

Гемолитические анемии

- повышенное разрушение эритроцитов

Подходы к классификации

Врожденные ↔ Приобретенные

Иммунные ↔ Неиммунные

Внутрисосудистые ↔ Внесосудистые

Наиболее часто встречающиеся формы гемолитической анемии:

Наследственные (врожденные) формы гемолитической анемии:

Мембранопатии эритроцитов (нарушение строения эритроцитов):

микросфероцитарная,
овалоцитарная,
акантоцитарная.

Энзимопенические (ферментопенические) — анемии, связанные с нехваткой какого-либо фермента.

связанные с дефицитом ферментов пентозо-фосфатного ряда,
связанные с дефицитом ферментов гликолиза,
связанные с дефицитом ферментов, участвующих в образовании, окислении и
восстановлении глутатиона

Гемоглобинопатии:

гемоглобинопатии качественные (Серповидно-клеточная анемия)

талассемия (нарушение синтеза одной из 4 молекулярных цепей гемоглобина).

Классификация гемолитических анемий в зависимости от типа дефекта

Врожденные

Дефект мембраны эритроцитов

врожденный сфероцитоз,
эллипсоцитоз

Дефект метаболизма

дефицит Г-6-ФДГ
пируваткиназы

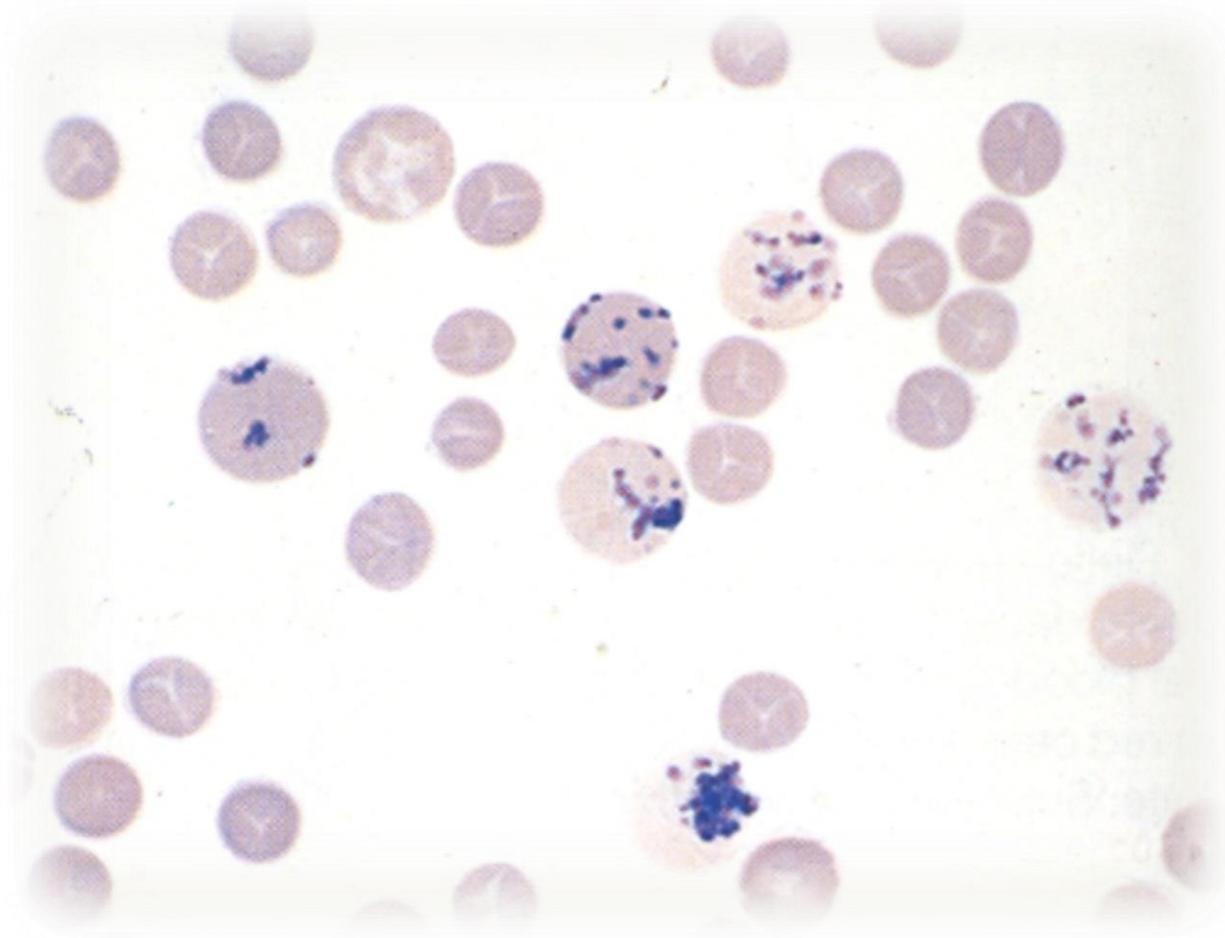
Гемоглобинопатии

талассемия
серповидноклеточная анемия и пр.

- Анемия с признаками дефицита Φ К, особые морфологические признаки, лейкоцитоз, ускорение СОЭ
- Увеличение количества ретикулоцитов и нормобластов в результате гипоксии и повышения уровня эритропоэтина
- Раздражение эритропоэза в костном мозге и появление мегалобластности в результате дефицита Φ К
- Увеличение непрямого билирубина, желтуха лимонного цвета
- повышение ЛДГ

- Увеличение размеров селезенки (и печени)
- Увеличение образования прямого билирубина и концентрации желчных пигментов в печени (ЖКБ)
- Увеличение концентрации стеркобилина в кале и уробилина в моче (моча коричневого цвета)

- Снижение уровня свободного гаптоглобина сыворотки
- Повышение уровня свободного гемоглобина сыворотки
- метгемальбуминемия
- Гемосидерин- и гемоглобинурия (моча черного цвета)
- Венозные и артериальные тромбозы, ДВС
- ОПН
- ЖДА



**Ретикулоцитоз при гемолизе:
ретикулярный материал
(преципитированная РНК) в клетках.
Окраска метиленовым синим и по Гимза**

Классификация гемолитических анемий в соответствии с местом гемолиза

Внутрисосудистый гемолиз	Внесосудистый гемолиз
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Травматический гемолиз (опухоли, злокачественная гипертензия и пр.)<input type="checkbox"/> Дефицит ГбФД<input type="checkbox"/> Иммунный гемолиз (АВО-несовместимость, антитела Donath-Landsteiner)<input type="checkbox"/> ПНГ<input type="checkbox"/> Инфекции (токсин Clostridium perfringens, малярия и пр.)	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Аутоиммунные гемолитические анемии<input type="checkbox"/> Дефекты мембраны эритроцитов<input type="checkbox"/> Шпороклеточная анемия (заболевания печени, абеталипопротеинемия)<input type="checkbox"/> Дефекты метаболизма эритроцитов (пируваткиназный дефицит, тяжелая гипофосфатемия, пиримидин-5'-нуклеотидазный дефицит)<input type="checkbox"/> Нестабильные гемоглобины гемоглобин Женева)

Талассемия



группа заболеваний крови, характеризующихся пониженным синтезом одного или двух типов полипептидных цепей (α или β), формирующих нормальную молекулу гемоглобина взрослого человека (HbA , $\alpha_2\beta_2$), результатом которого является снижение уровня наполнения эритроцитов гемоглобином и анемия

[гемоглобинопатий](#) Талассемия в основном распространена в районах, эндемичных по [малярии](#). Значительная частота талассемии наблюдается на побережье [Средиземного моря](#), в [Южной Европе](#), Северной [Африке](#), Южной и Юго-Восточной [Азии](#). Имеются очаги талассемии в [Азербайджане](#), в равнинных районах которого гетерозиготная бета-талассемия наблюдается у

Талассемии представляют собой гетерогенную группу нарушений гемоглобина, при которой в результате нарушенного синтеза одной или более глобиновых цепей частично или полностью угнетается продуцирование нормального гемоглобина. Были описаны несколько типов талассемии, которые получили название в соответствии с пораженной глобиновой цепью. Наиболее распространенными и клинически важными типами являются β -, $\beta\delta$ - и α -талассемии.

Талассемия

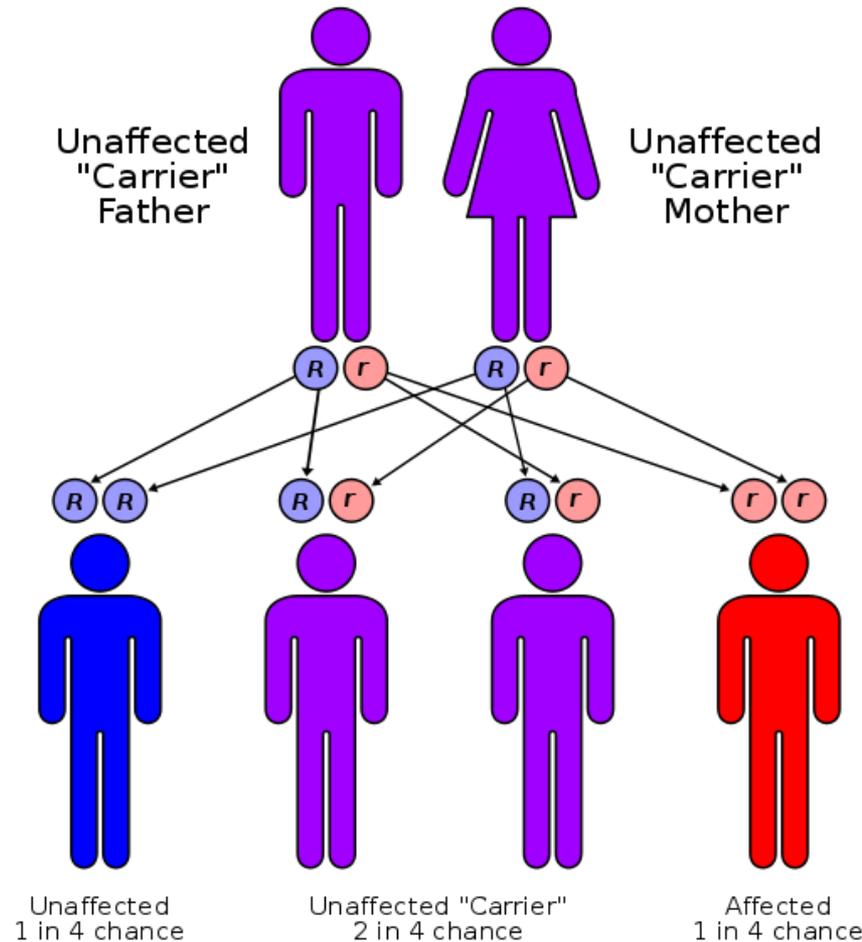
Классификация талассемий:

β-талассемия:

- Большая талассемия (анемия Кули, гомозиготная β-талассемия)
- Промежуточная талассемия
- Малая талассемия
- (гетерозиготная β-талассемия)

α-талассемия

- Гомо и гетерозиготная



Норма:

Hb F - 1-2% - фетальный гемоглобин

Hb A₂ – 2% - малый компонент «взрослого»

гемоглобина - HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) - взрослый гемоглобин

Hb A - 96-97% ($\alpha_2\beta_2$)

Большая талассемия (гомо):

Hb F - 98%

Hb A₂ – 2%

Hb A – отсутствует

Промежуточная талассемия:

Hb F - 70-80% - 100%

Hb A₂ – вариабельно

Hb A – 10-20%

Малая талассемия (гетеро):

Hb A₂ – > 3,5%

При талассемии гемоглобин А, свойственный взрослым, на 50—90 % заменяется

фетальным гемоглобином HbF. Он обладает большим сродством к кислороду, однако отдача его тканям затруднена, что приводит к гипоксии.

Усиление эритропоэза может вызывать усиление всасывания железа, что приводит к

сидерозу органов . У

аномальных эритроцитов

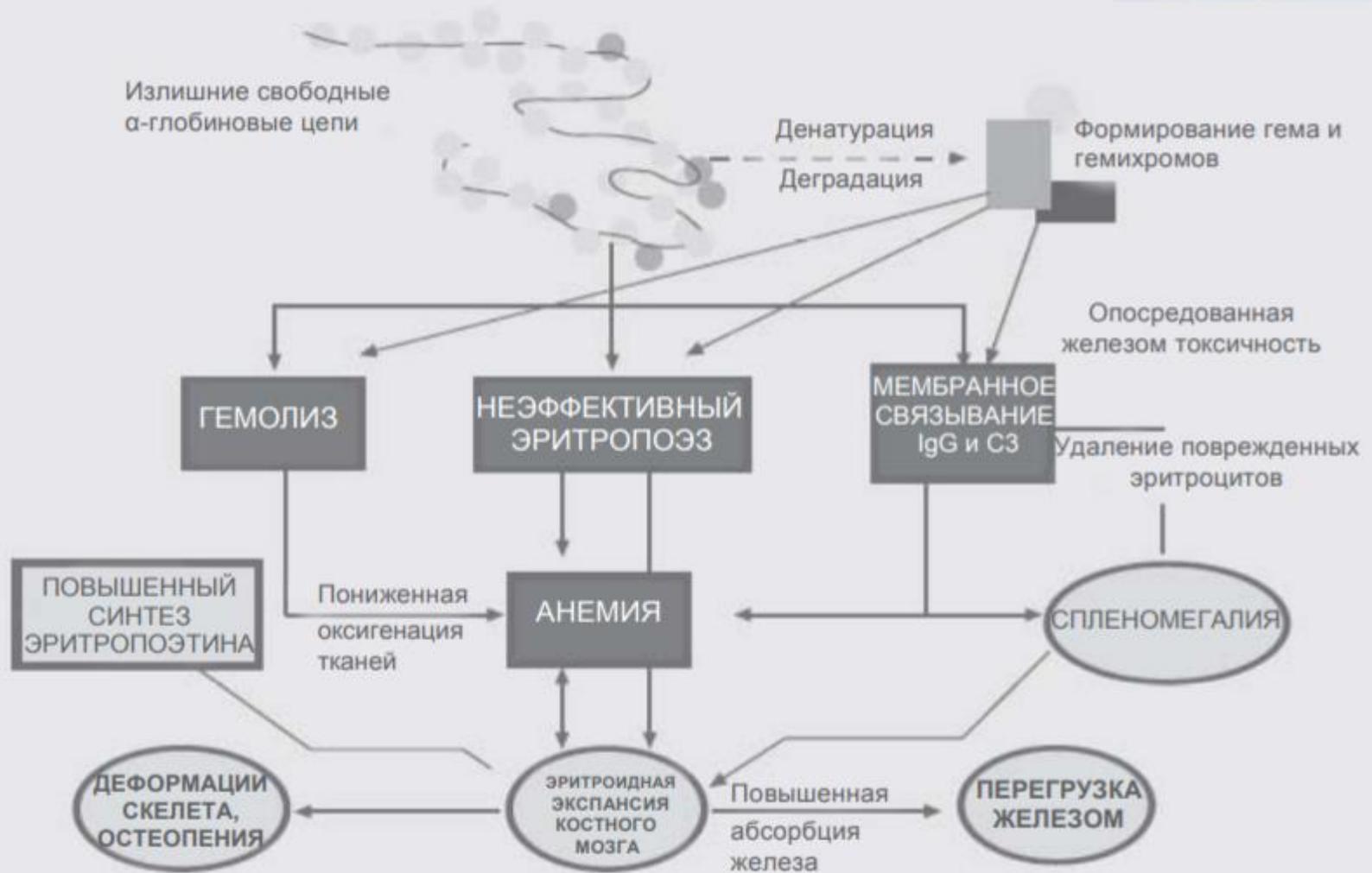
сокращается

продолжительность жизни,

увеличивается интенсивность

гемолиза.

Эффекты повышенной продукции глобиновых цепей альфа

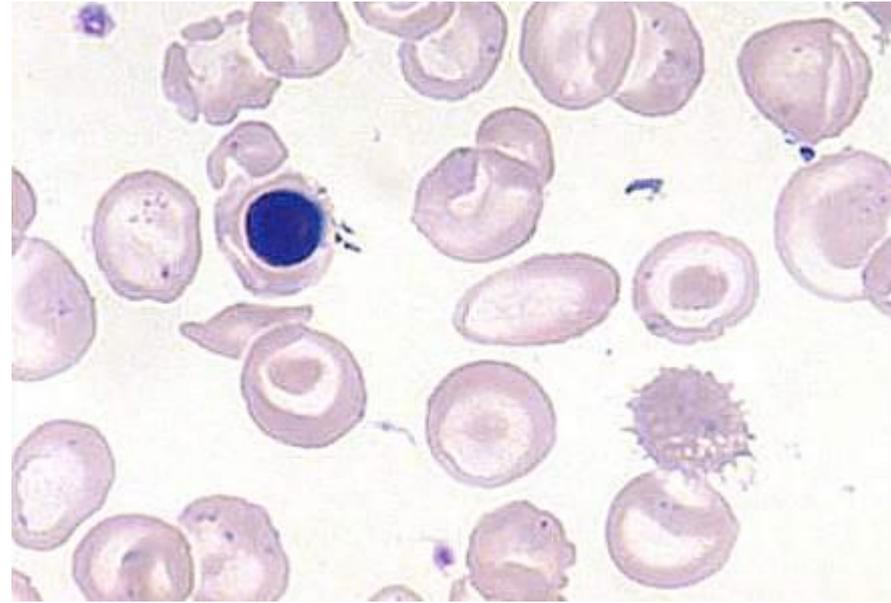


Клиническая картина большой талассемии

- Тяжелая анемия
- Неэффективный эритропоэз с гиперплазией эритропоэза в костном мозге и экстрамедуллярным гемопоэзом
- Возможны патологические переломы
- Признаки перегрузки железом: гиперпигментация открытых участков кожи, предрасположенность к инфекциям, задержка полового развития, низкорослость, поражение поджелудочной железы (СД) и пр.
- Хронические гепатиты в результате трансфузий крови

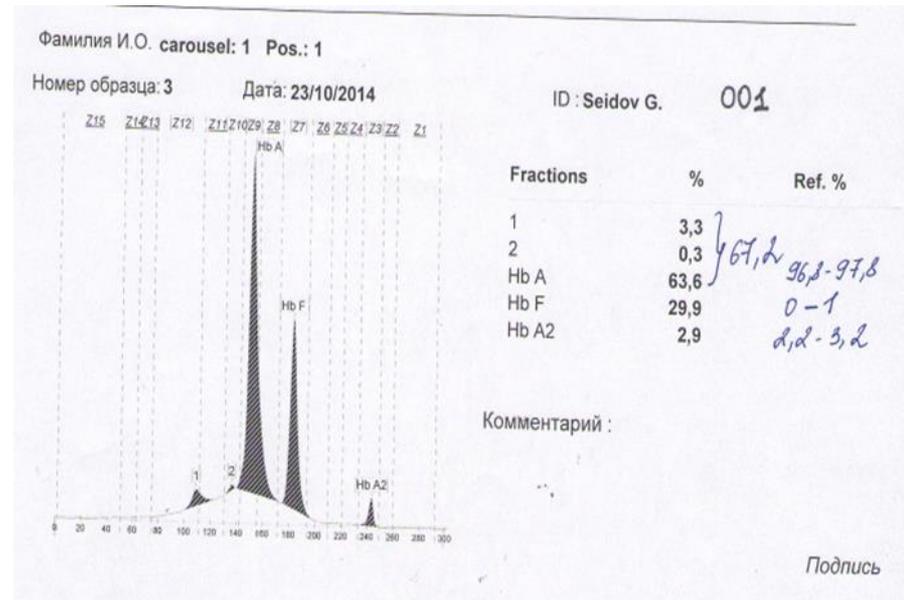
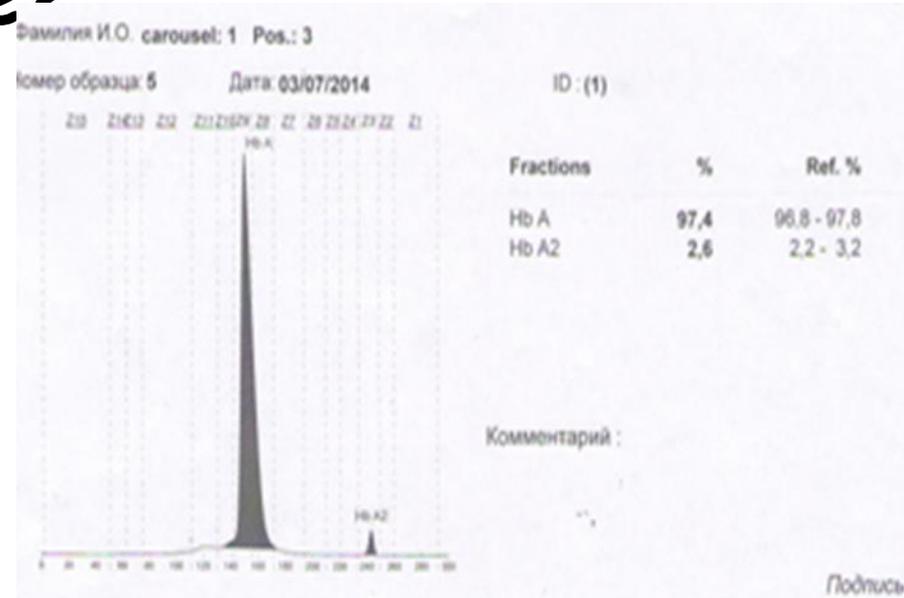
Диагностика талассемии

- Клинический анализ крови:
Гипохромные, микроцитарные и мишеневидные эритроциты , нормобласты, тельца Гейнца
- Гиперплазия эритроидного ростка в костном мозге
- признаки внесосудистого гемолиза, ретикулоцитоз 2-8%
- Признаки перегрузки железом
- Определение типа гемоглобина : наличие гомозиготной бета-талассемии - исследование содержания фетального гемоглобина в эритроцитах (увеличено до 20—90%) и гемоглобина A_2 . Диагноз гетерозиготной бета – талассемии - повышение содержания фракции гемоглобина A_2 (электрофорез на ацетатцеллюлозе).
- Семейный анамнез
- Пренатальная диагностика: анализ крови (определение скорости синтеза цепей глобина), амниоценте /биопсия ворсинок хориона (анализ ДНК,ПЦР, гибридизация с нуклеотидными зондами и пр.)



На что следует обратить внимание?

- Семейный анамнез
- Клинический анализ крови: гипохромные, микроцитарные и мишеневидные эритроциты, нормобласты, тельца Гейнца
- признаки внесосудистого гемолиза (непрямая билирубинемия, спленомегалия, повышение ЛДГ)
- ретикулоцитоз 2-8%
- Признаки перегрузки железом
- Определение типа гемоглобина : повышение содержания фракции гемоглобина A2 (капиллярный электрофорез).



Показания к переливанию обедненной лейкоцитами эритроцитарной массы

1) Подтвержденный лабораторный диагноз большой талассемии.

2) Лабораторные критерии:

Hb меньше 7г/дл в 2 определениях, интервал между определениями более 2 недель (исключая все другие предрасполагающие факторы, такие, как инфекции) или

3) Лабораторные и клинические критерии:

Hb > 7 г/дл, но отмечаются:

- изменения лица;
- задержка роста;
- Переломы
- экстрамедуллярный гемопоэз

каждые две - пять недель, для поддержания претрансфузионного уровня гемоглобина выше 9-10,5 г/дл - 10-15 мл/кг проводится в течение 3-4 часов

Лечение талассемии

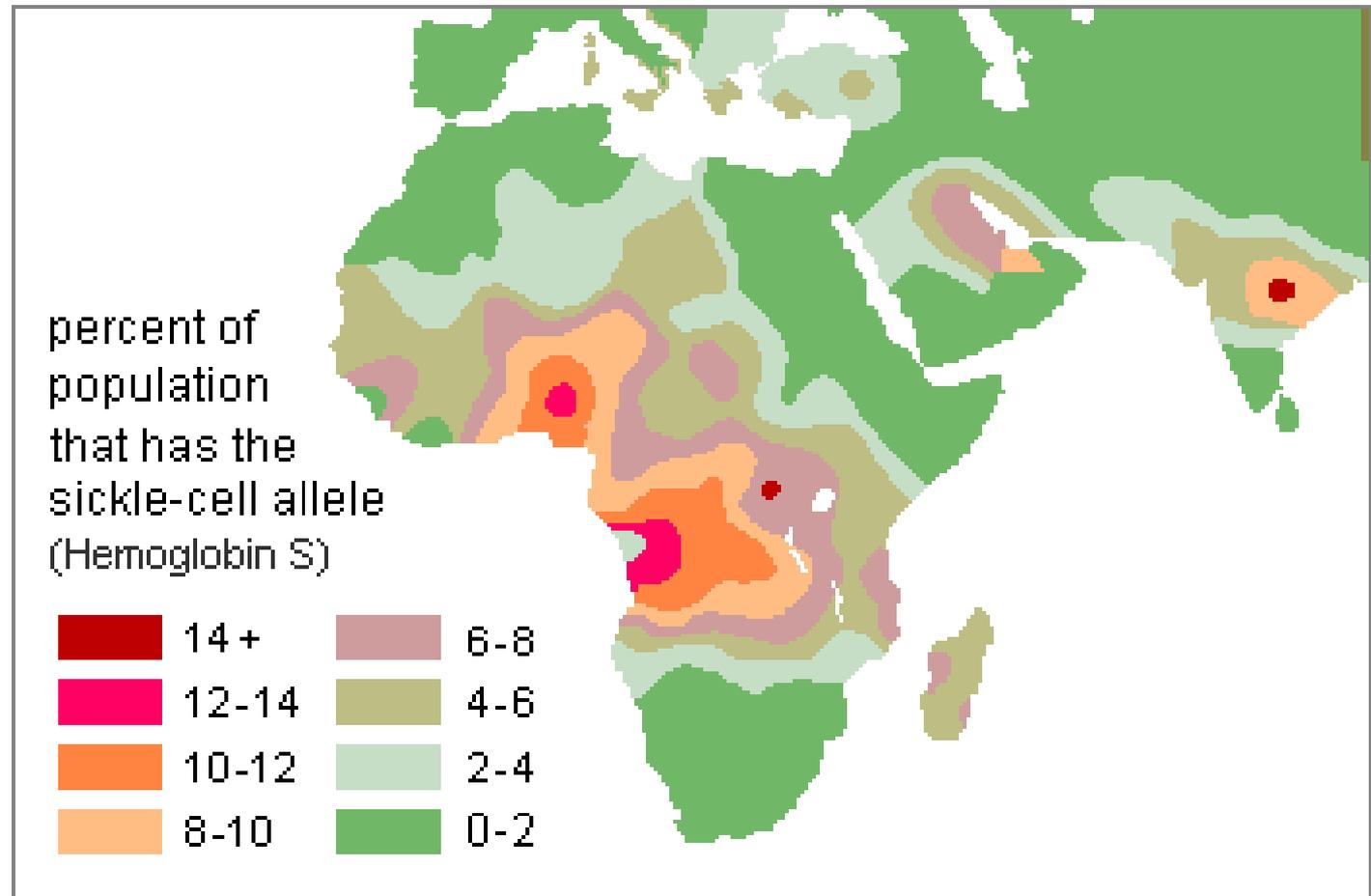
- Переливание эритроцитарной массы
- Лечение перегрузки железом
 - (Дефразирокс, Деферипрон, Деферасирокс (Эксиджад) -в каждой донорской единице крови содержится 200 мг железа
- Спленэктомия (не проводится до 5 лет из-за повышенного риска генерализированного сепсиса при проведении спленэктомии
- Рекомбинантный эритропоэтин
- ТГСКК и пуповинной крови
- Антиоксиданты (витамин Е, ацетилцистеин)
- Терапевтическая стимуляция
- фетального глобина HbF - гидроксимочевина, 5-азацитидин
- Трансфекция вектора нормального гена цепи глобина в аутологичные стволовые клетки



До тех пор, пока не будут предотвращена или сведена до минимума вероятность рождения пораженных болезнью детей, даже самые лучшие обновленные программы лечения, в конечном итоге, потерпят крах, будучи неспособными противостоять постоянному увеличению количества больных.

*Панос Энглезос (Panos Englezos)
Президент МФТ*

Серповидноклеточная анемия

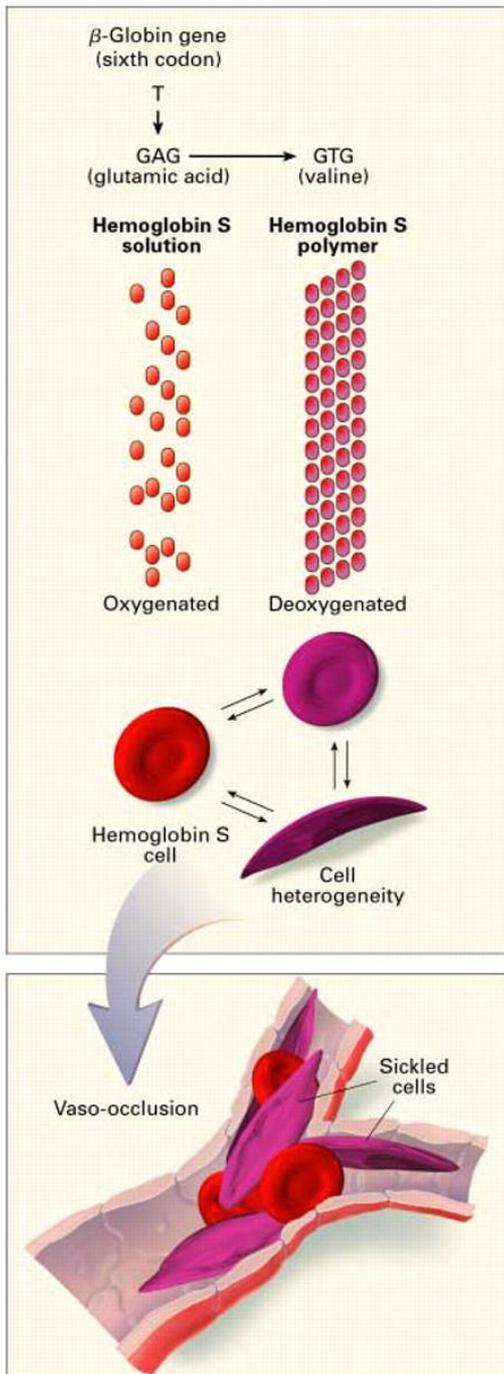


гемоглобинопатия SS - связана с образованием аномальных гемоглобинов вследствие мутации генов глобина (качественная гемоглобинопатия)

Серповидноклеточная болезнь (СКБ) – группа состояний обусловленных наличием специфических мутаций в бета-глобиновом гене, приводящих к изменению физикохимических свойств гемоглобина (полимеризация в деокси-форме, нарушение сродства к кислороду). К СКБ относится серповидноклеточная анемия (гомозиготность по аномальному гемоглобину S(HbSS; результат замены в 6 позиции бета-глобина валина на глутамин) и другие состояния, развившиеся вследствие сонаследования аномального HbS с другими поломками бета-глобинового гена, приводящими к количественному уменьшению нормального бета-глобина (бета-талассемия)(S-β-талассемия) или другому качественному нарушению бета-глобина (например, HbE, HbC, HbDPunjab, HbOArab) (HbSE, HbSC, HbSD, HbSO, HbCC, HbCO, HbCD).

Патофизиология СКА

Гемоглобин S образуется в результате замены глутаминовой кислоты на валин в положении 6 β -цепи глобина (вследствие замены аденозина на тимидин). При снижении pO_2 , гемоглобин S нерастворим и формирует полимеры, вызывая образование серповидных форм эритроцитов и повреждение мембраны. Некоторые серповидные клетки адгезируют к эндотелию, приводя к окклюзии сосудов.



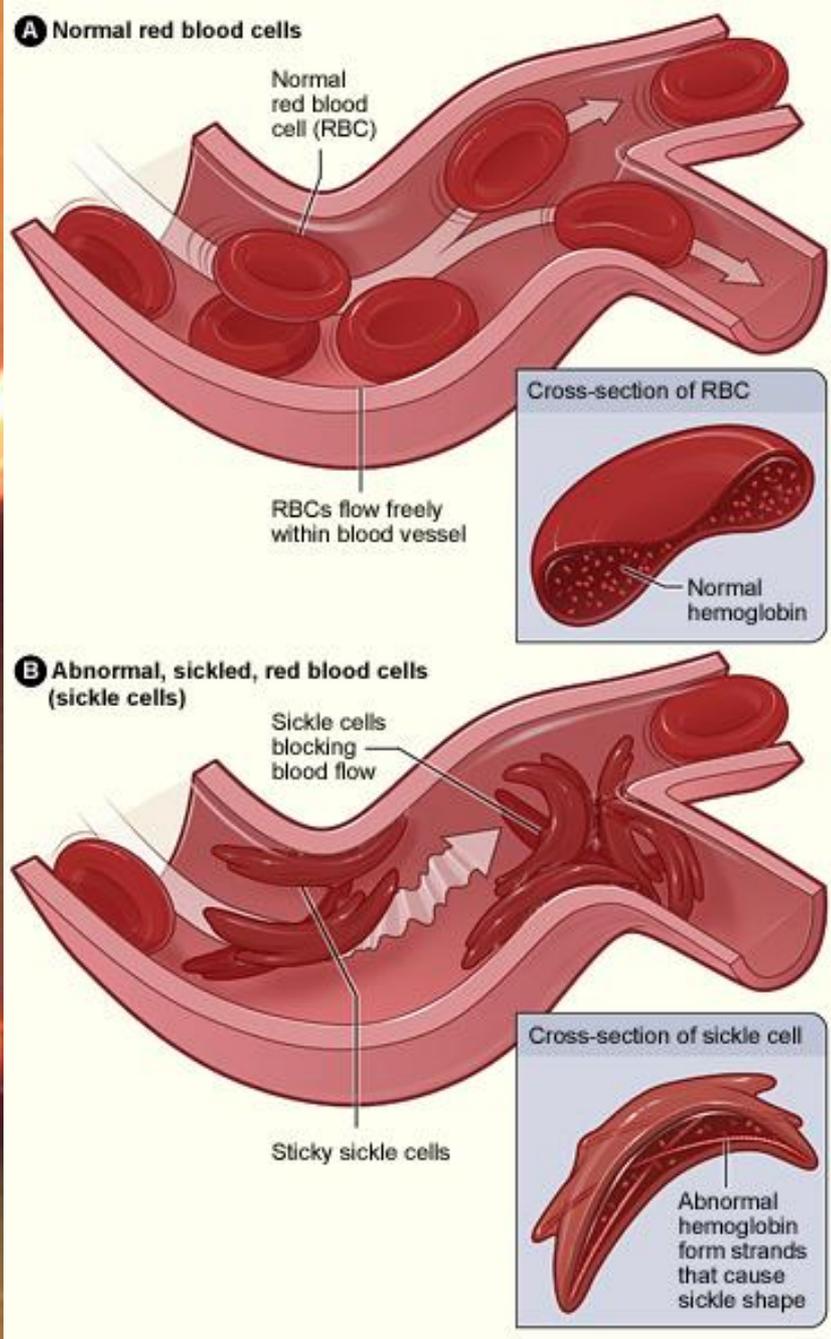
HbS полимеризуется в деоксиформе, теряя растворимость. Полимеризация гемоглобина зависит от концентрации HbS внутри эритроцитов, степени деоксигенации гемоглобина, pH и внутриклеточной концентрации HbF. Полимеры HbS взаимодействуют с эритроцитарной мембраной, меняя внешний вид эритроцитов на серповидные.

Серповидные эритроциты окклюдуют микроциркуляторное русло, приводя к повреждению сосуда, инфарктам органов, болевым кризам и другим симптомам, ассоциированным с СКБ

При СКБ одновременно протекает два патологических процесса: гемолиз и вазоокклюзия.

- Гемолиз приводит к анемии и функциональному дефициту оксида азота, что в свою очередь приводит к повреждению эндотелия сосудов, развитию пролиферативной эндотелиопатии и таких осложнений как легочная гипертензия, приапизм и инсульт.

- Вазоокклюзия вызывает острую и хроническую ишемию тканей, что проявляется острой болью (болевым кризом) и вызывает повреждение органов.



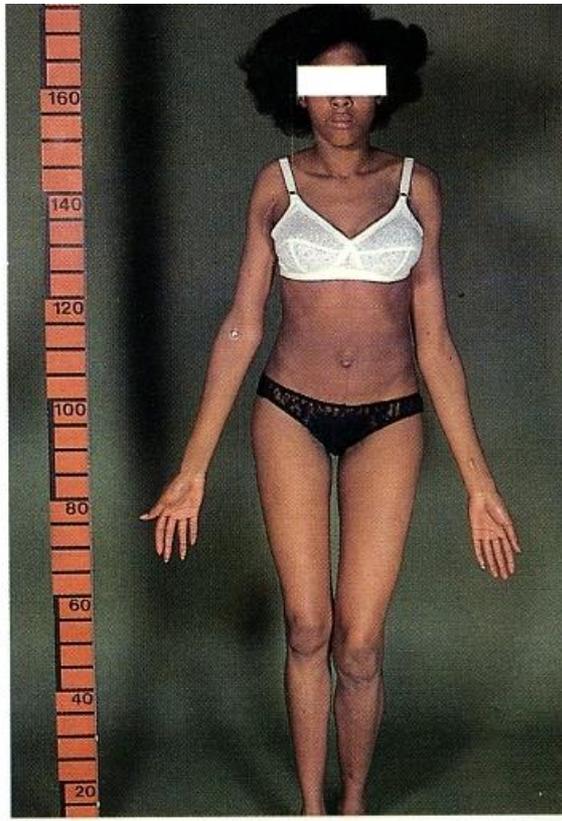
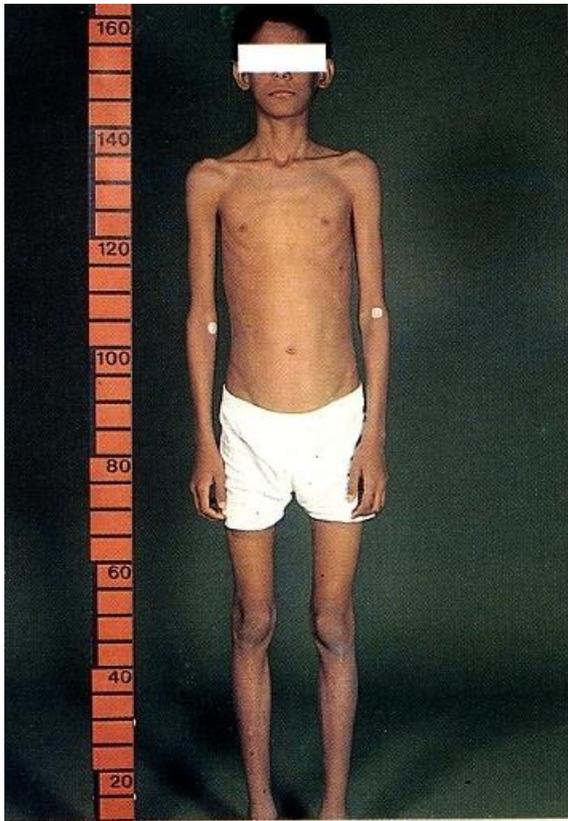
Основные клинические проявления СКБ у детей и подростков.

Острые проявления

- Бактериальный сепсис или менингит*
- Острый болевой криз (дактилит, Костно-мышечная боль или боль в животе)
- Секвестрационный криз в селезенке*
- Апластический криз*
- Острый грудной синдром*
- Инсульт*
- Приапизм
- Гематурия, включая папиллярный некроз

Хронические проявления

- Анемия
- Желтуха
- Спленомегалия
- Функциональная аспления
- Кардиомегалия и функциональные шумы
- Гипостенурия и энурез
- Протеинурия
- Холелитиаз
- Рестриктивное заболевание легких*
- Легочная гипертензия*
- Аvascularный некроз
- Пролиферативная ретинопатия
- Трофические язвы нижних конечностей
- Посттрансфузионная перегрузка железом*



Клиническая картина СКА

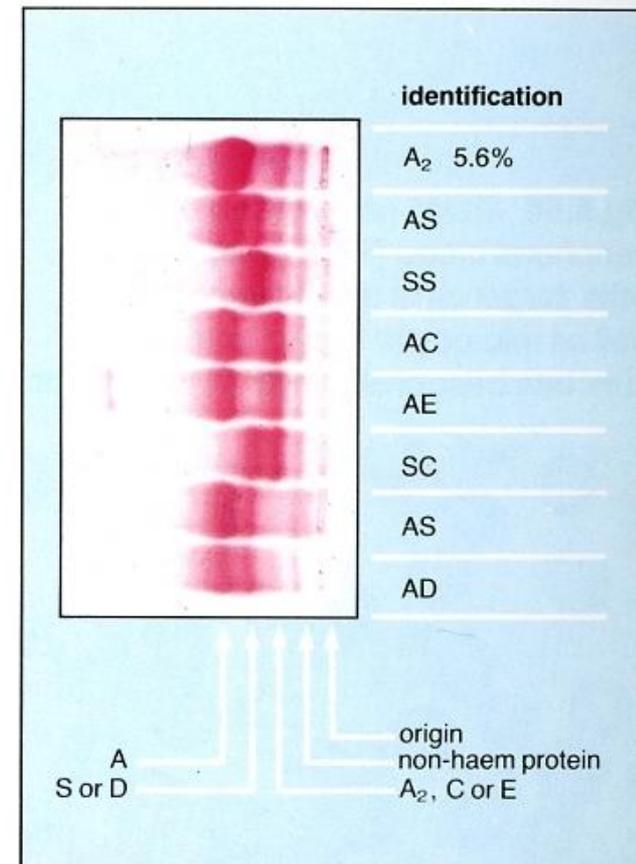
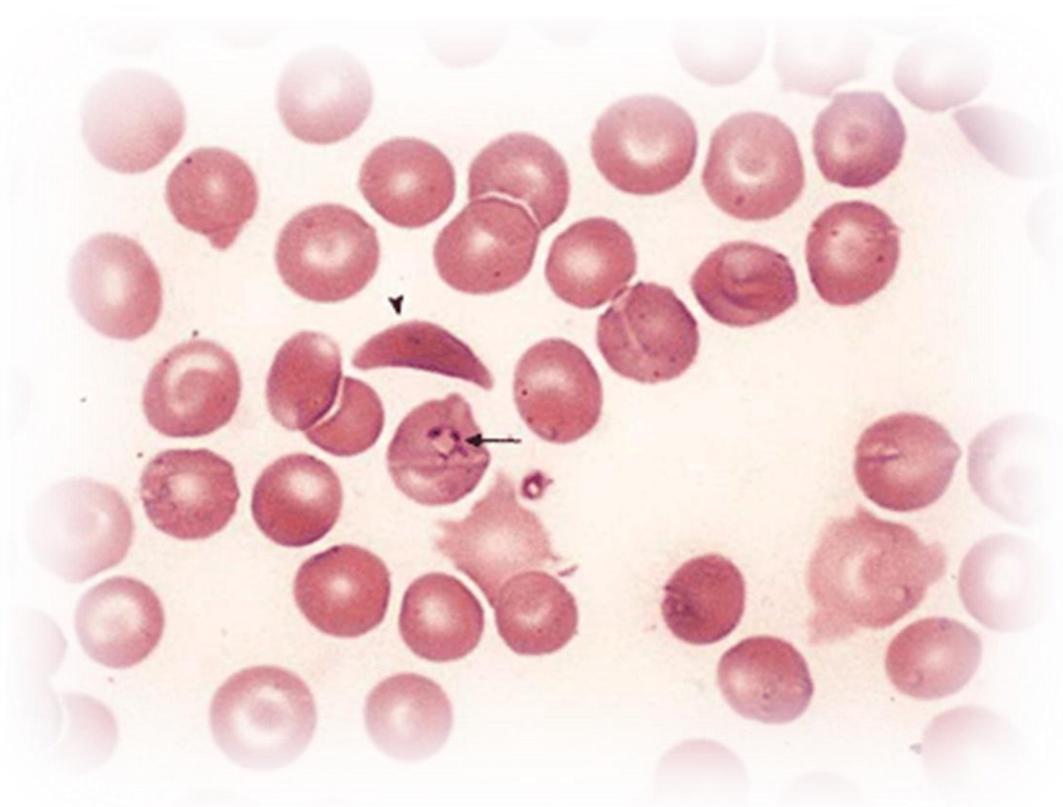
- Хроническая гемолитическая анемия с детского возраста (чаще с 6 мес при снижении уровня HbF) с Hb 60-80 г/л вне кризов, легкая желтуха
- Болевые кризы при стрессовых ситуациях, при пониженном кислородном давлении (высокогорье, железодефицитная анемия): повышение температуры, снижение Hb, увеличение печени, желтуха, клиника тромбозов
- Апластические, гемолитические, секвестрационные кризы
- Тромбозы почечных, церебральных, легочных сосудов, приапизм
- Отставание в развитии, астеническое телосложение, снижение массы тела
- Присоединение ЖКБ
- Патологические изменения скелета

Таблица 3. Острая и хроническая боль и осложнения СКБ.

Синдром острой боли	Синдром хронической боли
Острый грудной синдром (ОГС) Холецистит Синдром рук-ног Болевые кризы Приапизм Синдром правого верхнего квадранта Сиквестрация в селезенке	Артрит Артропатия Асептический (аваскулярный) некроз Трофические язвы нижних конечностей Компрессионный перелом позвонка

Диагностика СКА

- Пренатальная диагностика
- Электрофорез гемоглобина на ацетате целлюлозы/агарозном геле
- Проба на серповидность (гипоксия + метабисульфат)



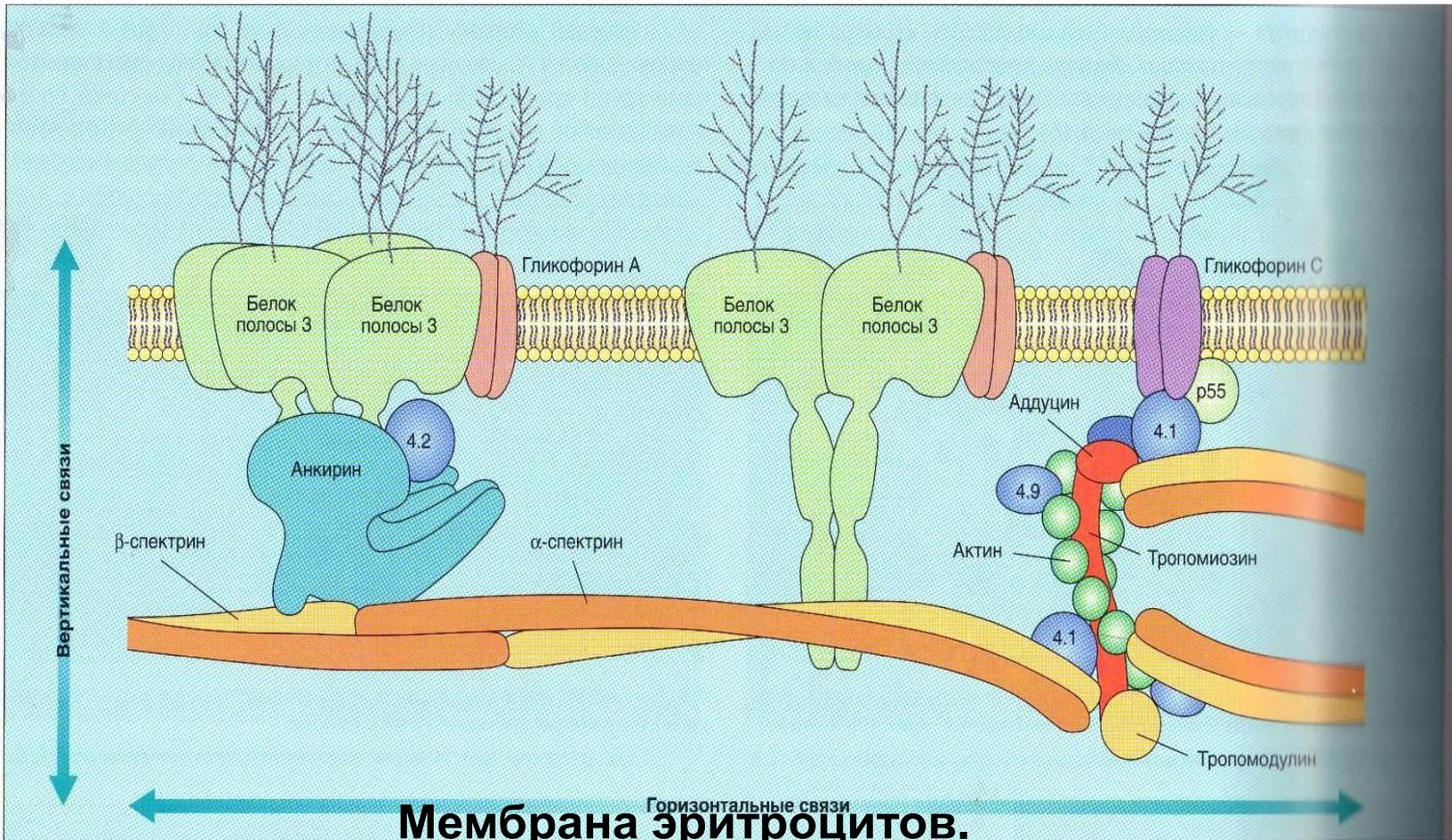
Лечение СКА

- Фармакологическая стимуляция синтеза HbF (A):
гидроксикарбамид. - 15 - 35 мг/кг/сут ежедневно постоянно: у детей старше 2-х лет при наличии тяжелых болевых кризов, требующих госпитализации 3 и более раз в год, 2 или более эпизода острого грудного синдрома
- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- Трансфузии эритроцитарной массы
- Хелаторная терапия
- Регидратация, обезболивание, переливание крови, дезагреганты и антикоагулянты, антибактериальная терапия и вакцинация, фолиевая кислота

Микросфероцитарная гемолитическая анемия Минковского - Шаффара (врожденный сфероцитоз)

- В большинстве случаев заболевание наследуется аутосомно-доминантно
- Распространенность его составляет 1 на 1000-4500
- У родственников 20% больных гематологические нарушения отсутствуют, что указывает либо на аутосомно-рецессивное наследование, либо на спонтанную мутацию (наблюдается сравнительно редко)

Патофизиология сфероцитоза



Мембрана эритроцитов.

Наследственный микросфероцитоз(вертикальные связи)

частота мутаций:

белок полосы 3 - 3-20%

Анкирин – 45%

β-спектрин – 30%

Врожденный сфероцитоз

Клиника

- От бессимптомного гемолиза до тяжелой трансфузионнозависимой гемолитической анемии, чаще от легкой до средней степени
- Бледность, слабость, изредка желтуха у 50% на фоне вирусной инфекции
- Спленомегалия у большинства старших детей и взрослых
- Язвы на коже голеней
- пациенты могут иметь симптомы тяжелой некомпенсированной анемии, включая отставание в росте, задержка полового созревания, экстрамедуллярные «опухоли», лицо талассемии. Многие из этих пациентов зависимы от переливания эритроцитарной массы

Врожденный сфероцитоз

Осложнения

- холелитиаз с развитием механической желтухи, холецистита и холангита
- Гемолитический , апластический(парвовирус В19) и мегалобластный криз (на фоне повышенной потребности в ФК: беременность, рост, пожилые пациенты)
- Апластический криз может приводить к развитию тяжелой анемии, СН и смерти.

Врожденный сфероцитоз: диагноз

- Семейный анамнез
- Тест Кумбса – негативный
- Увеличение МСНС (средняя карпускулярная концентрация гемоглобина) в пределах 35% - 38% в результате относительной клеточной дегидратации эритроцитов у 50% пациентов
- аутогемолизиновый тест, гипертонический криогемолизиновый тест, подкисленный глицероловый тест - низко специфичны и широко не используются
- проточная цитофотометрия: эозин-5-малеимидом связывающийся с эритроцитами - отражает относительное количество Rh- связанных интегральных мембранных белков и полосы Z - используется как скрининговый тест для ВС.
- специализированные тесты (количественная оценка мембранных протеинов, эктацитометрия и генетический анализ) – не используются в рутинной практике

Лечение

- **спленэктомия** - нормализуется время жизни эритроцитов, уменьшается зависимость от трансфузий и частота холелитиаза. Количество ретикулоцитов нормальное или почти нормальное, сохраняется сфероцитоз и пониженная осмотическая стойкость эритроцитов.
- **лапароскопическая спленэктомия** в настоящее время является методом выбора, даже при значительных размерах селезенки.
- парциальная спленэктомия посредством лапароскопии показана новорожденным и маленьким детям при тяжелой, трансфузионно-зависимой анемии

Показания к спленэктомии:

- тяжелый сфероцитоз
- тяжелые симптомы и признаки анемии, включая отставание в росте, изменения скелета, язвы голеней, экстрамедуллярные гемопоэтические опухоли, сосудистые осложнения со стороны витальных органов

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа (Г6ФД; G6PD) — фермент, входящий в пентозофосфатный путь, метаболический путь, обеспечивающий образование клеточного НАДФ-Н, который необходим для поддержания уровня восстановленного глутатиона в клетке, синтеза жирных кислот. У человека наследственное нарушение активности Г6ФД, или недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, приводит к гемолитической несфероцитарной анемии.

Дефицит Г-6-ФДГ — рецессивно наследуемое заболевание, сцепленное с X-хромосомой и характеризующееся развитием гемолиза после приема лекарств или употребления в пищу конских бобов. Болеют в основном мужчины.

Этиология и патогенез дефицита Г-6-ФДГ

- Дефицит Г-6-ФДГ в эритроцитах приводит к нарушению процессов восстановления глутатиона при воздействии веществ, обладающих высокой окислительной способностью.
- наследуется по рецессивному типу, ген отличается полиморфизмом; самые частые варианты: В – нормальный уровень фермента, вариант А – активность 10-60% нормы
- При низкой активности фермента в эритроцитах нарушаются процессы восстановления никотинамид-динуклеотидфосфата (НАДФ) и превращения окисленного глутатиона в восстановленный, который предохраняет эритроцит от действия гемолитических агентов-окислителей
- Активность Г-6-ФДГ снижается по мере старения эритроцитов
- Гемолиз при их воздействии развивается внутри сосудов по типу криза

Клиническая картина

- провоцируется противомаларийными препаратами, сульфаниламидами, анальгетиками, нитрофуранами, растительными продуктами (бобы *Vicia faba*, стручковые), диабетическим кетоацидозом, инфекциями
- наступает через 2-3 дня после их приема: повышается температура, появляются резкая слабость, боли в животе, многократная рвота
- моча темного или даже черного цвета, может развиваться ОПН
- желтуха, определяются гепато- и спленомегалия
- продолжительность криза около недели

Диагностика и лечение дефицита Г-6-ФДГ

- Определение уровня фермента в эритроцитах
- Устранение провоцирующего фактора
- Переливание эритроцитарной массы
- Профилактика ОПН при массивном внутрисосудистом гемолизе

Приобретенные формы гемолитической анемии

Иммуногемолитические анемии:

аутоиммунный гемолиз
гемолиз, индуцированный лекарствами
изоиммунный и аллоиммунный гемолиз
(неонатальный и гемолитические трансфузионные реакции)

Приобретенные мембранопатии:

пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ)
шпороклеточная анемия

Связанные с механическим повреждением эритроцитов:

маршевая гемоглобинурия, болезнь Мошковица
(микроангиопатическая гемолитическая анемия), ГУС,
протезы клапанов сердца

Токсические

гемолитические анемии при приеме лекарственных средств и гемолитических ядов

Инфекции

эндотоксины при бактериальных инфекциях
паразитарные инфекции: малярия (*Plasmodium*), *Bartonella bacilliformis* (лихорадка Оroya)

Другие гемолитические анемии

Классификация гемолитических анемий в результате иммунного повреждения

I. Тепловые антитела (максимально активны при температуре тела 37) - 80-90% всего гемолиза у взрослых

A. Первичная идиопатическая тепловая гемолитическая анемия (АНА)

B. Вторичная АНА:

1. ассоциированная с ЛПТЗ (напр. ЛХ)
2. ассоциированная с ревматическими заболеваниями, особенно СКВ
3. ассоциированная с нелимфоидными новообразованиями (опухоли яичников, желудка и пр.)
4. ассоциированная с приемом лекарственных препаратов (напр. метилдопа)

II. Холодовые антитела (антитела оптимально активны при температуре менее 37):

A. опосредованное холодowymi агглютиниными

1. идиопатическая (первичная) болезнь холодовой агглютинации (обычно ассоциирована с клональной В-клеточной пролиферацией)

2. вторичная ГА с холодowymi агглютиниными

- после инфекции (инфекционный мононуклеоз, микоплазма пневмонии)
- ассоциированная с доброкачественными В-клеточными ЛПЗ

Б. Опосредованная холодowymi гемолизинами

1. идиопатическая (первичная) пароксизмальная холодовая гемоглобинурия (очень редко)

2. Вторичная:

а. ГА Доната-Ландштейнера, обычно ассоциированная с острым вирусным синдромом у детей (относительно часто)

б. Врожденный или третичный сифилис у взрослых (очень редко)

III. Смешанные холодовые и тепловые антитела

А. Первичная или идиопатическая смешанная тепловая аутоиммунная ГА

Б. Вторичная смешанная тепловая аутоиммунная ГА

1. ассоциированная с ревматическими заболеваниями, особенно СКВ

IV. Индуцированная лекарствами иммунная гемолитическая анемия:

А. По гаптенному или механизму лекарственной адсорбции

Б. Иммунокомплексный механизм

Истинный антительный механизм

АИГА

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) характеризуется:

- укороченной продолжительностью жизни эритроцитов (ТЖЭ)
- наличием аутоантител, направленных на аутологичные эритроциты, обычно демонстрируемые положительным прямым антиглобулиновым тестом (Кумбса) (DAT)

АИГА классифицируется по температуре, при которой аутоантитела оптимально связываются с эритроцитами:

- при тепловых антителах АИГА (около 80-90% взрослых случаев), гемолиз опосредуется антителами, которые связываются с эритроцитами при 37°C ($98,6^{\circ}\text{F}$)
- при холодových гемолитических синдромах холод-реактивные аутоантитела проявляют сродство к эритроцитам оптимально при температурах ниже температуры тела. У взрослых большинство антиреактивных антител являются агглютинидами изотипа IgM. У детей чаще всего встречаются холодные гемолизины (обычно IgG). Необычные пациенты со смешанной АИГА проявляют как холод-реактивные, так и тепло-реактивные аутоантитела

Каждый из этих типов АИГА может быть подклассифицирован в зависимости от наличия или отсутствия основных заболеваний:

- в отсутствие основного заболевания АИГА называют **первичной или идиопатической**.
- АИГА происходит как проявление или осложнение другого заболевания, используется термин вторичная АИГАт (ХЛЛ, НХЛ, СКВ и др. аутоиммунные состояния, лекарства и их метаболиты)

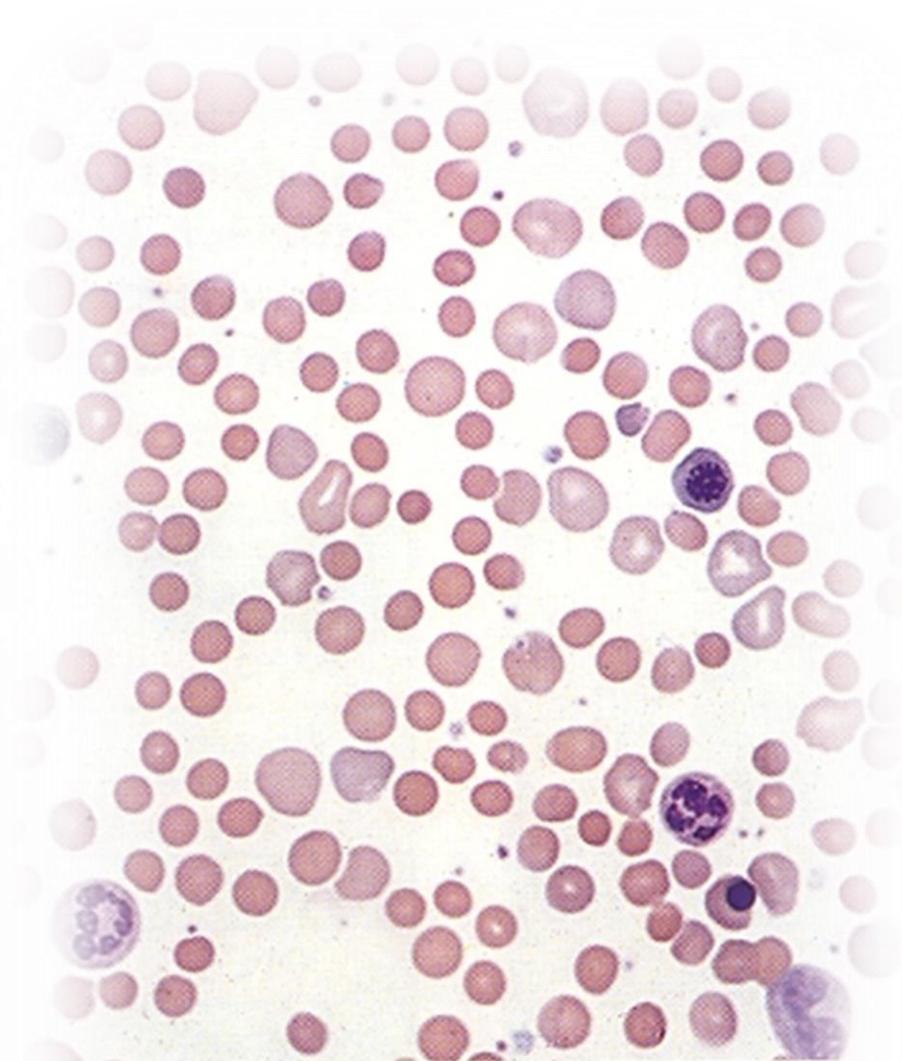
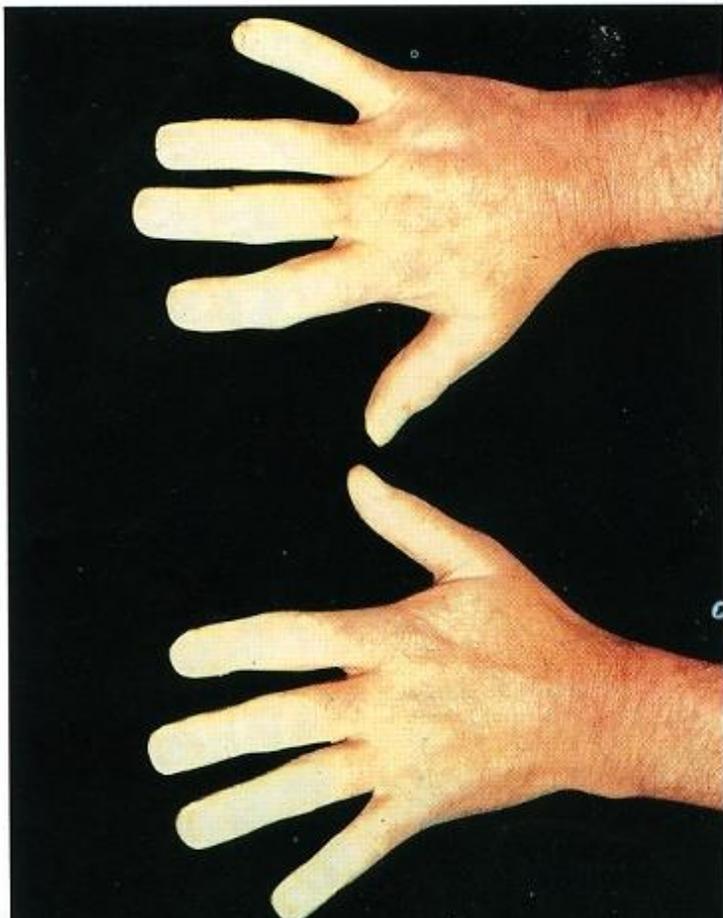
Простое присутствие другого заболевания у пациента с АИГА не позволяет классифицировать АИГА как вторичную. Скорее, АИГА следует считать вторичным только в том случае, если:

- i) АИГА и подозрительная болезнь встречаются чаще, чем по отдельности
- ii) АИГА проходит на фоне лечения предполагаемого заболевания
- iii) предполагаемое заболевание вызывает иммунологические нарушения

Клиническая картина

- **Определяется типом гемолиза (вне-внутрисосудистый, тепловой и холодовой)**
- **Острое или постепенное начало с развитием желтухи**
- **сплено/гепатомегалия**
- **потемнением мочи**
- **нарастающая гипоксия органов в результате развития анемии (ЦНС, ССС)**
- **Сочетание с иммунной тромбоцитопенией – синдром Фишера-Эванса – с проявлениями геморрагического диатеза**

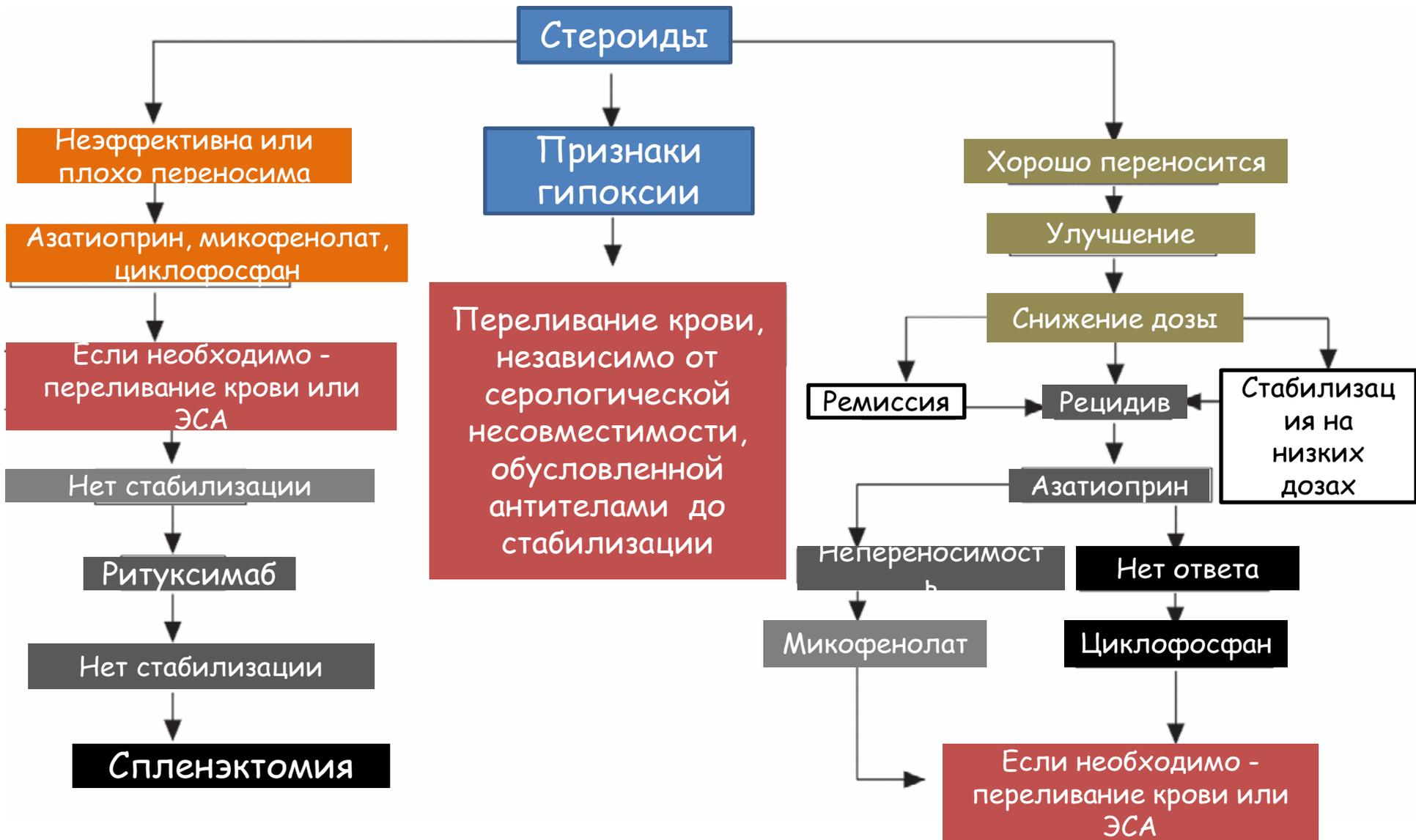
Феномен Рейно при АИГА



Индукцированная лекарствами иммунная гемолитическая анемия (илиГА)

- Частота илиГА составляет около 1 на миллион
- Подавляющее большинство является результатом использования цефалоспоринов II и III поколения, цефотетана и цефтриаксона
- **анамнез воздействия препарата должна быть выявлен у всех пациентов с гемолитической анемией или положительным ПАТ**
- Клиническая картина вариабельна
- тяжесть симптомов зависит от скорости гемолиза, которая может быть медленной, легкой или быстрой и тяжелой
- Острая почечная недостаточность и смерть могут сопровождать тяжелый гемолиз

Как я лечу тепловую АИГА



Пароксизмальная ночная гемоглинурия (ПНГ)

(синдром Marchiafava-Micheli)

В результате соматической мутации на уровне СКТТ развивается повышенная чувствительность клеток крови к литическому действию комплемента

Дефект обусловлен нарушением синтеза гликозилфосфатидилинозитола-гликолипида, который заякоривает в мембране эритроцитов белки взаимодействующие с комплементом, в том числе:

- протектин (CD59, ингибитор мембраноатакующего комплекса)
- фактор ускорения распада (CD55)
- C8-связывающий белок

А также CD58, CD87(рецептор урокиназы), ФХЭ,ЩФ и низкоаффинный рецептор Fc-фрагмента IgG

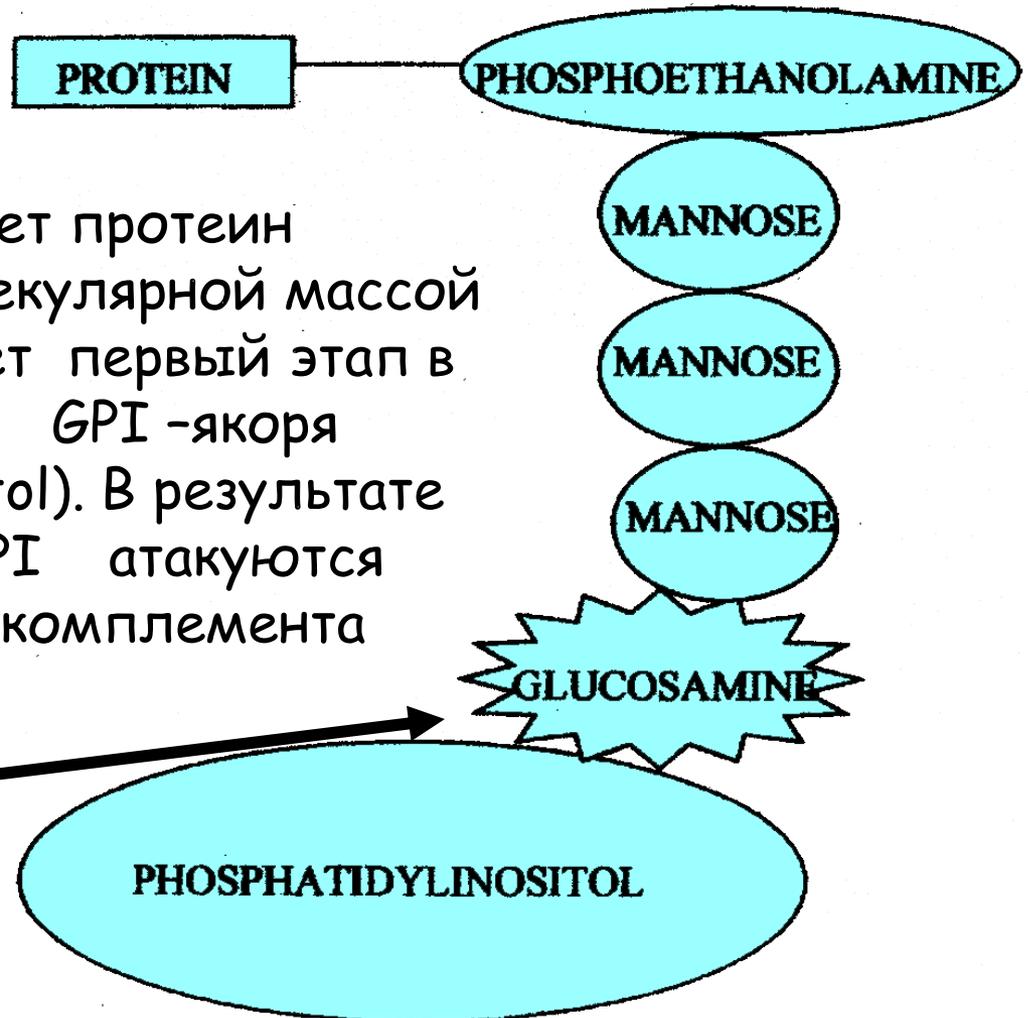
Синтез гликозилфосфатидилинозитола нарушается вследствие дефектов в результате мутации гена PIG-A

Патогенез

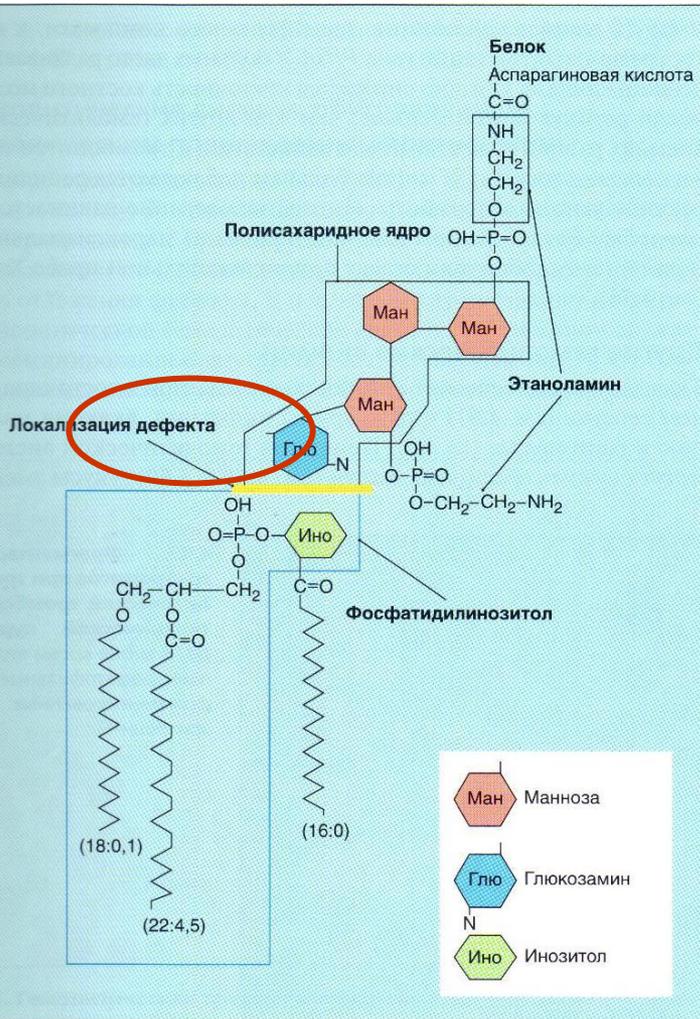
GPI Anchor

PIG - A ген кодирует протеин гликозилтрансферазу молекулярной массой 60 kDa. которая нарушает первый этап в синтезе гликолипида GPI -якоря (glycosylphosphatidylinositol). В результате клоны, потерявшие GPI атакуются протеинами системы комплемента

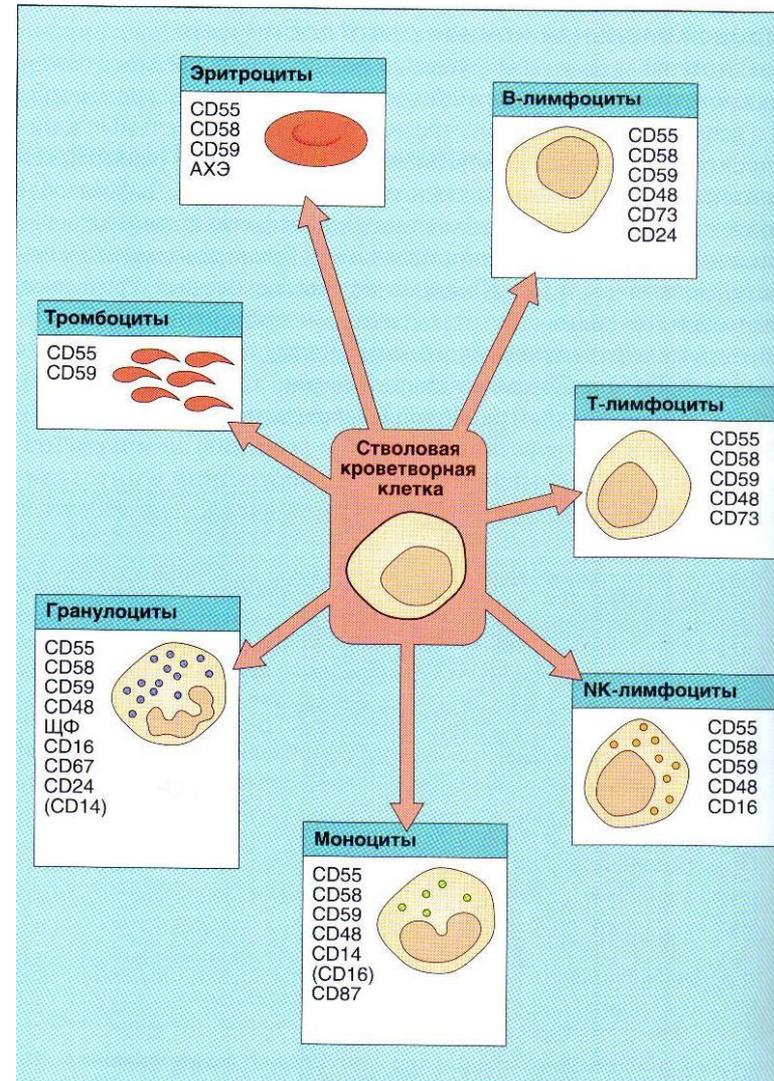
PIG - A протеин



Гликозилфосфатидинозитол тол (GPI)- якорь для мембранных белков



Поверхностные белки клеток крови, которые заякоривает GPI



Клиника ТНГ

Синдром ТНГ клинически проявляется 3 группами симптомов:
приобретенный внутрисосудистый гемолиз, обусловленный патологической чувствительностью мембраны эритроцитов к действию комплемента

тромбозы крупных сосудов (церебральных, подкожных вен, синдром Бадд-Киари, селезеночной и портальной вен, мезентериальных вен, артерий)

дефицитом гемопозза средней и тяжелой степени, подобно АА

Физикальные симптомы включают:

бледность - анемия

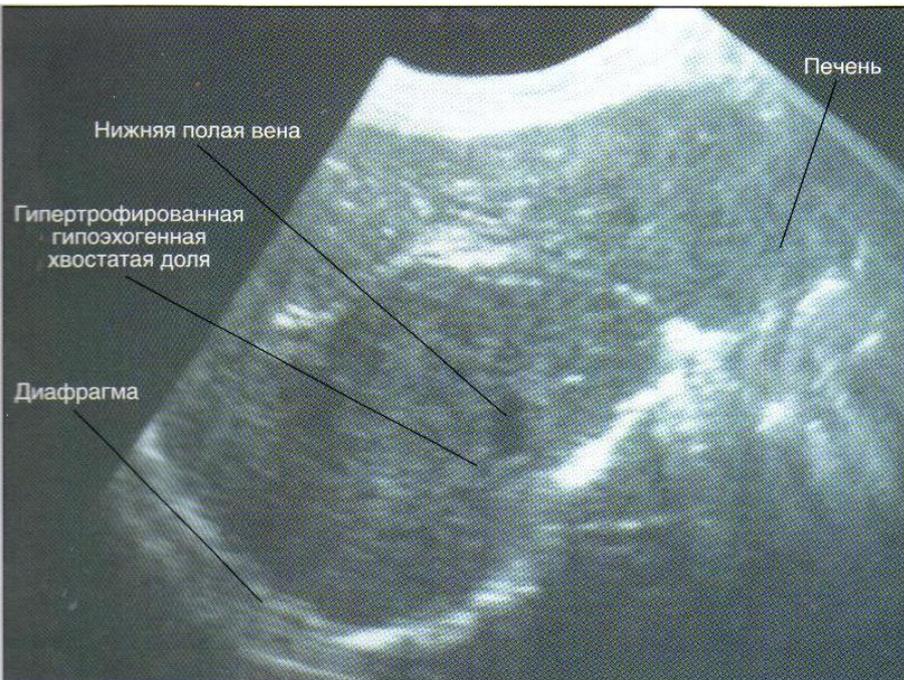
лихорадка - инфекция

кровотечения - кожные проявления тромбоцитопении

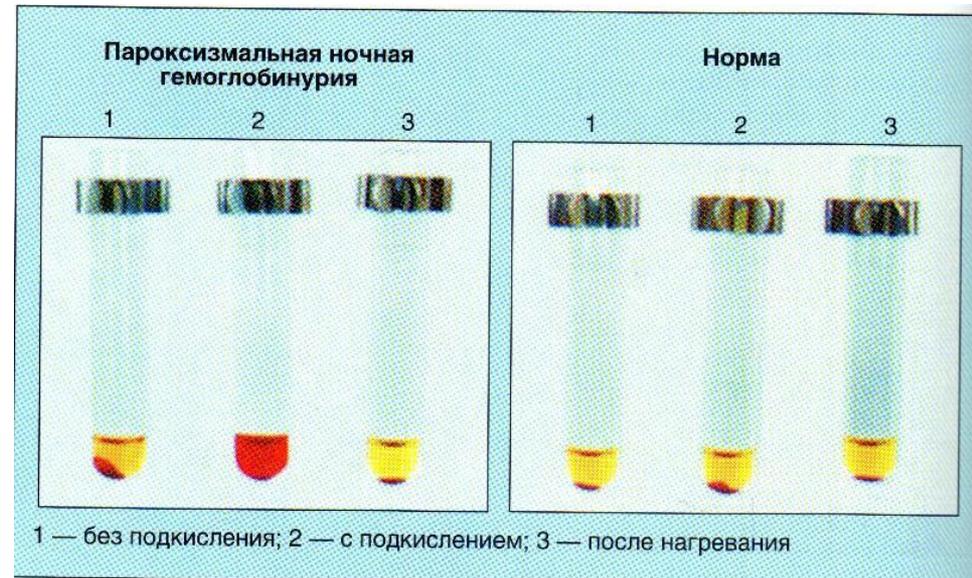
специфические симптомы венозных и артериальных тромбозов

пациенты с ТНГ имеют 10-20% шанс развития апластической анемии, а у 20-25% больных апластической анемией развивается ТНГ клон (АА-ТНГ-синдром)

УЗИ печени при
синдроме Бадда-Киари (
хвостатая доля
сдвливает НПВ)



Проба Хэма – 2-лизис
эритроцитов в
подкисленной свежей
сыворотке, 3- после
инактивации
комплемента
нагреванием



Лабораторная диагностика

Проточная цитометрия с CD59 и CD55 - золотой стандарт - на гранулоцитах/моноцитах и эритроцитах. В зависимости от присутствия этих молекул на поверхности клеток они делятся на тип ПНГ клеток I, II, или III. Тип I клеток имеет нормальный уровень CD55 и CD59; тип II сниженный уровень; и тип III их отсутствие. Присутствие большого количества клеток типа III является фактором риска гемолиза и тромбозов.

FLAER -метод (меченый флюоресцентно АЕРолизин) основан на способности бактериального белка аеролизина селективно связываться с GPI-заякориваемыми белками и вызывать гемолиз

Исторические тесты:

Сахарозный тест: активацию комплемента обеспечивает низкая ионная сила инкубационного раствора.

Тест Ham (1937 г): эритроциты больного инкубируют с донорской сывороткой, подкисленной до pH 6,2. В этих условиях активируется комплемент, и дефектные эритроциты лизируются

Вспомогательные тесты:

ЛДГ	гаптоглобин сыворотки	КАК
Ретикулоциты	гемоглобинурия	исследование к/м

Лечение ТНГ



- Переливание эритроцит-содержащих сред
- Моноклональное антитело [eculizumab](#) (Солирис), блокирует компонент на уровне C5, предотвращая формирование терминального комплекса компонента, снижает уровень гемолиза и зависимость от трансфузий
- Антикоагулянты (НМГ, тромболизис, варфарин)
- иммуносупрессивная терапия при тяжелой аплазии кроветворения, как при АА
- Коррекция дефицита железа и фолиевой кислоты

Гемолитическая анемия

Непрямая билирубинемия

Анемия

Ретикулоцитоз

