

***Патофизиология системы
эритроцитов***

Занятие 3



Система эритроцитов (эритрон)

Эритрон - вся масса эритроидных клеток организма, включая ядерные костно- мозговые формы, ретикулоциты и зрелые эритроциты.

Эритрон - замкнутая система, в которой в условиях нормы количество разрушающихся эритроцитов соответствует числу вновь образовавшихся.

Эритрон - функциональная система, выполняющая высоко специализированную газотранспортную функцию, которая обуславливает производство и поддержание на достаточном уровне общей массы эритроцитов, содержащих гемоглобин и обеспечивающих ткани кислородом.

Эритропоэз – процесс структурной, метаболической и функциональной дифференцировки, начиная от образования полипотентной стволовой клетки и заканчивая формированием зрелого эритроцита.

Нейрогуморальная регуляция эритропоэза.

- Необходимо полноценное питание с достаточным поступлением с водой и пищей **железа**. В костный мозг оно также поступает из разрушенных эритроцитов. Железо является лимитирующим фактором. При его недостатке развивается железodefицитная анемия.

- **Эритропоэтины** - образуются во многих органах (селезенке, печени, костном мозге, слюнных железах), но больше всего в почках. Основной пусковой механизм - гипоксия (массивные кровопотери, гемолитические состояния). Они оказывают непосредственное влияние на клетки-предшественники эритроидного ряда.

- **Антианемический фактор Касла** - комплекс витамина В12 (внешний фактор) и гастромукопротеида в желудке (внутренний фактор). Этот комплекс поступает в печень, а из нее в костный мозг.

- **Аскорбиновая кислота** - способствует всасыванию железа в кишечнике. Его всасыванию в слизистой оболочке кишки способствует белок-переносчик железа - трансферрин.

- **Продукты распада эритроцитов** - стимулируют кроветворение.

- **Гормоны.** Андрогены повышают, а эстрогены понижают эритропоэз.

- Витамины.

B2 - необходим для образования липидной стромы эритроцитов.

B6 - стимулируют син- тез гема.

B9 (фолиевая кислота) - оказывает сходное с витамином B12 действие.

- Роль нервной системы.

Раздражение нервов, идущих к костному мозгу, усиливает эритроцитоз. Действие нервных и гормональных факторов на красный костный мозг осуществляется через эритропоэтины.

Эритродиерез— физиологический процесс разрушения эритроцитов.

Естественная гибель эритроцита (эритродиерез) происходит в сосудистых пространствах ретикулогистиоцитарной системы, главным образом в синусоидах селезенки и значительно реже непосредственно в кровеносном русле.

Разрушение эритроцитов происходит 3 путями:

- *фрагментоз эритроцитов в результате травматизации при движении по сосудам,*
- *фагоцитоз клетками мононуклеарной фагоцитарной системы (МФС),*
- *гемолиз.*

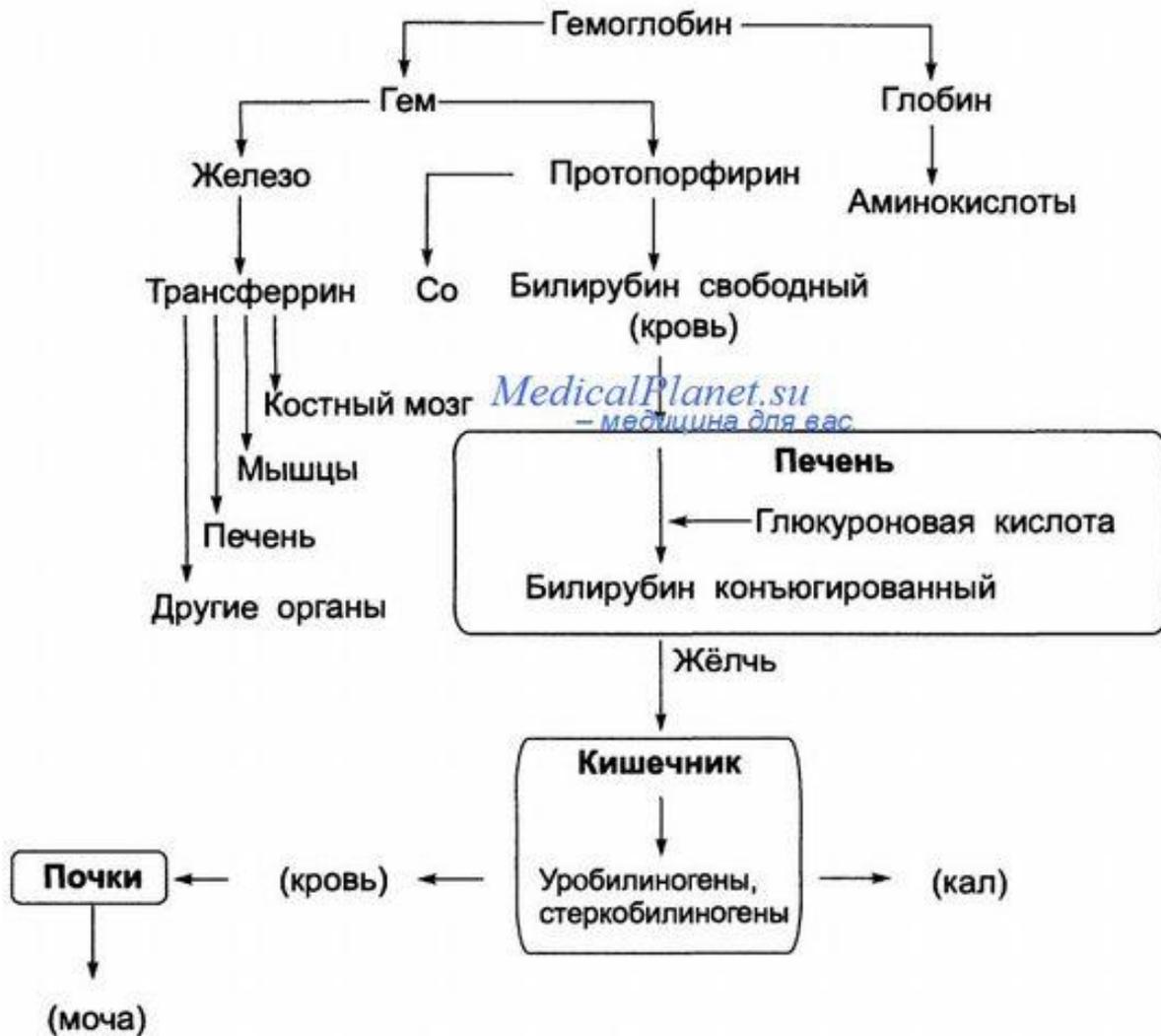
Согласно рекомендации ВОЗ:

1. Нижняя граница содержания Нв
 - у мужчин – 130 г/л,
 - у женщин – 120 г/л,
 - у беременных – 110 г/л.
2. Нижняя граница содержания эритроцитов
 - у мужчин – $4,0 \cdot 10^{12}$ /л,
 - у женщин – $3,9 \cdot 10^{12}$ /л.
3. Гематокрит – соотношение форменных элементов крови и объема плазмы.
 - В норме у мужчин – 40-48%,
 - у женщин – 36-42%.
4. Содержание Нв в эритроците: $\text{Нв(г/л)} : \text{Эр(л)} = 27-33$ пг. МСНС
5. Цветовой показатель: $\text{Нв(г/л)} \cdot 0,03 : \text{Эр(л)} = 0,85-1,0$.
6. Сывороточное железо
 - у мужчин – 13-30 мкмоль/л,
 - у женщин – 11,5-25 мкмоль/л.

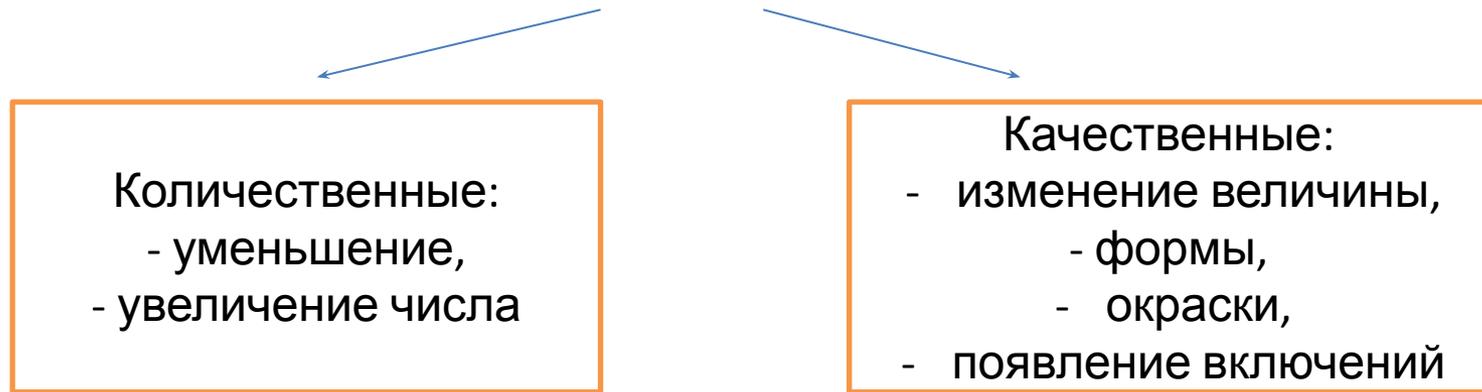
Согласно рекомендации ВОЗ:

7. Общая железо-связывающая способность сыворотки крови (ОЖСССК) – количество железа, которое может связать один литр сыворотки крови.
 - В норме – 50-84 мкмоль/л,
8. ОЖСССК – сыв. железо = латентная ЖСССК.
 - В норме – 46-54 мкмоль/л.
9. Сыв. железо : ОЖСССК = насыщение трансферрина железом.
 - В норме – 16-50%.
10. Оценка запасов железа в организме :
 - определение ферритина в сыворотке крови (радиоиммунный и энзимоиммунный методы), в норме – 12-150 мкг/л, у мужчин \approx 94 мкг/л, у женщин \approx 34 мкг/л;
 - определение содержания протопорфирина в эритроцитах – 18-90 мкмоль/л;
 - десфераловый тест (десферал связывает только железо запасов). В/м вводят 500 мг десферала, в норме с мочой выделяется 0,6-1,3 мг железа.

Обмен гемоглобина



Изменения эритроцитов



Различают:

- регенеративные формы эритроцитов (свидетельствует о хорошей или повышенной кроветворной функции костного мозга),
- дегенеративные формы эритроцитов (являются показателем извращённого, нарушенного кроветворения).

1. Изменение размеров (**анизоцитоз**) эритроцитов:

- **Микроцит**.

При железодефицитных анемиях.

- **Макроцит** (круглой или овальной формы).

При мегалобластных анемиях, алкогольных поражениях печени, после спленэктомии.

2. Изменения формы (**пойкилоцитоз**):

- **Пойкилоциты** (причудливой формы — вытянутые, грушевидные, сферические).

При мегалобластных, железодефицитных анемиях.

- **Сфероцит** (может быть микро-, нормо-, макроцитарным. Бледная область в центре отсутствует).

При наследственном сфероцитозе и других гемолитических анемиях.

- **Овалоцит** (клетка овальной или удлинённой формы).

При наследственном (овалоцитозе), мегалобластической анемии, де-фиците железа.

- **Эхиноцит** (зубчатая клетка, напоминающая по форме морского ежа).

При уремии, трансфузии крови, содержащей старые эритроциты.

3. Внутриклеточные включения в эритроциты:

- **Тельца Жолли** (остаток ядра в виде 1–2–3 базофильных глыбок).

При отсутствии селезёнки, интенсивном гемолизе, мегалобластической анемии, свинцовой интоксикации; результат нарушения инволюции ядра.

4. Изменения окраски

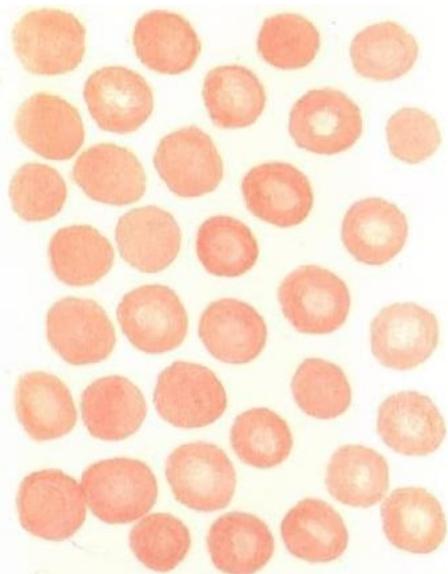
*- **Гипохромия** (бледно окрашенные эритроциты, имеют форму кольца).*

Следствие ненасыщения эритроцитов гемоглобином. Показатель дефицита железа в организме или его неусвоения эритроцитами при нарушении синтеза гема.

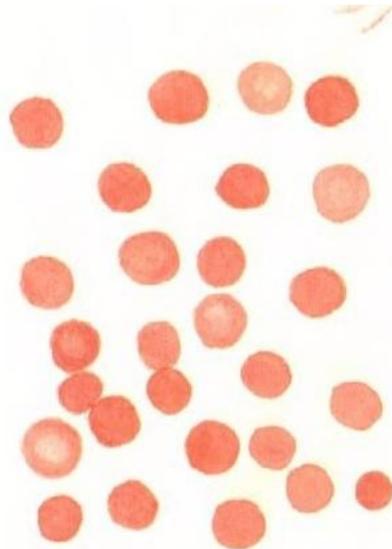
*- **Гиперхромия** (интенсивно окрашенные эритроциты).*

При мегалобластных и макроцитарных анемиях.

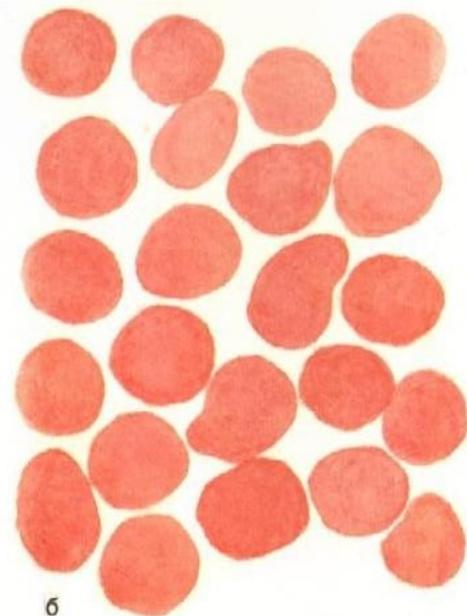
Нормальные и патологические эритроциты



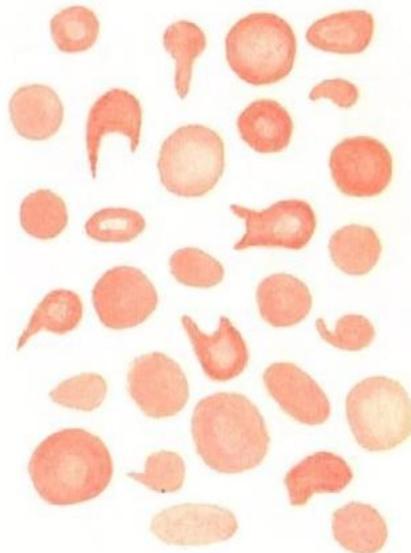
а



б



в



г

а – нормальные эритроциты
б – мегалоциты
в – микросфероциты
г – пойкилоциты, анизоциты, макроциты, микроциты,

Эритроцитозы

Эритроцитоз

```
graph TD; A[Эритроцитоз] --> B[Первичный  
(самостоятельные  
формы)]; A --> C[Вторичный  
(симптомы других  
болезней)]; B --> D[1. Эритремия  
(истинная полицитемия  
болезнь Вакеза)  
2. Наследственные]; C --> E[1. Абсолютные  
2. Относительные:  
гемоконцентрационные  
(гиповолемические);  
перераспределительные];
```

Первичный
(самостоятельные
формы)

Вторичный
(симптомы других
болезней)

1. Эритремия
(истинная полицитемия
болезнь Вакеза)
2. Наследственные

1. Абсолютные
2. Относительные:
гемоконцентрационные
(гиповолемические);
перераспределительные

Эритроцитозы (эритремии, полицитемии)

состояния, характеризующиеся увеличением количества эритроцитов в единице объёма крови выше нормы (более $4,7 \cdot 10^{12}/л$ у женщин и $5,0 \cdot 10^{12}/л$ у мужчин).

Различают первичные и вторичные эритроцитозы.

Первичные эритроцитозы (самостоятельные формы болезни):

- истинная полицитемия (болезнь Вакеза),
- семейные (наследуемые) формы.

Вторичные эритроцитозы (симптомы других болезней, патологических состояний или процессов):

- абсолютные (вследствие усиления эритропоэза и/или поступления эритроцитов в сосудистое русло из костного мозга),
- относительные формы (гемоконцентрационные (гиповолемические) и перераспределительные).

ПЕРВИЧНЫЕ ЭРИТРОЦИТОЗЫ

Болезнь Вакеза.

Характеризуется увеличением числа эритроцитов в единице объёма крови, гиперволемией и другими признаками истинной полицитемии.

Патогенез болезни Вакеза:

- Увеличение в гемopoэтической ткани количества пролиферирующих опухолевых клеток - предшественниц миелопоэза.
- Усиление миелопролиферативного процесса.

Проявления

Костный мозг:

- опухолевая пролиферация миелоидных клеток,
- ускорение обмена железа,
- уменьшение массы эритропоэтической ткани костного мозга - постэритремический миелофиброз (приводит к развитию на поздних стадиях эритремии анемии и тромбоцитопении).

Периферическая кровь:

- эритроцитоз (увеличение массы эритроцитов), ретикулоцитоз,
- гиперволемия (полицитемическая),
- увеличение содержания НЬ (обычно до 180-200 г/л),
- гипохромия эритроцитов (является результатом отставания синтеза НЬ от темпов эритроидной пролиферации),
- на финальных этапах болезни развиваются эритропения, тромбоцитопения.

Система кровообращения.

Развитие артериальной гипертензии.

Причины артериальной гипертензии.

- увеличение сердечного выброса крови (следствие гиперволемии),
- повышение ОПСС,
- активация РААС (обусловлена нарушением кровообращения в почках).

Расстройства органно - тканевого кровотока в виде ишемии, венозной гиперемии и стаза (вызваны повышением вязкости крови в связи с полицитемией).

Нарушения микроциркуляции (вызваны существенным повышением вязкости крови и микротромбами в артериях, венах, микрососудах).

Высокая частота тромбоза сосудов (обусловлена полицитемией, повышением вязкости крови, снижением скорости кровотока в сосудах).

ВТОРИЧНЫЕ ЭРИТРОЦИТОЗЫ

Вторичные эритроцитозы — состояния, являющиеся симптомами других болезней или патологических процессов.

Подразделяют на абсолютные и относительные.

Вторичные абсолютные эритроцитозы

— состояния, характеризующиеся увеличением числа эритроцитов в единице объёма крови в результате активации эритропоэза и выхода избытка эритроцитов из костного мозга в сосудистое русло.

Причины:

- общая гипоксия любого генеза,*
- ишемия почки или обеих почек,*
- опухолевый рост, сопровождающийся избыточной продукцией эритропоэтина (например – гипернефрома).*

Вторичные относительные эритроцитозы

- характеризуются увеличением количества эритроцитов в единице объёма крови без активации их продукции в костном мозге и без повышения их абсолютного числа в крови.

Причины:

- снижение объёма плазмы крови (гемоконцентрация) при потере организмом жидкости (диарея, рвота, плазморрагия при ожоговой болезни),
- выброс в циркулирующую кровь эритроцитов из органов и тканей, депонирующих их (при стресс-реакции, острой гипоксии).

Проявления:

- повышение Ht (что свидетельствует о гемоконцентрации),
- нормо- или гиповолемическая полицитемия (в основном за счёт эритроцитоза),
- повышение вязкости крови.

Анемии

Анемия

— состояние, характеризующееся уменьшением общего объёма эритронов, протекающее с понижением в единице объёма крови количества эритроцитов и Hb, нередко сопровождающееся их качественными изменениями.

Страдает основная функция эритроцитов
перенос кислорода к тканям организма



нарушение окислительных процессов и развитие гипоксии.

Гипоксия отражается на функциях ЦНС и сердца:

быстро наступают утомляемость, слабость, головокружение, ухудшается память, развивается дистрофия миокарда.

Этиопатогенетическая классификация анемий

1. *Острые постгеморрагические (ОПГА)*
2. *Железодефицитные (ЖДА)*
3. *Связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов (сидероахрестические) (САА)*
4. *Связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (В12 и фолиеводефицитные, мегалобластные) (МГБА)*
5. *Гемолитические (ГА)*
6. *Апластические, гипопластические – с угнетением клеток костного мозга (АА)*
7. *Другие варианты анемий: при инфекционных болезнях, заболеваниях почек, печени, эндокринной патологии и др.*

Классификации анемий

По этиологии:

1. Первичные (наследственные, врождённые)
2. Вторичные (приобретенные)

По патогенезу:

1. Постгеморрагические (следствие кровопотерь) (ОПГА, ЖДА)
2. Дизэритропоэтические (следствие нарушения кровообразования) (ЖДА МГБА (В12 и Вс), АА)
3. Гемолитические (следствие усиления кроворазрушения) (АА)

По цветовому показателю:

1. Нормохромные ЦП- 0,85–1,05 (ОПГА, АА, ГА)
2. Гиперхромные ЦП>1,05 (МГБА)
3. Гипохромные ЦП<0,85 (ЖДА, САА, талассемия)

По типу кроветворения.

- 1. Нормобластические.*
- 2. Мегалобластические.*

По способности костного мозга к регенерации (по содержанию ретикулоцитов).

- 1. Регенераторные - 1-1,5% (ЖДА, МГБА, САА, ОПГА)*
- 2. Гипорегенераторные 0,5-1% (ГА)*
- 3. Арегенераторные - меньше 0,5%. (АА)*
- 4. Гиперрегенераторные - больше 2%.*

Ретикулоцит – наиболее молодая клетка эритроидного ряда, которая выходит на периферию – это показатель регенерации ростка

В зависимости от среднего объёма эритроцитов:

1. Нормоцитарные (МСV – 70-84 фл)
2. Микроцитарные (<70 фл)
3. Макроцитарные (>85 фл)

По скорости развития и продолжительности:

1. Острые
Развиваются в течение нескольких суток.
2. Хронические
Длятся несколько недель, лет.

По степени тяжести:

1. Легкая (Hв 110-90 г\л для бер., 120-90 для женщин, 130-90 для мужчин)
2. Средней тяжести (Hв 90-70 г\л)
3. Тяжелая (Hв 70-50 г\л)
4. Крайне тяжелая (ниже 50 г\л)

Показатели эритроцитов

- *Средний объём клетки, **MCV*** (выражается в фемтолитрах – фл), норма – 70-84 фл
- *Среднее содержание гемоглобина в клетке, **MCH*** (выражается в пикограммах – пг), норма – 27-33 пг
- *Средняя концентрация гемоглобина в клетке, **MCHC*** в данном объёме плотно осаждённых эритроцитов (выражается в граммах на децилитр – г/дл), 33-37 г/дл
- *Ширина распределения эритроцитов, **RDW*** (коэффициент вариации объёма эритроцитов), 11,5-14,5
- *Степень регенерации **Er*** (ретикулоциты 0,5-1,5%)

Постгеморрагические анемии

Постгеморрагические анемии

Развиваются в результате острого или хронического кровотечения.

Острая постгеморрагическая анемия

- нормохромная нормоцитарная гиперрегенераторная анемия, возникает после значительной однократной кровопотери (около 25 % от объема циркулирующей крови).*

Проявления

Общие признаки – тахикардия, одышка, снижение артериального и венозного давления, бледность кожи и слизистых, сухость во рту.

ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОЙ ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Внезапное уменьшение количества
циркулирующих эритроцитов

Гемическая гипоксия

Усиленный синтез
эритропоэтина

Стимуляция
образования и дозревания
эритробластов в костном мозге

Увеличение количества
ретикулоцитов,
полихроматофильных эритроцитов

Возникновение очагов
экстрамедулярного
кровообразования в
селезенке,
лимфатических узлах,
загрудинной железе,
печени, почках

Картина периферической крови неодинакова в различные стадии.

Выделяют три стадии:

1) рефлекторно-сосудистую;

в первые часы проявляется относительно равномерным снижением количества эритроцитов и гемоглобина и сохранением нормального цветового показателя (нормохромная анемия);

2) гидремическую;

через 2—3 дня после остановки кровотечения количество эритроцитов несколько уменьшается вследствие поступления тканевой жидкости в сосуды (относительная эритропения);

3) костно-мозговую;

на 4—5-й день после кровопотери усиливается пролиферация клеток эритроцитарного ростка костного мозга под влиянием возросшей при гипоксии продукции эритропоэтина.

В крови увеличивается число ретикулоцитов.

Хроническая постгеморрагическая анемия

развивается вследствие:

- повторных незначительных кровопотерь (геморрой, маточные кровотечения и др.),
- в результате снижения запасов железа в организме,
- истощения регенераторной способности костного мозга.

Картина крови характеризуется:

- гипохромной анемии с резким падением цветного показателя (0,5— 0,6),
- появлением дегенеративных форм эритроцитов — микроцитов, пойкилоцитов.

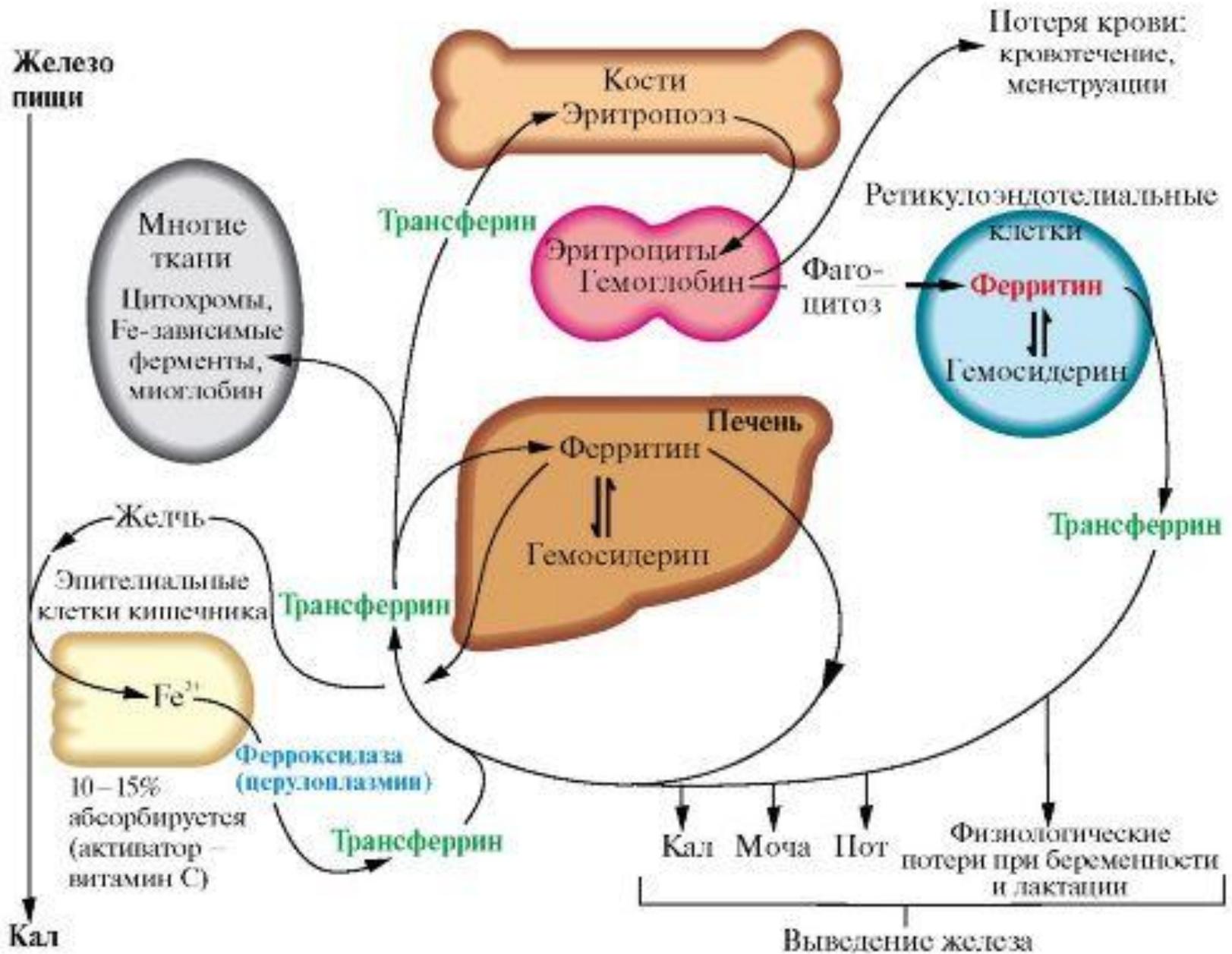
Патогенез связан с нарастающим дефицитом железа в организме.

Дизэритропоэтические анемии

Обмен железа

- Железо поступает с пищей, транспортируется кровью в форме трансферрина, запасается в виде ферритина и используется для синтеза цитохромов, железосодержащих ферментов, гемоглобина и миоглобина.
- Фермент крови **ферроксидаза (церулоплазмин)** окисляет железо, оно связывается с гликопротеином кровитрансферрином и транспортируется кровью
- Трансферрин взаимодействует со специфическими рецепторами и поступает в клетки.

Обмен железа



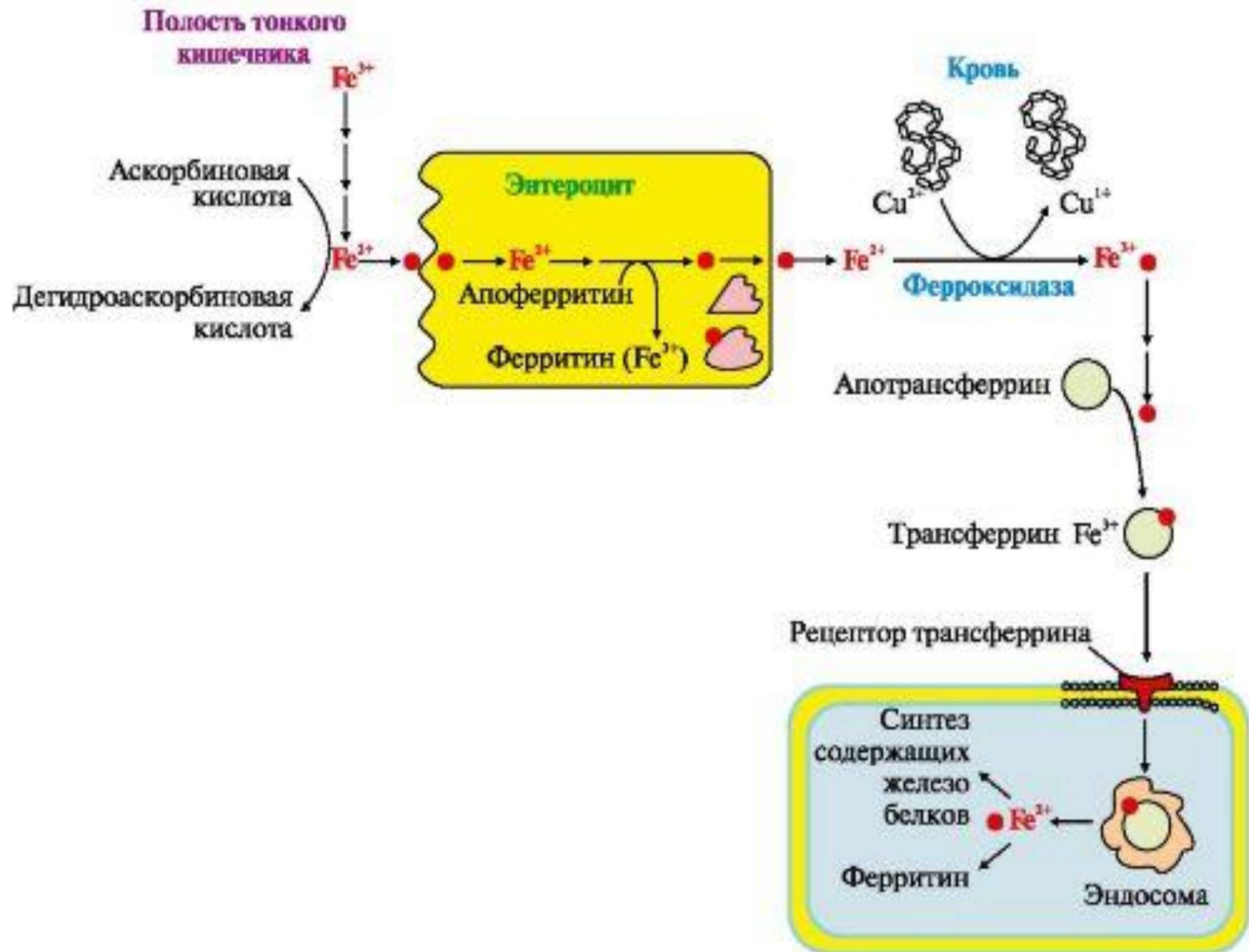


ТАБЛИЦА 14.6 Распределение железа в организме здоровых молодых взрослых людей (мг)

Пул	Мужчины	Женщины
Общий	3450	2450
Функциональный		
Гемоглобин	2100	1750
Миоглобин	300	250
Ферменты	50	50
Запасной		
Ферритин, гемосидерин	1000	400

Анемии, обусловленные нарушениями обмена железа

Причины:

- *потери железа при хронических кровопотерях,*
- *возрастание расходования железа,*
- *Снижение поступления в организм, нарушения всасывания в ЖКТ*

Железодефицитные анемии

Патогенез: дефицит железа → к снижению его в митохондриях эритроидных клетках костного мозга → тормозит синтез гема и образование Hb.

Проявления:

Умеренная эритропения, анизоцитоз, гипохромия, пойкилоцитоз.

Железорезистентные анемии

Развиваются в результате нарушения включения железа в гем.

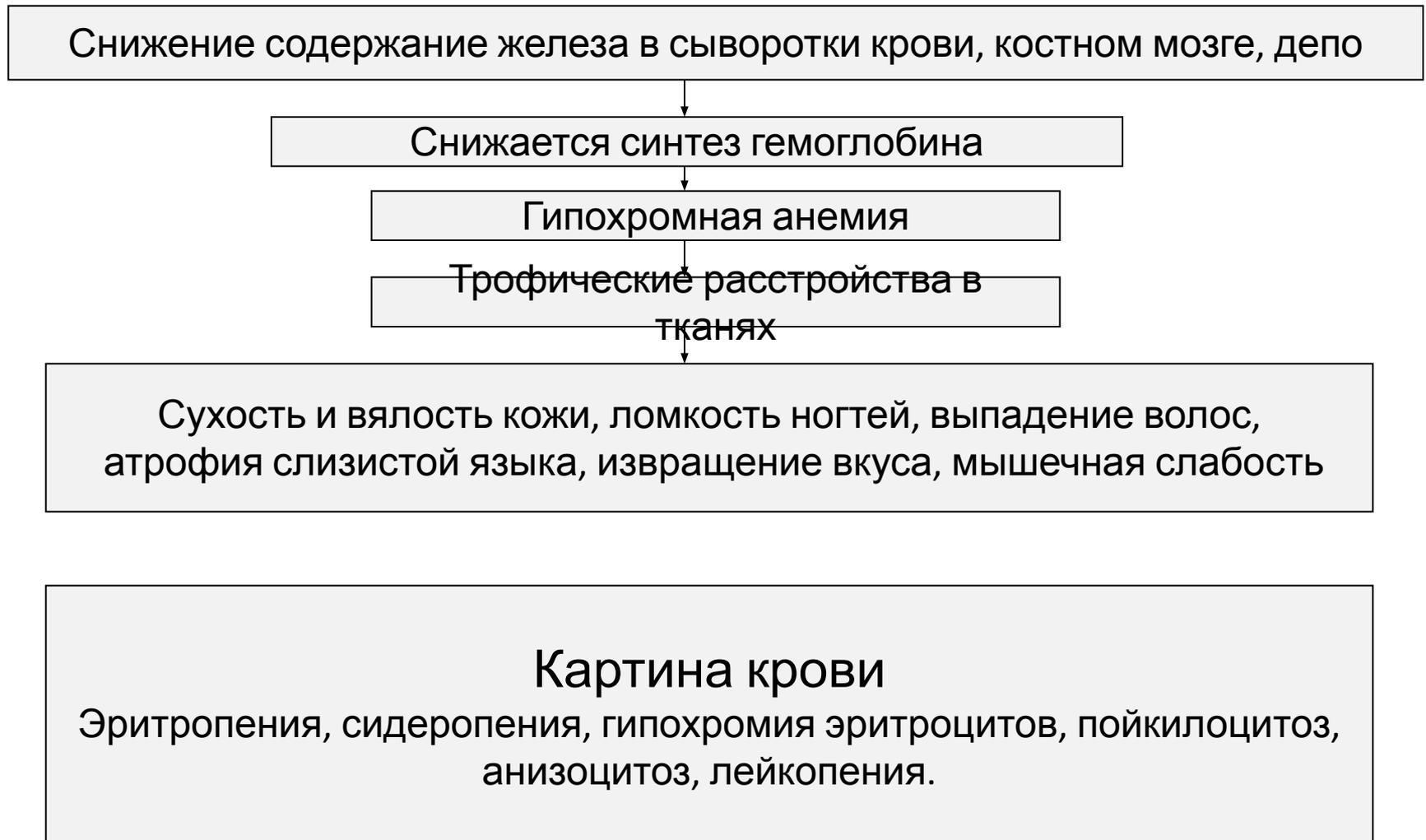
Выделяют первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные).

Причины: дефицит вит В6, хронические интоксикации.

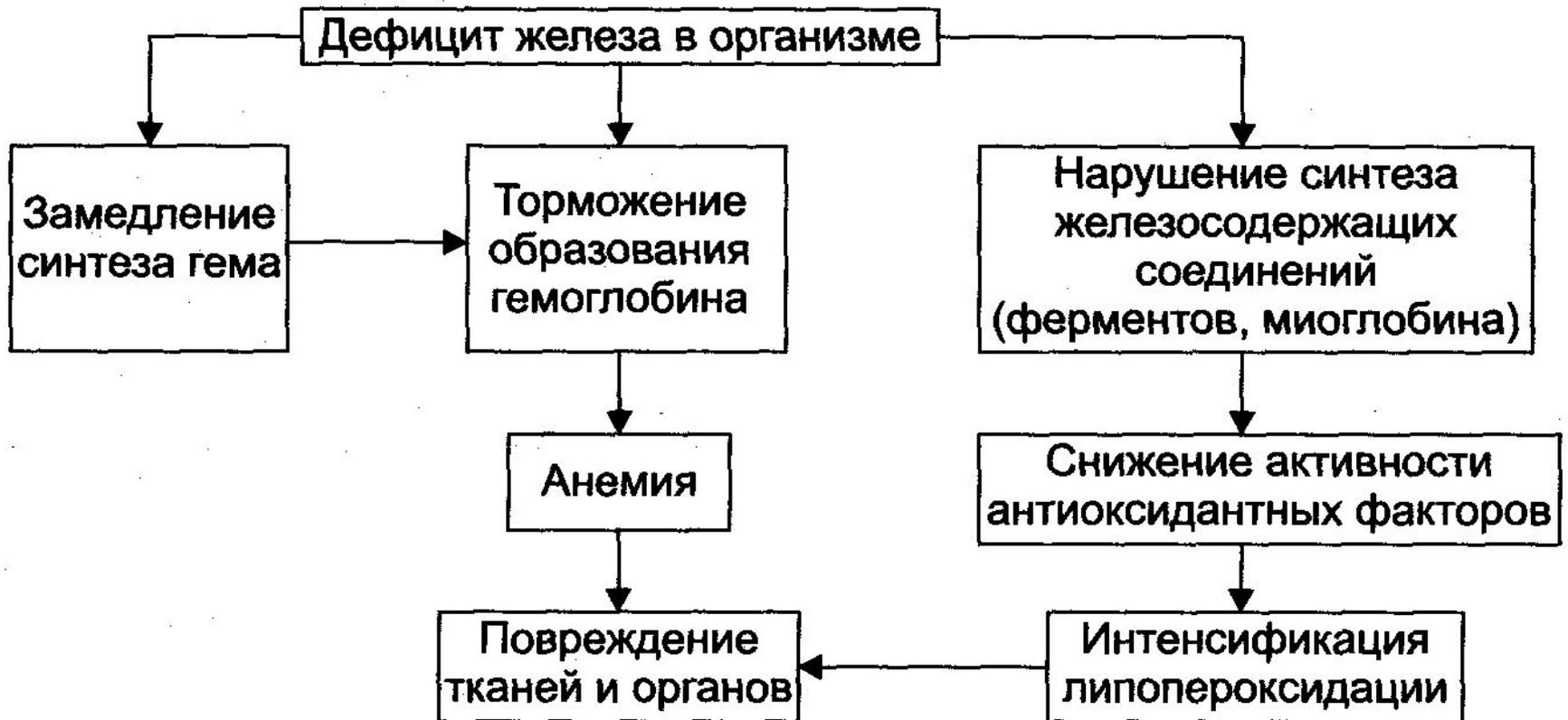
Стадии дефицита железа

- 1) Скрытый дефицит железа с повышенной абсорбцией в кишечнике при нормальной картине крови.
- 2) Латентный дефицит железа с уменьшением ферритина крови, повышением протопорфирина в эритроцитах и снижением насыщения трансферрина железа.
- 3) Устоявшийся дефицит железа. Гипохромная микроцитарная анемия.
- 4) Выраженный дефицит железа. Гипорегенераторная анемия.

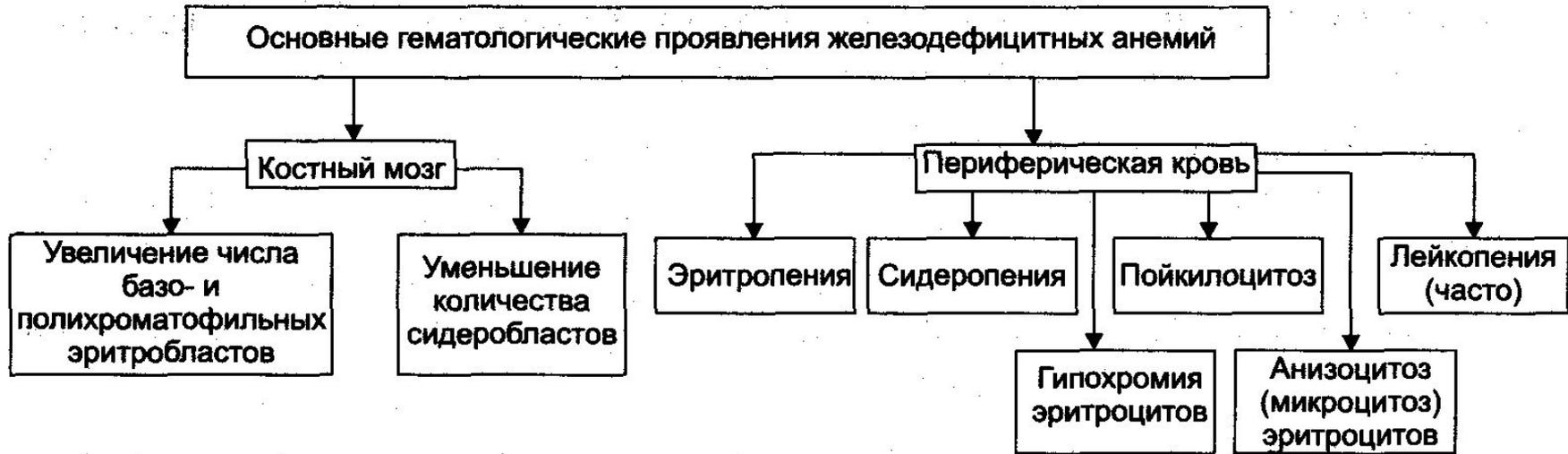
Патогенез и симптомы железодефицитной анемии



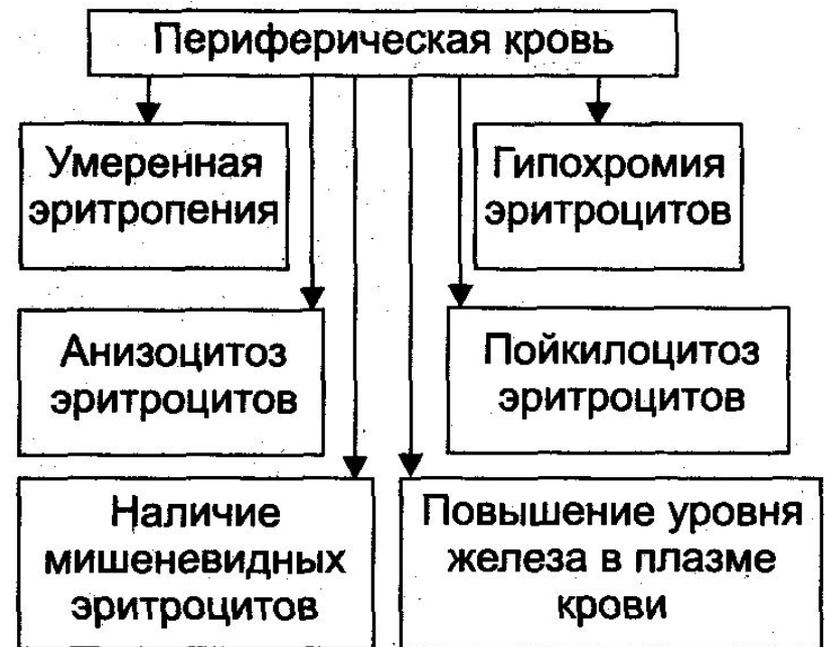
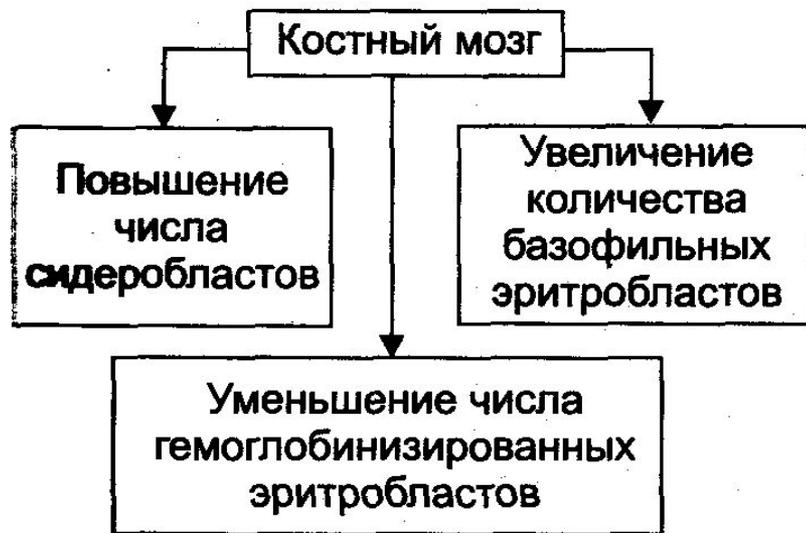
Железодефицитные анемии



Железодефицитные анемии



Железорезистентные анемии



Обмен витамина В₁₂ (цианкобаламина)

Поступление В12 с пищей (суточная потребность в нем 1 мкг)
+
Внутренний фактор Кастла в желудке (гастромукопротеин)

Всасывается в подвздошной кишке

В крови В12 + транскобаламин-2

Портальная вена

Метилкобаламин

Фолиевая к-та

Тетрагидрофолиевая к-та

Синтез ДНК

Нормальное кроветворение

Печень (депо В12)

5-дезоксаденозилкобаламин

Метилмалоновая к-та (токсичная)
+ пропионовая к-та

Янтарная кислота

Обмен жирных кислот

Причины дефицита витамина В₁₂

1. Недостаточное содержание В₁₂ в пище.
2. Нарушение всасывания:
 - a) нарушение синтеза гастромукопротеина :
 - атрофический гастрит дна желудка;
 - аутоиммунные реакции с продукцией антител к париетальным клеткам желудка и гастромукопротеину;
 - гастрэктомия (после резекции желудка период полувыведения В₁₂ – 1 год; после гастрэктомии признаки дефицита В₁₂ возникают через 5-7 лет);
 - рак желудка;
 - врожденная недостаточность гастромукопротеинов;
 - b) нарушение всасывания В₁₂ в тонком кишечнике;
 - заболевания тонкого кишечника, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции (хронический энтерит, целиакия, спру, болезнь Крона)
 - резекция подвздошной кишки;
 - рак тонкого кишечника;
 - врожденное отсутствие рецепторов к комплексу витамина В₁₂ + гастромукопротеин в тонком кишечнике;
 - c) конкурентный захват витамина В₁₂;
 - инвазия широким лентецом;
 - резко выраженный дисбактериоз кишечника.
3. Снижение продукции в печени транскобаламина-2 и нарушение транспорта витамина В₁₂ в костный мозг (при циррозе печени).

Основные патогенетические звенья развития B_{12} -дефицитной анемии

Нарушение синтеза ДНК в кроветворных клетках,
главным образом, эритроблестах

Нарушение клеточного деления

Эмбриональный тип кроветворения (мегалобластный)

Мегалобласты редко вызревают до мегалоцитов из-за гемолиза их в костном мозге и не обеспечивают кроветворную функцию (увеличение содержания неконъюгированного билирубина, уробилина, стеркобилина, м.б. повышение сывороточного железа с гемосидерозом внутренних органов)

Ядро клетки медленно созревает, в протоплазме повышенное содержание Нв – гиперхромия (тельца Жолли, кольца Кебота), гиперсерментоядерность нейтрофилов

Основные дифференциальные критерии B_{12} -дефицитной анемии

1. Циркуляторно-гипоксический синдром
2. Нет сидеропенического синдрома
3. Гастроэнтерологический синдром: снижение аппетита, массы тела, глоссит (гладкий красный язык), тяжесть в эпигастрии, неустойчивый стул, ахлоргидрия, м.б. гепатоспленомегалия
4. Неврологический синдром (фуникулярный миелоз): дистрофические процессы в задне-боковых столбах спинного мозга, связанные с накоплением токсичной метилмалоновой кислоты, проявляется: нарушением чувствительности конечностей, изменением походки и координации движений, одеревенением нижних конечностей, нарушением движений пальцев рук, атаксией, нарушением вибрационной чувствительности.

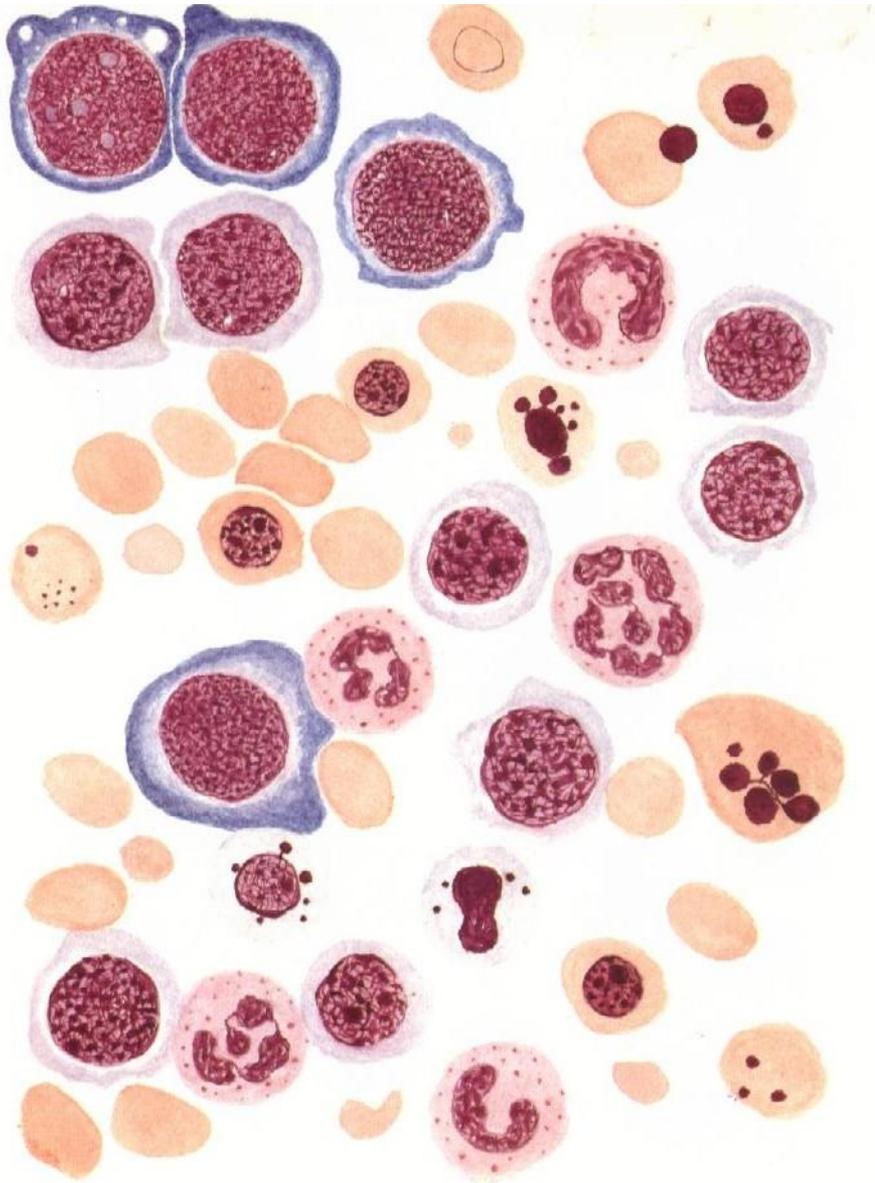
Основные дифференциальные критерии V12-дефицитной анемии

5. Гематологический синдром :
- гиперхромная анемия (ЦП выше 1,1-1,3);
 - анизоцитоз (мегалоцитоз), пойкилоцитоз, базофильная зернистость, кольца Кебота, тельца Жолли;
 - трехростковая цитопения;
 - гиперсегментарный нейтрофилез;
 - мегалобластный тип кроветворения (по данным стеральной пункции);
 - снижение V₁₂ в крови меньше 200 пг/мл;

Картина периферической крови при B12-дефицитной анемии



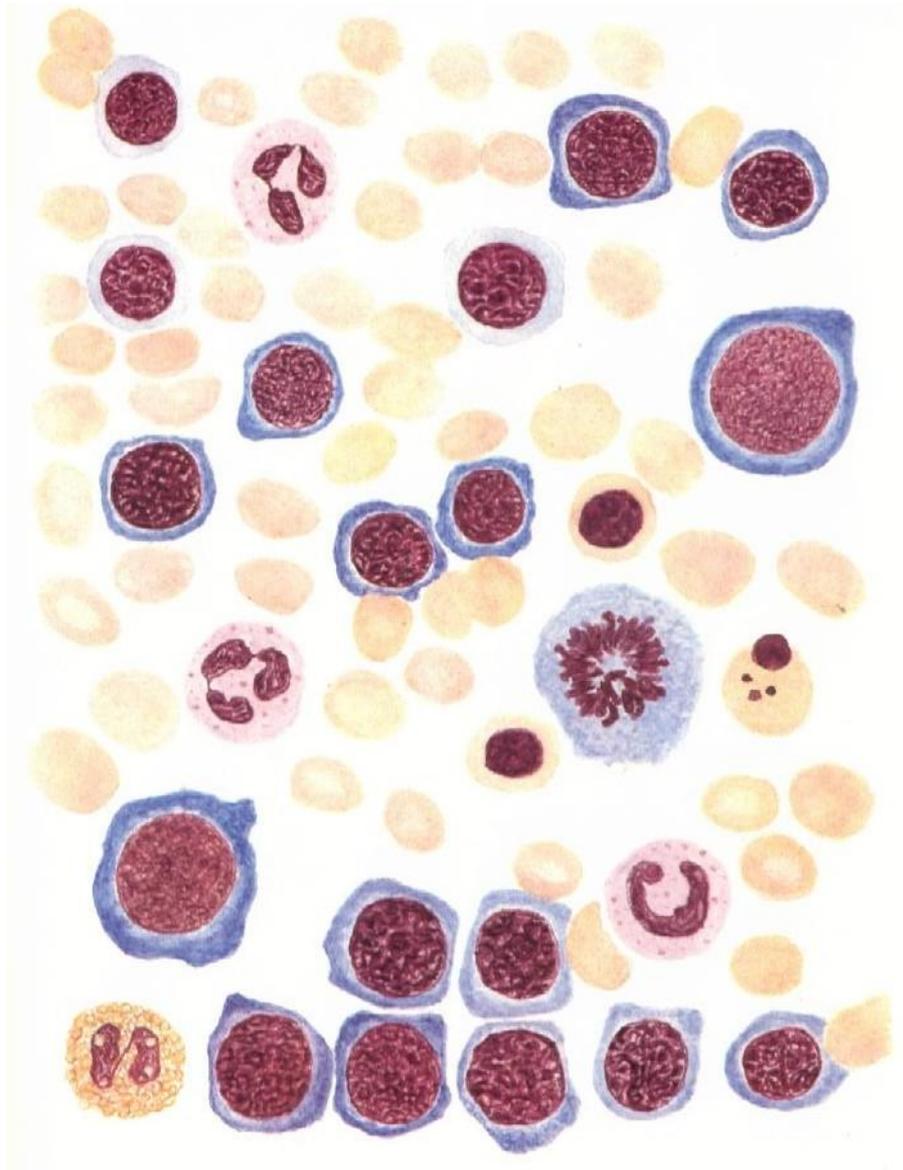
Костный мозг при В12 -дефицитной анемии



Преобладают эритромегалобласты с задержкой созревания ядра.

В препарате гигантские палочкоядерный и полисегментарный нейтрофилы.

Костномозговое кроветворение при В12-дефицитной анемии в ремиссии



Фолиево-дефицитная анемия

- Встречается реже, чем B_{12} -дефицитная
- Запас ФК в организме рассчитан на 2-3 мес
- ФК есть во всех продуктах, при нагреве она разрушается
- Всасывается во всей тощей кишке, м.б. диарея
- Для всасывания ФК не нужны транспортные белки
- Врожденные дефекты ФК сочетаются с умственной отсталостью и не корректируются вводом ФК

Основные дифференциальные критерии фолиево-дефицитной анемии

1. Данные анамнеза :
 - беременность,
 - период новорожденности,
 - хронический алкоголизм,
 - хронический гемолиз,
 - миелопролиферативные заболевания,
 - прием лекарств (антагонисты фолиевой кислоты, противотуберкулезные, противосудорожные препараты).Страдает эритропоэз.
2. Нет фуникулярного миелоза, поражения желудка.
3. Нет ретикулоцитарного криза на прием В₁₂.
4. В костном мозге красителем окрашиваются мегалобласты только при В₁₂-дефицитной анемии, а при фолиево-дефицитной анемии – нет.
5. Снижение фолиевой кислоты в крови меньше 3 мг/мл (N – 3-25 мг\мл).

Апластическая анемия (АА)

АА – гематологический синдром, обусловленный большим числом эндогенных и экзогенных факторов, качественными и количественными изменениями стволовой клетки и ее микроокружения, кардинальным морфологическим признаком которой является панцитопения в периферической крови и жировая дистрофия костного мозга.

- П. Эрлих (1888 г) впервые описал АА.
- Термин «апластическая анемия» введен в 1904 г. Шоффаром.
- Заболеваемость 4-5 человек на 1 млн населения в год (в Европе)
- Возрастные пики заболеваемости 20 и 65 лет

Этиологические факторы АА

- лекарства,
- химические вещества,
- вирусы,
- аутоиммунные процессы;
- в 50% случаев – этиология неизвестна (идиопатические АА).

Патогенез АА

Функциональная недостаточность костного мозга с угнетением 1, 2 или 3х ростков (панцитопения).

- Поражение полипотентной стволовой клетки крови
 - Подавление кроветворения
- a) Действие иммунных (клеточных, гуморальных) механизмов
 - b) Дефицит факторов, стимулирующих кроветворение
 - c) Железо, В12, протопорфирин не могут быть использованы кроветворной тканью.

Апластическая анемия может быть

1. Врожденной (с синдромом врожденных аномалий или без него)
2. Приобретенной

По течению выделяют АА

1. Острую
2. Подострую
3. Хроническую

Формы АА

1. Иммунная
2. Неиммунная

Клинические синдромы АА

1. Циркуляторно-гипоксический
2. Септико-некротический
3. Геморрагический

Данные лабораторных и инструментальных исследований

- ЦП и содержание железа в эритроцитах в норме (нормохромная А),
- ретикулоциты снижены (арегенераторная А),
- повышение сывороточного железа,
- насыщение трансферрина железом на 100%,
- эритроциты ↓, НВ ↓ (до 20-30 г/л),
- тромбоцитопения (м.б. до 0),
- лейкопения (м.б. до 200 в мкл),
- печень, селезенка и лимфоузлы обычно не увеличены,
- костный мозг (трепанобиопсия подвздошной кости) :
 - аплазия всех ростков,
 - замещение костного мозга жировым.

В 80% АА – панцитопения

8-10% – анемия

7-8% – анемия и лейкопения,

3-5% – тромбоцитопения.

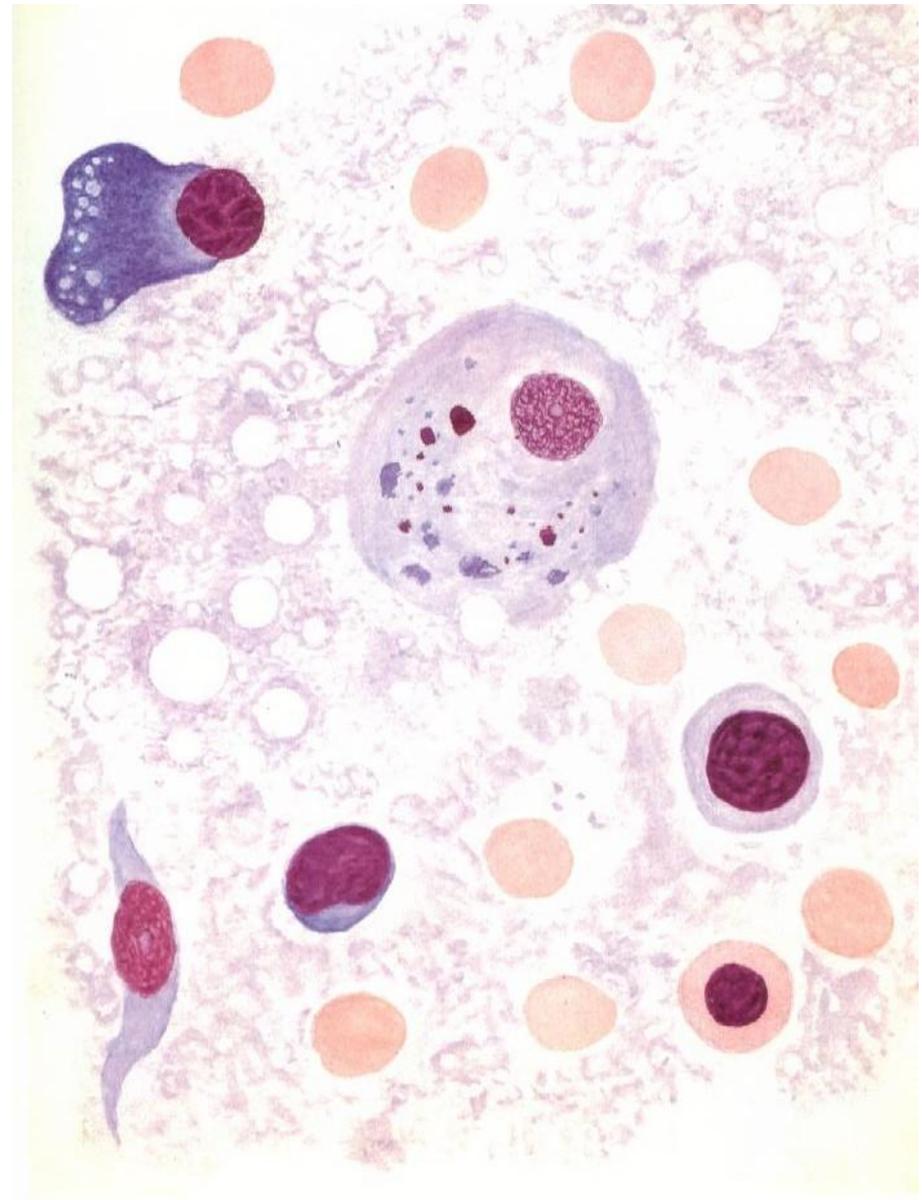
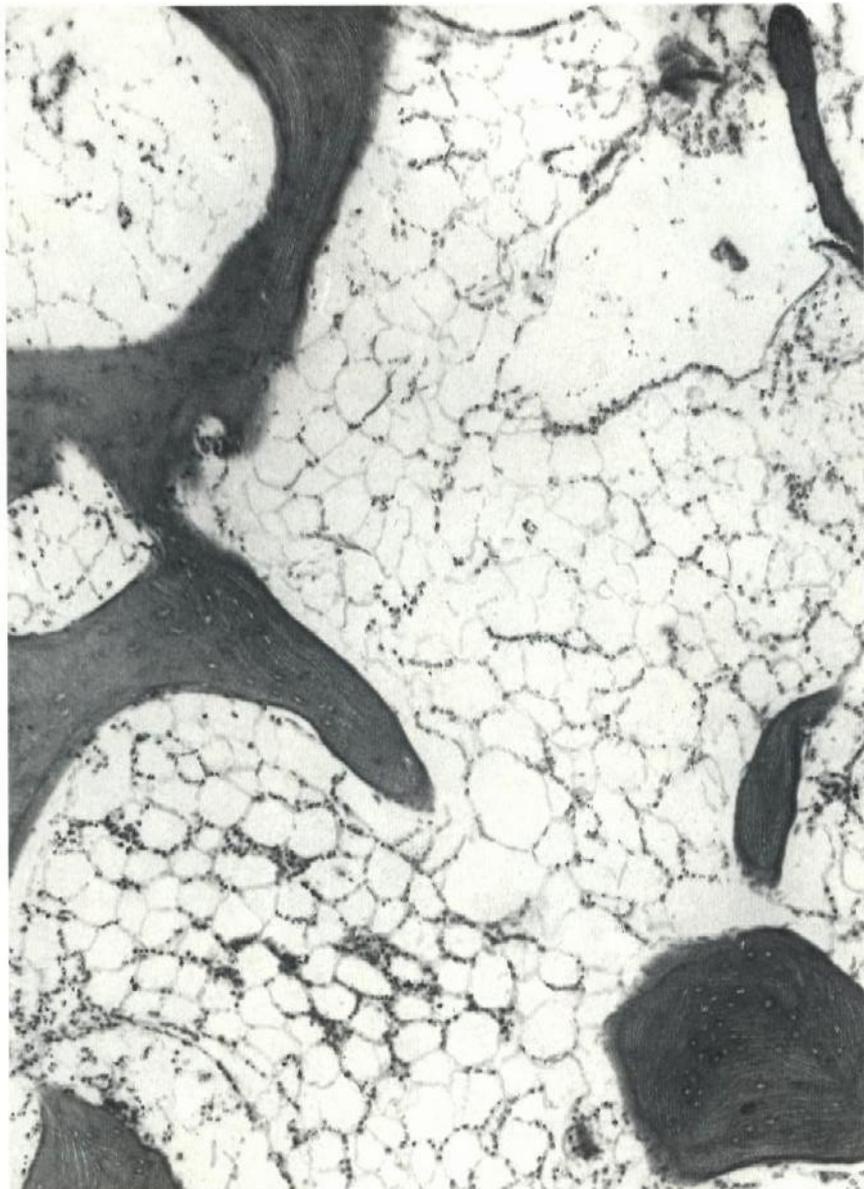
Тяжелая АА

1. В периферической крови (2 из 3х ростков угнетены)
 - Гранулоциты $0,5-0,2 \cdot 10^9/\text{л}$
 - Тромбоциты менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$
 - Ретикулоциты менее 1%
2. Миелограмма
 - Миелокарициты менее 25 % от нормы
 - Миелокарициты 25-50 %, а миелоидные клетки менее 30%
3. Трепанобиопсия
 - При легкой форме – 40% жировой ткани
 - При средней – 80%
 - При тяжелой – абсолютное преобладание жировой ткани (панмиелофтиз)

Дифференциальный диагноз АА

- Дебют острого лейкоза
- Хронический лимфолейкоз (костно-мозговая форма)
- Метастазы рака в костный мозг
- Панцитопения у пожилых людей, как проявление В12-дефицитной анемии

Аплазия костного мозга



Гемолитические анемии

Гемолитические анемии (ГА)

ГА объединяют ряд наследственных и приобретенных заболеваний, основным признаком которых является повышенный распад Эр и укорочение продолжительности их жизни с 90-120 до 12-14 дней.

Наследственные ГА связаны с дефектами структуры Эр, которые становятся функционально неполноценными.

Приобретенные ГА обусловлены различными способствующими разрушению Эр факторами (гемолитические яды, механические воздействия, аутоимунные процессы и др.).

Патологический гемолиз может быть

1. По локализации

- a) внутриклеточным (клетки РЭС, главным образом, селезенка)
- b) внутрисосудистым

2. По течению

- c) острым
- d) хроническим

Классификация гемолитических анемий

(МКБ IX пересмотра, 1975; Л.И. Идельсон 1978)

I. Наследственные ГА :

- эритроцитарные мембранопатии (микросфероцитоз, эллиптоцитоз, акантоцитоз и др.);
- эритроцитарные ферментодефициты (гликолиза, глутатиона, пентозомонофосфатного шунта и др.);
- дефекты структуры и синтеза белка гемоглобина («качественные» и «количественные» гемоглобинопатии);
- дефекты гема (нарушение синтеза порфиринов).

II. Приобретенные ГА :

- аутоиммунные (с антителами к антигену эритроцитов и эритрокариоцитов, к общему предшественнику эритрокариоцитов и других элементов клеток);
- неаутоиммунные :
 - изоиммунные,
 - трансиммунные,
 - гетероиммунные,
 - болезнь Маркиафавы-Микели,
 - обусловленные механическим, химическим повреждением эритроцитов, паразитами, недостатком витаминов.

Основные критерии ГА

1. Повышение билирубина за счет неконъюгированного :
 - желчные пигменты в моче отрицательны;
 - ↑ уробилина в моче и стеркобилина в кале;
 - «лимонная» желтуха без зуда.
2. Спленомегалия при внутриклеточном гемолизе.
3. Анемия : нормохромная, гиперрегенераторная, гиперплазия эритроидного ростка в костном мозге.
4. Гемолитические кризы.
5. М.б. желчные (пигментные) камни – ЖКБ.

При внутрисосудистом гемолизе характерно :

- гемоглобинемия (↑ свободный Нв в плазме крови);
- гемоглобинурия и гемосидеринурия (красная или черная моча);
- гемосидероз внутренних органов;
- склонность к микротромбозам различных локализаций.

ГА с внутрисосудистым гемолизом

1. Наследственные ГА:

А. Энзимопатии (дефицит Г-6-ФД).

Б. Гемоглобинопатии
(серповидноклеточная анемия).

2. Приобретенные ГА:

А. Иммунные – АИГА с тепловыми и двухфазными гемолизинами.

Б. Неиммунные – ПНГ, механическая при протезировании клапанов, сосудов, маршевая.

ГА с внутриклеточным гемолизом

1. Наследственные ГА:

А. Мембранопатии (микросфероцитоз).

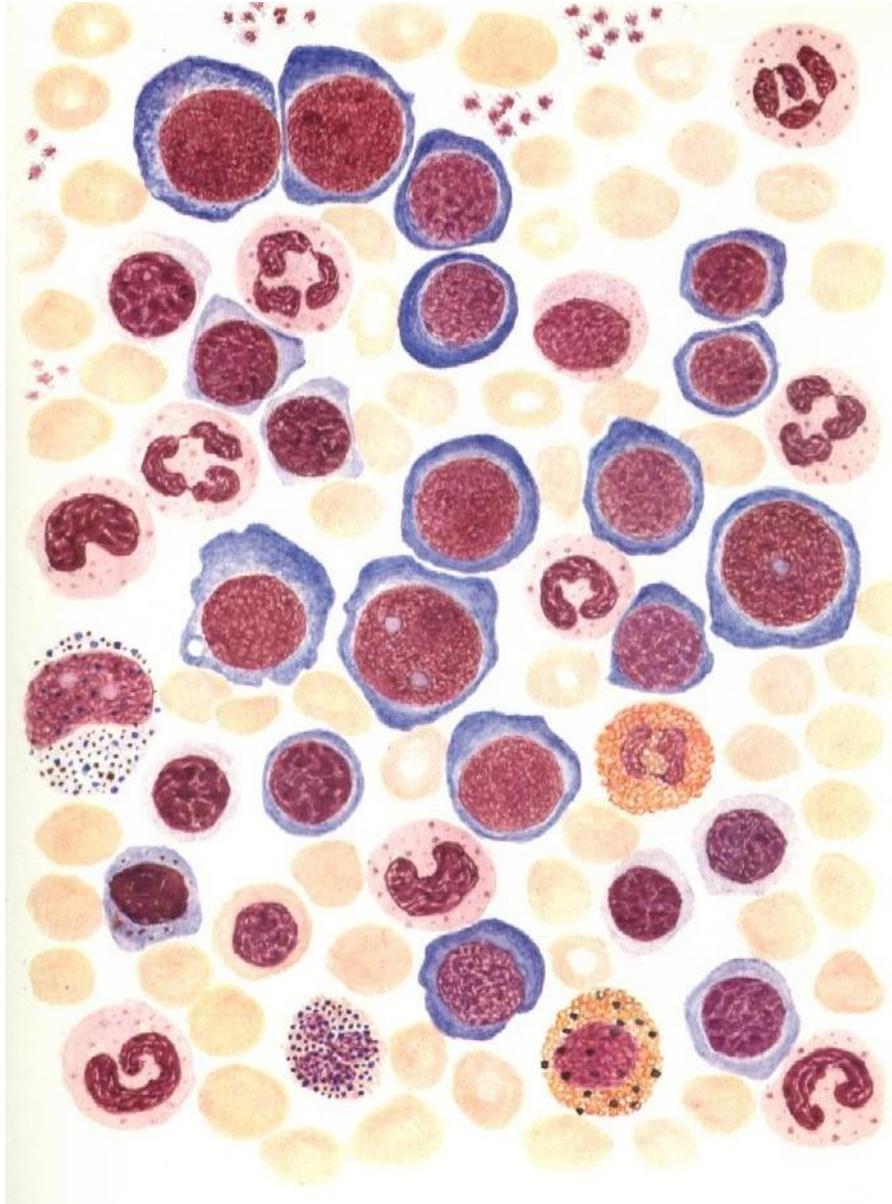
Б. Гемоглобинопатии (талассемии).

2. Приобретенные ГА:

А. Иммунные – АИГА с неполными
тепловыми агглютинаинами

Б. Неиммунные – гиперспленические ГА.

Костный мозг при ГА



Классификация наследственных гемолитических анемий

А. Мембранопатии вследствие нарушения структуры белка мембраны эритроцита

1. Микросфероцитоз, эллиптоцитоз, стоматоцитоз, пиропойкилоцитоз.
2. Нарушение липидов мембраны эритроцитов :
 - акантоцитоз,
 - дефицит активности лецитин-холестерин-арилтрансферазы,
 - увеличение содержания лецитина в мембране эритроцитов,
 - детский инфантильный пикноцитоз.

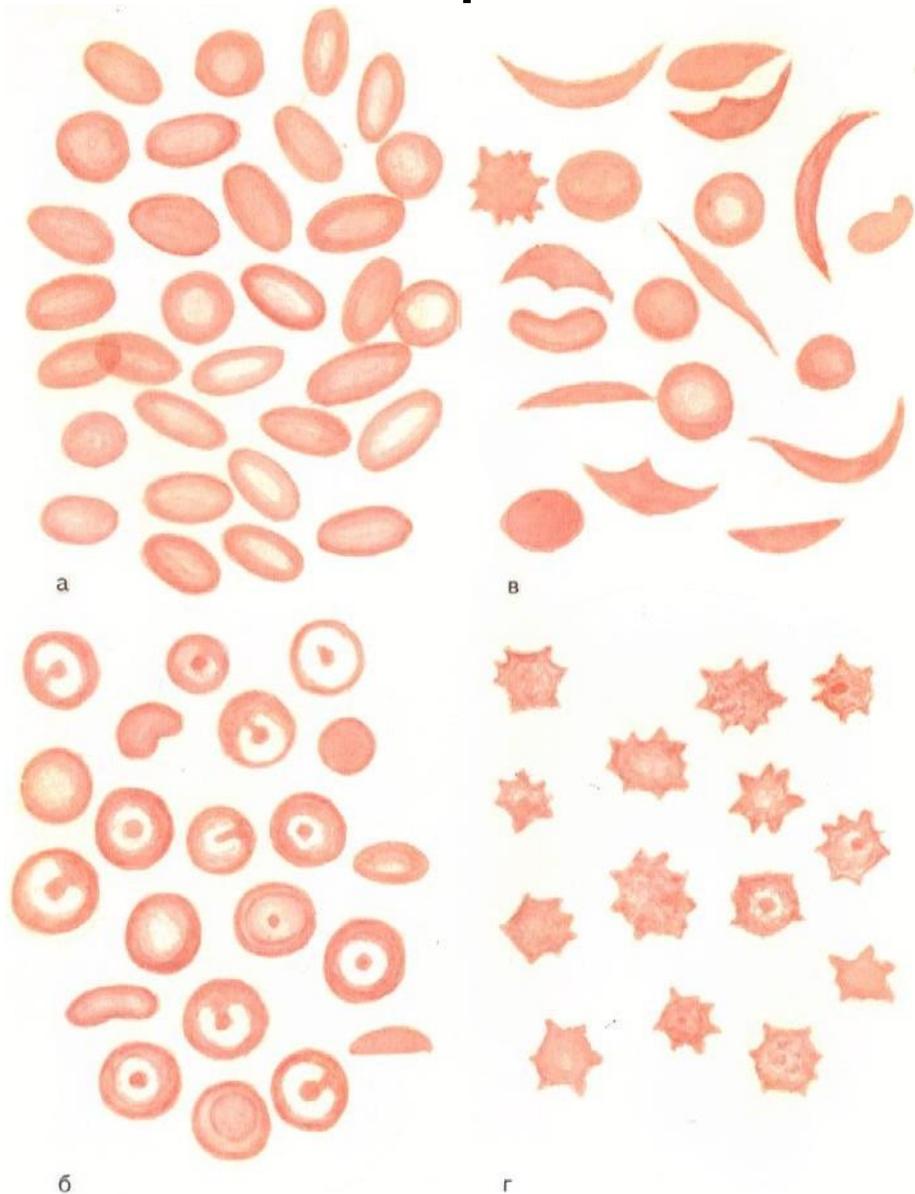
Б. Ферментопатии

1. Дефицит ферментов пентозофосфатного цикла.
2. Дефицит активности ферментов гликолиза
3. Дефицит активности ферментов обмена глутатиона.
4. Дефицит активности ферментов, участвующих в использовании АТФ.
5. Дефицит активности рибофосфатпирофосфаткиназы.
6. Нарушение активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов.

В. Гемоглобинопатии

1. Обусловленные аномалией первичной структуры Hb.
2. Вызванные снижением синтеза полипептидных цепей, входящих в состав нормального Hb.
3. Обусловленные двойным гетерозиготным состоянием.
4. Аномалии Hb, не сопровождающиеся развитием заболевания.

Патологические эритроциты при некоторых наследственных ГА



- а - овалоциты
(эллипсоциты)
- б – мишеневидные
эритроциты
- в – серповидные
эритроциты
(дрепаноциты)
- г - акантоциты

Наследственные ферментопатии

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

(Г-6-ФДГ) в Эр

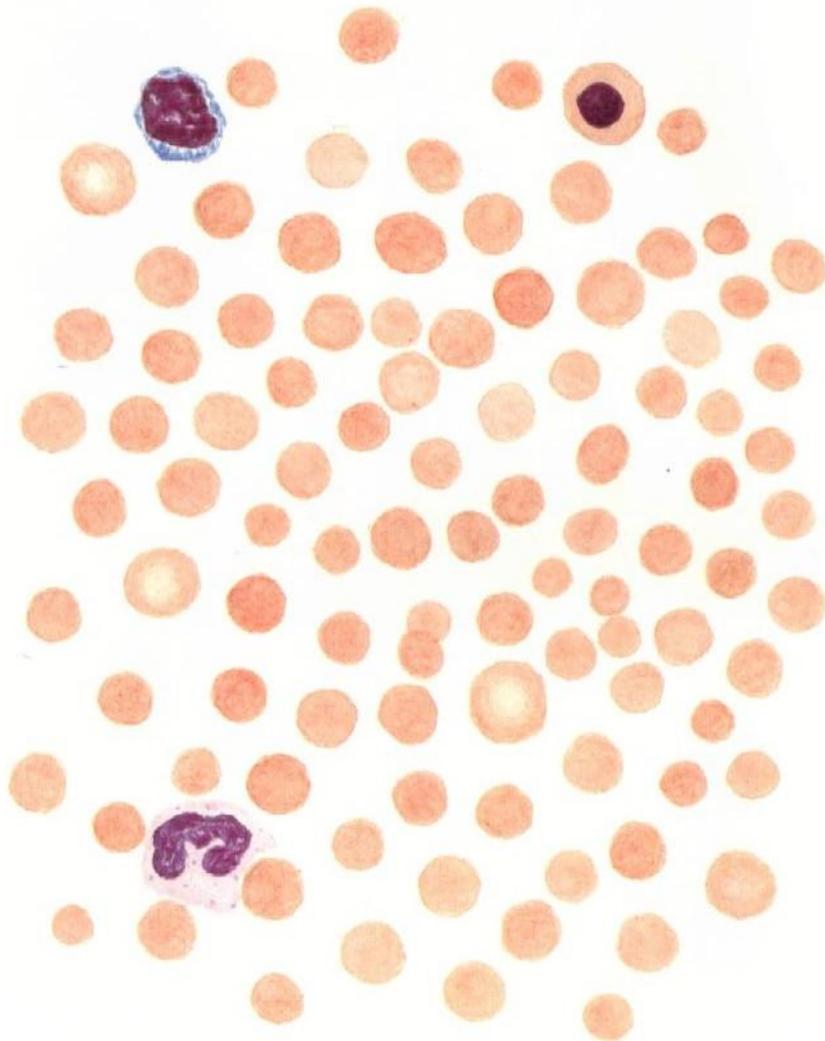
- Чаще встречается в странах Африки, Латинской Америки, Средиземноморье, у нас – Азербайджан, Армения, Дагестан;
- Страдают, преимущественно, мужчины (рециссивный ген, сцепленный с полом);
- Провоцируют криз острые инфекции, лекарственные препараты (парацетамол, нитрофураны, сульфаниламиды, туберкулостатики и др.) и некоторые бобовые растения, ацидоз при СД и ХПН.
- Внутрисосудистый гемолиз.
- Морфология Эр не изменена.
- Осмотическая резистентность Эр в N или чуть ↑.
- После криза в Эр можно обнаружить тельца Гейнца (денатурированный Hb).

Диагностика в группе наследственной ферментопатии опирается на обнаружение в Эр недостаточности различных ферментов гексозного или пентозного циклов.

Мембранопатии

- Наиболее часто среди них встречается наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара), при котором дефект мембраны Эр сопровождается повышением проницаемости ионов Na и H_2O внутрь клетки с образованием сфероцита.
- Сфероцит, проходя по синусам селезенки, уменьшается в диаметре с 7,2-7,5 мкм до < 6 (при этом кривая Прайс-Джонса сдвигается влево).
- Внутриклеточный гемолиз.
- Гемолитические кризы провоцируются инфекциями, переохлаждением, беременностью и др.
- Характерно снижение осмотической резистентности Эр: min до 0,6-0,7, max до 0,4% (в N – min – 0,46-0,48, max – 0,32-0,34%).
- Прибавление к Эр глюкозы значительно уменьшает гемолиз.

Картина крови при наследственной микросфероцитарной ГА



Обилие интенсивно
окрашенных
микросфероцитов

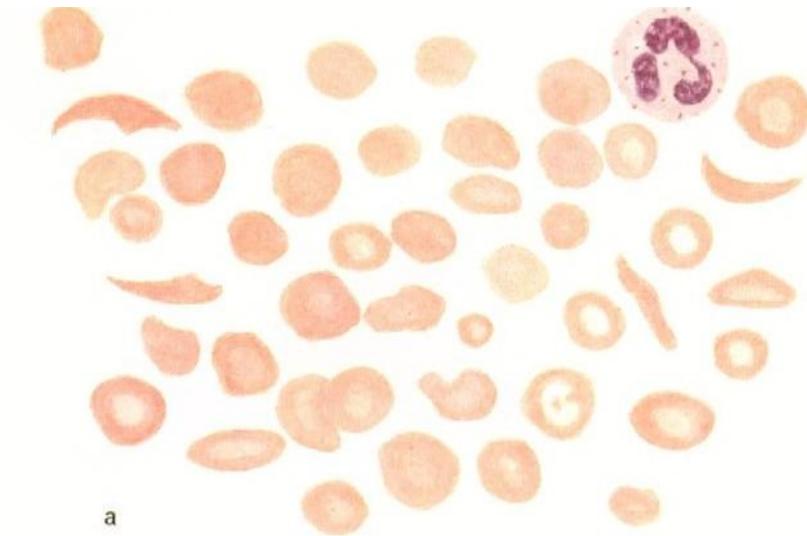
Гемоглобинопатии

- Наследственные ГА с нарушением синтеза белковой части Hb.
- Молекула Hb состоит из 4 молекул гема и 4 полипептидных цепей (2 α и 2 β). Замещение аминокислот в полипептидных цепях приводит к образованию патологического Hb (S, F, A2 и др.).
- Заболевание встречается чаще у гомозигот в странах Средиземноморья, Африки, Индии и республик Закавказья.
- У гомозиготных больных – тяжелые, иногда смертельные проявления болезни с детства, а у гетерозигот – легкие формы с выживаемостью > 20-30 лет.
- Время жизни Эр укорочено.
- Место гемолиза исследуют с помощью Эр, меченых Cr^{51} .
- Аномалии Hb (S, F, A2 и др.) выявляются методом электрофореза Hb (иммунофорез).
- Возможно количественное определение аномального Hb.

Серповидноклеточная ГА

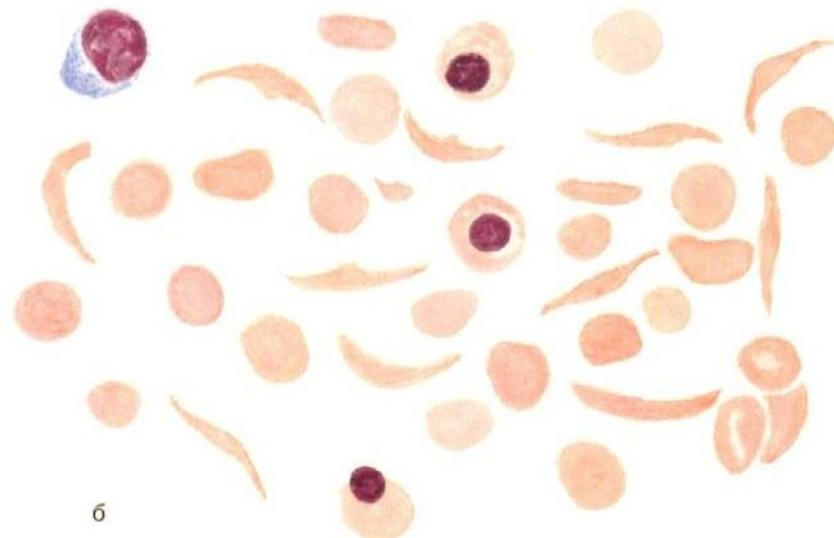
- Внутрисосудистый гемолиз.
- Патологический Нв S приводит к изменению формы Эр в виде серпа.
- Гомозиготы – Нв S в 75-100% случаев обнаруживаются в Эр, постоянно в крови Эр в виде серпа с гемолизом.
- Гетерозиготы – периодические гемолитические кризы с появлением Эр в виде серпа, которые провоцируются условиями гипоксии (инфекции, перелеты в самолете, подъем в горы и т.п.).
- Диагностический тест – взятие крови из пальца, перетянутого жгутом (у гетерозиготов).

Картина крови при серповидноклеточной ГА



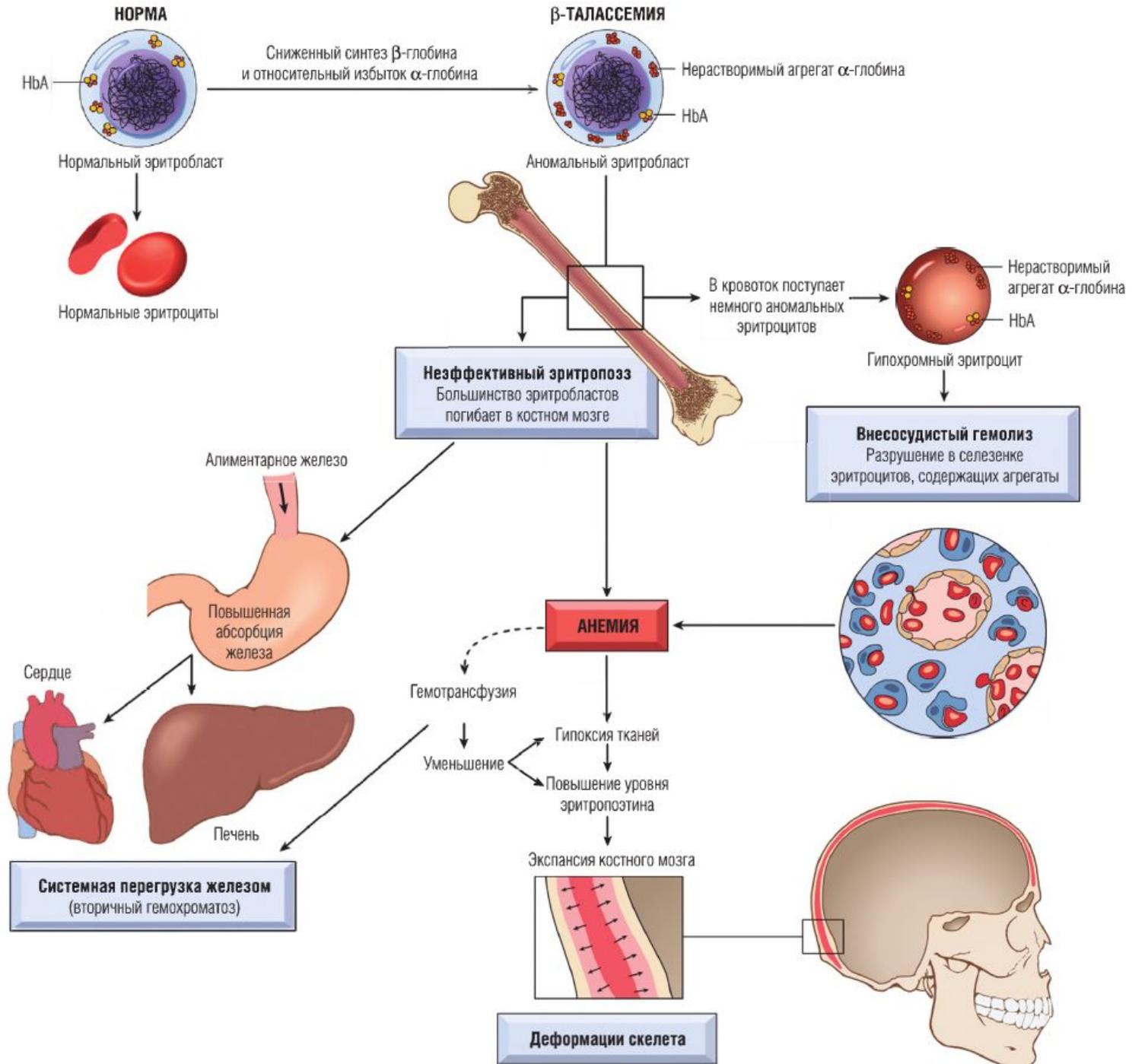
а – при гетерозиготном наследовании

б – при гомозиготном наследовании

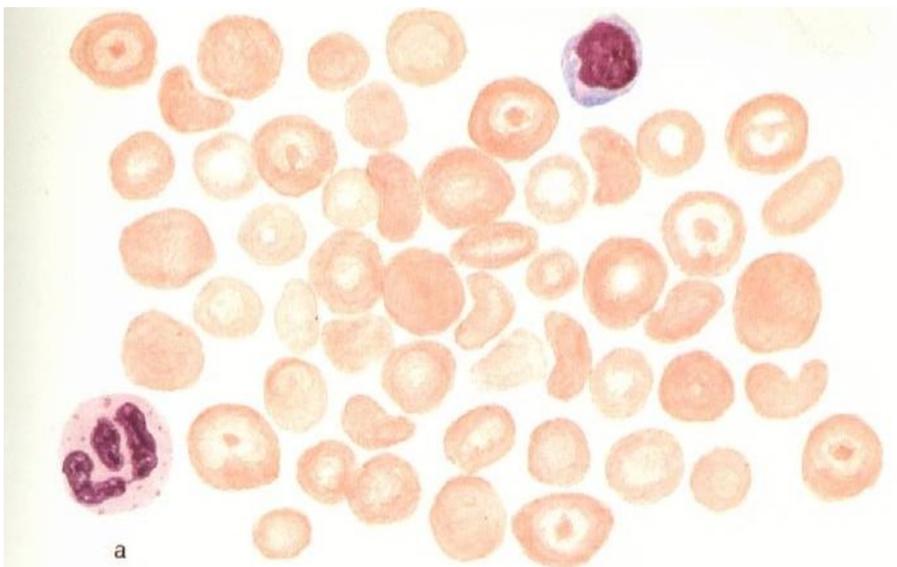


Талассемия

- В основе лежит снижение синтеза полипептидных альфа- и бета-цепей гемоглобина
- Внутриклеточный гемолиз.
- Повышение в Эр фетального Hb F_e до 20% (в N – 4%) и Hb A₂.
- Повышение осмотической резистентности Эр.
- Гипохромная анемия с высоким сывороточным Fe (сидероахрезия с гемосидерозом внутренних органов).
- Мишеневидная форма Эр и базофильная зернистость в них.



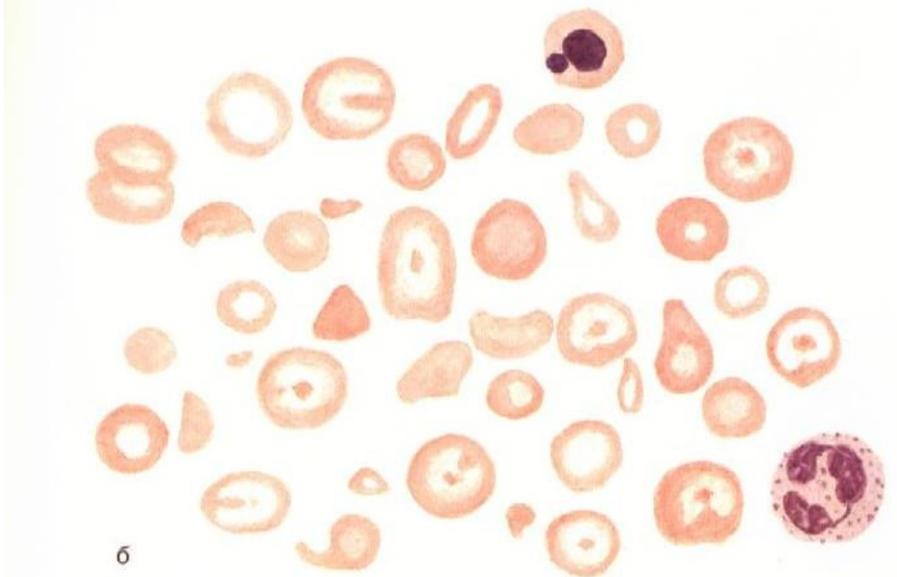
Картина крови при талассемии



а

а – при гетерозиготном наследовании

б – при гомозиготном наследовании



б

Классификация приобретенных гемолитических анемий

А. Иммуные гемолитические анемии

1. ГА, связанные с воздействием антител (иммуные ГА):
 - изоиммуные (аллоиммуные): резус-конфликт, переливание несовместимой крови;
 - гетероиммуные, вызванные болезнями, вирусами;
 - трансиммуные - антитела через плаценту передаются от матери к плоду;
2. Аутоиммуные ГА с антителами к собственным неизменным Эр :
 - с неполными тепловыми агглютинидами (выявляются в 70-80 % аутоиммуных ГА с помощью прямой пробы Кумбса),
 - с тепловыми гемолизинами,
 - с полными холодовыми агглютинидами,
 - связанные с двухфазными холодовыми гемолизинами.
3. Аутоиммуные ГА с антителами против антигена нормоцитов костного мозга.

- Агглютинины чаще дают внутриклеточный, а гемолизины – внутрисосудистый гемолиз.
- Неполные тепловые агглютинины не вызывают аутоагглютинацию, а холодовые – вызывают и часто сочетаются с синдромом Рейно.
- ГА могут развиваться при болезнях, связанных с неэффективным эритропоэзом :
 - В₁₂ дефицитная анемия;
 - эритропоэтические порфирии;
 - первичная «шунтовая» гипербилирубинемия.

Б. ГА, связанные с изменением мембран, обусловленным соматической мутацией

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

В. ГА, связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов.

Г. ГА, связанные с химическим повреждением эритроцитов
(свинец, кислоты, яды, алкоголь).

Д. ГА на фоне дефицита витаминов А и Е.

Е. ГА, обусловленные разрушением эритроцитов паразитами
(малярия).

Приобретенные ГА

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

(болезнь Маркиафавы-Микели)

Образуется клон дефектных Эр в связи с соматической мутацией по типу доброкачественной опухоли системы крови с 2 популяциями Эр : с нормальной и дефектной мембраной;

- одновременно мутируют лейкоциты и тромбоциты с развитием панцитопении;
- внутрисосудистый гемолиз;
- изменение рН крови в сторону ацидоза в присутствии комплемента ведет к гемолизу (тесты Хема, Кросби, сахарозный);
- прямая проба Кумбса отрицательная.

Аутоиммунные ГА

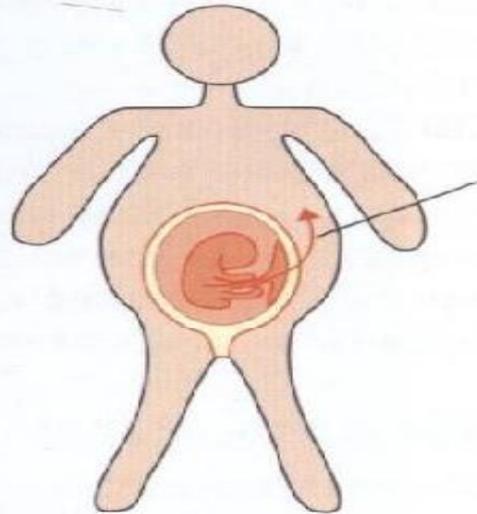
Встречаются чаще других;

Делятся на :

- a) идиопатические – неизвестной этиологии (18,8-70%),
- b) симптоматические – на фоне
 - злокачественных новообразований,
 - системных заболеваний крови,
 - ДЗСТ,ХАГ, ЯК, малярии, токсоплазмоза, сепсиса и т.п.

Наличие антител определяют прямой пробой Кумбса, ПЦР, ИФА, радиоиммунным анализом.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденных



(1) Попадание клеток плода в кровь матери (во время родов или при отслоениях плаценты)



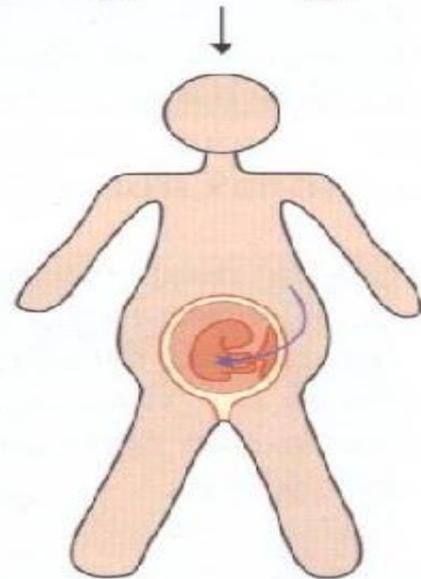
(2) Сенсибилизация организма матери, выработка антител



(3) Эти антитела могут проникать через плаценту (к плоду) на поздних сроках текущей беременности или во время следующей беременности



(4) Гемолиз эритроцитов плода, гемолитическая анемия новорожденных, многоводие, задержка развития плода, желтуха у плода и новорожденного



Дифференциальный диагноз анемий

Признаки	ЖДА	САА	ГА	МБА	АА
ЦП	< 1	< 1	N (талассемия < 1)	> 1	N
Ретикулоциты	N или ↓	N или ↓	↑↑	N или ↓	↓↓
Сыв. Fe	↓	↑↑	N или ↑	N или ↑	N или ↑
Тромбоциты	N	N	N или ↓	↓	↓↓↓
Лейкоциты	N	N	N	↓	↓↓↓
Селезенка	N	N	Часто ↑	М/б ↑	N
Печень	N	Часто ↑	Часто ↑	Часто ↑	N
Костный мозг	Умеренная гиперплазия эритроцитарного ростка, сидеробласты ↓↓.	Умеренная гиперплазия эритроцитарного ростка, сидеробласты ↑↑	Выраженная гиперплазия эритроцитарного ростка.	Мегалобластный тип кроветворения	Угнетение