

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

ТРИ МЕХАНИЗМА РАЗРУШЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

(1) фагоцитоз

(2) фрагментация

(3) внутрисосудистый гемолиз

В ОСНОВЕ МЕХАНИЗМОВ ДЕСТРУКЦИИ ЛЕЖАТ:

1. Снижение отношения поверхность/объем

уменьшенная поверхность / возросший объем

2. Структурные изменения ПМ:

возросшая микровязкость липидов, сниженная эластичность белков, нарушения целостности мембраны, изменения в мембране, распознаваемые иммунной системой

3. Возросшая вязкость цитоплазмы эритроцита:

агрегация Нв, снижение содержания воды, преципитация Нв

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГА

Термин гемолитическая анемия (ГА) определяет такие состояния, когда имеет место

преобладание разрушения эритроцитов.

При ГА происходит:

- ☺ преждевременное разрушение эритроцитов,
- ☺ накопление продуктов метаболизма Нв,
- ☺ заметное возрастание эритропоэза в костном мозге.

Варианты гемолизов

Экстра- и эндоваскулярный

- ★ Преждевременное разрушение эритроцитов по-преимуществу клетками системы мононуклеарных фагоцитов (экстраваскулярный, внесосудистый гемолиз).
- ★ Преждевременное разрушение эритроцитов по преимуществу в сосудистом компартменте (эндоваскулярный, внутрисосудистый гемолиз).

МЕХАНИЗМЫ ЭНДОВАСКУЛЯРОГО ГЕМОЛИЗА

Механический

Когда нормальные эритроциты повреждены механически или тромбами внутри системы микроциркуляции (*механические сердечные клапаны; тромбы в микроциркуляторном отделе, например, при тромбогеморрагическом синдроме* □ *разрушение эритроцитов* □ *микроангиопатическая, s. механическая, ГА*).

Комплемент опосредованный лизис

1) Антителозависимый (переливание несовместимой крови, ГБН),

или

(2) Разрушение эритроцита в отсутствии антител ((ПНГ, б-нь Маркиафава-Микели)

ПНГ

(Б-нь Маркиафава – Микели)

Патогенез: Приобретенная соматическая мутация □

появление в костном мозге клонов эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, имеющих аномалию гликанинозитолфосфатида ПМ, не позволяющую нормально абсорбировать сывороточный ингибитор комплемента – белок DAF.

Активация комплемента чаще происходит альтернативно и провоцируется *ацидозом и гиперкапнией.*

Клиника: выделение красно-коричневой мочи после пробуждения.

In vitro можно спровоцировать гемолиз подкислением сыворотки (проба Хэма) или добавлением в сыворотку сахарозы в кислом буфере (сахарозная проба).

АДФ, освобождаемая из E_g при гемолизе, а также - содержащее разрушающихся T_r, создают у больных ПНГ тромбофилическое состояние: у них часто бывает синдром Бадд-Киари (тромбоз печеночных или нижней полой вен), тромбоз брыжеечных вен и v.porta.

ПОСЛЕДСТВИЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ГЕМОЛИЗА

ГЕМОЛИЗ □ ГЕМОГЛОБИНЕМИЯ □ связывание Hb с Hp □

СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ Hp СЫВОРОТКИ.

По мере истощения Hp несвязанный Hb частично до metHb □

и Hb, и metHb идут через почки в мочу: Hb-урия и metHb-урия.

Если экскреторная способность почек превышена, свободные группы гема из задержанных метгемоглобиновых комплексов соединяются с альбумином и дают Мет-гем-альбуминемию, обуславливая красно-коричневый цвет крови.

Реабсорбция Hb клетками проксимальных канальцев → освобождение железа = гемосидероз клеток канальцевого эпителия → слущивание клеток канальцевого эпителия в мочу → ***Гемосидеринурия.***

ГЕМОЛИЗ □ усиление метаболизма гема □ ***БИЛИРУБИНЕМИЯ***
□

ЖЕЛТУХА и ***УРОБИЛИНУРИЯ*** (Бил > 85 мкмоль/л).

ПОСЛЕДСТВИЯ ЭКСТРАВАСКУЛЯРНОГО ГЕМОЛИЗА

Внесосудистый гемолиз имеет место, когда Ег повреждены и менее способны к деформациям.

- ★ Нет Нв – емии и Нв – урии
- ★ Усилен катаболизм Ег фагоцитами □ **анемия**
□ **желтуха**
- ★ Некоторое количество Нв ускользает из фагоцитов □ **уровни Нр плазмы всегда уменьшены**
- ★ Усиленный эритрофагоцитоз □ **гипертрофия системы мононуклеарных фагоцитов** □ **спленомегалия**

ПРИЗНАКИ ГЕМОЛИЗА ПРИ ГА

- ★ Уменьшение уровней Hr плазмы
- ★ Повышение уровней Билирубина (Бил)
- ★ Снижение осмотической стойкости E_r

Кроме того для ГА характерно:

- резкая стимуляция продукции E_p
- нормобластоз КМ
- ретикулоцитоз периферической крови
- высокие уровни Бил формирование пигментных камней (холелитиаз)
- по мере хронизации развивается гемосидероз, обычно ограниченный системой МН – фагоцитов
- возросшие уровни ЛДГ в сыворотке

ОСТРЫЙ ГЕМОЛИЗ

- ★ Резкий подъем температуры
- ★ Прострация (состояние полной физической и нервно-психической расслабленности)
- ★ Гемоглобинурия
- ★ ОПН (острая почечная недостаточность)
- ★ ТГС (тромбо-геморрагический синдром)
- ★ Шок

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕМОЛИЗ

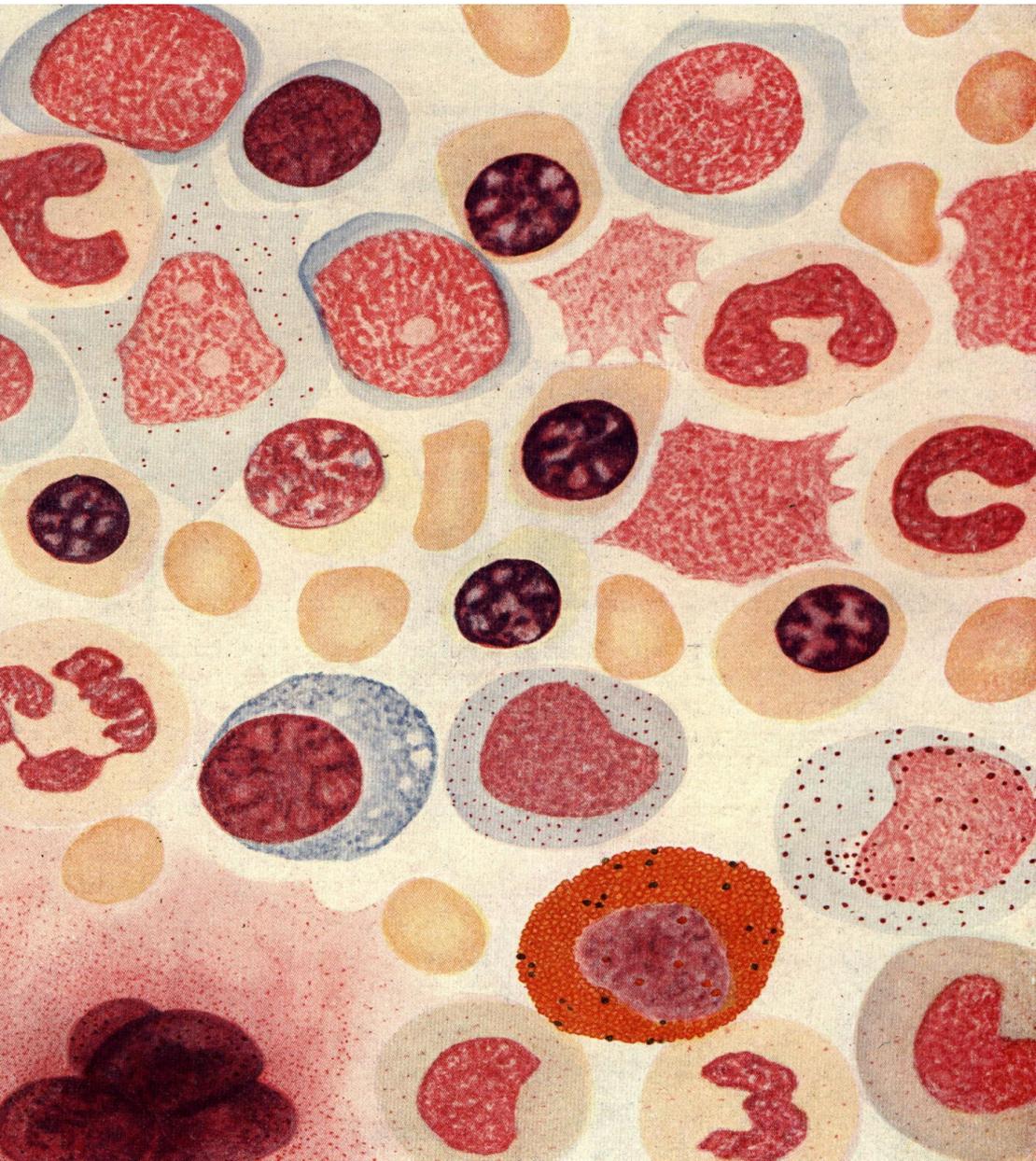
- **Желтуха**
- **Facies hemolytica**
- **Хронические язвы ног**
- **Спленомегалия**
- **Холелитиаз**
- **Пигментации кожи**
- **Перегрузка железом**

Кризисы при хронических ГА

Течение хронических ГА может прерываться кризисами. Они могут быть:

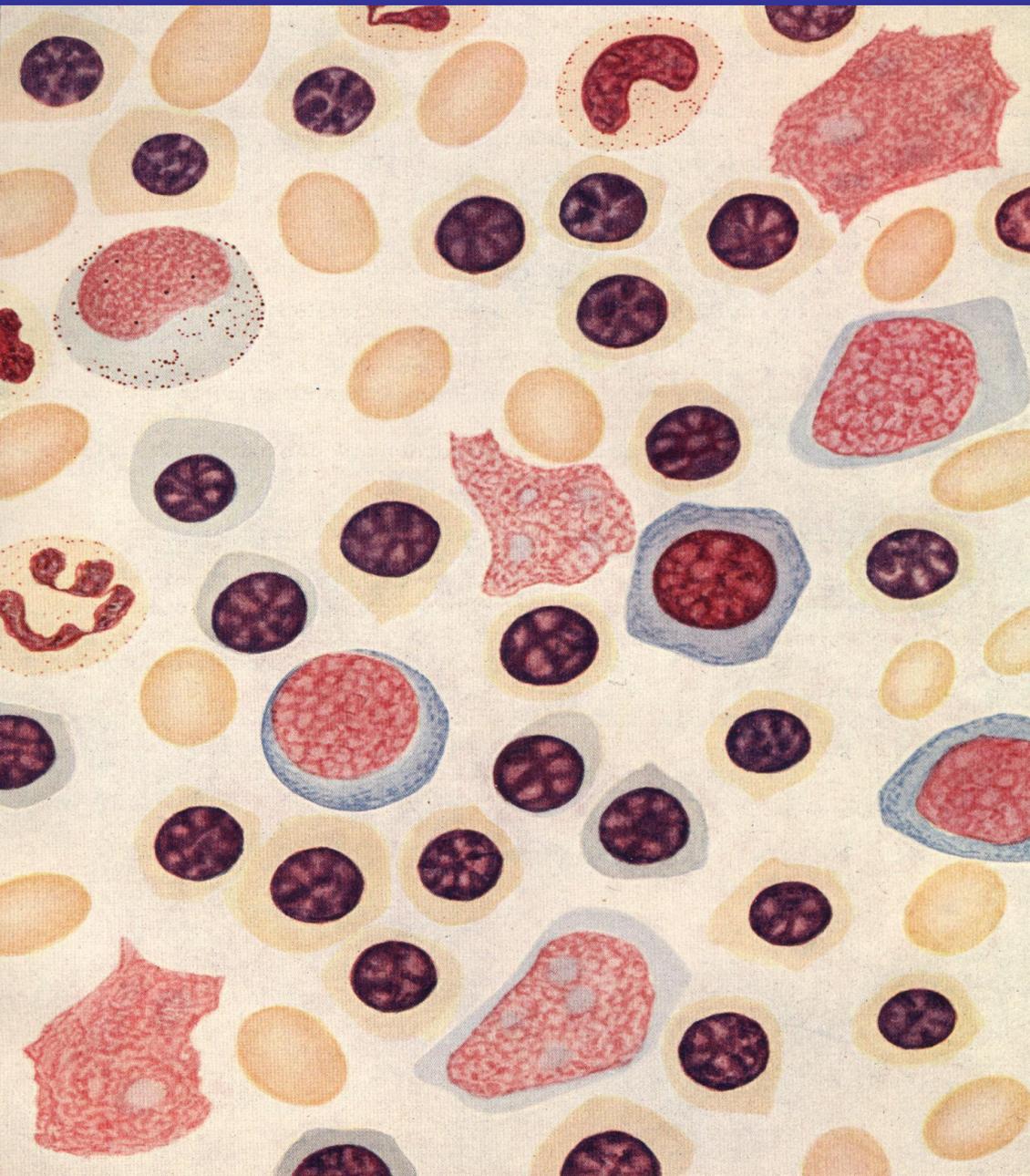
- ★ апластическими,
 - ★ мегалобластическими,
 - ★ гемолитическими,
 - ★ окклюзионные и секвестрационными
- (при СКА)

КОСТНЫЙ МОЗГ В НОРМЕ



Нормальный КМ. Часть, богатая клетками. Миело- и эритропоз. Преобладают миелоциты, метамиелоциты (юные) и палочкоядерные. В системе эритропоза - оксифильные эритробласты. Картину дополняют один мегакариоцит и одна плазматическая клетка.

КОСТНЫЙ МОЗГ ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ



Костный мозг находится в состоянии гиперэритропоэза. Всюду видны близкорасположенные оксифильные эритробласты, реже — полихроматофильные и базофильные формы.

Миэлопоэз уступает место эритропоэзу.

КАРТИНА КРОВИ ПРИ ГА

- ☺ Анемия (гипохромная, нормобластическая, гиперрегенераторная; полихроматофилия, ретикулоцитоз, нормо-, эритробластоз)
- ☺ Сниженная осмотическая стойкость эритроцитов
- ☺ Билирубинемия
- ☺ Падение уровней гаптоглобина (Hr)
- ☺ Повышение уровня ЛДГ сыворотки (в N 70-240 IU/ml), особенно при внутрисосудистом гемолизе

КЛАССИФИКАЦИЯ ГА

(Krishna Das, 1987, Robbins, 1989)

I. Эндоэритроцитарные (Наследственные)

1. Мембранопатии (эритроцитопатии)
2. Ферментопатии (энзимопатии)
3. Гемоглобинопатии

II. Экзоэритроцитарные (Приобретенные)

1. Иммунные (антителоопосредованные):
изо- и ауто-
2. Механические (микроангиопатические)
3. Токсические

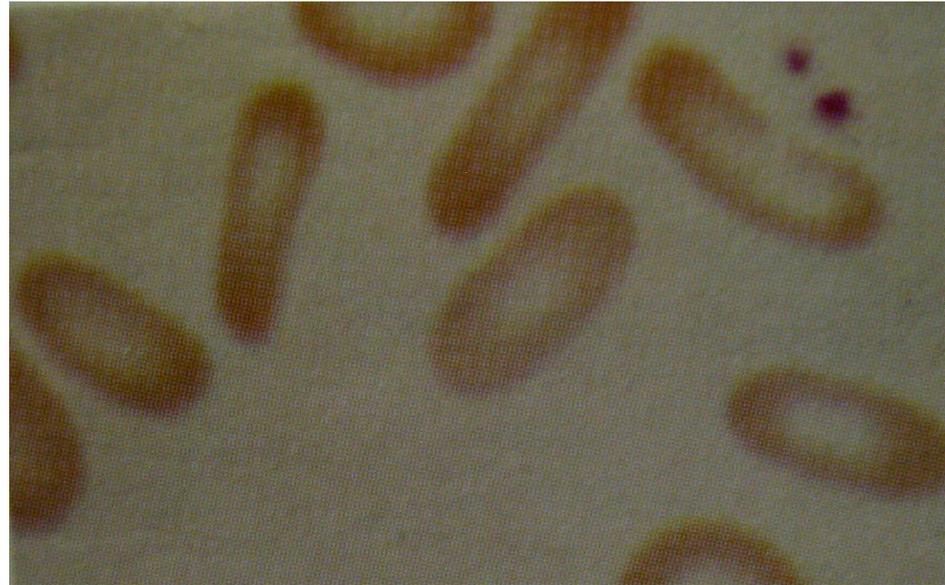
4 ТИПА НАСЛЕДСТВЕННЫХ АНОМАЛИЙ МЕМБРАНЫ Er

- ★ **Наследственный сфероцитоз** (дефект субмембранных белков; чаще всего – снижено содержание *спектрина* □ нарушается крепление к спектрину белка анкирина; реже – дефект самого *анкирина*; еще реже – дефект протеина 4.2 и даже – белка 3 полосы)
- ★ **Наследственный эллиптоцитоз** (дефект структуры субмембранного белка 4.1, приводящий к нарушению его ассоциации со спектрином, нарушается взаимодействие альфа – и бетаспектринов □ изменяется форма и укорачивается жизнь Er)
- ★ **Наследственный пиропойкилоцитоз** (редкая тяжелая форма эллиптоцитоза. Кроме эллиптоцитов формируются микросфероциты и фрагментированные Er)
- ★ **Наследственный стоматоцитоз** (дефект катионной проницаемости мембраны может вызвать изменение формы эритроцита – в эритроците образуется поперечная щель)

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АНОМАЛИИ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ

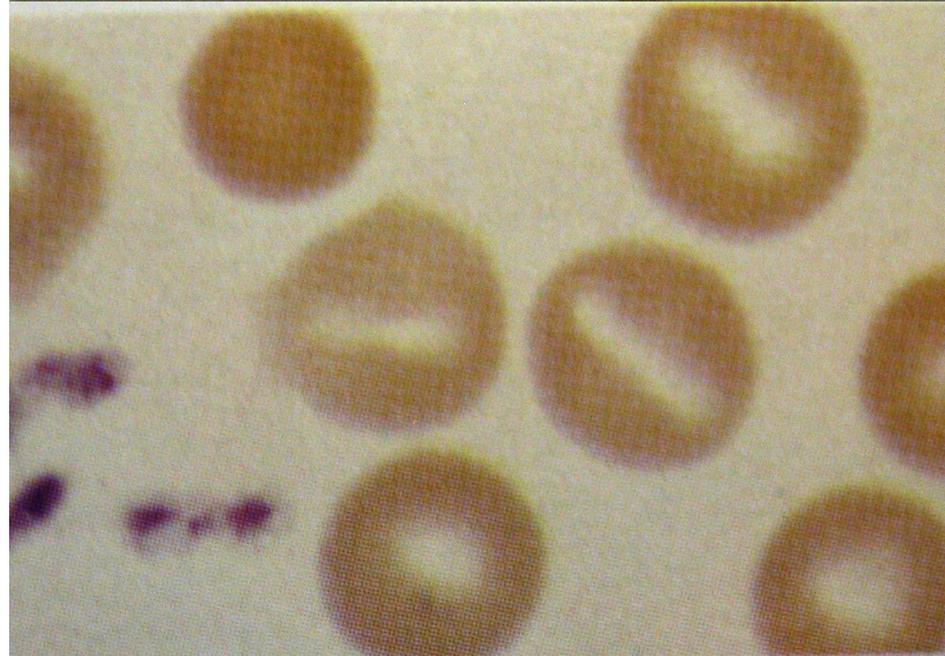
Наследственный эллиптоцитоз

(дефект структуры субмембранного белка 4.1, приводящий к нарушению его ассоциации со спектрином, нарушается взаимодействие альфа – и бетаспектринов □ изменяется форма и укорачивается жизнь Er)

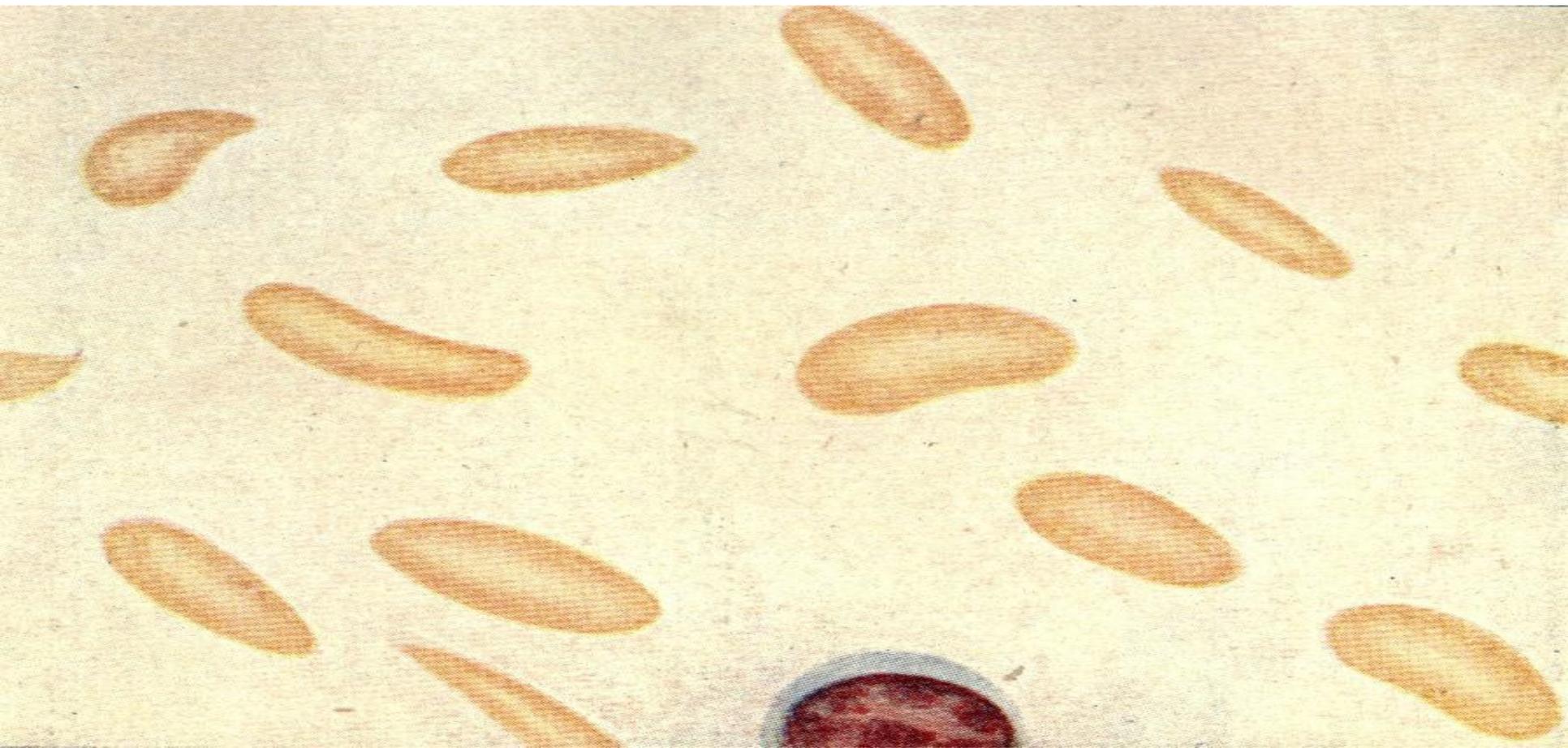


Наследственный стоматоцитоз

(дефект катионной проницаемости мембраны может вызвать изменение формы эритроцита – в эритроците образуется поперечная щель).



ЭЛЛИПТОЦИТОЗ



При наследственном эллиптоцитозе имеют место:

- 1) Дефект связывания альфа- и бета- спектринов,**
- 2) Дефект связывания спектрина и белка 4.1.**

ФОРМИРОВАНИЕ СФЕРОЦИТА

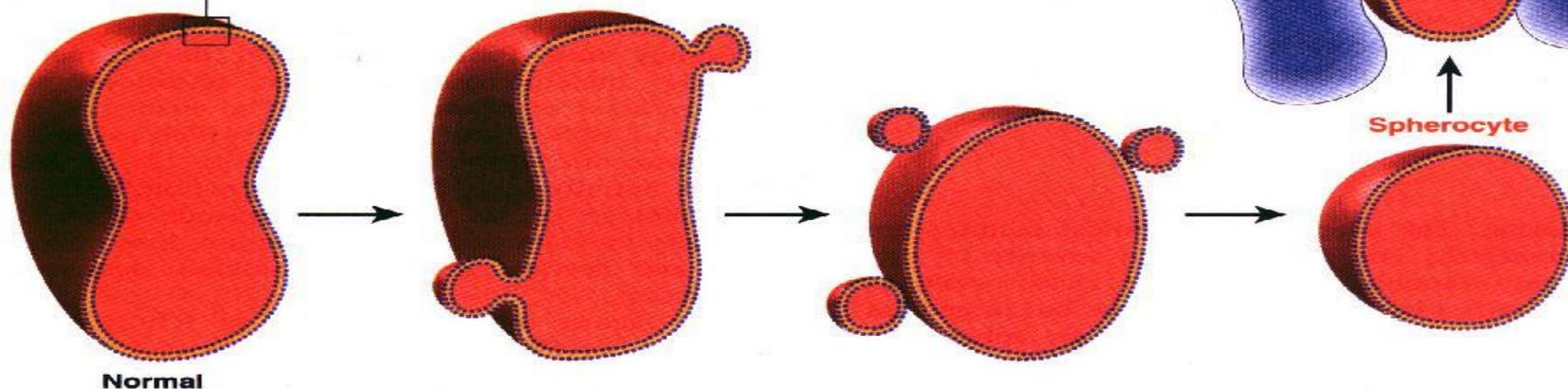
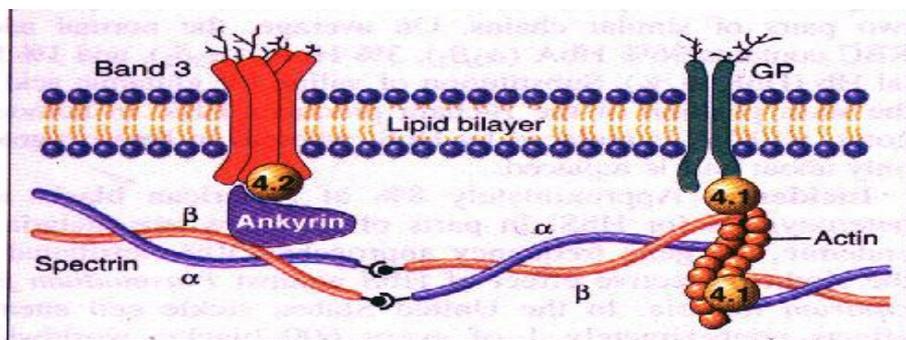
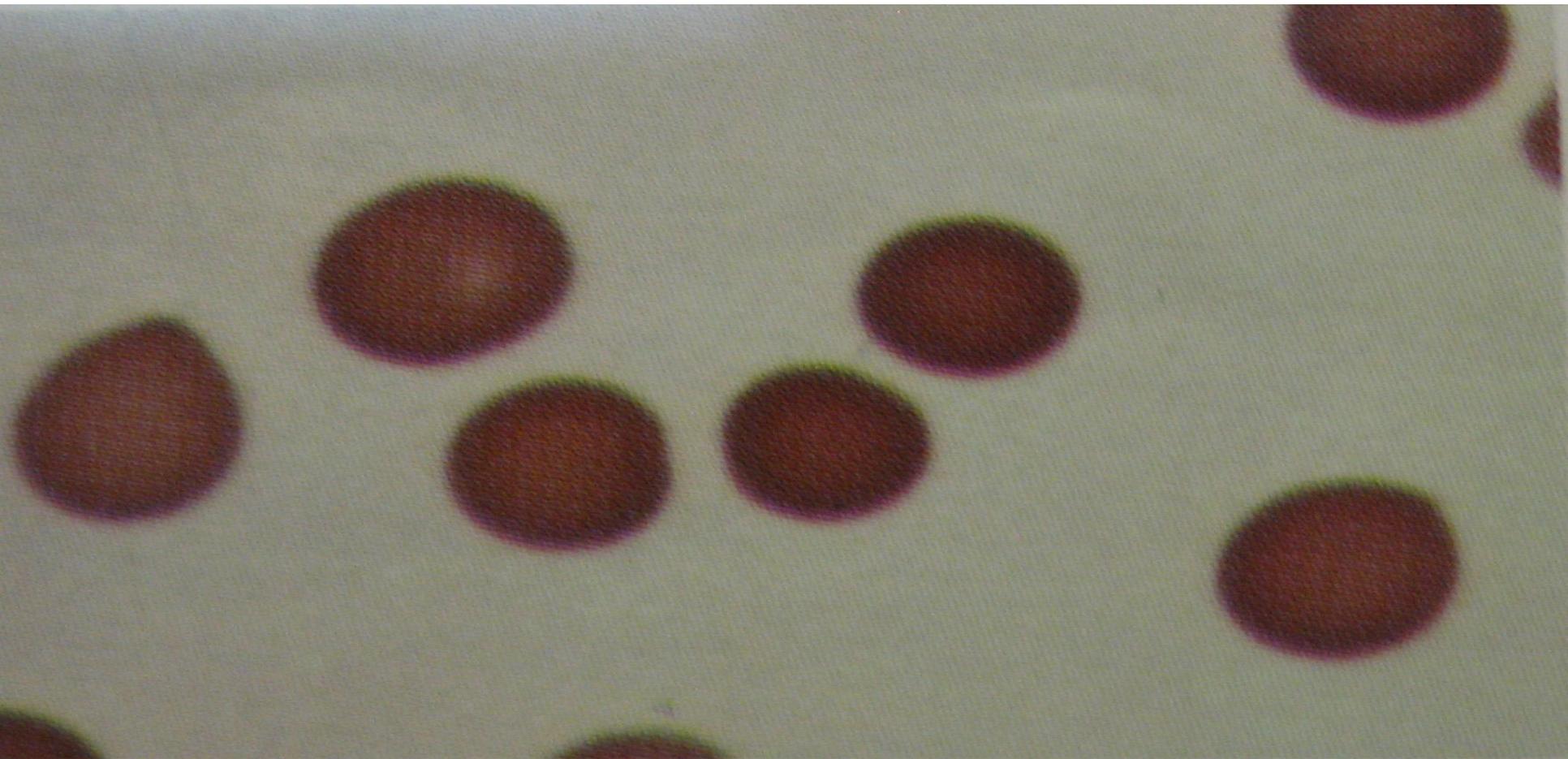


Схема мембраны Er , цитоскелета и влияния повреждений белков цитоскелета на форму Er.

Мутации, влияющие на целостность цитоскелета ведут к тому, что нормальный двояковогнутый Er теряет фрагменты мембраны. Клетка превращается в сферу. Сфероцит не способен изменять форму так, как нормальная клетка, а потому он задерживается в селезенке, где и фагоцитируется макрофагами.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ МИКРОСФЕРОЦИТОЗ



Микросфероциты – интенсивно окрашенные микроциты без центрального просветления. Микросфероциты встречаются и при других ГА.

ПАТОГЕНЕЗ НАСЛЕДСТВЕННОГО МИКРОСФЕРОЦИТОЗА (б-ни Минковского – Шоффара)

Дефект субмембранного слоя обуславливают:

- 1. Заметный дефицит спектрина (на 75 -90%). Уровень сфероцитоза, снижение уровня осмотической стойкости и тяжесть анемии коррелируют со степенью дефицита спектрина.**
- 2. Сниженный по количеству или дефектный по структуре белок анкирин, связывающий спекtrin с белком 3, формирующим транспортный канал анионов.**
- 3. Сочетанный дефект снижения содержания спектрина в сочетании с нарушенным связыванием спектрина с белком 4.1**
 - Нарушение работы анионного канала транспорта Na возросшая активность Na/K АТФазы и повышенный уровень гликолиза.
- 4. Белки ПМ образуют ассоциации с ионами Ca⁺⁺ . Чтобы нейтрализовать эффект связывания Ca⁺⁺ с мембраной, необходимы большие количества АТФ (!). формируются сфероциты**
 - Продолжительность жизни сфероцита 7 - 15 дней. Они активно разрушаются в селезенке.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ СФЕРОЦИТОЗ

Клиника

Анемия

Спленомегалия

Преходящая желт

Гемолитические к

Апластические кр

Мегалобластичес

Апластические кр

Миокардиопатия

Дисфункция спин

Язвы на ногах

Хороший ответ на
спленэктомию

Лабораторные признаки

Ретикулоцитоз

Сфероцитоз

Возросшее среднее содержание Hb в
клетке

Сниженная осм.стоцкость

Нормальный тест Кумбса

Сниженное сод.спектрина в Эр

Билирубинемия

Уробилин-, уробилиногенурия

КМ:

эритробластоз

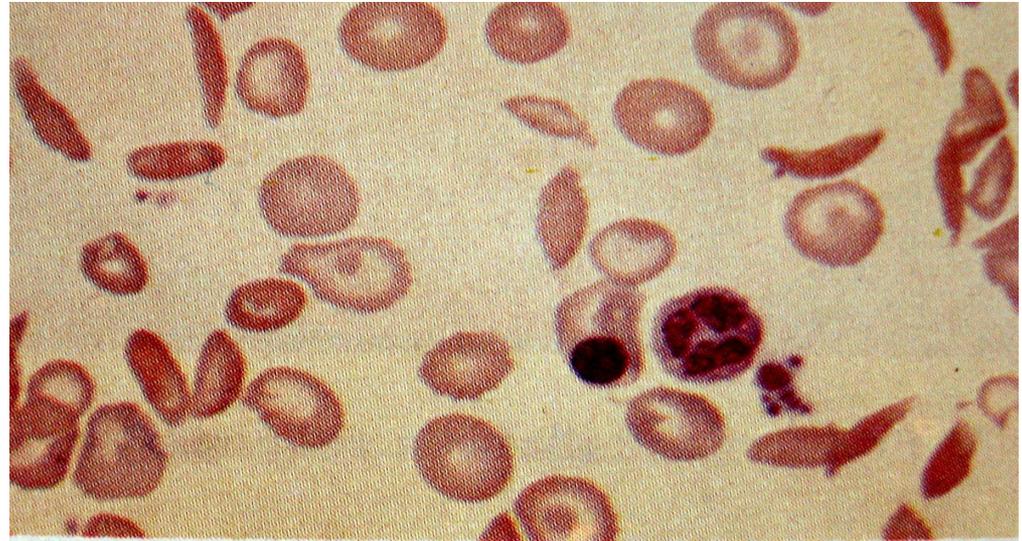
Ретикулоцитоз

Базо- и полихроматофильные
нормоциты

КАРТИНА КРОВИ ПРИ СКА

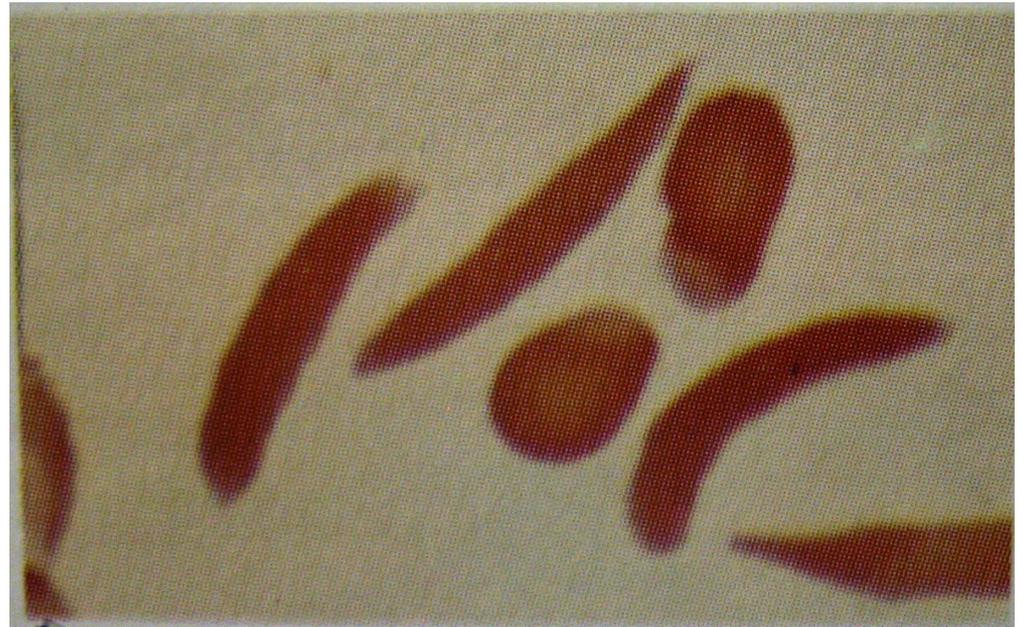
Сверху:

Вытянутые Eг и Eг в форме полумесяца – циркулирующие клетки необратимо измененной формы. Картину дополняют мишеневидные Eг, нормобласт и нейтрофил.

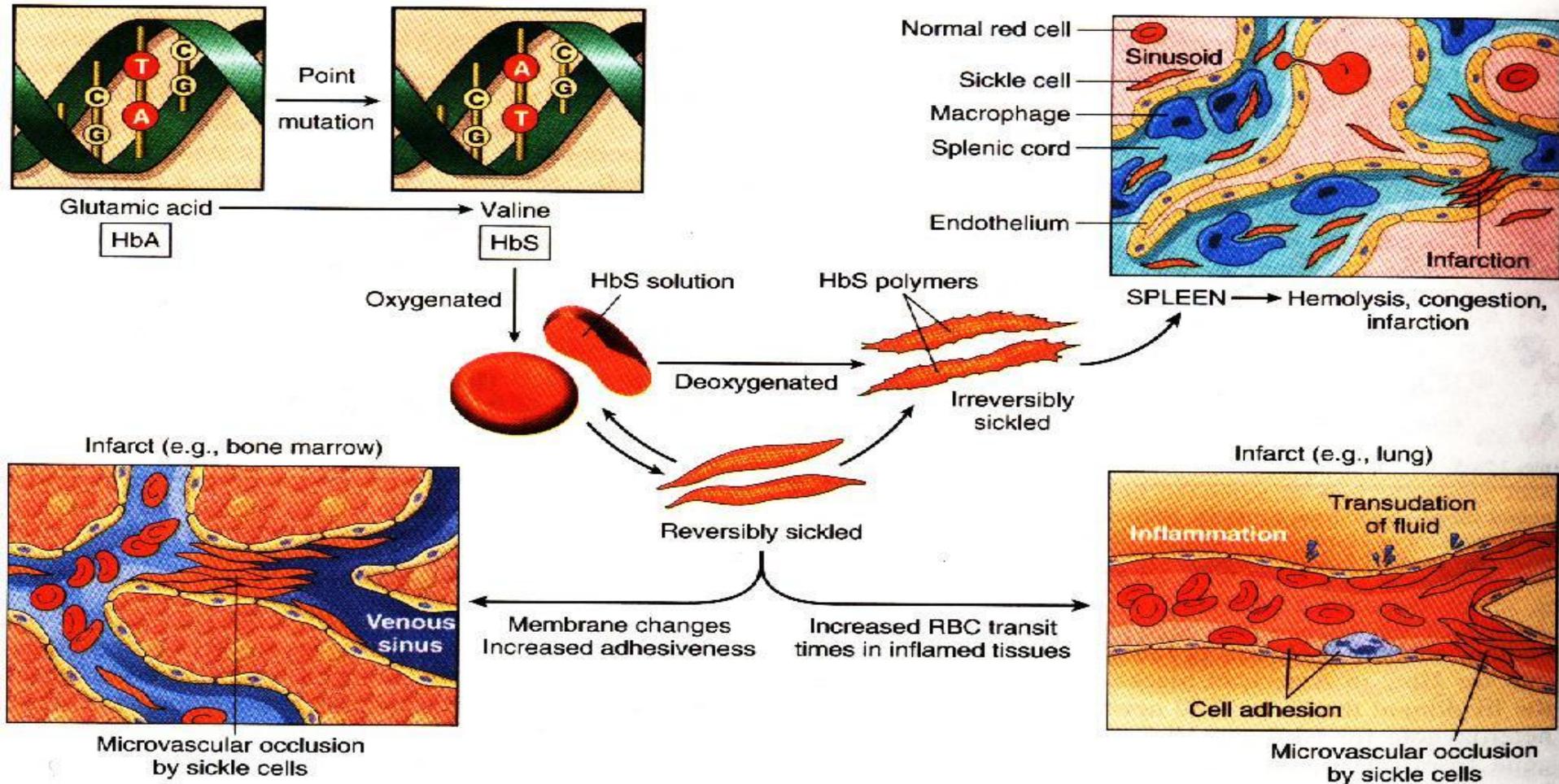


Внизу:

Вытянутые клетки - серповидные Eг необратимой формы.

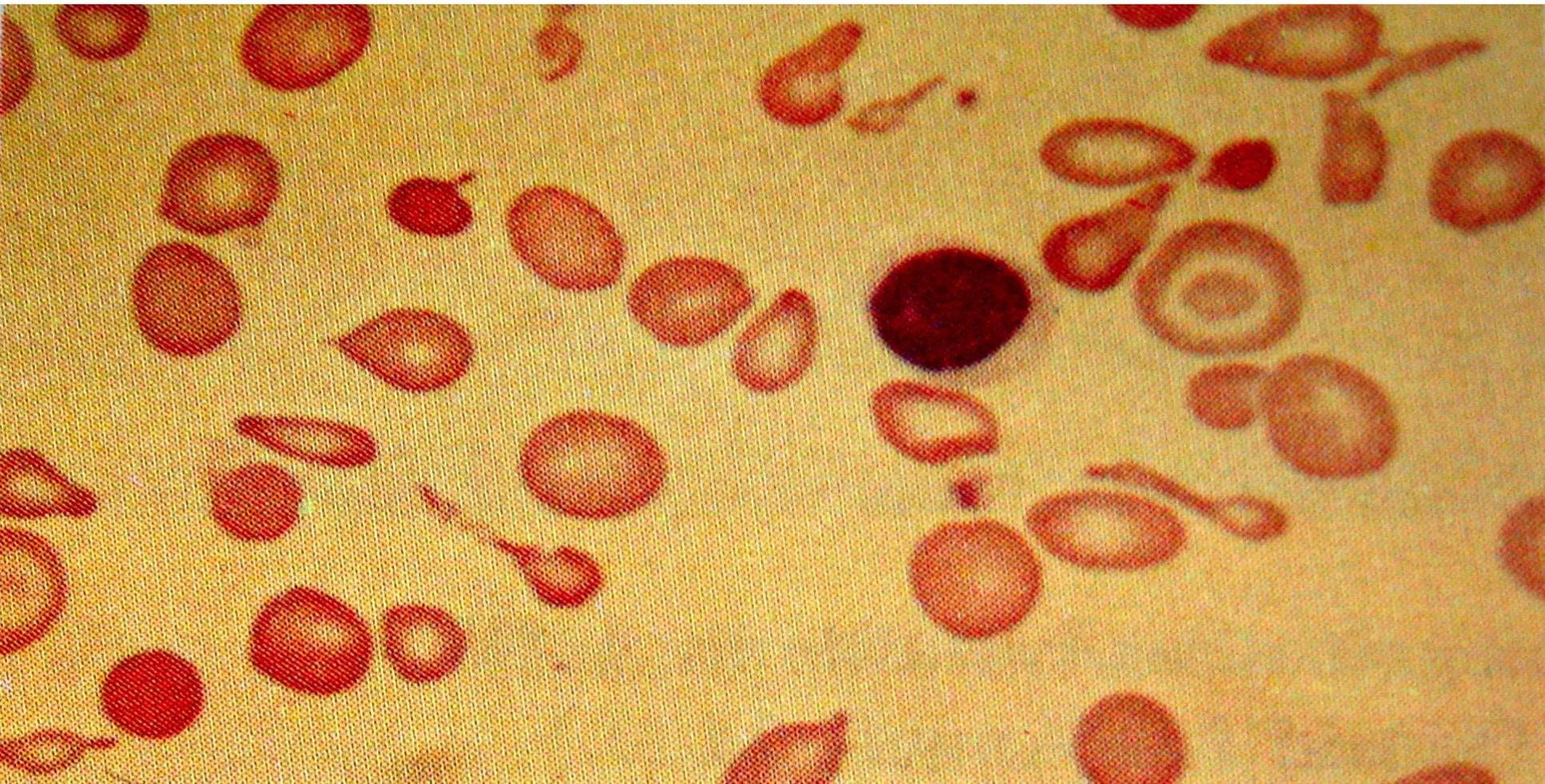


ПАТОГЕНЕЗ СКА



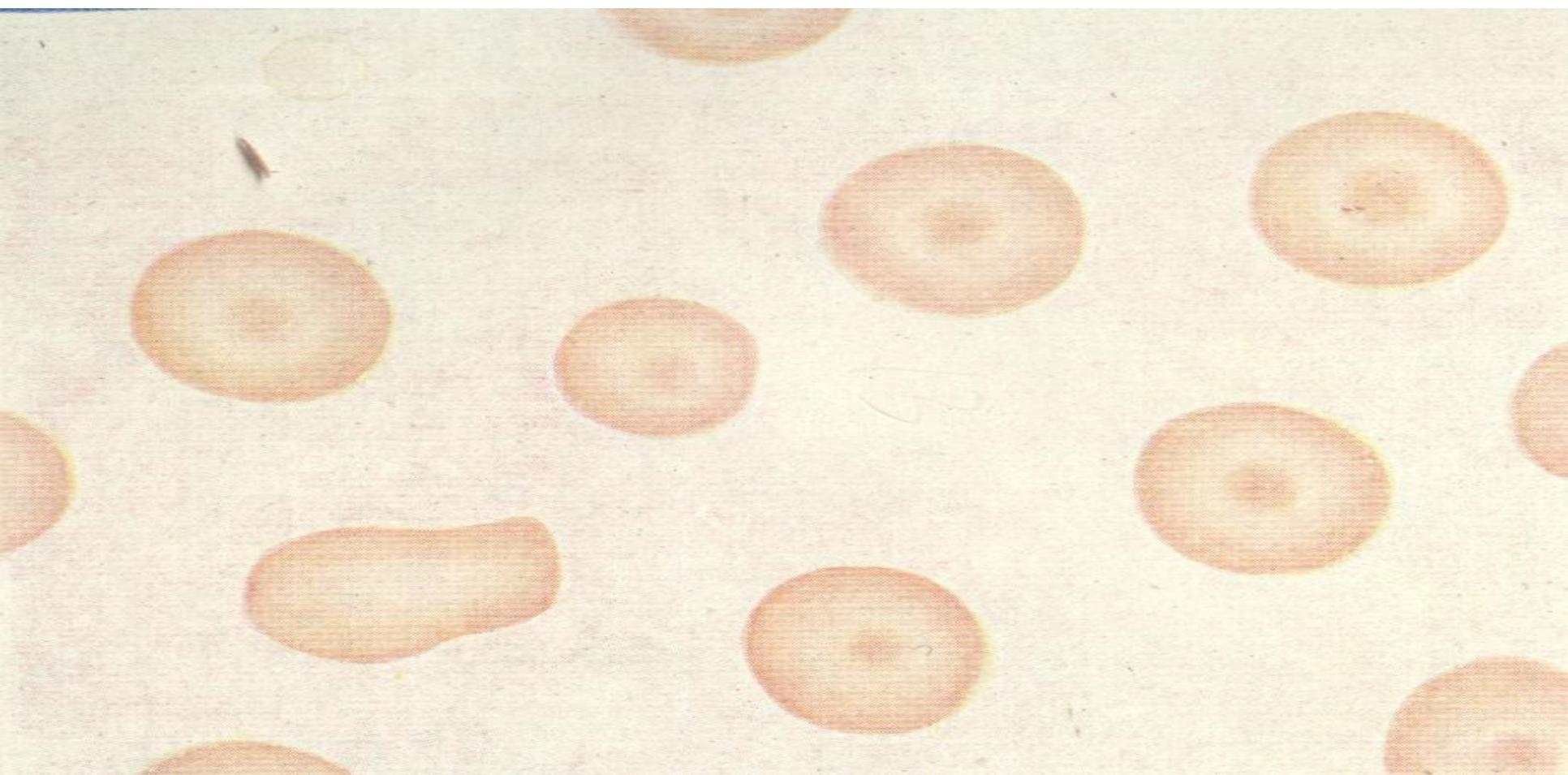
В основе гемоглинопатии, обуславливающей развитие СКА, лежит точковая мутация в гене, кодирующем аминокислоту в 6 положении бета цепи □ глутамин заменяется на валин. Деоксигенированный Hb S в 50 раз менее растворим, чем Hb A □ образование геля и формирование серповидных клеток. Серповидные клетки менять свою форму не способны и их скопления закупоривают микрососуды (окклюзии) □ инфаркты в селезенке, КМ ...

КАРТИНА КРОВИ ПРИ БЕТА-ТАЛАССЕМИИ



Микроцитарные и гипохромные Er напоминают эритроциты при железодефиците. Многие Er имеют эллиптическую и каплевидную форму. Картину дополняют мишеневидный Er, нормобласт и сфероцит.

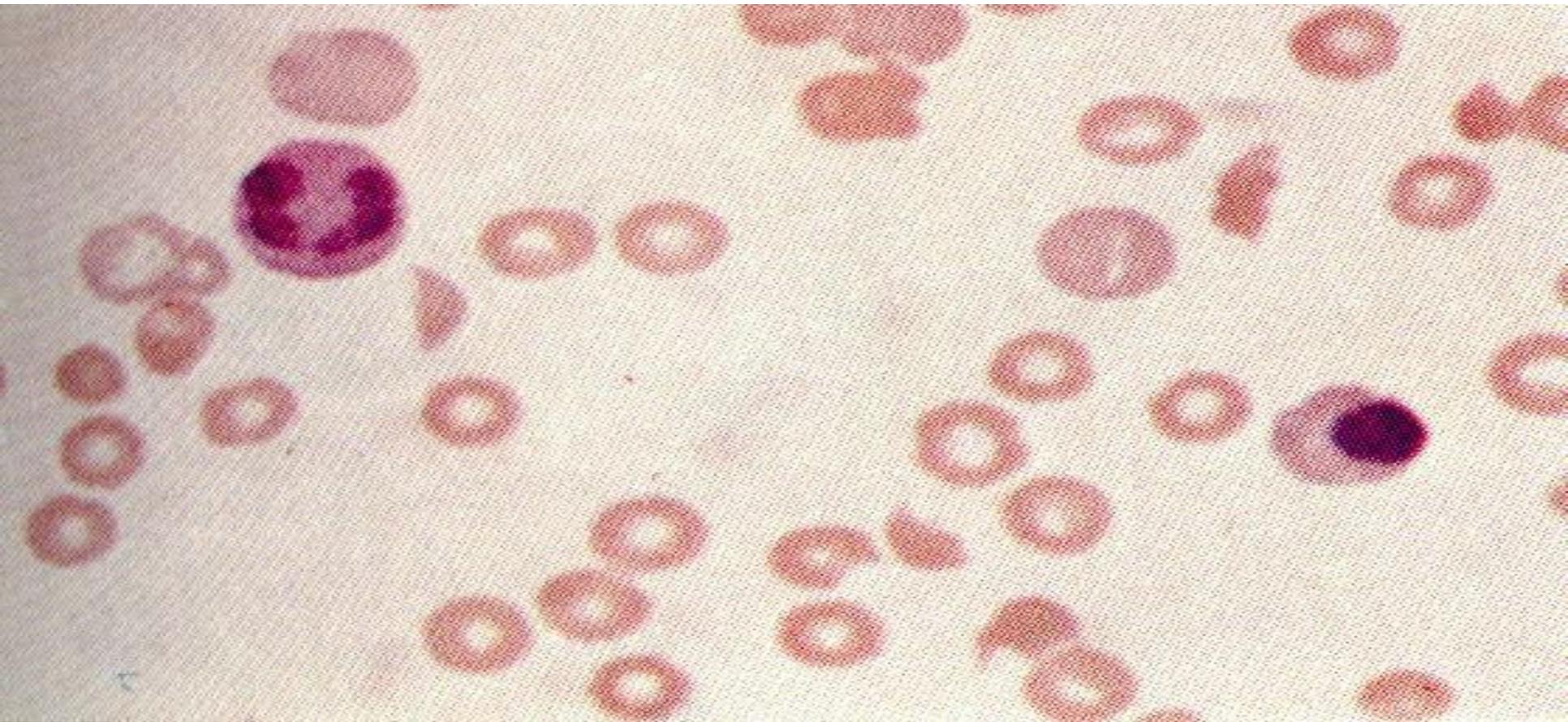
МИШЕНЕВИДНЫЕ ЭРИТРОЦИТЫ



Мишеневидные эритроциты – следствие изменения формы эритроцитов.

Особенно часто встречаются при талассемиях.

МЕХАНИЧЕСКАЯ ГА



Шизоциты (касكوобразные клетки) – признак механического повреждения Eг в сосудистом русле. Нормобласт и полиморфонуклеар дополняют картину.

АГА с неполными тепловыми агглютинидами

У больного:

★ общие признаки анемии

★ общие признаки гемолиза

(Нр □, Билирубин □, осм. стойкость □)

★ повышение температуры

КРОВЬ: анемия, микросфероцитоз, ретикулоцитоз 2% - 90 %, кислотоустойчивость эритроцитов □, гипо- или нормохромия, СОЭ ускорена.

КМ: гиперплазия эритроидного ростка

Моча: темного цвета, белок - до 2.6%

Серология: прямой тест Кумбса «+»

АГА С ТЕПЛОВЫМИ ГЕМОЛИЗИНАМИ

У больного:

- ★ общие признаки анемии
- ★ общие признаки гемолиза
(Нр □, Билирубин □)
- ★ желтуха
- ★ сплено- и гепатомегалия

Моча: черная (гемосидеринурия), большое содержание белка, бензидиновая проба Греггера положительна с мочой

Возможные осложнения:- тромбозы периферических вен, боли в животе, связанные с тромбозами мелких мезентериальных сосудов.

Серология (поиск тепловых гемолизинов):

- Прямая проба Кумбса "—"
- Сахарозная проба «+»
- АГАП «+»

Клиника:

в ответ на охлаждение дистальных участков тела

- * внезапный гемолиз с гемоглобинурией
- * Акроцианоз
- * Феномен Рейно
- * Гангрена кончиков пальцев

Особенности диагностики:

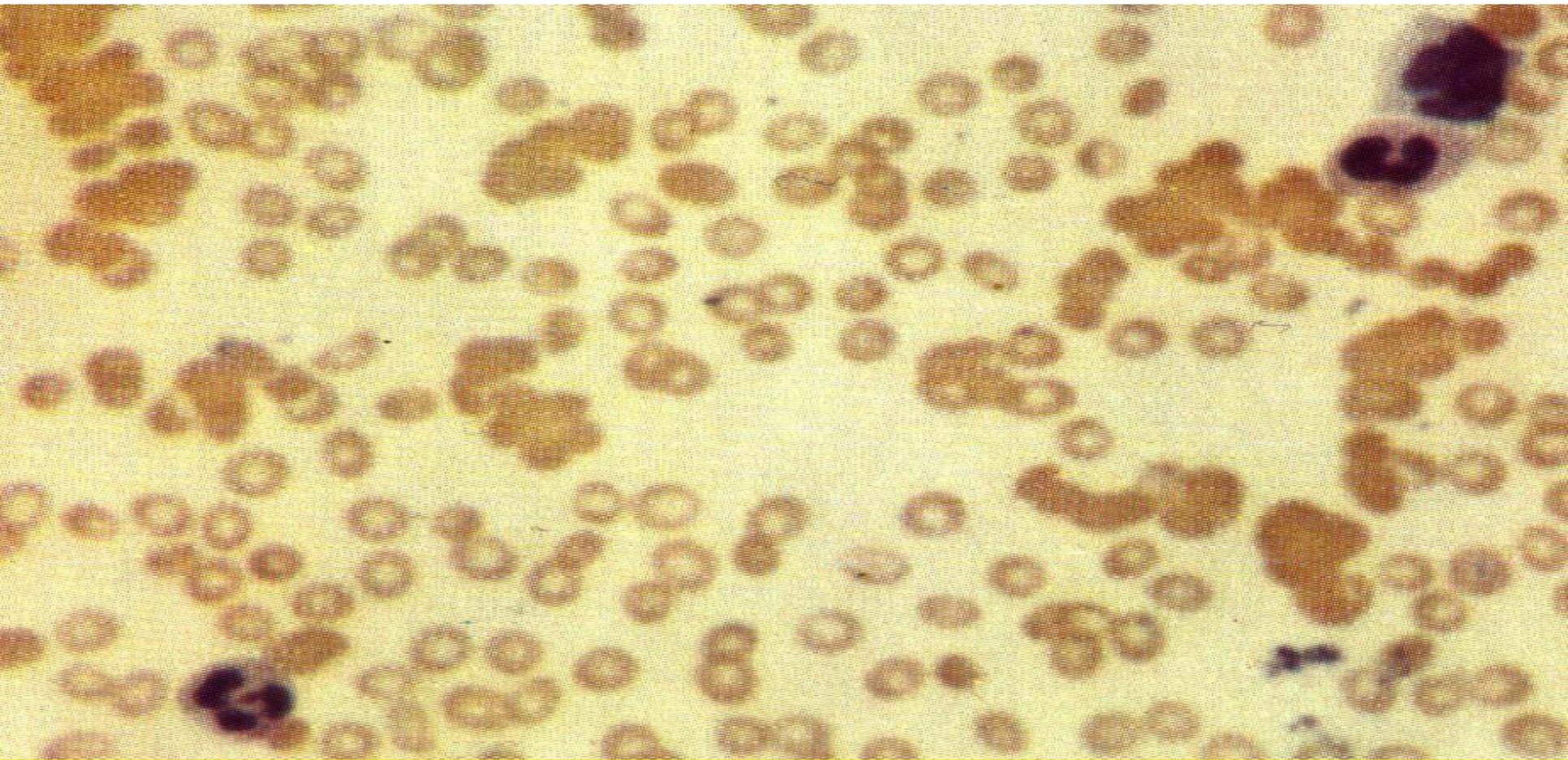
Агглютинация эритроцитов сразу после взятия крови (следует использовать подогретые пробирки),

СОЭ ускорена при комнатной температуре и нормальна при 37°C

Серология:

- Прямой тест Кумбса «+»
- Непрямой тест Кумбса «+»
- Моноклональные холододовые агглютинины (Ig M)

АГА С ХОЛОДОВЫМИ АГГЛЮТИНИНАМИ



Аутоагглютинация эритроцитов. Мазок периферической крови больного с болезнью холодовой агглютинации. Хорошо видны агглютинировавшие эритроциты.

Патогенез

- Самая редкая форма АГА.
- Холодовые иммуноглобулины (Ig G = битермический гемолизин) известны как битермические (двухфазные) Доната – Ландштейнера.
- При низких температурах антитела связываются с эритроцитом и сорбируют комплемент. Когда температура повышается, происходит активация комплемента и формирование «комплекса мембранной атаки».
- В норме эти антитела в организме не встречаются.

Клиника

Через несколько часов после охлаждения острый массивный гемолиз с ознобом, гемоглобинурией, лихорадкой, мышечными болями, болями в животе, рвотой, появлением черной мочи

Моча

Черная, содержит большое количество белка. Проба Грегерсена с мочой (+).

Серология:

Непрямой тест Кумбса (+).