Петербург, 2004 – 512 с.
2. Бэйн, Б.Дж. Справочник гематолога. А – Z / Б.Дж. Бэйн, Р. Гупта // пер.с англ. Т.П. Мосоловой; Под ред. О.А. Рукавицына. – Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – 280 с.
3. Гематология /О.А. Рукавицын [и др.] // Санкт-Петербург, 2007. - 912 с.
4. Гематология: руководство для врачей / под ред. Н. Н. Мамаева, С. И. Рябова.// Санкт-Петербург: СпецЛит, 2008. - 543 с.
5. Дифференциальная диагностика доброкачественных гипербилирубинемий / А.С. Кузнецов [и др.] // Клиническая медицина. - 2001. - № 3. - С. 8 - 13.
6. Козарезова, Т. И. Болезни крови у детей /Т.И. Козарезова, Н.Н. Климович // Учебное пособие. Минск: Белорусская наука, 2001. – 383 с.
7. Козарезова,Т.И. Анемический синдром в практике педиатра: уч.-метод. пособие / Т.И. Козарезова, Н.Н. Климович // Минск: БелМАПО, 2007. – 226 с.
8. Основы клинической гематологии: Справочное пособие / Под ред. Радченко В.Г. // Санкт-Петербург: Диалект, 2003 - 304 с.
9. Папаян, А. В. Анемии у детей: руководство для врачей / А.В. Папаян, Л.Ю. Жукова // // Санкт-Петербург: Питер, 2001. - 384 с.
10. Nelson Textbook of Pediatrics, 16th ed / R.E. Behrman [et al.] // Philadelphia: Saunders Co, 2000. - 2414 p.
11. Lanzkowsky, Ph. Manual of pediatric hematology and oncology, 4 td.ed. / Ph. Lanzkowsky // USA: Elsevier Academic Press, 2007. – 832 p.
12. Pediatric Hematology: Methods and Protocols / Ed. by: N. J. Goulden, C. G. Steward // Humana Press Inc., Totowa. - 2007. - 264 p.
13. Petz, L.D. Immune hemolytic Anemias / L.D. Petz, G. Garratty // Churchill Livingstone; 2 ed. – 2003. - 448 p.
14. Russell, J. Hemolytic anemia / J. Russell, R. Cohn // Book on Demand Ltd. – 2012. - 152 p.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	2
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОЛИЗА	3
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ	6
ПОНЯТИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ	14
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ	15
<i>Гемолитические анемии, связанные с дефектом мембраны эритроцитов</i>	15
<i>Гемолитические анемии, обусловленные дефектом эритроцитарных ферментов</i>	22
<i>Гемолитические анемии, обусловленные дефектами структуры или синтеза гемоглобина</i>	30
ПРОИОБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ	44
<i>Неимунные гемолитические анемии</i>	46
<i>Пароксизмальная ночная гемоглобинурия</i>	51
<i>Иммунные гемолитические анемии</i>	54
ОСЛОЖНЕНИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ	61
ТЕРАПИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ	65
ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЯХ	74
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	76

Учебное издание

Климкович Наталья Николаевна
Козарезова Татьяна Ивановна
Козарезов Станислав Николаевич

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОЛИЗА И ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Н.Н. Климкович

Подписано в печать 28. 09. 2012. Формат 60x84/16. Бумага потребительская.

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 5,0. Уч.- изд. л. 3,81. Тираж 100 экз. Заказ 269.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул.П. Бровки, 3.