

Запорізький державний медичний університет
Кафедра клінічної лабораторної діагностики

Спадкові гемолітичні анемії. Таласемії

доц. Горбачова С.В.

2016 – 2017 н.р.

Спадкові гемолітичні анемії

1. *Форми анемії, що зустрічаються при порушенні будови еритроцитів.*

2. *Анемія через брак якогось ферменту.*

3. *Гемоглобінопатії.*

Спадкові гемолітичні анемії, обумовлені порушенням структури мембрани еритроцитів

1. Спадковий мікросфероцитоз (хвороба Мінковського - Шоффара)

- захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування.
- Пов'язано з дефектом білків мембрани еритроцитів, в результаті чого порушується її проникність.
- Надходження надлишкової кількості іонів натрію призводить до набухання еритроцитів, порушення здатності еритроцитів деформуватися.
- Такі еритроцити при проходженні через вузькі отвори (наприклад, з пульпи селезінки у венозні синусоїди) втрачають частину своєї поверхні, перетворюючись на мікросфероцити.
- Вони легко руйнуються макрофагами селезінки.

Спадкові гемолітичні анемії, обумовлені порушенням структури мембрани еритроцитів

Клінічна картина:

- Жовтяниця
- збільшенням розмірів селезінки
- деформація скелету особливо черепа
- болі в правому підребер'ї в результаті утворення каменів у жовчному міхурі, зрідка трофічними виразками на гомілках

Спадкові гемолітичні анемії, обумовлені порушенням структури мембрани еритроцитів

- У деяких хворих можуть бути апластичні кризи, при яких у кістковому мозку зникають клітини червоного паростка, виявляється ретикулоцитопенія.
- Відзначаються гіпербілірубінемія з підвищенням вмісту вільного непрямого білірубіну.
- Виявляють мікросфероцитоз (еритроцити кулястої форми, діаметр їх зменшений, товщина збільшена). Кількість мікросфероцитів буває різним
- Число ретикулоцитів, як правило, підвищено.
- Осмотична резистентність еритроцитів знижена.
- У кістковому мозку збільшено кількість клітин червоного ряду.

Спадкові гемолітичні анемії, обумовлені порушенням структури мембрани еритроцитів

2. Спадковий елліптоцитоз, або овалоцитоз

- рідкісне захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування.
- У більшості носіїв аномалії форми еритроцитів (овалоцитів) клінічних проявів не буває, і така людина не вважається хворою.
- У частини хворих спостерігаються така ж клінічна картина та ускладнення, як при спадковому мікросфероцитозі.

Спадкові гемолітичні анемії, обумовлені порушенням структури мембрани еритроцитів

- 3. До рідкісних спадкова гемолітична анемія, обумовленим порушенням структури мембрани еритроцитів, відносять **спадковий стоматоцитоз**, спадкову анемію, пов'язану з відсутністю антигенів (так звана ***Rh null* хвороба**) та ін.
- При спадковому стоматоцитозі в крові з'являються стоматоцити - еритроцити своєрідної форми (незабарвлений ділянку в центрі еритроцитів, обмежений двома прямими або вигнутими лініями, з'єднаними з боків, за формою нагадує рот). Характерно підвищений проникнення іонів натрію та підвищений виведення іонів калію з еритроцитів в результаті структурної аномалії білка мембрани еритроцитів.

Спадкові гемолітичні анемії, обумовлені порушенням структури мембрани еритроцитів

- Клінічна картина нагадує спадковий мікросфероцитоз.
- У більшості носіїв цієї аномалії клінічні прояви незначні. У важких випадках - низький вміст гемоглобіну, виражена жовтяниця та ін
- При Rh null хвороби на поверхні еритроцитів відсутні антигени системи резус, тому що на мембрані еритроцитів немає ділянки, до якого вони прикріплюються. Ці люди ні резус-позитивні, ні резус-негативні; у них може бути незначна гемолітична анемія.

Спадкові гемолітичні анемії, пов'язані з порушенням активності ферментів еритроцитів (ензимопатичні анемії),

спостерігаються при порушенні активності ферментів:

- а) гліколізу (гексокінази, гексозофосфат-ізомерази, фосфофрукіслотокінази, тріозофосфатізомерази, фосфогліцераткінази, піруваткінази та ін),
- б) пентозофосфатного циклу (глюкозо- 6-фосфат - дегідрогенази, фосфорнокислий дегідрогенази, глутатіонсинтетази та ін),
- в) системи глутатіону;
- г) при порушенні метаболізму нуклеотидів в результаті активності аденілаткінази, піримідин-5-нуклеотіднуклеозідази та ін

Спадкові гемолітичні анемії, пов'язані з порушенням активності ферментів еритроцитів (ензимопатичні анемії),

- Дефіцит активності ферментів гліколізу може привести до порушення синтезу АТФ у еритроцитах, що, у свою чергу, змінює іонний склад і скорочує тривалість життя еритроцитів.
- Всі ці ферментні дефекти за винятком дефіциту активності піруваткінази і гексозофосфат-ізомерази зустрічаються рідко.
- Прояви хвороби залежать як від порушення синтезу АТФ, так і від локалізації ферментного дефекту.

Клінічні прояви

- при дефіциті ферментів гліколізу різноманітні: від безсимптомних форм до важких.
- У більшості хворих відзначаються неважка гемолітична анемія з постійним зниженням вмісту гемоглобіну до 90-100 г / л і періодичними кризами гемолітичними, збільшення селезінки, у деяких хворих - печінки.
- Дефіцит активності ферментів може поєднуватися з іншими спадковими поразками.

Клінічні прояви

- Так, дефіцит гексокінази, фосфофруктокінази поєднується з міастенічним синдромом (патологічна втома),
- дефіцит тріозофосфатізомерази - з важким ураженням нервової системи.
- Осмотична резистентність різна, може спостерігатися як макроцитоз, так і мікросфероцитоз.
- Для дефіциту піруваткінази характерна велика кількість великих плоских еритроцитів.

- Серед ензимопатичних анемій найбільш часто зустрічається **дефіцит активності глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази.**
- Дефіцит глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази успадковується по зчепленому зі статтю механізму (з X-хромосомою).
- Тому клінічні прояви спостерігаються переважно у чоловіків-гемізігот, тобто успадкували цю патологію від матері з її X-хромосомою, у жінок-гомозигот, успадкували її від обох батьків, і у частини жінок-гетерозигот, що успадкували недостатність ферменту від одного з батьків.

Клінічні прояви:

- гемолітичний криз, пов'язаний частіше за все з прийомом деяких лікарських препаратів (сульфаніламідних, протималарійних, ряду протиглистових, нітрофуранових похідних, препаратів ізонікотинової кислоти та ін.)
- На 2-3-й день після вживання препаратів вмісту гемоглобіну знижується до 30 г / л, спостерігається чорний колір сечі, у поодиноких випадках розвивається гостра ниркова недостатність.
- Поза кризовими станами більшості хворих повністю компенсовані; в окремих осіб є постійна гемолітична анемія. Гемолітичні кризи можуть бути спровоковані прийомом кінських бобів (фавізм), інфекційними хворобами, ацидозом при нирковій недостатності та цукровому діабеті.

- Діагноз встановлюють на підставі анамнезу, клінічної картини і результатів лабораторних досліджень (застосовують якісні методи - метод Бернштейна (метод дослідження нюхової функції, заснований на використанні пахучих речовин трьох груп) та метод Бойтлер і Балуда, за допомогою яких визначають активність глюкозо-6-фосфат- дегідрогенази).

Таласемії

- Група вроджених хронічних анемій, причиною яких є порушення синтезу ланцюгів глобіну
- В молекулі гемоглобіну дорослих людей виділяють:
 - α -ланцюг (2) – α -таласемії
 - β -ланцюг (2) – β -таласемії (зустрічаються частіше)

Патогенез таласемій

Надмірний синтез одного виду ланцюгів (α -
або β -)



Накопичення синтезованих ланцюгів у
еритрокаріоцитах та еритроцитах



Пошкодження клітинної мембрани та
загибель клітин (відносять до групи
гемолітичних анемій)

α - та β -таласемії

- Можуть бути гомозиготними (велика таласемія) або гетерозиготними (мала таласемія)
- Клінічні прояви за виразністю відрізняються – більш чітка картина при гомозиготних формах
 - Збільшення розмірів селезінки
 - Анемічний синдром
 - Жовтушність шкіри та слизових оболонок

Лабораторна діагностика

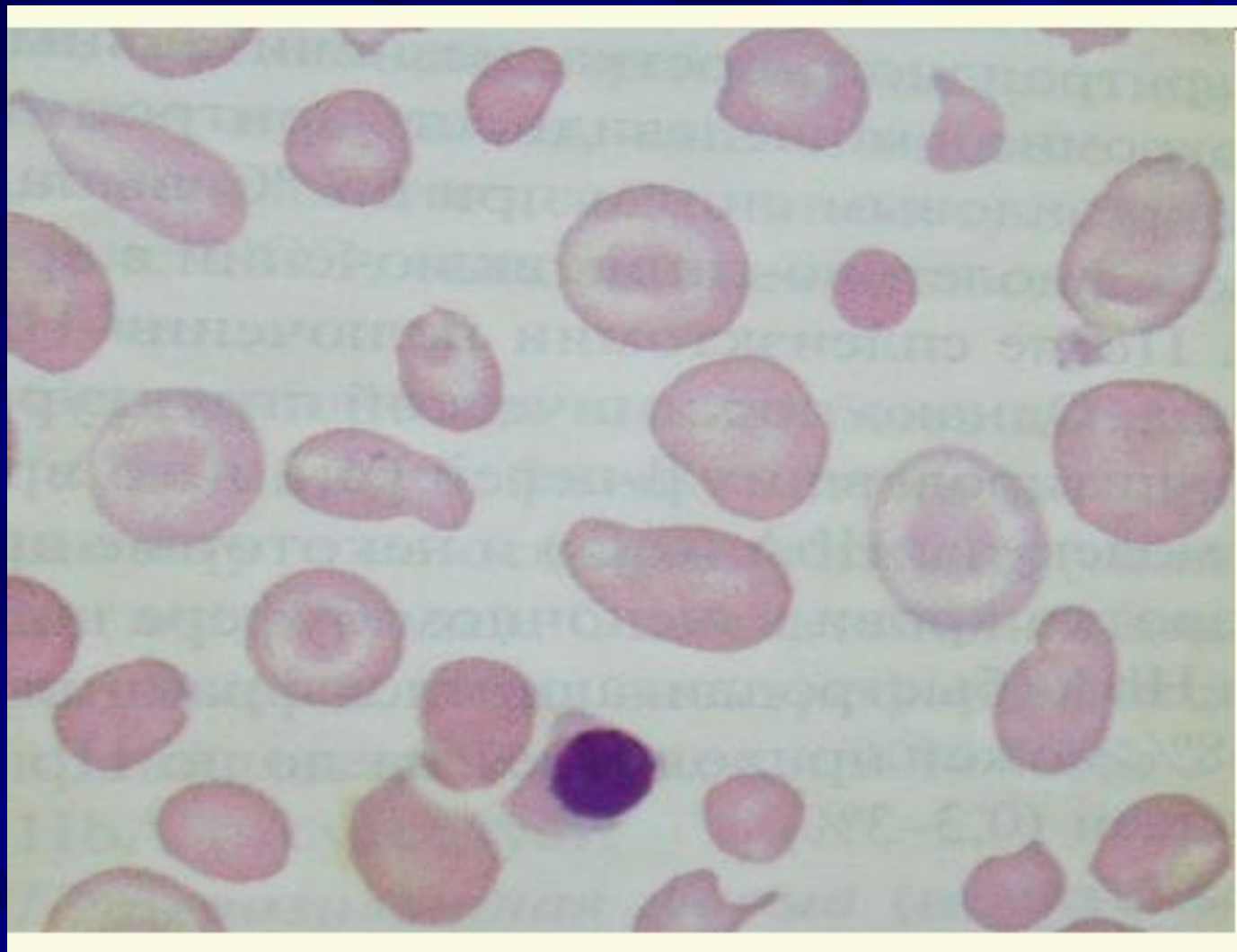
■ Кістковий мозок:

- Гіперплазія еритроцитарного паростка
- Збільшення кількості сидеробластів

Лабораторна діагностика

■ Периферична кров:

- Анемія гіпохромна та мікроцитарна (зниження показників MCV, MCH, MCHC)
- Різко виражений анізоцитоз та пойкилоцитоз (мішенеподібні еритроцити, шизоцити)
- Зустрічаються еритроцити з базофільною пунктацією
- Спостерігається підвищення осмотичної резистентності еритроцитів
- Незначний ретикулоцитоз



Лабораторна діагностика

- Конкретний тип таласемії діагностується лише після:
 - визначення типу глобінових ланцюгів шляхом електрофорезу
- та
- виявлення фетального гемоглобіну (HbF)

Гемоглобінопатії

- обумовлені заміною однієї або декількох амінокислот в ланцюзі глобіну, відсутністю ділянки кола або його подовженням.
- Клінічна картина різна, залежить від локалізації заміщення.
- Більшість гемоглобінопатії не має клінічних проявів ні при гомозиготному, ні за гетерозиготного носіння.
- У частини гемоглобінопатії відзначаються клінічні ознаки лише при гомозиготному носійстві або в поєднанні з таласемією; інші гемоглобінопатії виявляють ознаки хвороби при гетерозиготному носіння.

Гемоглобінопатії S

- широко поширена в країнах Африки.
- Виявляється тромботичними ускладненнями і анемією.
- Тромбози відбуваються в кровоносних судинах кісток і суглобів, сітківки очей, нирок, селезінки, легенів. Селезінка у дітей (до 5-7 років) збільшена, потім у результаті тромбозів стає маленькою («аутоспленектомія»). Іноді розвиваються тяжкі гемолітичні або апластичні кризи. Причиною апластичних кризів є інфекція паровірусом.
- Анемія в більшості випадків невелика, в пофарбованому мазку крові іноді виявляються серповидні еритроцити, більш характерна базофільна пунктація еритроцитів, їх мішеневідність; підвищена кількість ретикулоцитів і зміст непрямого білірубіну.

- Гетерозиготна форма гемоглобінопатії S протікає безсимптомно. У деяких хворих буває гематурія, пов'язана з дрібними тромбозами кровоносних судин нирок. Клінічні прояви можуть відзначатися лише при гіпоксії (при тяжкій пневмонії, анестезії, а також при польоті на негерметизованих літаках).
- Крім гемоглобінопатії S найбільш поширеними формами є гемоглобінопатії C, D і E.
- Клінічні прояви при гетерозиготному носійстві відсутні; при гомозиготному - вони незначні (легка гемолітична анемія, збільшення селезінки, невелика жовтяниця).

Спадкові дизеритропоетичні анемії (анемії, обумовлені порушенням поділу еритрокаріоцитів)

- - група рідкісних форм анемій, при яких у кістковому мозку порушується розподіл червоних ядерних клітин, відзначається загибель еритрокаріоцитів, виявляється велика кількість двоядерних або багатоядерних еритрокаріоцитів і збільшується число клітин червоного ряду при невеликій кількості ретикулоцитів.

Виділяють 3 типи таких анемій:

- **перший тип** (найбільш часто зустрічається) - він характеризується мегалобластний кровотворенням (в кістковому мозку виявляються мегалобластов, двоядерні червоні клітини, меж'ядерніе хроматіновіе містки між розділами клітинами);
- **при другому і третьому типах** мегалобластов в кістковому мозку відсутні;
- **при другому типі** виявляються двоядерні, трьохядерні еритрокаріоцити;
- **при третьому типі** - гігантські еритрокаріоцити, що містять по 5-12 ядер.
- Патогенез не ясний. Анемії першого і другого типів успадковується за аутосомно-рецесивним типом, третього типу - за аутосомно-домінантним.

- Клінічна картина характеризується желтушністю шкіри і слизових оболонок, змінами у скелеті (баштовий череп, високе небо та ін), збільшенням в багатьох хворих селезінки, іноді утворенням каменів у жовчному міхурі. Вміст гемоглобіну знижено, в кістковому мозку - різке подразнення червоного ростка, не менше 10-15% двоядерних еритрокаріоцитів. Частина ядер фрагментована, є ознаки каріорексису (розпад ядра на фрагменти), дольчата будова ядра. Диференціальний діагноз проводять з гемолітичними анеміями, яким не властивий неефективний еритроцитопоез, з хронічним гепатитом, при якому не виявляється збільшена селезінка, і ін