

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапии ИПО

Зав. Кафедрой, ДМН, профессор

Гринштейн Юрий Исаевич

Руководитель ординатуры ДМН, профессор

Грищенко Елена Георгиевна

### **Реферат**

Тема: «Гемолитические анемии»

Выполнила: Шаржанова Юлия Игоревна

Ординатор 2-го года обучения

специальности Терапия

Красноярск, 2022г

## Оглавление

1. Введение.
2. Классификация
3. Клиническая картина и лабораторные признаки гемолиза.
4. Наследственные гемолитические анемии
  - 4.1. Наследственный микросфероцитоз.
  - 4.2. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
  - 4.3. Талассемии
5. Приобретенные иммунные гемолитические анемии.
  - 5.1. Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами.
  - 5.2. Аутоиммунная гемолитическая анемия с холодowymi антителами.
6. Приобретенные неиммунные гемолитические анемии.
7. Список литературы.

## 1. Введение.

Гемолитические анемии представляют собой обширную группу заболеваний, различающихся по этиологии, патогенезу, клинической картине, методам лечения. Основным признаком гемолитических анемий является повышенный распад эритроцитов и укорочение продолжительности их жизни. В физиологических условиях продолжительность жизни эритроцитов составляет 100-120 дней. Стареющие эритроциты подвергаются секвестрации в синусах селезенки, а также в костном мозге. Образовавшийся в результате физиологического распада эритроцитов пигмент билирубин циркулирует в крови в виде свободного (неконъюгированного) билирубина, который транспортируется в печеночную клетку, где при участии ферментов соединяется с глюкуроновой кислотой. Образовавшийся билирубин-глюкуронид (конъюгированный) проникает из печеночных клеток в желчные ходы и выделяется вместе с желчью в кишечник. При гемолитических анемиях вследствие усиленного разрушения эритроцитов продолжительность их жизни укорачивается до 12 - 14 дней. Патологический гемолиз может быть преимущественно внутрисосудистым. Внутриклеточный распад эритроцитов происходит в клетках ретикулогистиоцитарной системы, главным образом в селезенке, и сопровождается повышением в сыворотке свободного билирубина, увеличением экскреции уробилина с мочой и калом, склонностью к образованию камней в желчном пузыре и протоках. При внутрисосудистом гемолизе гемоглобин поступает в повышенном количестве в плазму и выделяется с мочой в неизменном виде или в виде гемосидерина, который может откладываться во внутренних органах (гемосидероз).

Первое сообщение о гемолитической анемии было сделано в 1871 году С.Ф. Vanlair и J.В. Masius.

Термин «гемолитическая анемия» был предложен W. Hanter в 1901 году.

## 2. Классификация.

Все гемолитические анемии делятся на две большие группы: наследственные и приобретенные.

Наследственные гемолитические анемии являются следствием различных генетических дефектов в эритроцитах, которые становятся функционально неполноценными и нестойкими.

1) наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением:

- а) структуры мембраны эритроцита (микросфероцитоз, овалоцитоз, стоматоцитоз и др.);
- б) активности ферментов эритроцитов (дефицит глюкозо-6- фосфат-дегидрогеназы, пируваткиназы и др.);
- в) структуры или синтеза гемоглобина (серповидноклеточная анемия, талассемии и др.);

2) приобретенные гемолитические анемии:

- а) иммунные;
- б) неиммунные.

Наследственные или приобретенные нарушения эритроцитов приводят к уменьшению их стойкости к внешним воздействиям и снижением продолжительности жизни (в норме – 100– 120 суток).

Гемолитическая анемия развивается при длительности жизни эритроцитов менее 15 суток, когда костный мозг не способен адекватно восполнять преждевременное разрушение эритроцитов. В зависимости от механизма развития и локализации гемолиз разделяется на внутриклеточный (наблюдается значительно чаще) и внутрисосудистый. Гемолиз может протекать перманентно или эпизодически (кризами).

### 3. Клинические и лабораторные признаки гемолиза.

При гемолитической анемии у больных выявляются симптомы, характерные для всех видов анемий (повышенная утомляемость, общая слабость, одышка при обычной физической нагрузке, головокружения и др.), а также специфические признаки гемолиза:

- 1) иктеричность кожи и видимых слизистых оболочек;
- 2) потемнение мочи (при внутрисосудистом гемолизе моча приобретает темно-бурую или черную окраску);
- 3) спленомегалия (наиболее выражена при наследственных гемолитических анемиях с внутриклеточным гемолизом).

Для гемолитического криза характерно также повышение температуры тела до субфебрильной, реже – фебрильной. При наследственном характере анемии часто выявляются дефекты развития: «башенный» череп, «готическое» небо, микрофтальмия, укорочение мизинцев и др.

#### Лабораторные признаки гемолиза.

Клинический анализ крови. Степень снижения уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита у больных гемолитическими анемиями зависит от тяжести анемии (концентрация гемоглобина колеблется от субнормальных цифр до 20–30 г/л и ниже). Значительно повышается количество ретикулоцитов, которое при гемолитическом кризе может достигать 300–500%. Для гемолитического криза характерны также лейкоцитоз со сдвигом формулы «влево» и нормоцитоз в периферической крови. Количество тромбоцитов и лейкоцитов чаще в пределах нормы, реже снижено (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, синдром Фишера–Эванса). В мазках периферической крови выявляются анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия эритроцитов, в ряде случаев обнаруживаются тельца Жолли, кольца Кебота, базофильная пунктация. Для некоторых видов наследственных анемий характерны определенные морфологические формы эритроцитов (микросфероциты, овалоциты, мишеневидные, серповидноклеточные эритроциты и др.).

Анализ мочи. Характерна уробилинурия, при внутрисосудистом гемолизе обнаруживается гемосидерин, реже – свободный гемоглобин.

Биохимическое исследование. Для гемолиза характерно повышение уровня свободного билирубина, общей лактатдегидрогеназы и снижение гаптоглобина.

Миелограмма. Выявляется выраженная гиперплазия эритроидного ростка (соотношение лейко/эритро снижается до 1:1-1:2). Эритропоэз нормобластический.

#### 4. Наследственные гемолитические анемии.

Наследственные гемолитические анемии обычно диагностируются в детском или в юношеском возрасте. В России чаще встречаются наследственный микросфероцитоз и дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, значительно реже – талассемии.

Наследственный микросфероцитоз.

4.1. Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского–Шоффара) – генетически обусловленное заболевание, которое наследуется по аутосомно-доминантному типу и развивается вследствие мутации генов, контролирующих структурные белки мембраны эритроцитов. Впервые описано О. Minkowski (1900) и А. Chauffard (1908). Наследственный микросфероцитоз широко распространен в России (1:2500-1:5000 населения), однако нередко протекает скрыто и поэтому диагностируется далеко не всегда. Патогенез В основе патогенеза наследственного микросфероцитоза лежит дефект структуры структурных белков мембраны эритроцитов ( $\alpha$ - или  $\beta$ -спектрина, анкирина, реже бандированного белка 3 и паллидина). Это приводит к повышению проницаемости клеточной мембраны, проникновению в эритроцит ионов натрия и накоплению воды. В результате эритроциты приобретают сферическую форму, а их способность к деформации значительно уменьшается. При прохождении через узкое сосудистое русло пульпы селезенки эритроциты повреждаются, теряют часть мембраны и превращаются в микросфероциты. При повторном прохождении через межсинусовые пространства микросфероциты разрушаются макрофагами селезенки. Клиническая картина При наследственном микросфероцитозе пациенты могут предъявлять жалобы, характерные для анемии (общая слабость, утомляемость, одышка при обычной физической нагрузке, головокружения). Чаще, однако, больные и их родственники обращают внимание на иктеричность кожи и склер, периодическое потемнение мочи, ноющие боли в правом и левом подреберьях. Обычно наследственный микросфероцитоз характеризуется малосимптомным течением: о пациентах говорят, что они «более желтушны, чем больны». При объективном обследовании отмечаются иктеричность кожи, склер, слизистой оболочки полости рта, при манифестации в раннем детском возрасте выявляются дефекты развития («башенный» череп, «готическое» небо, укорочение мизинцев). Характерно увеличение селезенки, нередко значительное. Гепатомегалия чаще выявляется при осложненном течении заболевания (образование камней в желчном пузыре и желчевыводящих путях). Более редким осложнением микросфероцитоза является образование трофических язв голеней. Течение заболевания может осложниться развитием гемолитического криза, который манифестирует общей слабостью, повышением температуры тела, болями в животе, в ряде случаев – рвотой. В этой ситуации больные часто госпитализируются в инфекционные отделения с подозрением на вирусный гепатит.

В редких случаях на фоне инфекции возникает апластический криз со значительным снижением уровня гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в периферической крови, отсутствием или резким уменьшением количества клеток эритроидного ряда в костном мозге, что может привести к летальному исходу.

Лабораторные данные.

Общий анализ крови. Содержание гемоглобина и эритроцитов умеренно снижено, реже в норме (при компенсированной гемоллизе). При кризе гемоглобин может снижаться до 40–50 г/л. Анемия обычно нормохромная. В мазке крови отмечаются микросфероцитоз и полихромазия эритроцитов. Кривая распределения эритроцитов по диаметру растянута: одновременно имеются микроциты (эритроциты с диаметром менее 4 мкм) и макроциты (диаметр более 9 мкм). Количество ретикулоцитов увеличено, но обычно не превышает 100‰. При развитии гемолитического криза уровень ретикулоцитов достигает 200–400‰. Количество лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарная формула без отклонений от нормы.

Миелограмма. Отмечается гиперплазия эритроидного ростка при нормобластическом типе кроветворения. Осмотическая резистентность эритроцитов. Для наследственного микросфероцитоза очень характерно снижение осмотической стойкости эритроцитов со сдвигом кривой «влево» (гемоллиз начинается в концентрации, близкой к изотоническому раствору). При легкой степени заболевания изменения осмотической стойкости эритроцитов выявляются только после их суточной инкубации.

Другие лабораторные исследования.

Характерно повышение содержания свободного билирубина и железа в сыворотке крови. Проба Кумбса отрицательная. При длительном гемоллизе выявляется дефицит фолиевой кислоты в сыворотке и эритроцитах. Молекулярно-генетическое исследование позволяет выявить дефицит белков эритроцитарной мембраны. В моче увеличено содержание уробилина.

Течение и дифференциальный диагноз.

Наследственный микросфероцитоз обычно протекает с компенсированным и субкомпенсированным гемоллизом. При компенсированном гемоллизе выявляются повышение уровня свободного билирубина в сыворотке и ретикулоцитоз в периферической крови при отсутствии анемии; при субкомпенсированном гемоллизе имеется также умеренная анемия. В редких случаях развиваются тяжелые гемолитические и апластические кризы. Наиболее часто диагностические ошибки возникают у больных наследственным микросфероцитозом с компенсированным гемоллизом. В этих случаях нередко диагностируется заболевание печени (острый или хронический гепатит, цирроз). Благоприятное клиническое течение, лабораторные признаки гемолитического синдрома, характерная морфология эритроцитов, отсутствие нарушений функции печени позволяют поставить правильный диагноз. При наследственном микросфероцитозе

часто ошибочно диагностируется доброкачественная наследственная гипербилирубинемия (синдром Жильбера). Общим для этих состояний являются молодой возраст пациентов, повышенное содержание свободного билирубина в сыворотке крови и нормальная концентрация гемоглобина. В то же время при синдроме Жильбера отсутствуют спленомегалия и характерные данные лабораторных исследований (уровень ретикулоцитов в периферической крови и количество клеток эритроидного ряда в костном мозге в норме, микросфероциты в мазке крови не выявляются, осмотическая стойкость эритроцитов не изменена). Дифференциальная диагностика с другими гемолитическими анемиями не вызывает затруднений. Чаще всего следует отличать наследственный микросфероцитоз от приобретенной аутоиммунной гемолитической анемии, при которой имеются характерные особенности клиники и течения заболевания, а также отмечаются положительная проба Кумбса и положительный эффект глюкокортикостероидов.

Лечение.

Всем больным наследственным микросфероцитозом необходимо назначение фолиевой кислоты (5 мг в сутки – 3–4 месячных курса ежегодно), а при риске гемолитического криза (во время любой инфекции) – мембранопротекторов (витамин Е по 300-400 МЕ в сутки). Основным методом лечения является спленэктомия, после которой у большинства пациентов нормализуется общее состояние и уровень гемоглобина, уменьшается выраженность микросфероцитоза. Ранее операция считалась показанной всем больным, в настоящее время она выполняется при гемолитических кризах или субкомпенсированном гемолизе. Спленэктомия проводится в подростковом или юношеском возрасте, по показаниям (частые и тяжелые гемолитические кризы) возможно проведение операции у детей младше 10 лет. Пациенты с компенсированным гемолизом нуждаются в наблюдении, при образовании камней в желчном пузыре им выполняется холецистэктомия. Изменение тактики лечения обусловлено тем, что после удаления селезенки в раннем детском возрасте увеличивается риск развития сепсиса.

Прогноз в подавляющем большинстве случаев благоприятный (заболевание не влияет на продолжительность жизни). Исключение составляют крайне редко встречающиеся гомозиготные формы заболевания с тяжелой перманентной гемолитической анемией.

#### 4.2. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) – наиболее частая причина наследственных гемолитических анемий, связанных с нарушением активности ферментов эритроцитов (несфероцитарные гемолитические анемии). В мире насчитывается 300–400 миллионов человек со снижением уровня Г-6-ФДГ. Дефектный фермент предохраняет от тропической малярии, поэтому недостаточность Г-6-ФДГ встречается прежде всего в регионах, эндемичных по малярии. Впервые эта форма гемолитической анемии описана Р. Carson в 1956 году.

Этиология и патогенез. Известно около 400 вариантов Г-6-ФДГ. Развитие ферментного дефицита обусловлено точечными мутациями гена, расположенного на X-хромосоме. Это приводит к снижению активности фермента и/или уменьшению его стабильности, что сопровождается нарушением восстановления НАДФ и глутатиона. В результате снижается устойчивость эритроцитов к воздействию активных форм кислорода, продуцирующихся в организме при приеме ряда медикаментов (антималарийные препараты, сульфаниламиды, ацетилсалициловая кислота), на фоне инфекций, ацидоза или употребления в пищу конских бобов. В особенности к развитию анемии предрасполагают мутации Г-6-ФДГ А- (встречается у лиц африканского происхождения) и Г-6-ФДГ В- (выявляется у жителей бассейна Средиземного моря и Азии). В России дефицит Г-6-ФДГ выявляется в среднем у 1–2% населения (у жителей Дагестана частота достигает 15–20%).

Клиническая картина.

Выделяют 4 клинические формы дефицита Г-6-ФДГ: 1) острая гемолитическая анемия; 2) врожденная несфероцитарная гемолитическая анемия; 3) неонатальная гипербилирубинемия; 4) фавизм. Острая гемолитическая анемия. Вне криза состояние больных удовлетворительное, гемограмма в пределах нормы. При воздействии провоцирующих агентов (инфекция, прием «оксидантных» медикаментов, диабетический кетоацидоз) развивается гемолитический криз с внутрисосудистым гемолизом. При развитии гемолитического криза у больных появляется иктеричность кожи и склер и темная или черная моча, что связано с гемоглобинурией. При выраженной гемоглобинурии возможно развитие острой почечной недостаточности (чаще – на фоне предшествующих заболеваний почек). Анемия обычно выражена умеренно, но может быть крайне тяжелой и опасной для жизни. Врожденная несфероцитарная гемолитическая анемия встречается редко и характеризуется умеренной гемолитической анемией с внутриклеточным гемолизом с первых месяцев или лет жизни. При воздействии провоцирующих агентов развивается типичный гемолитический криз с внутрисосудистым гемолизом. Неонатальная гипербилирубинемия манифестирует сразу после рождения и клинически не отличается от гемолитической болезни новорожденных, обусловленной несовместимостью по системам АВО или резус-фактору. Провоцирующие факторы: перевязка пуповины с использованием антисептиков окислительного действия, прием матерью или введение ребенку витамина К.

Фавизм – острая гемолитическая анемия различной степени у детей 2-5 лет после употребления в пищу конских бобов (*Vicia faba*).

Лабораторные данные.

Клинический анализ крови. Вне криза показатели периферической крови обычно в пределах нормы. При развитии гемолитического криза выявляется анемия, которая быть крайне тяжелой - концентрация гемоглобина снижается до 20–30 г/л, ретикулоцитоз и лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. У пациентов с врожденной несфероцитарной гемолитической

анемией уровень гемоглобина обычно колеблется в пределах 80–100 г/л.

Анализ мочи. В осадке мочи эритроциты отсутствуют. Характерно наличие гемосидерина, реже – свободного гемоглобина.

Миелограмма. В костном мозге выявляется резкое раздражение эритроидного ростка со снижением лейкоэритробластического соотношения.

Биохимические исследования. Патогномоничным признаком является снижение активности Г-6-ФДГ в эритроцитах (в том числе вне гемолитического криза). При развитии гемолиза обнаруживается повышение свободного гемоглобина в плазме, а также увеличение уровня билирубина за счет свободной фракции. Дифференциальный диагноз.

При гемолитическом кризе необходимо проводить дифференциальный диагноз с иммунными гемолитическими анемиями. У пациентов с хронической формой заболевания следует исключить другие формы наследственных гемолитических анемий. Основой для дифференциальной диагностики является типичная клиническая картина гемолитического криза с внутрисосудистым гемолизом и обнаружение сниженной активности Г-6-ФДГ в эритроцитах.

Лечение.

При гемолитическом кризе в первую очередь необходимо отменить «провоцирующий» медикамент. В случае выраженного внутрисосудистого гемолиза необходима профилактика острой почечной недостаточности (форсированный диурез, экстренный плазмаферез). При развитии острой почечной недостаточности проводится весь комплекс необходимых мероприятий (вплоть до гемодиализа).

При хронической гемолитической анемии показан постоянный прием фолиевой кислоты.

Спленэктомия показана редко (при хроническом гемолизе с выраженной спленомегалией).

Прогноз.

Обычно лица с дефицитом Г-6-ФДГ практически здоровы на протяжении всей жизни (при соблюдении профилактических мероприятий). Хроническая гемолитическая анемия в большинстве случаев выражена умеренно и существенно не влияет на работоспособность. При развитии гемолитического криза прогноз зависит от возраста пациента, состояния сердечно-сосудистой системы и качества оказания медицинской помощи (своевременная отмена «провоцирующего» медикамента, профилактика и лечение острой почечной недостаточности).

#### 4.3. Талассемии.

Причиной развития талассемий является наследственное нарушение синтеза одной из цепей гемоглобина. Заболевание впервые описано в 1925 году Т. Cooley и Р. Lee. Талассемии относятся к наиболее распространенным генетическим заболеваниям, особенно в странах Средиземноморья, Юго-Восточной Азии и Африки (5–10% населения). В России β-талассемия встречается значительно чаще α-талассемии (Северный Кавказ, Краснодарский и Ставропольский края, Ростовская область).

Этиология и патогенез.

В основе талассемии лежат генетически обусловленные нарушения синтеза  $\alpha$ - или  $\beta$ -цепей глобина. Избыточные цепи глобина преципитируют и образуют нерастворимые включения в нормобластах костного мозга, что приводит к повреждению мембраны эритроидных клеток, неэффективному эритропоэзу, развитию гемолитической анемии, избыточному кроветворению в костях, печени и селезенке. В зависимости от выраженности нарушений гемопоэза выделяют большую, промежуточную, малую и минимальную талассемию. Гомозиготная форма талассемии (*thalassaemia major*) характеризуется практически полным отсутствием синтеза  $\beta$ - или  $\alpha$ - цепей глобина. Гомозиготная  $\beta$ - талассемия характеризуется тяжелой прогрессирующей анемией с первого года жизни ребенка. Нарушается формирование скелета (удлиненные конечности, гипертрофия челюстей), возможны патологические переломы костей. Характерны гепато- и спленомегалия, интеркуррентные инфекции. При лабораторном исследовании выявляется резко выраженная гипохромная анемия (гемоглобин – до 40-50 г/л, МСН 15-18 пг, цветовой показатель 0,5 и ниже), ретикулоцитоз до 50-100% . Основой лечения гомозиготной  $\beta$ -талассемии являются регулярные трансфузии отмытых или размороженных эритроцитов, которые улучшают состояние больных, уменьшают выраженность деформаций скелета и частоту инфекционных осложнений. В связи с высоким риском развития гемосидероза на фоне длительных гемотрансфузий параллельно проводятся курсы лечения десфералом. Единственный радикальный метод лечения – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Гомозиготная  $\alpha$ -талассемия несовместима с жизнью (новорожденные погибают через несколько часов). Промежуточная форма талассемии (*thalassaemia intermedia*) характеризуется хронической гемолитической анемией средней тяжести и протекает легче (больные доживают до зрелого возраста и могут иметь потомство). Гетерозиготная талассемия включает малосимптомную (*thalassaemia minima*) и малую (*thalassaemia minor*) формы. При *thalassaemia minima* жалобы отсутствуют, у ряда пациентов обнаруживается незначительное увеличение селезенки, гемоглобин в пределах 110–120 г/л. При *thalassaemia minor* больные жалуются на повышенную утомляемость, общую слабость; спленомегалия обнаруживается постоянно, а концентрация гемоглобина составляет 80–90 г/л. Анемия носит гипохромный характер, характерен микроцитоз. Содержание ретикулоцитов обычно не превышает 30-40%. В миелограмме – умеренная гиперплазия эритроидного ростка. Характерно повышение свободного билирубина, нормальный или повышенный уровень сывороточного железа. При электрофорезе гемоглобина обнаруживается увеличение содержания гемоглобинов А<sub>2</sub> и F. Все эти данные необходимы для дифференциальной диагностики с железодефицитной анемией, которая также сопровождается гипохромией и микроцитозом. В большинстве случаев больные гетерозиготной талассемией не нуждаются в лечении. При нарастании анемии на фоне интеркуррентных инфекций показано назначение фолиевой кислоты. В редких случаях при выраженном увеличении селезенки

необходима спленэктомия. В связи с возможностью развития гемосидероза больным гетерозиготной талассемией противопоказаны препараты железа. Десферал назначается при выраженном повышении уровня сывороточного железа и ферритина. Прогноз при талассемии определяется формой заболевания, тяжестью клинических проявлений и осложнений. Без проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток больные гомозиготной  $\beta$ -талассемией погибают в возрасте 10–15 лет от сердечной недостаточности или инфекций. Прогноз при других формах талассемии благоприятный. Большое значение имеет профилактика рождения гомозигот (пренатальная диагностика и прерывание беременности на ранних сроках).

#### 5. Приобретенные иммунные гемолитические анемии.

Иммунные гемолитические анемии характеризуются образованием антител, которые направлены против антигенов, находящихся на поверхности аутологичных эритроцитов.

Выделяют следующие формы иммунных гемолитических анемий.

1. Аутоиммунные гемолитические анемии: а) с тепловыми аутоантителами (идиопатические; ассоциированные с аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями; на фоне опухолей и инфекций); б) с холодowymi аутоантителами (идиопатические, на фоне лимфопролиферативных и инфекционных заболеваний, холодовая гемагглютининовая болезнь, пароксизмальная холодовая гемоглобинурия).

2. Аллоиммунные (изоиммунные) гемолитические анемии (при посттрансфузионных реакциях, трансплацентарной передаче материнских аллоантител плоду – гемолитическая болезнь новорожденных).

3. Иммунные гемолитические анемии, вызванные приемом лекарственных препаратов (пенициллины, цефалоспорины, метилдофа).

Выраженность иммунной гемолитической анемии зависит от структурных и функциональных характеристик антител, механизма гемолиза (внутриклеточный или внутрисосудистый), способности костного мозга компенсировать гибель эритроцитов. Тепловые антитела относятся к иммуноглобулину G и вызывают внутриклеточный гемолиз. Холодовые антитела относятся к иммуноглобулину M и вызывают внутрисосудистый гемолиз.

#### 5.1. Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами.

Этот вид аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) встречается наиболее часто и в подавляющем большинстве случаев характеризуется внутриклеточным механизмом гемолиза.

Клиническая картина.

Чаще страдают женщины в возрасте 30–40 лет. Ведущим является анемический синдром, который характеризуется быстрым развитием. Одновременно развивается гемолитический синдром (желтушная окраска кожи и склер, потемнение мочи и кала), сопровождающийся при гемолитическом кризе повышением температуры тела до субфебрильных или фебрильных цифр.

Относительно короткая длительность заболевания и развитие желтухи часто приводят к ошибочному диагнозу вирусного гепатита и госпитализации в инфекционное отделение. При объективном обследовании больных обращают внимание бледность кожи и видимых слизистых оболочек, тахикардия, что не свойственно вирусному гепатиту. В начале заболевания селезенка, как правило, не увеличена, однако по мере развития заболевания (иногда уже через 10–15 дней) выявляются спленомегалия, реже – и гепатомегалия. Течение волнообразное: ремиссии сменяются обострениями в виде гемолитических кризов с характерной клинической картиной.

Лабораторные данные.

Клинический анализ крови. Отмечается снижение уровня гемоглобина и эритроцитов. Цветовой показатель и МСН чаще в норме, реже выявляется гиперхромия; размеры эритроцитов варьируют. Количество ретикулоцитов значительно повышено (более 100‰), при гемолитическом кризе достигает 400–600‰. Уровень лейкоцитов, лейкоцитарная формула в пределах нормы; при гемолитическом кризе наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом «влево» до миелоцитов и метамиелоцитов. Количество тромбоцитов в норме, кроме случаев сочетания аутоиммунной гемолитической анемии с аутоиммунной тромбоцитопенией (синдром Фишера–Эванса).

Характерны качественные изменения эритроцитов: полихромазия, анизо- и пойкилоцитоз, эритроциты с тельцами Жолли и базофильной пунктацией; в значительном количестве встречаются нормоциты.

Миелограмма. Костный мозг нормоклеточный, характерны выраженная эритроидная гиперплазия (до 50–90%) с ускорением процессов созревания и резким увеличением количества митозов.

Эритропоэз нормобластический, но могут встречаться мегалобласты, что связано с эндогенным дефицитом фолиевой кислоты.

Биохимические исследования. Выявляется повышение содержания общего и свободного билирубина (в период криза – в 5–10 и более раз выше нормы), возможно повышение уровня сывороточного железа. Осмотическая резистентность эритроцитов умеренно снижена (в меньшей степени, чем при наследственной микросфероцитарной анемии).

Общий анализ мочи. В моче обнаруживается уробилинурия.

При иммунологическом исследовании у 60–70% больных отмечается положительная проба Кумбса, которая выявляет неполные тепловые антиэритроцитарные антитела, фиксированные на эритроцитах. Отрицательный результат пробы Кумбса или другого метода определения антиэритроцитарных антител не исключает АИГА (при соответствующих клинико-лабораторных показателях).

Дифференциальный диагноз.

При подозрении на АИГА с тепловыми антителами следует проводить дифференциальный диагноз с другими гемолитическими анемиями, прежде всего – наследственным микросфероцитозом (при

АИГА в мазке крови могут выявляться микросфероциты). Следует дифференцировать АИГА с тепловыми антителами и с другими заболеваниями. Наличие элементов мегалобластического эритропоэза в миелограмме делает необходимым исключить В12-дефицитную анемию.

Значительный нормоцитоз в периферической крови, выраженная эритроидная гиперплазия костного мозга на фоне выраженной анемии требуют дифференцировать АИГА и острый эритроидный лейкоз. При проведении дифференциального диагноза необходимо тщательно анализировать данные клинико-лабораторных исследований перечисленных заболеваний, их динамику и характер лечения (так, витамин В12 неэффективен при АИГА с тепловыми антителами, методом выбора при которой являются глюкокортикостероиды). После диагностики АИГА необходимо исключить ее симптоматический характер. Вторичная АИГА выявляется при хроническом лимфолейкозе, неходжкинских лимфомах, кистах яичников, эндометриозе, системной красной волчанке, хроническом активном гепатите, на фоне длительного приема метилдофа.

Лечение.

Основным средством лечения АИГА с тепловыми антителами являются глюкокортикостероиды. Дозировка преднизолона составляет 1–2 мг/кг в сутки внутрь. После достижения клинико-лабораторного эффекта (уменьшение желтухи и количества ретикулоцитов, повышение уровня гемоглобина) через 10–14 дней начинают постепенно снижать дозу преднизолона. Общая длительность лечения преднизолоном в среднем составляет 3 месяца. При отсутствии эффекта глюкокортикостероидов показана спленэктомия. Частота ремиссий после спленэктомии составляет 50%. Иммуносупрессивная терапия (азатиоприн в дозе 1–1,5 мг/кг в сутки, циклофосфан в дозе 1–1,5 мг/кг в сутки, циклоспорин А в дозе 3 мг/кг в сутки) назначается при неэффективности глюкокортикостероидов или противопоказаниях к спленэктомии. Длительность лечения в среднем составляет 3 месяца. Могут использоваться также антилимфоцитарный глобулин (1,5–2 мг/кг), высокие дозы иммуноглобулина (400 мг/кг в сутки в течение 5 дней) с целью ликвидации блокады Fc-рецепторов, при непереносимости этих препаратов – плазмаферез. В связи с наличием антител против собственных эритроцитов гемотрансфузии проводят лишь по жизненным показаниям (неустойчивая гемодинамика, тяжелая стенокардия, особенно у пожилых больных). Методом выбора являются трансфузии отмытых или размороженных эритроцитов с индивидуальным подбором.

5.2. Аутоиммунная гемолитическая анемия с холодowymi антителами.

Этот вид АИГА развивается реже, обычно у пожилых больных и характеризуется относительно стабильным течением. В клинической картине преобладают симптомы холодовой гемагглютининовой болезни (зябкость, непереносимость холода, синдром Рейно). Анемический синдром выражен умеренно: больные жалуются на слабость, повышенную утомляемость. При осмотре обращает внимание синюшно-багровый цвет кожи, акроцианоз (нарушение

микроциркуляции из-за спонтанной агглютинации эритроцитов), иногда – легкая желтушность кожи и склер. У некоторых больных может определяться увеличение печени и селезенки. Важная особенность АИГА с холодовыми антителами – аутоагглютинация эритроцитов, которая наблюдается уже во время взятия крови при комнатной температуре и затрудняет подсчет СОЭ, числа эритроцитов, определение группы крови. Уровень гемоглобина обычно в пределах 80–100 г/л. Содержание лейкоцитов и тромбоцитов не изменено. Умеренно повышен билирубин, в моче определяется гемосидерин, редко – свободный гемоглобин. При серологическом исследовании выявляется резкое повышение титра полных холодовых антител в сыворотке крови. В лечении существенное значение имеют меры вторичной профилактики: необходимо избегать переохлаждений, зимой носить дополнительную теплую одежду, при возможности – сменить климат. Назначение глюкокортикостероидов обычно неэффективно. Основным методом лечения – иммунодепрессанты: азатиоприн (1–1,5 мг/кг в сутки в течение 3–4 месяцев, циклофосфан внутрь или внутривенно до суммарной дозы 3–4 грамма). В связи с тем, что при этой форме АИГА эритроциты разрушаются в сосудистом русле или в печени, спленэктомия показана лишь при массивной спленомегалии (которая встречается редко). Перед операцией показано проведение плазмафереза для уменьшения уровня холодовых антител и риска гемолитического криза в ходе оперативного вмешательства. В последние годы появились новые методы лечения резистентных форм АИГА: 1) циклоспорин (3 мг/кг в сутки, длительность терапии определяется индивидуально); 2) ритуксимаб (375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 4 недель).

#### 6. Приобретенные неиммунные гемолитические анемии.

Основные причины неиммунных гемолитических анемий:

1. Инфекционные агенты: а) внутриклеточные паразиты (малярийный плазмодий, бартоцелла); б) вызывающие микроангиопатический гемолиз (менингококки, пневмококки, грамотрицательные бактерии).
2. Химические и физические факторы: лекарства, промышленные вещества, высокая температура тела (в том числе – ожоговая болезнь);
3. Механический лизис эритроцитов: ДВС-синдром, васкулиты, сосудистые и внутрисердечные протезы.
4. Приобретенные повреждения мембраны эритроцитов: заболевания печени, пароксизмальное ночное гемоглобинурия.

Для неиммунных гемолитических анемий характерно сочетание клинических и лабораторных признаков внутриклеточного и внутрисосудистого гемолиза. Проба Кумбса отрицательная. Для адекватной терапии необходимо устранить причину или прекратить контакт с веществом, вызвавшим гемолиз. При развитии почечной недостаточности показан гемодиализ.

## 7. Список литературы.

1. Идельсон Л.И. Приобретенные гемолитические анемии. Руководство по гематологии / Под ред. А.И.Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2005г
2. Клиническая гематология. Руководство для врачей / Под ред. А.Н.Богданова, В.И.Мазурова, 2008г
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови. Руководство для практикующих врачей / под общей редакцией А.И.Воробьева. 2009г.
4. Гемолитические анемии, А.Н. Богданов, В.И. Мазуров, 2011г.