**ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ.**

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 билирубина 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 жизи укорачивается до 12 – 14 дней.

Патологический гемолиз может быть преимущественно внутриклеточным или внутрисосудистым. Внутриклеточный распад эритроцитов происходит в клетках ретикулогистиоцитарной системы, главным образом в селезенке, и сопровождается повышением в сыворотке содержания свободного билирубина, увеличением экскреции уробилина с мочой и калом, наклонностью 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. Последний может откладываться во внутренних органах (гемосидероз).

По течению гемолиз может быть острым или хроническим.

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.

Приобретенные, гемолитические анемии связаны с воздействием различных факторов, сг:особствующих разрушению эритроцитов (образование антител, гемолитические яды, механические воздействия и пр.).

Наследственные гемолитические анемии. Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара) был впервые описан в 1900 г. Минковским, а в дальнейшем более подробно - Шоффаром.

Этиология и патогенез. В основе заболевания лежит генетический дефект белка мембраны эритроцита. Имеющаяся аномалия мембраны приводит к проникновению в эритроцит избытка ионов натрия и повыtшенному накоплению в нем воды, вследствие чего образуются сферические эритроциты (сфероциты). Сфероциты в отличие от двояковогнутых нормальных эритроцитов не обладают способностью деформироваться в узких участках кровотока, например при переходе в синусы селезенки. Это ведет к замедлению продвижения эритроцитов в синусах селезенки, отщеплению части поверхности эритроцитя с образованием микросфероцитов (отсюда название болезни – “микросфероцитоз”) и постепенной их гибели. Разрушенные эритроциты поглощаются макрофагами селезенки. Постоянный гемолиз эритроцитон в селезенке ведет к гиперплазии клеток ее пульпы и увеличению органа. В связи с усиленным распадом эритроцитов в сыворотке повышается содержание свободного билирубина. Поступающий в повышенном количестве в кишечник билирубин выводится из организма с мочой и главным образом с калом в виде стеркобилина. Суточное выделение стеркобилина при наследственном микросфероцитозе превышает норму в 10--20 раз. Следствием повышенного вылеления билирубина в желчь является плейохромия желчи и образование пигментных камней н желчном пузыре и протоках.

Патологоанатомическая картина. Кожа и внутренние органы при наследственном микросфероцитозе бледны и желтушны. Костный мозг в плоских и трубчатых костях гиперплазирован за счет эритроидного ростка, отмечаются явления эритрофагоцитоза макрофагами. В селезенке наблюдаются резко выраженное кровенаполнение пульпы, гиперплазия эндотелия синусов, уменьшение размеров и количества фолликулов. В печени, костном мозге, лимфатических узлах нередко выявляется гемосидероз.

Клиническая картина. Клиника зависит от выраженности гемолиза. В большинстве случаев первые признаки выявляются в юношеском или зрелом возрасте. У детей болезнь обнаруживается обычно при обследовании по поводу заболевания их родственников.

Жалобы вне обострения заболевания могут отсутствовать. Эти больные, по образному выражению Шоффара, “более желтушны, чем больные”. В период обострения отмечаются слабость, головокружение, повышение температуры тела.

Одним из основных клинических симптомов является желтуха, которая долгое время может оставаться единственным признаком заболевания. Выраженность желгухи зависит, с одной стороны, от интенсивности гемолиза, а с другой – от способности печени к конъюгированию свободного билирубина с глюкуроновой кислотой. В моче билирубин не обнаруживается, так как свободный билирубин не проходит через почки. Кал интенсивно окрашен в темно-коричневый цвет вследствие повышенного содержания стеркобилина.

В связи со склонностью к камнеобразованию у больных могут возникать приступы желчнокаменной болезни, нередко сопровождающиеся признаками холецистита. В случае закупорки камнем общего желчного протока возникает синдром обтурационной желтухи (значительное повышение содержания билирубина, наличие желчных пигментов в моче, кожный зуд и др.).

Кардинальным симптомом наследственного микросфероцитоза является увеличение селезенки, которая обычно выступает из подреберья на 2 – 3 см. При длительно протекаюшем гемопизе наблюдается значительная спленомегалия, в связи с чем больные жалуются на тяжесть в левом подреберье, печень при неосложненном заболевании обычно нормальных размеров, но иногда у больных, длительно страдаюших гемолитической анемией, она увеличена.

Могут наблюдаться признаки замедленного развития, а также нарушения лицевого скелета в виде башенного черепа, седловидного носа, высокого стояния неба, нарушения расположения зубов, узких глазниц.

Выраженность анемического синдрома различна. Часто отмечается умеренное снижение гемоглобина. У некоторых больных анемия вообще отсутствует. Наиболее резкая ишемизация наблюдается в период гемолитических кризов.

У лиц среднего и пожилого возраста иногда встречаются плохо поддаюшиеся лечению рофические язвы голени, связанные с агглютинапией и распадом эритроцитов в мелких капиллярах конечностей.

Течение заболевания характеризуется так называемыми гемолитическими кризами, проявляющим ися резким усилением симптомов на фоне непрерывно текущего гемолиза. При этом повышается температура тела в связи с массовым распадом эритроцитов, увеличивается интенсивность желтухи, появляются сильные боли в животе, рвота. Гемолитические кризы возникают обычно после интеркуррентных инфекций, переохлаждения, у женщин в связи с беременностью. Частота кризов различна, у ряда больных они не возникают.

Гематологическая картина. Анемия при наследственном микроросфероцитозе носит нормохромный характер. В мазке крови преобладают микросфероциты, отличающиеся отсутствием характерного для нормальных эритроцитов центрального просветления. Преобладание микроцитов на кривой Прайс-Джонса, отражающей количественные соотношения эритропитов различных диаметров (средний диаметр нормального эритроцита составляет 7 – 7,5 мкм). При наследственном микросфероцитозе вершина кривой Прайс-Джонса растянута и сдвинута влево в сторону микроцитов. Количество ретикулоцитов увеличено. Число лейкоцитов обычно нормально. Г1ри гемолитических кризах отмечается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево. Количество тромбоцитов варьирует в пределах нормы. В костном мозге отмечается выраженная гиперплазия эритроидного ростка.

Содержание непрямого билирубина в крови повышено умеренно и, как правило, не превышает 50 – 70 мкмоль/л. Определяется повышенное содержание уробилина в моче и стеркобилина в кале.

Диагноз. Наследственный микросфероцитоз диагностируют на основании течения заболевания (чередование кризов и ремиссий), клинической картины (желтуха, спленомегалия, боли в правом подреберье, анемия), данных исследования периферической крови (нормохромная анемия, ретикулоцитоз, микросфероцитоз). Важное значение имеет обследование родственников больных, у которых могут определяться едва уловимые признаки гемолиза или микросфероцитоз без клинических проявлений.

Дифференциальная диагностика наследственного микросфероцитоза сводится прежде всего к диагностике гемолитической анемии вообще и требует исключения целого ряда заболеваний.

Гемолитический криз, сопровождающийся анемией, лейкоцитозом с выраженным сдвигом влево, появлением в крови нормоцитов, гиперплазией эритроидного ростка костного мозга при незначительном увеличении количества недифференцированных клеток, наряду с увеличением селезенки нередко дает повод к ошибочной диагностике некоторых форм лейкозов, в частности острого эритромиелоза.

При дифференциальной диагностике наследственного микросфероцитоза с другими гемолитическими анемиями необходимо исключить аутоиммунные гемолитические анемии. Правильному диагнозу способствует проба Кумбса, выявляющая фиксированные на эритроцитах аутоантитела при аутоиммунных гемолитических анемиях.

Существуют группы гемолитических анемий, обусловленных недостаточностью различных ферментов в эритроцитах и протекающих в виде хронических гемолитических анемий. В отличие от наследственного микросфероцитоза при данных формах отсутствует сфероцитоз, в связи с чем эти анемии получили название несфероцитарных. В пользу последних свидетельствуют наряду с отсутствием сфероцитоза нормальная или слегка увеличенная осмотическая резистентность эритроцитов, повышение аутогемолиза, некорригируемого глюкозой, выявление недостаточности различных ферментов в эритроцитах.

Лечение. Единственным методом лечения больных наследственным микросфероцитозом является спленэктомия, которая оказывается эффективной в 100 % случаев. После спленэктомии у больных наступает практическое излечение, несмотря на то, что эритроциты сохраняют свои патологические свойства (микросфероцитоз, снижение осмотической резистентности) . Прекрашение гемолиза после спленэктомии объясняется удалением основного плацдарма разрушения микросфероцитов.

Спленэктом ия показана при частых гемолитических кризах, резкой анемизации больных, инфарктах селезенки, приступах печеночной колики. При наличии соответствующих показаний в некоторых случаях одновременно со спленэктомией может быть произведена холецистэктомия. При легких компенсированных формах заболевания у взрослых показания к спленэктомии следует ограничивать. В качестве предоперационной подготовки анемизированных больных показаны переливания эритроцитной массы. Налначение глюкокортикоидных гормонов при наслелственном микросфероцитозе неэффективно.

Прогноз. прри наследственном микросфероцитозе прогноз относительно благоприятным. Многие больные доживают до старости.

При медико-генетических консультациях супругов, один из которых болен микросфероцитозом, необходимо объяснить, что вероятность возникновения заболевания у детей несколько ниже 50.

Наследственныс гемолсстссческие анемии, связанньсе с дефицитом активности ферментов. Эта неоднородная группа заболевалийо обозначается также как несфероцитарные гемолитические анемии. В отличие от микросфероцитоза они характеризуются нормальной формой эритроцитов с тенденцией к макропланоцитозу, нормальной или повышенной осмотической резистентностью эритроцитов, рецессивным типом наследования, отсутсгвием эффекта от спленэктомии. В основе патогенеза несфероцитарных гемолитических анемий лежит дефицит активности некоторых ферментов эритроцитов, в результате чего эритроциты становятся чувствительными к воздействию различных веществ растительного происхождения, лекарственных средств.

Наиболее распространенной среди этой группы заболеваний является острая гемолитическая анемия, связанная с дефицитом глюкозо-6-фосфатде-гидрогеназы (Г-6-ФДГ). Согласно сведениям ВОЗ, в мире насчитывается около 100 млн человек с дефицитом активности Г-6-ФДГ. Наиболее часто эта аномалия встречается в странах Средиземноморского побережья (Италия, Греция), некоторых странах Латинской Америки и Африки. В СССР Г-6-ФДГ наиболее распространен среди жителей Армении и Азербайджана. Кроме того, носительство патологического гена описано у таджиков, грузин, русских.

Этиология и патогенез. Дефицит Г-6-Ф,ЧГ наследуется по рецессивному типу, сцепленному с полом, в связи с чем клинические проявления данной патологии наблюдаются преимущественно у мужчин.

При низкой активности Г-6-ФДГ в эритроцитах нарушаются процессы восстановления никотинам амидинуклеттидфосфата (НАДФ) и превращения окисленного глютатиона в восстановленный, предохраняющий эритроцит от разрушающего действия потенциальных гемолитических агентов (фенилгидразин, некоторые лекарственные средства, бобовые и др.). Г'емолиз происходит преимущественно внутрисосудистым путем.

Патологоанатомическая картина. Кожа и внутренние органы желтушны. Отмечается увеличение и полнокровие печени и селезенки, умеренное увеличение и набухание почек. Микроскопически в почечных канальцах обнаруживают гемоглобинсодержащие цилиндры. В печени и селезенке наблюдается макрофагальная реакция с наличием в макрофага гемосидерина.

Клиническая картина. Дефицит Г-б-ФДГ, как правило, проявляется лишь при воздействии гемолитических агентов. Спровоцировать гемолитический криз могут противомалярийные препараты, сульфаниламиды, анальгетики, некоторые химиопрепараты (фурадонин, ПАСК), витамин К, растительные продукты (бобовые, стручковые).

Выраженность гемолитического процесса зависит от степени дефицита Г-6-ФДГ и от дозы принятого препарата. Гемолиз наступает не сразу, а через 2 – 3 дня после приема препаратов. В тяжелых случаях у больных появляются высокая температура, резкая слабость, боли в животе и спине, обильная рвота. Отмечаются выраженная одышка, сердцебиение, нередко развитие коллаптоидного состояния. Характерным симптомом является выделение темной мочи, иногда черного цвета, что связано с внутрисосудистым распадом эритроцитов и выделением с мочой гемосидерина. В некоторых случаях вследствие закупорки почечных канальцев продуктами распада гемоглобина и резкого снижения клубочковой фильтрации возможно развитие острой почечной недостаточности. При объективном исследовании отмечается желтушная окраска кожных покровов и слизистых оболочек, увеличение селезенки, реже печени, Через неделю гемолиз прекращается, независимо от того, продолжается прием препарата или нет.

Гематологическая картина. В течение первых двух суток гемолитического криза у больных развивается выраженная нормохромная анемия с падением содержания гемоглобина до 30 г/л и ниже. Отмечаются высокий ретикулоцитоз, наличие нормоцитов в крови. Особенностью эритроцитов является присутствие в них телец Гейнца, представляющих собой денатурированный гемоглобин. Осмотическая резистентность эритроцитов нормальная или повышена. Во время криза отмечается лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов и более молодых форм. В костном мозге наблюдаются гиперплазия эритроидного ростка и явления эритрофагоцитоза.

Диагноз. Острую гемолитическую анемию, связанную с дефицитом Г-6-ФД1, диагностируют на основании типичной клинико-гематологической картине острого внутрисосудистого гемолиза, связи заболевания с приемом лекарств и данных лабораторных исследований, выявляющих снижение активности Г-6-ФДГ в эритроцитах больных, а иногда их родственников. При диагностике необходимо учитывать географическую распространенность дефицита Г-6-ФД1.

Приобретенные гемолитические анемии. Аутоиммунная гемолитическая анемия.. Является наиболее часто встречающимся заболеванием среди приобретенных гемолитических анемий. Она обусловлена появлением в организме больного антител к собственным эритроцитам, которые агглютинируются и подвергаются распаду в клетках ретикулогистиоцитарной системы.

Этиология и патогенез. Различают симптоматические и идиопати-ческие аутоиммунные гемолитические анемии.

Симптоматические аутоиммунные анемии возникают на фоне различных заболеваний, сопровождаюищихся нарушениями в иммунокомпетентной системе. Наиболее часто они встречаются при хроническом лимфолейкозе, лимфо-гранулематозе, парапротеинемических гемобластозах, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, хронических гепатитах и циррозах печени.

В тех случаях, когда появление аутоантител не улается связать с каким-либо патологическим процессом, говорят об идиопатической аутоиммунной гемолитической анемии, которая составляет около 50 % всех аутоиммунных анемий.

По клиническому течению выделяют острую и хроническую ауто-иммунную гемолитическую анемию. При острых формах аутоиммунной гемолитической анемии у больных внезапно появляются резкая слабость, сердцебиение, одышка, лихорадка, желтуха. При хронических формах заболевание развивается исподволь. Общее состояние больных изменяется мало. Одышка и сердцебиение могут отсутствовать, несмотря на выраженную анемизацию, что связано с. постепенной адаптацией больных к гипоксии. Объективно выявляет;я увеличение селезенки, реже – печени. При аутоиммунной анемии, связанной с холодовыми агглютининами (холодовая агглютининовая болезнь), отмечаются плохая переносимость холода и развитие на холоду таких симптомов, как крапивница, синдром Рейно, гемоглобинурия.

Течение заболевания характеризуется склонность к обострениям (гемолитическим кризам) под влиянием инфекций, чаще вирусных, или при воздействии холода.

Гематологическая картина. В периферической крови отмечаются нормохромная или умеренно гиперхромная анемия различной степени, рети-кулоцитоз, наличие эритронормобластов. Нередко наблюдается микросфероцитоз эритроцитов. Для аутоиммунной гемопитической анемии с холодовыми агглютининами характерна агглютинация эритроцитов, наблюдающаяся сразу после взятия крови и в мазке. При подогревании агглютинация исчезает. Осмотическая резистентность эритроцитов в большинстве случаев снижена. количество лейкоцитов при идиопатических формах подвержено колебаниям. В случае острого гемолитического криза встречается лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов. При хронических формах количество лейкоцитов близко к норме. Число тромбоцитов не изменено. СОЭ сильно увеличена. В костном мозге наблюдается резко выраженная гиперплазия эритроидного ростка.

Среди лабораторных признаков повышенного гемолиза отмечаются увеличение содержания непрямого билирубина, повышенная экскреция стеркобилина с калом.

Диагноз аутоиммунной гемолитической анемии ставится на основании признаков повышенного гемолиза, с одной стороны, и выявления фиксированных на поверхности эритроцита антител с другой. Основным методом выявления на эритроцитах аутоантител является проба Кумбса.

При дифференциальной диагностике аутоиммунной гемолитической анемии необходимо прежде всего иметь в виду гемолитические анемии другого происхождения

Лечение, Средством выбора при лечении аутоиммунной гемолитической анемии являются глюкокортикоидные гормоны, которые практически всегда прекращают или уменьшают гемолиз. Необходимым условием гормональной терапии является достаточная дозировка и длительность.

Гемолитическая анемия с постоянной гемосидеринурией и пароксизмальной ночной гемоглобинурией (болезнь Маркиафавы-Микели)

Клиническая картина. Больные жалуются на слабость, головокружения, одышку, сердцебиения. Характерным признаком являются боли в животе различной локализации и интенсивности, наблюдающиеся, как правило, в период криза и связанные с капиллярными тромбозами мезентериальных сосудов. Нередко отмечаются тромбозы периферических сосудов, чаще в венах верхних и нижних конечностей, а также других сосудов ( мозговых, селезеночных, почечных). В период криза у больных может повышаться температура тела.

Типичным признаком заболевания является появление мочи черного света, обусловленного выделением с мочой гемосидерина и гемоглобина. Нередко гемоглобинурия имеет место в ночное время (пароксизмальная ночная гемоглобинурия). Этот феномен объясняется наступающим во время сна физиологическим ацидозом, активацией пропердина и других факторов, усиливающих гемолиз. Гемоглобинурия не является обязательным симптомом заболевания,

При объективном исследовании выявляется бледность кожи с небольшим желтушным оттенком, умеренное увеличение селезенки и печени.

Анемия в течение длительного времени носит нормохромный характер. При значительных потерях с мочой железа в виде гемоглобина и гемосидерина цветовой показатель становится ниже нормы. Количество ретикулоцитов повышено незначительно. Часто наблюдается лейкопения и тромбоцитопения. В костном мозге отмечается гиперплазия эритроидного ростка, сопровождающаяся нередко угнетением гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков.

Диагноз. Болезнь Маркиафавы – Микели может быть у больных с ге-молитическои анемией, резистентной к лечению, сопровождающейся лейко- и тромбоцитарной без значительного увеличения селезенки. Важное диагностическое значение имеет микроскопирование осадка мочи с целью выявления гемосидеринурии и положительная бензидиновая проба с мочой.

Среди лабораторных тестов в диагностике болезни Маркиафавы – Микели используются следующие тесты: кислотный тест Хама (гемолиз эритропитов больного в подкисленной человеческой сыворотке), тест Кросби (усиление гемолиза под влиянием тромбина), сахарозный тест (гемолиз эритроцитов больных в свежей донорской крови при добавлении сахарозы).

Лечение. Наиболее эффективным методом лечения является переливание эритроцитов, предварительно трижды отмытых изотоническим раствором хлорида натрия. Такие эритроциты переливают раз в 4 – 5 дней в количестве 200 – 400 мл, причем не позднее 48 ч после взятия. Для профилактики и лечения тромбозов показана антикоагулянтная терапия. В период гемолитического криза некоторое уменьи~ение гемолиза достигается при введении плазмозаменителей, в частности декстрана или реополиглюкина в количестве 500 – 1000 мл. Препараты железа показаны при развитии дефицита железа. Применяют анаболические гормоны (неробол), а также витамин Е и его препараты (эревит), оказывающие антиоксидантное влияние.