АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ

Жураева Н.Т., Раджабова С.О.

EMU University

Ключевые слова: гемолиз, микроцитоз, ретикулоцит, гемолитическая анемия, сферацитоз.

Резюме Гемолитические анемии – большая гетерогенная по патогенезу группа заболеваний, имеющая общие клинические симптомы в виде желтушности кожи и слизистых оболочек, спленомегалии, реже _____ темного цвета мочи (при внутрисосудистом гемолизе) и лабораторные признаки. К лабораторным критериям гемолитических анемий относятся ретикулоцитоз, гипербилирубинемия преимущественно за счёт непрямого билирубина, повышение 1-й и 2-й фракции ЛДГ, уробилиногена мочи, снижение гемоглобина. По степени тяжести гемолитические анемии (ГА) классифицируют в зависимости от уровня гемоглобина, количества ретикулоцитов и концентрации общего билирубина (таблица 1). Данная классификация позволяет оценить выраженность гемолиза, прогнозировать клиническое течение заболевания и определить необходимость проведения спленэктомии. По степени тяжести выделяют: легкую степень; среднетяжелую степень; тяжелую степень. Бессимптомная форма обнаруживается случайно при лабораторном обследовании здоровых родителей больных детей или у взрослых пациентов с желчекаменной болезни. Лёгкая форма – гемолиз может проявляться во время инфекционного заболевания, а также при повышенной физической нагрузке. Средне-тяжёлая форма имеет хроническое, рецидивирующее течение. Обострение или гемолитический криз, возникающий спонтанно, либо на фоне инфекции, сопровождается усилением гемолиза с нарастанием анемии, желтухи, спленомегалии, интоксикации. Вне криза сохраняются умеренно-выраженные

симптомы желтухи и спленомегалия. Тяжелая форма - дети отстают в развитии, имеют костные деформации черепа, в виде выраженных лобных и теменных бугров, за счёт расширения плацдарма кроветворения. Спленоэктомия у таких больных лишь частично компенсируют гемолиз. Эритроциты больного ребенка при тяжелой форме заболевания эритроциты живут 3-4 дня, это требует постоянных гемотрансфузий.

Таблица 1. По степени тяжести (Perrotta S., Gallagher P.G., Mohandas N. Hereditary spherocytosis) [3]:

Показатель	**Минимальная (бессимптомная)**	**Легкая**	**Среднетяжелая**	**Тяжелая**
Гемоглобин, г/л	>120	100 – 120	80 – 120	60 – 80
Ретикулоциты, %	<3	3 – 6	>6	>10
Билирубин общий, мкмоль/л	<17	17 – 34	>34	>51

Таблица 2. Классификация гемолитических анемий по Ю. И. Лорие (1967) и Л. И. Идельсону (1975)

Группа	**Основные формы**
I. Наследственные гемолитические анемии	
1. Анемии, обусловленные дефектами мембраны эритроцитов	• наследственный

	сфероцитоз; • наследственный эллиптоцитоз
2. Анемии, обусловленные нарушением активности эритроцитарных ферментов	•дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; • другие ферментопатии
3. Гемоглобинопатии	•серповидноклет

	очная анемия; • талассемии; • гемоглобинозы С, Е и др.
II. Приобретённые гемолитические анемии	
1.Аутоиммунные гемолитические анемии	•с тепловыми антителами; •с холодовыми антителами (холодовой агглютинин);

	•смешанные формы
2.Трансфузионные гемолитические анемии	• гемолитические реакции, связанные с переливанием несовместимой крови
3.Механические (травматические) гемолитические анемии	•гемолиз при механическом повреждени

	ии эритроцитов, в том числе при протезировании клапанов сердца и микроангиопатиях
4.Токсические и инфекционные гемолитические анемии	•гемолиз под воздействием химических веще

	тв и лекарственных препаратов; • гемолиз при инфекционных заболеваниях

Материалы и методы исследования. Основными клиническими синдромами при гемолитических анемиях являются анемический, гемолитический и спленомегалический синдромы. **Анемический синдром** характеризуется, как правило, нормохромной, нормоцитарной, гиперрегенераторной анемией. При быстром снижении уровня гемоглобина отмечаются выраженная слабость, утомляемость, головокружение, одышка и снижение толерантности к физической нагрузке. **Гемолитический синдром** проявляется: желтушным окрашиванием кожи, склер и видимых слизистых оболочек; потемнением мочи; повышением уровня непрямого билирубина и ЛДГ; ретикулоцитозом. При внутрисосудистом гемолизе моча может приобретать розовый, красновато-коричневый или почти чёрный цвет вследствие гемоглобинурии. Гемоглобинурию необходимо дифференцировать от гематурии: при микроскопическом исследовании мочи

при гематурии выявляются эритроциты. **Спленомегалический синдром** проявляется увеличением селезёнки. Пациент может предъявлять жалобы на чувство тяжести, дискомфорт или болезненность в левом подреберье. Чаще спленомегалия имеет лёгкую или умеренную степень выраженности. Гемолитический криз характеризуется острым ухудшением состояния и усилением симптомов анемии и гемолиза. Возможны: лихорадка, выраженная слабость и бледность, головная боль и головокружение, боли в животе, тошнота и рвота, выраженная желтуха, потемнение мочи, олигурия или анурия, в тяжёлых случаях — развитие острой почечной недостаточности и шока.

При сборе анамнеза необходимо уточнить:1.характер, частоту и выраженность эпизодов гемолиза и гемолитических кризов; 2.наличие слабости, утомляемости, желтухи, потемнения мочи и болей в левом подреберье; 3.перенесённые заболевания и инфекции; 4. проведённые вакцинации; 5.принимаемые лекарственные препараты;

6.наличие факторов, способных провоцировать гемолиз; 7.наличие головных болей, болей в животе, приапизма, ночного энуреза и неврологических симптомов; 8.семейный анамнез: наличие у родственников гемолитической анемии, желчнокаменной болезни и других заболеваний, связанных с гемолизом. Результаты физикального обследования зависят от тяжести заболевания, выраженности гемолиза, частоты гемолитических кризов и наличия осложнений. В период компенсации общее состояние пациента обычно удовлетворительное. Могут отмечаться: лёгкая субиктеричность кожи и видимых слизистых оболочек, умеренная бледность, небольшая спленомегалия. При гемолитическом кризе состояние пациента может быть средней тяжести или тяжёлым. При объективном обследовании выявляются: выраженная бледность кожи и слизистых оболочек, желтушность кожи и склер, тахикардия, расширение границ сердца, приглушённость тонов сердца, функциональный систолический шум на верхушке сердца, одышка,

выраженная слабость, головокружение, признаки билирубиновой интоксикации: тошнота, рвота, боли в животе, головная боль, лихорадка. Тяжёлых случаях — нарушение сознания и судороги. При **внутриклеточном гемолизе** характерны гепатоспленомегалия и желтуха. При **внутрисосудистом и смешанном гемолизе** возможно изменение цвета мочи вследствие гемоглобинурии, вплоть до появления тёмно-коричневой или почти чёрной мочи. **Лабораторные исследования:** общий анализ крови – с подсчетом ретикулоцитов и морфологической оценкой эритроцитов (средний диаметр эритроцитов, индекс сферичности (норма >3,5), индекс овалоцитоза (норма >0,85), % содержание морфологических форм эритроцитов); биохимический анализ крови – общий билирубин и его фракции, ЛДГ, АСТ, АЛТ, ЩФ, холестерин. Концентрация билирубина в сыворотке крови повышена за счет непрямой фракции различной степени выраженности; осмотическая резистентность эритроцитов до и после инкубации - эритроциты быстро гемолизируются в гипотоническом растворе натрия хлорида (гемолиз начинается в 0,6–0,7% растворе); общий анализ мочи – определение гемосидерина; анализ кала – обнаруживается стеркобилиноген; иммуноферментный анализ – стандартом диагностики ПНГ считается иммунофенотипирование клеток периферической крови на наличие ПНГ–клона. В заключении по исследованию указывается размер ПНГ-клона в эритроцитах (CD 59 -), гранулоцитах (CD16 -, CD24 -) и моноцитах (CD14 -). **Лабораторное исследование при анемии Минковского-Шоффара:** наблюдается анемия различной степени тяжести. У 25 % больных анемия может не отмечаться вследствие компенсации. Средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, цветной показатель могут быть нормальными, повышенными, сниженными; выраженный ретикулоцитоз; количество лейкоцитов, тромбоцитов нормальное, повышается после спленэктомии. В мазках крови единичные микросфероциты (эритроциты меньших размеров, гиперхромные, без центрального

просветления, пойкилоцитоз); уменьшение среднего объема эритроцитов при эритроцитометрии и смещение эритроцитометрической кривой влево. **Лабораторное исследование при анемии Г-6-ФД:** во время криза: анемия тяжелой степени, лейкоцитоз со сдвигом влево. Морфология эритроцитов при кризе: наличие телец Гейнца, фрагментированных клеток. Через 4–5 дней появляется ретикулоцитоз с пиком через 10–20 дней; анемия макро- или микроцитарная, в мазках периферической крови отмечается аномалия окраски, формы, наличие телец Гейнца; при массивном внутрисосудистом гемолизе — гемоглобинурия; диагноз недостаточности Г-6-ФДГ должен основываться на прямом определении активности фермента. Показано определение активности Г-6-ФДГ у родственников больного.

Лабораторное исследование при Талассемии: основным диагностическим критерием является выявление HbF, A2, H при исследовании типов гемоглобина; в анализе периферической крови при большой талассемии тяжелая гипохромная микроцитарная анемия, эритробластоз, нормобластоз, ретикулоцитоз. В мазке выявляются мишеневидные эритроциты; осмотическая резистентность эритроцитов высокая (гемолиз может наступать даже в 0,1–0,2% р-ре натрия хлорида); на фоне частых гемотрансфузий повышается уровень сывороточного железа, ферритина; на рентгенограмме: остеопороз, симптом «щетки», «рыбьи» позвонки.

Лабораторное исследование при Серповидноклеточной болезни: основным методом постановки диагноза является электрофорез гемоглобинов, который выявляет повышение содержания HbS; при сочетании серповидноклеточной анемии и -талассемии повышены концентрации HbF и HbA2. В анализе крови: нормохромная нормоцитарная анемия различной степени тяжести, анизоцитоз, пойкилоцитоз, при кризе можно обнаружить серповидно-клеточные эритроциты, мишеневидные эритроциты, умеренный ретикулоцитоз; Часто наблюдается лейкоцитоз, тромбоцитоз вследствие демаркации периферического пула лейкоцитов на фоне микроциркуляторных

нарушений, повышенной костномозговой функции, функциональной асплении. определенные βS-гаплотипы и отсутствие делеции α-глобиновых генов. Выделяют несколько видов кризов при серповидноклеточной болезни. **Вазоокклюзионный криз:** может возникать на фоне провоцирующих факторов как ежедневно, так и несколько раз в году. Характерны тканевая гипоксия и инфаркты органов вследствие нарушения микроциркуляции серповидно измененными эритроцитами. Сопровождается развитием параличей (стаз в мозговых сосудах), гематурией (стаз в почечных капиллярах), асептическим некрозом костей, кожными язвами, кардиомегалией, миалгией, инфарктом легкого, печени, селезенки. Частые кризы могут привести к фиброзу селезенки, функциональной асплении, циррозу печени. Во всех случаях характерен выраженный болевой синдром. Криз обычно разрешается в течение от нескольких часов до нескольких дней. **Секвестрационный криз:** появляется у детей и очень редко — у взрослых. Вследствие неустановленных причин у больных со значительной спленомегалией наблюдается внезапная пассивная секвестрация эритроцитов в селезенке, что может вызвать артериальную гипотензию и привести к внезапной смерти. **Гемолитический криз:** постоянный умеренный гемолиз эритроцитов отмечается всегда, но иногда может произойти внезапный массивный гемолиз с резким снижением Hb (наблюдается редко). **Апластический криз:** чаще вызывают парвовирус человека B19 и состояния, сопровождающиеся дефицитом фолатов.

Лабораторное исследование при Иммунной гемолитической анемии: определение антиэритроцитарного антитела методом прямой и непрямой пробы Кумбса; в клиническом анализе крови: анемия среднетяжелой/тяжелой степени, нормохромная, нормоцитарная, ретикулоцитоз. В случае острейшего и острого начала — лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево; нарушение билирубинового обмена за счет непрямой фракции.

Лечение: Подходы к лечению гемолитических анемий определяются формой заболевания, первостепенной задачей является устранение гемолизирующего фактора. План лечебных мероприятий: 1.Гемотрансфузионная терапия

При выраженном снижении уровня гемоглобина до критических значений и наличии клинических показаний проводится переливание эритроцитсодержащих компонентов крови, предпочтительно отмытых эритроцитов**.** 2.Симптоматическая и патогенетическая терапия. Лечение направлено на устранение основных проявлений заболевания: выраженной анемии, желтухи, иктеричности кожи и видимых слизистых оболочек, а также купирование острого болевого и гемолитического кризов. При аутоиммунной гемолитической анемии применяются глюкокортикостероиды с целью подавления аутоиммунного процесса и уменьшения интенсивности гемолиза. Дополнительная терапия при аутоиммунной гемолитической анемии**.** При недостаточной эффективности глюкокортикостероидов лечение может быть дополнено иммуносупрессивными препаратами**.** В отдельных случаях, при наличии соответствующих показаний и неэффективности медикаментозной терапии, рассматривается хирургическое лечение — спленэктомия**.** Коррекция дефицита фолатов. При развитии дефицита фолиевой кислоты, в том числе при длительном гемолизе и увеличении MCV, назначаются препараты фолиевой кислоты**.** Препараты цианокобаламина применяются при подтверждённом или вероятном дефиците витамина B12. При длительной терапии глюкокортикостероидами также может потребоваться дополнительная профилактика дефицита фолатов. Наследственные: **1.Дефект мембраны эритроцитов.**Спленоэктомия+сопроводительная терапия: а) Спленэктомия не показана больным с асимтоматическим течением заболевания. в) С целью профилактики тяжелых инфекционных осложнений перед или после спленэктомии рекомендуется профилактическая вакцинация

антипневмококковой вакциной. c) При гемолитическом кризе заместительная гемотрансфузия по жизненным показаниям в дозе 8–10 мг/кг, дезинтоксикационная терапия, коррекция водно-электролитного баланса, сердечно-сосудистые препараты по показаниям. Глюкокортикоиды и препараты железа нецелесообразны. При арегенераторном кризе показаны кортикостероиды коротким курсом в дозе 1–1,5 мг/кг.

1. **2.Гемоглобинопатии:** Серповидно-клеточная болезнь, талассемии. Сопроводительная терапия + лечение осложнений: a)Основная терапия направлена на лечение осложнений. в)Для повышения эритропоэза длительно назначаются препараты фолиевой кислоты. Трансфузии эритроцитов обычно не проводят, однако профилактические заменные трансфузии крови могут снизить количество кризов. c)Сопроводительная терапия: во время криза больного следует назначать адекватную гидратацию и обезболивающие средства, эффективно назначение кислорода. д) Осторожно проводится общее обезболивание из-за высокого риска гемолитического криза. е) Детям раннего и младшего возраста рекомендуется профилактическая вакцинация пневмококковой вакциной. При инфекционных осложнениях показано назначение антибиотиков широкого спектра.

2. **3.Г-6-ДФ. Отмена медикамента, вызвавшего криз+сопроводительная терапия:**1)Исключение препаратов, вызвавшие кризис; 2) Лечение инфекции, декомпенсации сахарного диабета, на фоне которых возник криз. 3) У новорожденных при выраженной гипербилирубинемии проводят заменное переливание крови. 4)Дезинтоксикационная терапия, коррекция объема циркулирующей крови, кислотно-щелочного равновесия. 5)Заместительная гемотрансфузия при тяжелой анемии на фоне

антикоагулянтов (массивный гемолиз эритроцитов ведет к высвобождению тромбопластических субстанций и провоцирует ДВС-синдром). 6)При массивном внутрисосудистом гемолизе показан плазмаферез, при острой почечной недостаточности—гемодиализ. Профилактические прививки проводятся только по эпидемиологическим показаниям.

3. **Приобретенные гемолитические анемии:**Реакция Кумбса положительная. Аутоиммунная гемолитическая анемия. 1.Первая линия терапии

1) Изолирование повреждающего фактора или лечение основного заболевания. 2) Основным методом лечения является монотерапия стероидами — преднизолон в суточной дозе 2 мг/кг, разделенной на 2–3 приема. Курс должен составлять не менее 4 недель с постепенной отменой под контролем ретикулоцитоза и при отрицательной пробе Кумбса. Внутривенное введение иммуноглобулинов по 0.5-1г/кг в сутки в течение 5 дней. 2.Вспомогательная терапия. При резистентных к глюкокортикоидам случаях аутоиммунной ГА назначают (NB!* применять после регистрации на территории РК), (NB!**препарат назначать после информированного согласия родителей)**:** а) Ритуксимаб** по 375 мг/м^2, препарат вводят внутривенно, 1 раз в неделю, до 4х инъекций на курс; в) Иммунодепрессанты: азатиоприн* 1,5–2 мг/кг в сутки в 3–4 приема. В случае необходимости суточная доза может быть увеличена до 200–250 мг в 2–4 приема ; циклофосфамид 2–3 мг/кг с индивидуальным подбором режима и дозы, циклоспорин А– 100-250 мг/кг/сут, не менее 6 месяцев. 3.Терапия третьей линии: Спленоэктомия+поддерживающая терапия: При отсутствии эффекта от гормональной терапии, если доказана секвестрация эритроцитов в селезенке, решается вопрос о проведении спленоэктомии.

4. **Иммунноаллергические ГА,** связанные с приёмом лекарств. Отмена медикамента+сопроводительная терапия:1) Отмена провоцирующего лекарственного препарата, посиндромная терапия: борьба с

анафилактическим шоком, ДВС-синдромом, ОПН, интоксикацией, гемотрансфузионная коррекция. 2) При отсутствие эффекта от отмены лекарственного препарата в течении 3х недель, проводится монотерапия стероидами в дозе 1мг/кг/день, с постепенной отменой в течении 2 месяцев. Применение трансфузий эритроцитарной массы: Трансфузии эритроцитной массы при наследственном сфероцитозе – эффективный метод лечения тяжелых, потенциально летальных случаев анемии и показан при снижении Hb менее 60 г/л. При тяжелой форме НС у детей раннего возраста (до 3-х лет) по показаниям ежемесячные заместительные трансфузии эритроцитной массы.Незначительное количество пациентов с СКБ имеют частые и крайне тяжелые болевые кризы. Данные пациенты имеют очень низкое качество жизни. Есть эмпирическое доказательство, что регулярные трансфузии эритроцитной массы могут прекратить изнуряющую боль. В случае глубокой анемии требуются трансфузии эритроцитарной массы. Наиболее часто трансфузии требуются у больных HbSS, наименее часто – HbSC. Описан случай комбинированного лечения без использования эритроцитной массы у ребенка с HbSD: однократное введение ВВИГ в дозе 1 г/кг в сочетании с ежедневными инъекциями рекомбинантного эритропоэтина в дозе 100 Ед/кг. На 4-й день терапии был отмечен существенный прирост числа ретикулоцитов. В настоящее время ВВИГ рассматривается как терапия выбора при ТКА. Основным хирургическим методом лечения наследственного сфероцитоза (болезни Минковского—Шоффара) является спленэктомия. Спленэктомия может быть рекомендована при следующих состояниях: тяжелая форма гемолитической анемии Минковского—Шоффара; развитие гиперспленизма, сопровождающегося тромбоцитопенией и/или лейкопенией; наличие желчнокаменной болезни; частые гемолитические кризы, сопровождающиеся задержкой физического развития, повышенной склонностью к инфекционным заболеваниям и костными деформациями, существенно снижающими качество жизни пациента; выраженная

гипербилирубинемия и ретикулоцитоз при нормальном уровне гемоглобина у детей старше 6 лет — с целью профилактики развития желчнокаменной болезни. Перед проведением спленэктомии детям необходимо провести вакцинацию против Haemophilus influenzae типа b, Streptococcus pneumoniae и Neisseria meningitidis**.** Возраст проведения спленэктомии: при тяжелой форме заболевания — не ранее 3-летнего возраста; при среднетяжелой форме — в возрасте 6–12 лет; при легкой форме — при наличии желчных камней, если планируется одномоментное выполнение спленэктомии и холецистэктомии, у детей старше 6 лет.

5. **Заключение.** После установления диагноза пациент нуждается в регулярном диспансерном наблюдении у гематолога. Медицинское наблюдение:при легкой и среднетяжелой формах 1 раз в год; при тяжелой форме ежемесячно**.** При каждом посещении необходимо оценивать:общее состояние здоровья пациента; физическое развитие ребенка; размеры селезенки; переносимость физических нагрузок; наличие признаков гемолитического криза и других осложнений лабораторный мониторинг проводится: общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов и биохимический анализ крови**:** при легкой форме — 1 раз в год; при среднетяжелой форме — 1 раз в год и дополнительно при интеркуррентных заболеваниях; при тяжелой форме — ежемесячно; определение уровня фолатов в сыворотке крови — пациентам, которые не получают фолатную саплементацию; определение ферритина сыворотки — ежеквартально пациентам, получающим заместительные трансфузии эритроцитарной массы. Фолатная терапия. При среднетяжелом и тяжелом течении наследственного сфероцитоза рекомендуется прием препаратов фолиевой кислоты. Указанная в рекомендациях суточная доза составляет: до 5 лет — 2,52 мг/сут**;** старше 5 лет — 5 мг/сут**.** Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводится: при легкой форме — каждые 3–5 лет; при среднетяжелой форме

— ежегодно; при тяжелой форме — ежегодно до проведения спленэктомии, после спленэктомии — каждые 3–5 лет.

ЛИТЕРАТУРА

6. Волчкова Н.С., Субханкулова С.Ф. Диагностика и лечение анемий в общей врачебной практике: связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022;10(34):44-53.

7. Клинические рекомендации «Детская гематология» под редакцией А.Г Румянцева, А.А. Масчана, Е.В Жуковского 2015. - 82-145

8. British journal of Hematology. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia Quentin A. Hill, Robert Stamps,Edwin Massey, John D. Grainger, Drew Provan, Anita Hill. 2018. - 11-125

9. Dussadee K, Taka O, Thedsawad A, Wanachiwanawin W. Incidence and risk factors of relapses in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. J Med Assoc Thai. 2020;93(Suppl 1):S165–S170;.

10. Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood. 2019;16:1831–8; 16)

11. Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, Mineur P, Roest A, Triffet A, et al. Rituximab in autoimmune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. J Intern Med. 2019; 266:484–91.