



Патология в системе эритроцитов

Кафедра патофизиологии
КрасГМА

проф. Шилов С.Н.

- **Цель лекции: Изложить современные представления о причинах и механизмах основных нарушений системы эритроцитов и усвоить алгоритм анализа изменений клеток красной крови.**

Содержание лекции:

- Эритроцитозы: первичные, вторичные, абсолютные и относительные;
- Анемии, их виды;
- Проявления постгеморрагических, дизэритропоэтических и гемолитических анемий;
- Патогенетические принципы терапии гемолитических и ДЭ анемий.

Эритроцитозы

Это состояния, характеризующиеся увеличением количества эритроцитов в единице объема крови по сравнению с нормой ($>4,5 \times 10^{12}/\text{л}$ у женщин и $5,0 \times 10^{12}/\text{л}$ у мужчин).

Два вида эритроцитозов:

- **Первичные** (самостоятельные формы болезни):
 - эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза),
 - «семейные» (наследуемые) эритроцитозы.
- **Вторичные** (симптомы других болезней или процессов):
 - **абсолютные** (вследствие усиления эритропоэза и/или элиминации эритроцитов в сосудистое русло из костного мозга);
 - **относительные**: а) **гемоконцентрационные** (гиповолемические), б) **перераспределительные**

Болезнь Вакеза

!! Относится к числу хронических лейкозов.

- **Причины** ☞ канцерогенные агенты различного характера.
- **В основе механизма развития эритроцитоза** → ↑ количества и неограниченная пролиферация клеток - предшественниц миелопоэза → наряду с ↑ количества эритроцитов нередко отмечается **гранулоцитоз, моноцитоз и тромбоцитоз (полицитемия !!)**.

Проявления болезни Вакеза

- **В костном мозге** — неопластическая пролиферация миелоидных клеток в трубчатых костях, печени и селезенке. Характерно ↓ эритропоэтина в плазме крови.
- **В периферической крови** — ↑ количества эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, нейтрофилез (с ядерным сдвигом влево), базофилия и моноцитоз, сочетающиеся с гиперволемией. **Абсолютное содержание Hb в крови ↑ (до 180–200 г/л), а ЦП ↓ нормы** (отстает синтез Hb от процесса дифференцировки эритроцитов). **На финальных этапах болезни** → эритропения, тромбоцитопения и даже панцитопения.
- **Расстройства функций сердечно-сосудистой системы** проявляются артериальной гипертензией, нарушением органно-тканевой и микрогемодициркуляции. АГ — результат ↑ ПСС и сердечного выброса в связи с ↑ объема и вязкости крови.
- **Расстройства микроциркуляции (в сосудах мозга, сердца, почек) обусловлены усиленным тромбообразованием (следствие полицитемии, ↑ вязкости крови, следовательно, ↓ скорости ее тока).**

Вторичные абсолютные эритроцитозы

Причина → ↑ *образования эритропоэтина.*

Наиболее часто к этому приводят:

- **Общая хроническая гипоксия** любого генеза. Гипоксия стимулирует продукцию эритропоэтина → *эритроцитоз обязательный симптом экзогенной и эндогенной гипоксии.* При гипоксии эритроцитоз носит адаптивный характер.
- **Локальная ишемия почки** (обеих почек), реже — печени, селезенки (при кистах, отеке, стенозе артерии).
- **Опухолевый рост, сопровождающийся продукцией эритропоэтина** (новообразования почки, печени, селезенки).

Проявления в периферической крови: ↑ числа эритроцитов и их предшественников ретикулоцитов.

В отличие от эритремии, эритроцитозы обычно не сопровождаются тромбоцитозом и лейкоцитозом!!

Вторичные относительные эритроцитозы

Характеризуются увеличением количества эритроцитов в единице объема крови без активации их продукции в костном мозге и без повышения их абсолютного числа в крови.

Наиболее частыми причинами развития являются:

- **Снижение объема плазмы крови** (гемоконцентрация) при потере организмом жидкости (диарея, рвота, плазморрагия) → развитие *полицитемической гиповолемии*;
- **Выброс в циркулирующую кровь эритроцитов из депо** (при стресс-реакции, острой гипоксии, гиперкатехоламинемии) с развитием *полицитемической гиперволемии*.

Анемии

- Анемии — состояния, характеризующиеся снижением общего количества Hb в организме и, как правило, его концентрации в единице объема крови. В большинстве случаев анемии сопровождаются и эритропенией.
- Основным и обязательным признаком анемии является снижение содержания общего Hb и в единице объема крови.
- Главная патофизиологическая сущность анемии это ↓ кислородной емкости крови, приводящей к гипоксии гемического типа.
- С гипоксией связаны основные клинические симптомы и расстройства жизнедеятельности у больных анемией.

Виды анемий

- **По причине**: первичные (наследственные, врожденные), вторичные (приобретенные);
- **По патогенезу**: постгеморрагические, гемолитические, дизэритропоэтические (вследствие нарушения кровообразования);
- **По типу кроветворения**: нормобластический (нормоцитарный), мегалобластический (мегалоцитарный);
- **По регенераторной способности эритроцитарного ростка гемопоэза**: регенераторные (0,2–1 % ретикулоцитов), гиперрегенераторные (>1,0 %), гипорегенераторные (< 0,2 %), арегенераторные (0 %), апластические (0 %);

Виды анемий

- По цветовому показателю:
нормохромные (0,85–1,05),
гиперхромные (> 1,05), гипохромные (< 0,85);
- По размеру эритроцитов:
нормоцитарные (7,2–8,3 мкм),
микроцитарные (<7,2мкм),
макроцитарные (8,3–12),
мегалоцитарные (>12–15);
- По остроте течения: **острые**
(развиваются в течение нескольких
суток), **хронические** (в течение
нескольких недель, лет).

Постгеморрагические анемии (ПГА)

- Развиваются в результате потери значительного количества крови при кровотечении во внешнюю среду или в полости тела.
- Ведущее патогенетическое звено  ↓ ОЦК, что ведет к гипоксии, сдвигам показателей КОС, дисбалансу ионов в клетках и вне их.

Выраженность анемии и степень кровопотери

- При потере 15-25% ОЦК развивается легкая постгеморрагическая анемия (для детей характерна более высокая чувствительность к кровопотере);
- **Кровопотеря средней тяжести -25-35%;**
- Тяжелая форма анемии развивается при кровопотере 35-50% объема крови;
- **Более 50% - кровопотеря летальна!**

Стадии течения ПГА

- **стадия коллапса.** Клинические проявления характерны для коллапса: ↓ АД, бледность, тахикардия, тахипноэ. Картина крови не отличается от нормы (нормоцитемическая гиповолемия). Ht, число эритроцитов и уровень Hb остается в норме.
- **гидремическая стадия** (следствие раздражения волюморецепторов) ► чувство жажды ► ↑ поступление жидкости извне, тканевая жидкость переходит в сосуды, спазм сосудов почек (↓ диурез, задерживается Na и вода). Происходит выброс Эр. из депо. **После восстановления ОЦК появляются гематологические симптомы.** Оставшиеся в крови Эр и выброшенные из депо содержат нормальное количество Hb (т.е. анемия на этой стадии носит нормохромный характер). Развивающаяся гипоксия стимулирует выделение эритропоэтинов почками ► ↑ эритропоэз.
- **стадия ретикулоцитарного криза.** В крови много ретикулоцитов > 2 % (гиперрегенераторная анемия). ЦП < 0,85 (гипохромная анемия), скорость синтеза Hb отстает от темпа пролиферации клеток. В костном мозге - признаки интенсификации эритропоэза — ↑ количество эритробластов и ретикулоцитов. Длится до 14 дней и переходит в **четвертую стадию — стадию восстановления.**

Гемолитические анемии (ГА)

Это результат преобладания интенсивности процесса гемолиза эритроцитов над их продукцией.
Продолжительность жизни эритроцитов ↓ и не превышает 90–100 дней.

Причины приобретенных ГА - действие:

- **факторов физического характера.**
Искусственные клапаны сердца, множественные протезы сосудов, «маршевая» гемоглобинурия, при тромбообразовании в мелких сосудах (сдавливается мембрана эритроцитов или «разрезается» нитями фибрина) и т.д.;
- **химических факторов** — это «гемолитические яды». Соединения свинца, цинка, фосфора, нитробензол, сульфаниламиды, фенацетин;
- **биологических** — грибной, змеиный, пчелиный яды, экзо-и эндотоксины бактерий, продукты метаболизма паразитов (малярийный плазмодий), **аутоантитела на эритроциты** (наибольший удельный вес среди причин приобретенных ГА).

Вторичные ГА

Разделяют на:

- **Токсико-гемолитические**
 - грибные и змеиные яды
 - соединения мышьяка и свинца
 - эндотоксины (ожоги, уремия, поражения печени);
- **Инфекционные**
 - малярия
 - септические состояния
- **Механические**
 - резкий спазм артериальных сосудов
 - АИК
- **Иммунные**
 - изоиммунные (гемолитическая болезнь новорожденных)
 - аутоиммунные (лекарственные препараты)
 - гетероиммунные (гемотрансфузии)

Профилактика гемолитической болезни новорожденных

- досрочное (за 2 недели) родоразрешение;
- десенсибилизация беременных с резус-отрицательной кровью (за три месяца до родов женщине трансплантируют кожный лоскут от резус-положительного мужа);
- Иммунизировать (Rh-) мужчину антителами против резус-фактора, полученными у беременной с резус-конфликтом. В организме мужчины вырабатываются антитела к антирезусным антителам матери (у мужчины резус-конфликт не развивается, он Rh-). Введение сыворотки крови, полученной от этого мужчины, беременной женщине ведет к уничтожению антирезусных антител в ее организме.

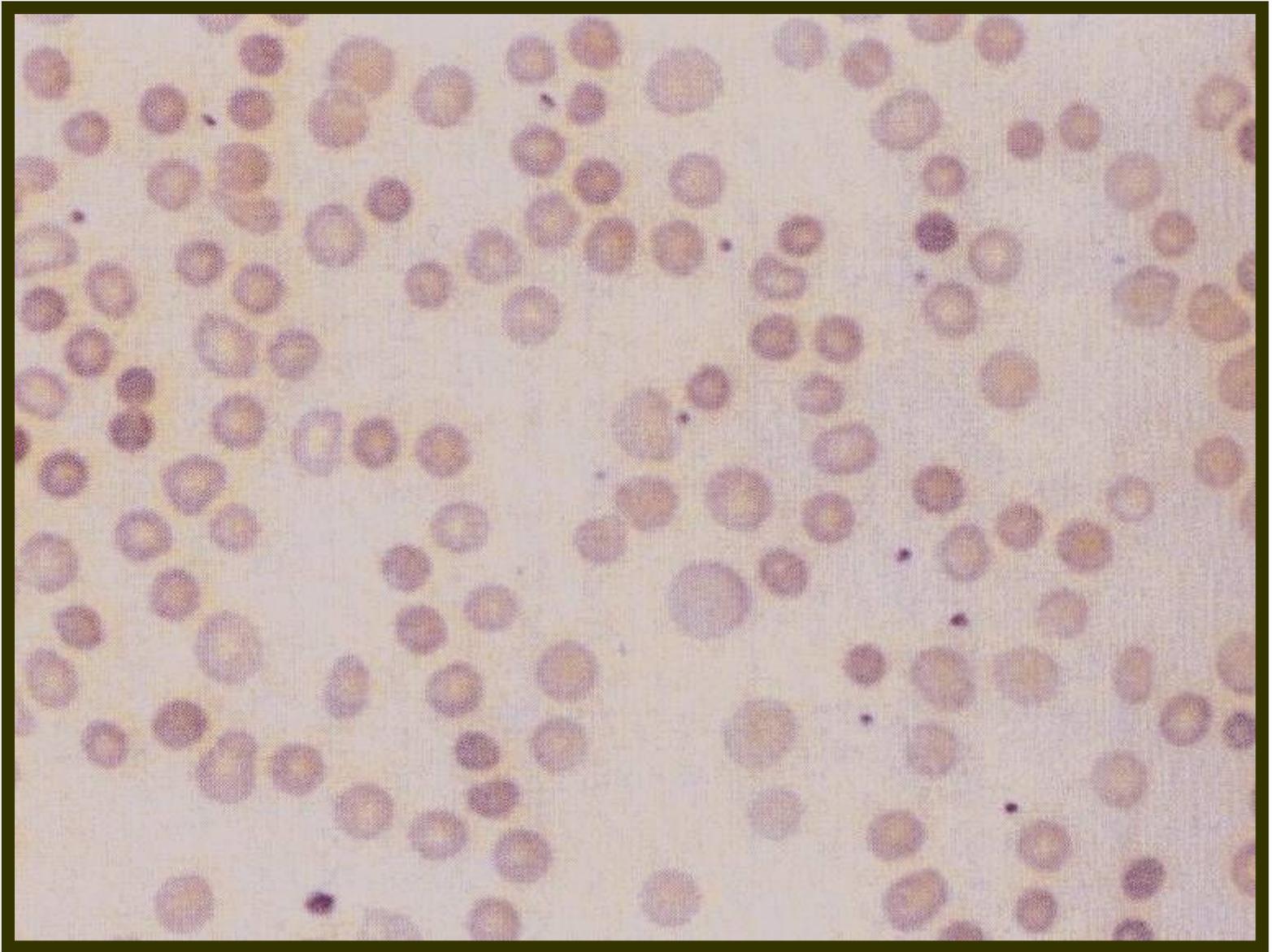
Наследственные ГА

Гемолиз эритроцитов при наследственных ГА обусловлен генетически запрограммированным парциальным или сочетанным дефектом:

- 1) структуры мембран эритроцитов (мембранопатией);**
- 2) их ферментов (ферментопатией);**
- 3) молекул гемоглобина (гемоглобинопатией).**

Микросфероцитоз (болезнь Минковского—Шаффара)

- **Наследуется аутосомно-доминантно. Мембранопатия обусловлена значительным ↓ содержания белка спектрина, нарушением связывания его с другими белками мембран. Структура самого спектрина при микросфероцитозе изменена. Все это обуславливает ↑ проницаемости мембраны эритроцитов для ионов Na^+ , Ca^{2+} и накопление их избытка, а также жидкости в гиалоплазме. Гипергидратированные эритроциты приобретают сферическую форму. Это ↓ пластичность мембран эритроцитов, их способность к деформации в микрососудах. Проходя через селезеночные синусы, они не могут деформироваться, теряют часть поверхности и превращаются в сфероциты малого размера, резко ↓ их продолжительность жизни (до 8–15 дней).**
- **Характеризуется длительным латентным течением часто с одним симптомом желтухи с микросфероцитозом. Провоцируют обострение переохлаждение, переутомление, инфекции. В остром периоде - спленомегалия и желтуха с уробилирубинемией и уробилинурией, а также ↑ t° . Часто возникают трофические язвы (следствие микротромбов при гемолизе).**



Наследственный сфероцитоз

Энзимопатии

Наиболее часто обнаруживают следующие дефекты:

- **дефекты активности ферментов гликолиза:** пируваткиназы, гексокиназы, фосфофруктокиназы и др. В эритроцитах ведущим путем ресинтеза АТФ является гликолиз. Следовательно, недостаток энергии АТФ обуславливает нарушение трансмембранного переноса ионов. Развивается их дисбаланс ► гипергидратация и набухание эритроцитов;
- **↓ активности энзимов пентозофосфатного цикла.** В ходе его реализации образуется восстановленная форма НАДФ, используемая для восстановления глутатиона. Восстановленный глутатион — компонент антиоксидантной системы эритроцитов ► при таких энзимопатиях имеет место разрушение липопротеидных комплексов мембран;
- **дефицит ферментов самой системы глутатиона** (глутатионсинтетазы, глутатионредуктазы и т.д.).

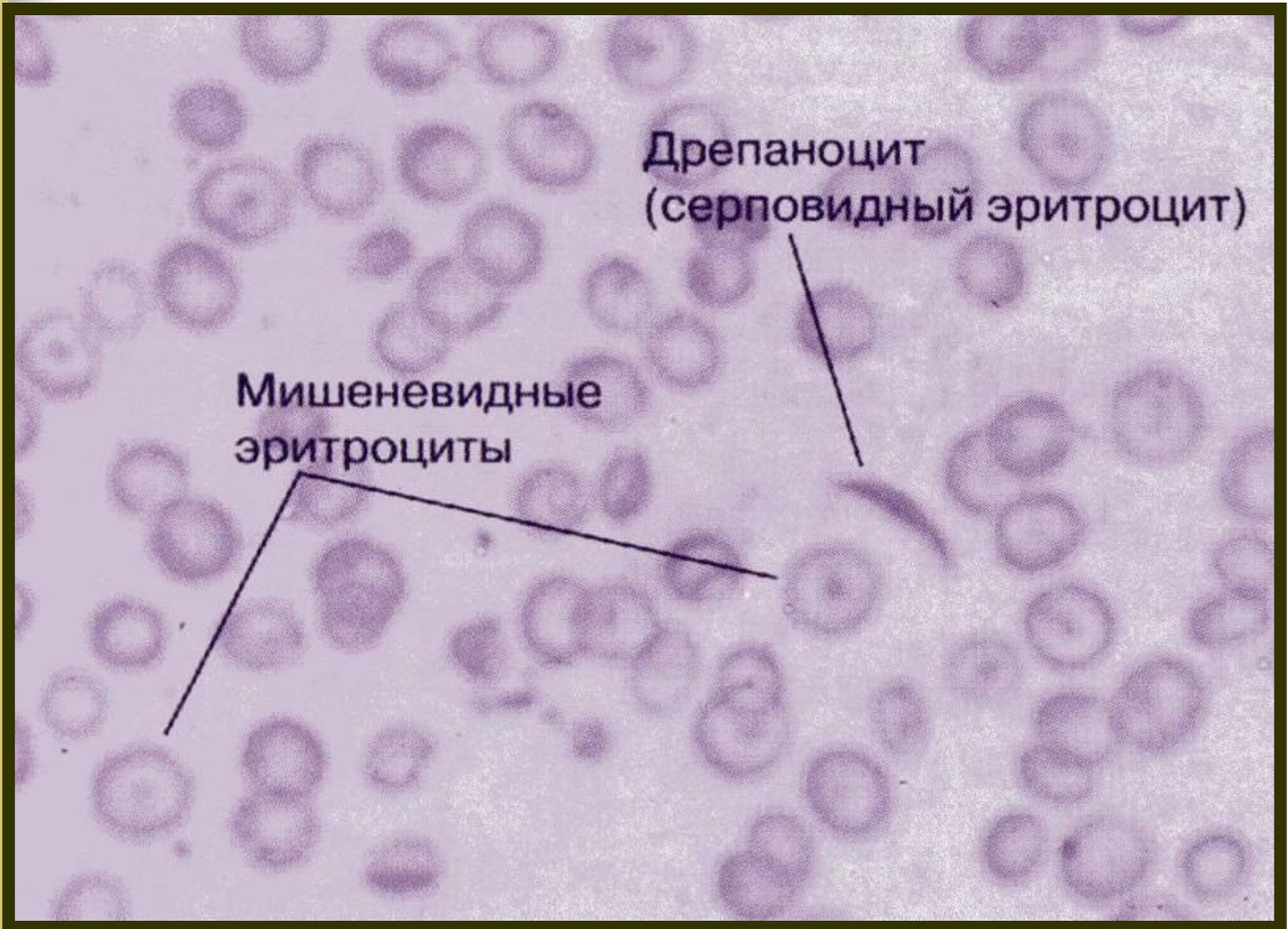
Последствия ➡ активация липоперекисных реакций в эритроцитах, нарушения целостности их мембраны.

Пример: гемолитическая анемия, связанная с недостаточностью в эритроцитах Г-6-ФД. Гемолиз провоцируется приемом лекарственных препаратов (сульфаниламиды, антипиретики, анальгетики и др). При ↓ Г-6-ФД эритроциты быстро утрачивают минимум имеющегося восстановленного глутатиона и быстро стареют

Гемоглобинопатии (*серповидно-клеточная анемия*)

- **Патогенез** — генетический дефект в структурном гене → нарушается структура β-цепей глобина в связи с заменой одной аминокислоты (чаще глутамина) на другую (валин).
- В основе образования серповидных клеток лежит свойство HbS полимеризоваться при переходе в восстановленную форму. Образующиеся полимеры (длинные нити) группируются в тактоиды, они изменяют форму и вид эритроцитов. Полимеризация восстановленного HbS связана с его низкой растворимостью (в 25 раз ↓ растворимости HbA). Образование тактоидов зависит от концентрации HbS в эритроците и парциального давления кислорода в крови.

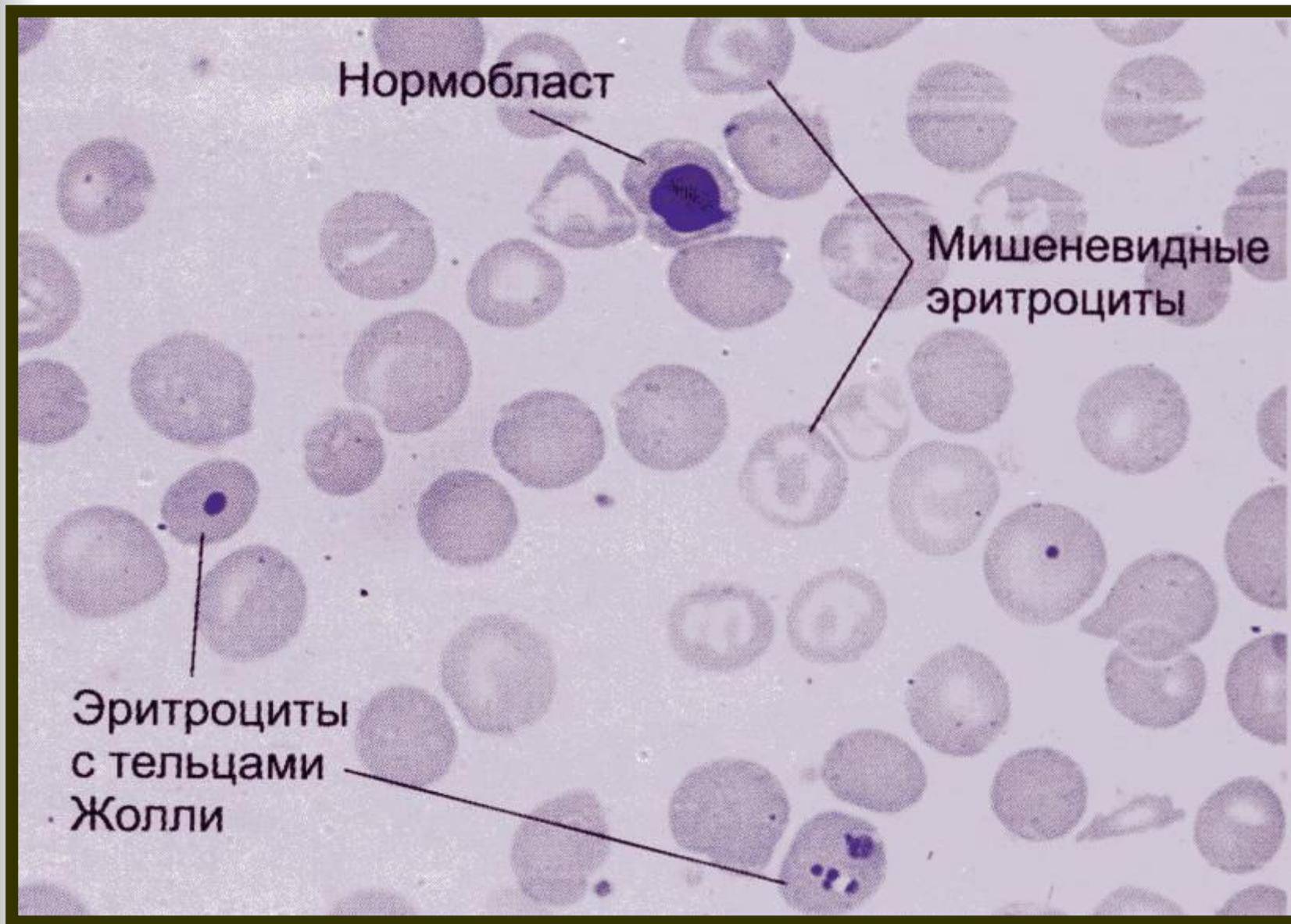
Болезнь протекает в виде кризов. Различают **болевые** (тромботические, вазоокклюзионные), **гемолитические**, **секвестрационные** и **апластические**. У взрослых наиболее часто выявляют болевые кризы, у детей **гемолитические**.



Серповидноклеточная анемия

Талассемия

- Талассемия (греч. talasia — море) это дефицит HbA без качественных нарушений его глобиновых цепей.
- Возникает вследствие патологии генов-регуляторов ⇒ в процессе эмбриогенеза не происходит нормального переключения синтеза глобиновых цепей и начинается образование аномальных гемоглобинов в ущерб синтезу основного нормального гемоглобина (HbA).
- В зависимости от того, синтез каких цепей (α или β) снижен, выделяют: **α -талассемию и β -талассемию**.
- При α -талассемии этиологическим фактором является частичная или полная делеция α -глобиновых генов-регуляторов, в результате ↓ синтез этих цепей. Недостаточное их количество компенсируется в эмбриональном периоде избыточным синтезом γ -глобиновых цепей. Этот гемоглобин называется **Hb Bart's** (от названия госпиталя Святого Варфоломея в Лондоне). После рождения недостаток α -глобиновых цепей восполняется синтезом β -глобиновых цепей. Такой гемоглобин называют **HbH (HbBart's и HbH - маркеры α -талассемии)**.
- Клиническое проявление α -талассемии → гипоксия вследствие высокого сродства HbBart's и HbH к кислороду. Анемия усугубляется повышенным разрушением эритроцитов в увеличенной селезенке.



Талассемия

Проявления гемолитических анемий

- **В костном мозге.** Как правило, сохраняется нормобластический тип кроветворения. Однако после выраженных гемолитических кризов могут появляться мегалобласты.
- **В периферической крови.** Выраженность анемии различна в зависимости от их причин и состояния организма.
 - При гемолитических кризах → Hb может ↓ до 40–50 г/л.
 - В периоды стабильного состояния → 90–110 г/л. Количество эритроцитов, как правило, ↓ в разной степени. Содержание ретикулоцитов ↑, обычно от 5 до 12%.
- Уровень Hb в эритроцитах (ЦП) как при приобретенных, так и наследуемых ГА близок к норме или несколько выше ее.

При приобретенных ГА хронического течения часто цветовой показатель < 0,85.

ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

В зависимости от происхождения делят на две группы:

- **Обусловленные нарушением эритропоэза в связи с преимущественным повреждением стволовых клеток: *гипо- и апластические анемии.***
- **Обусловленные нарушением эритропоэза в связи с преимущественным повреждением клеток-предшественников миелопоэза и/ или эритропоэтинчувствительных клеток:**
 - вследствие нарушения синтеза нуклеиновых кислот эритроплазмоцитов (мегалобластические): витамин В₁₂ — и/или фолиево-дефицитные анемии (болезнь Аддисона–Бирмера);
 - в результате нарушения синтеза гема (железодефицитные анемии);
 - вследствие нарушения синтеза глобина: талассемии; серповидно-клеточная анемия.

Гипо- и апластические анемии

Как правило, не представляют собой определенной нозологической формы, а являются синдромом других патологических процессов.

- По происхождению могут быть: а) приобретенными (вторичными) или б) наследуемыми (первичными).
- Приобретенные → результат действия одного или нескольких из трех групп причинных факторов:
 - 1) физического характера (ионизирующая радиация);
 - 2) химического характера (чаще лекарственные: левомецетин, бутадиион, аминазин, цитостатики);
 - 3) биологического происхождения (чаще вирусы: инфекционный гепатит, инфекционный мононуклеоз).
- **Патогенез.** Любой из указанных факторов (или их комбинация) обуславливает нарушение пролиферации и/или гибель стволовых гемопоэтических клеток, включая эритропоэтические → апластические анемии.

Наследственная апластическая анемия (Фанкони)

- **Причина** — наследуемый по рецессивно-аутосомному типу дефект гемопоэтических клеток.
- **Патогенез** ☞ нарушение процессов репарации ДНК стволовых клеток.
- **Проявления.** В костном мозге значительное ↓ числа ядродержащих клеток миелоидного ряда. Нередко обнаруживается ↑ числа лимфоидных клеток различной степени зрелости.

В периферической крови ☞ **панцитопения** (кроме лимфоцитов). Содержание Нв в каждом эритроците в норме, однако общая концентрация его в крови резко ↓ (в связи с эритропенией), достигая нередко уровня 20–30 г/л. Количество ретикулоцитов ↓. Многие эритроциты превышают нормальный размер (макроцитоз, анизоцитоз) в связи с элиминацией незрелых клеток из костного мозга. Продолжительность жизни эритроцитов ↓.

- **Клинически** ⇒ признаки гипоксии, тромбоцитопении (кровотечения), лейкопении (инфекции).

В12-дефицитная анемия

Причины → нарушение поступления с пищей в организм витамина В12 или нарушение его усвоения.

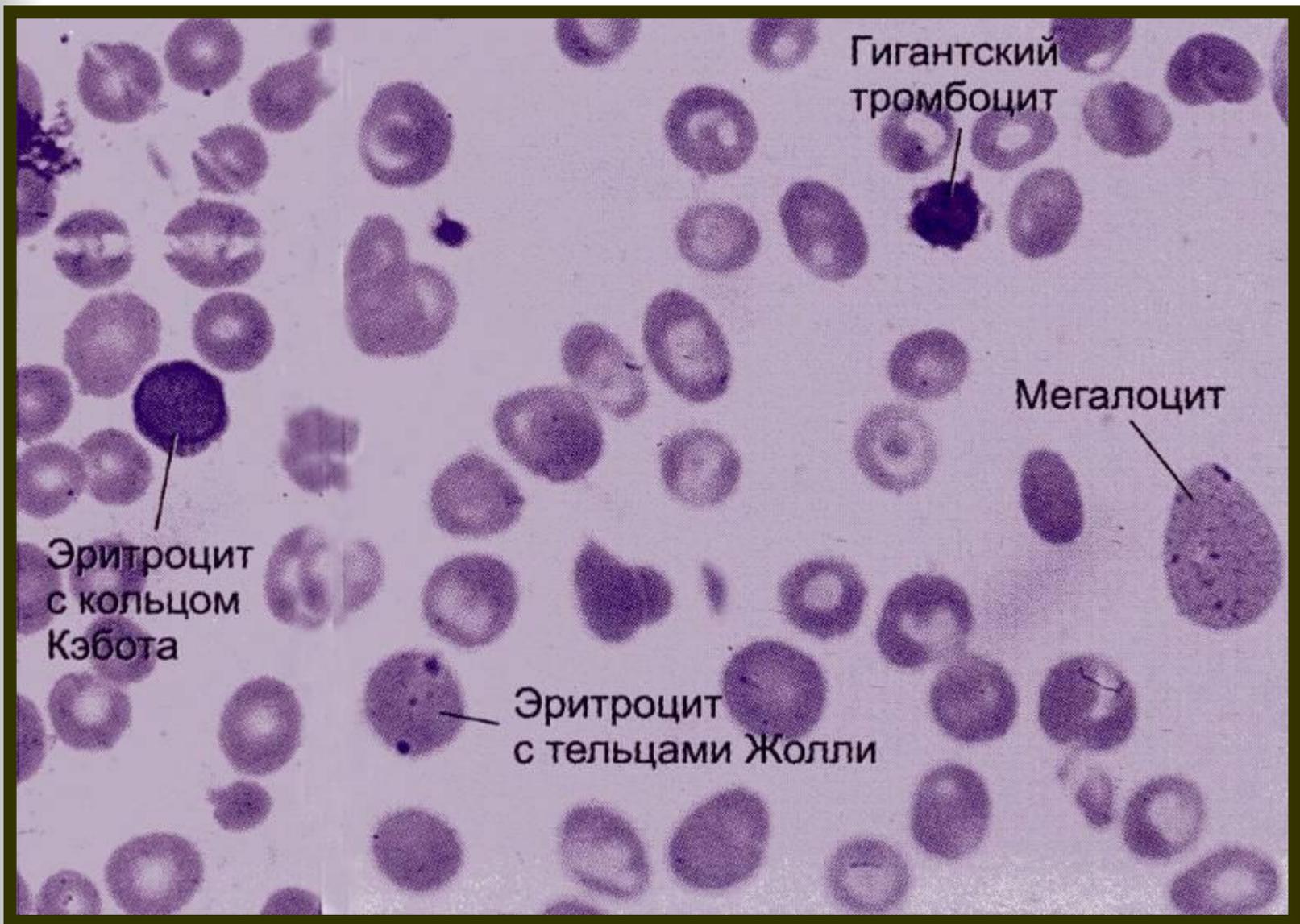
- Недостаток витамина в результате снижения его всасывания может быть следствием:
 - 1) ↓ или прекращения синтеза внутреннего фактора (Кастла);
 - 2) нарушения всасывания комплекса витамин + гликопротеин в подвздошной кишке;
 - 3) повышенного расходования витамина, «конкурентного» использования его в кишечнике микробами.
- Неусвоение В12 в кишечнике может быть обусловлено паразитарной инфекцией. Конкурент — широкий лентец. Вспомогательный диагностический признак дифилоботриоза — **эозинофилия**. Парентеральное введение В12 в количестве, потребляемом лентецом, способно вызвать у хозяина ремиссию. Фиксация паразита ниже подвздошной кишки — основного места всасывания В12, не приводит к развитию анемии.

В12-дефицитная анемия

- **Патогенез.** Недостаток витамина В12 любого происхождения → нарушение синтеза нуклеиновых кислот в эритрокариоцитах, а также обмена жирных кислот в них и в клетках других тканей.
- **Проявления.** В костном мозге обнаруживаются мегалобласты ($d > 15$ мкм), а также мегалокариоциты.

В периферической крови значительно ↓ число эритроцитов, иногда до $0,7-0,8 \times 10^{12}/л$. Они **большого размера**, овальной формы, без центрального просветления. Встречаются мегалобласты. В эритроцитах обнаруживаются остатки ядерного вещества (**тельца Жолли**) и нуклеолеммы (**кольца Кебота**). Характерны анизоцитоз и пойкилоцитоз. ЦП=1,1–1,3. Однако общее содержание Hb в крови существенно ↓ в связи с уменьшением числа эритроцитов. Количество ретикулоцитов чаще ↓, как правило, наблюдается лейкопения (за счет нейтрофилов). **В связи с ↑ гемолизом — билирубинемия.**

- **Характерны и другими признаками авитаминоза:** изменения в слизистых оболочках ЖКТ → глоссит, формирование «полированного» языка (атрофия его сосочков), стоматит, гастроэнтероколит и неврологический синдром (вследствие изменений в нейронах).



V_{12} - дефицитная анемия

Железодефицитная анемия

- Составляет 2/3 от всех разновидностей анемий.
- **Причина** ➔ превышение потерь организмом железа в сравнении с его поступлением. ↓ содержание железа в плазме крови, костном мозге и в тканевых депо.
- Железодефицитные анемии возникают при следующих состояниях:
 - 1) **хронических кровопотерях;**
 - 2) ↑ потребности в железе на фоне его экзогенной недостаточности (при беременности, лактации);
 - 3) ↑ потоотделении (с потом выводится много железа, при проживании в жарком климате, работе в горячих цехах и тд);
 - 4) неусвоении железа организмом: при ахлоргидрии (НСL ионизирует железо -необходимо для усвоения); при **авитаминозе С** (витамин С стабилизирует железо в двухвалентном состоянии, а трехвалентное железо не усваивается); при энтеритах и массивной резекции тонкой кишки;
 - 5) **у новорожденных при длительном однообразном (с дефицитом железа) вскармливании.**

Железодефицитная анемия

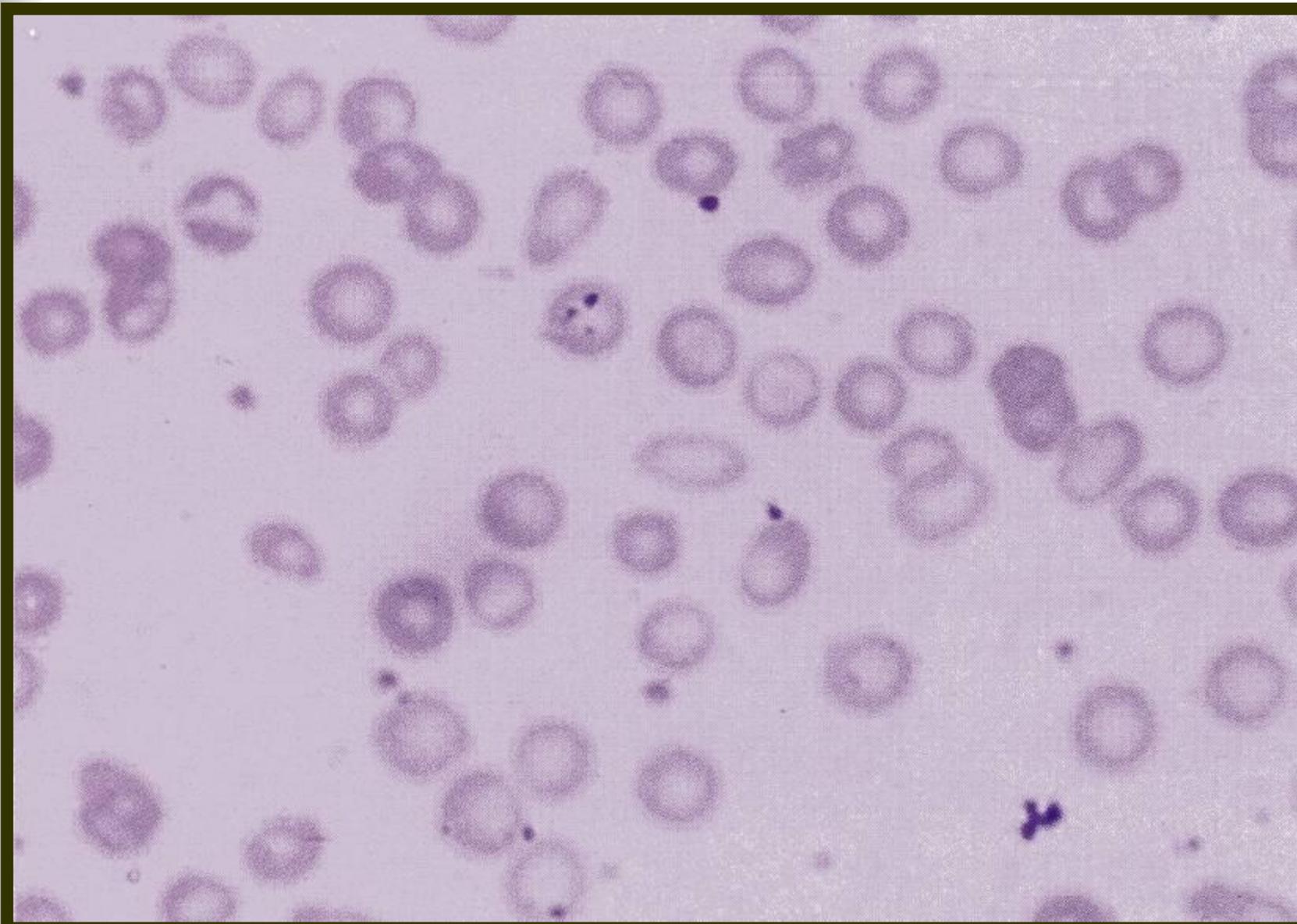
- **Патогенез.** Дефицит железа в плазме крови и клетках организма обуславливает ↓ его содержания в митохондриях эритрокариоцитов костного мозга. Это тормозит синтез гема, соединение его с глобином.

Нарушается синтез других железосодержащих соединений как в эритроцитах, так и в других клетках (цитохромы, каталазы, пероксидазы) → ↓ резистентности к повреждающему действию перекисных соединений, ↑ их гемолиз и ↓ продолжительность жизни.

- **Проявления.** В костном мозге нормобластический тип кроветворения.

В периферической крови ↓ количество эритроцитов и содержание Hb (до 30–40 г/л). ЦП снижается до 0,6. Количество ретикулоцитов различно: от нормы до сниженного (при хроническом течении) или повышенного (на начальных этапах). Характерны пойкилоцитоз, анизоцитоз (много микроцитов), наличие «теней» эритроцитов (снижено содержание в них Hb). Уровень железа в плазме ↓ до 1,8–7,2 мкмоль/л.

- При значительном дефиците железа в организме наблюдается извращение вкуса, мышечная слабость, выпадение волос, ломкость ногтей, трещины кожи, атрофический гастрит.



Железодефицитная анемия
(Гипохромия эритроцитов, микроцитоз)

Степени тяжести железодефицитной анемии

- Легкая степень анемии – содержание Fe^{2+} ↓ до 9 мкмоль/л;
- Средняя степень тяжести - Fe^{2+} ↓ до 7 мкмоль/л;
- Тяжелая форма - $\text{Fe}^{2+} < 7$ мкмоль/л;

**Нормальное содержание
железа в сыворотке крови
составляет 9-31 мкмоль/л**

Динамика развития железодефицитной анемии

- **Прелатентная фаза.** Истощается депо железа (гемосидерина, ферритина), не изменяется уровень сывороточного железа, показатели периферической крови, но появляются симптомы анемии;
- **Латентная стадия** характеризуется ↓ концентрации сывороточного Fe^{2+} и степени насыщения им трансферрина ► ↓ транспорта Fe^{2+} в костный мозг;
- **Стадия выраженных клинических проявлений.** В крови появляются гипохромные эритроциты, ЦП- 06 и <, гипорегенераторные проявления (Рет<0,2%).

Принципы и методы терапии гемолитических анемий

- устранение причины гемолиза (прекращение действия гемолитических факторов);
- устранение эритропении (спленэктомия);
- предотвращение гемосидероза (применение железосвязывающих препаратов, веществ, выводящих железо из организма);
- устранение гипоксии (переливание эритроцитарной массы, антигипоксанта, антиоксиданты);
- коррекция КЩР (введение буферных растворов);
- устранение последствий гемолиза (коррекция функции сердечно-сосудистой системы, почек, печени).

Принципы и методы терапии ДА

- **устранение причины нарушения деления эритроцитов (прекращение действия повреждающих факторов, введение дефицитных факторов);**
- **устранение гипоксии;**
- **предотвращение гемосидероза;**
- **коррекция КЩР;**
- **устранение последствий гипоксии.**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!!
ВОПРОСЫ?