# Тема: Патофизиология красной крови (2 лекции)

ЦЕЛЬ: способствовать формированию теоретических знаний и современных представлений об этиологии и патогенезе различных видов гемоглобинопатий, эритропатий, анемий.

Время лекции – 2 лекции по 1 астрономич. часу..

Основные вопросы:

Полицитемии первичные (эритремии) и вторичные (абсолютные и относительные эритроцитозы).

Патологические изменения эритроцитов (количественные и качественные). Классификация патологических форм эритроцитов: а) дегенеративные (виды, характеристика), б) регенеративные (виды, характеристика)

Анемии, определение понятия, этиология, патогенез, принципы классификации, гематологическая характеристика железодефицитных, постгеморрагических, гемолитических, В12-фолиево-дефицитных, гипо- и апластических анемий.

Нарушения и компенсаторно-приспособительные процессы в организме при анемиях и полицитемиях.

Гемоглобинопатии, мембранопатии и энзимопатии.

Эритроцитоз - состояние, характеризующееся увеличением количества эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови. Первичный эритроцитоз - эритремия (истинная полицитемия) обусловлена гиперплазией эритроидного ростка костного мозга и приводит к повышенному образованию эритроцитов и увеличению их в крови до 10-12х1012/л. Вторичные эритроцитозы -симптомы заболеваний: а) увеличенного синтеза эритропоэтинов при гипоксиях различного генеза, при ишемии почек, при развитии эритропоэтинсинтезирующей опухоли.б) обусловленные сгущением крови при обезвоживании организма (усиленное потоотделение, поносы, кишечная непроходимость).

Изменения костного мозга при эритремия (болезнь Вакеза, истинная полицитемия) является опухолевым процессом (лейкоз) с поражением клетки предшественницы миелопоэза, что сопровождается неограниченной пролиферацией этой клетки, сохраняющей способность дифференцироваться в костном мозге по 3 росткам (миелоидному, эритроидному, мегакариоци-тарному), но преимущественно по эритроидному.

Классификация анемий:

1. По цветовому показателю: гипохромные нормохромные гиперхромные.

2. По величине среднего диаметра эритроцитов: микроцитарные, нормоцитарные (7,2-8,0 микрон),макроцитарные.

3. По регенераторной активности костного мозга: регенераторные - 0,2 -1,0% ретикулоцитов; гиперрегенераторные > 1,0%; гипорегенераторные - < 0,2%; арегенераторные - 0%.

4. По типу эритропоэза: нормобластические; мегалобластические

5. По патогенезу, с учетом этиологических факторов: постгеморрагические (острые и хронические); гемолитические (с внутрисосудистым гемолизом; внесосудистым (внутриклеточным) гемолизом); вследствие нарушения кровообразования: железодефицитные; В12фолиеводефицитные; миелотоксические; метапластические; гипо- и апластические.

Нарушения в организме: бледность кожных покровов и слизистых, развитие гипоксии: сопровождаются быстрой утомляемостью, головокружениями, головными болями, шумом в ушах, ухудшением памяти, сонливостью, одышка, тахикардия, неприятные ощущения в области сердца, а при тяжелых степенях малокровия - развитие недостаточности кровообращения. дистрофическим изменениям во внутренних органах, особенно в желудочно-кишечном тракте. нарушается всасывание необходимых для кроветворения веществ, что усугубляет анемию; при железодефицитных анемиях - трофические расстройства: сухость и дряблость кожи, выпадение волос, ломкость ногтей, дистрофические процессы в желудочно-кишечном тракте (атрофический гастрит, глоссит, гингивит, кариес). характерным для дефицита железа является также извращение вкуса и пристрастие к непищевым продуктам (глина, мел, уголь и др.).при гемолитических анемиях -желтушность кожных покровов, гемоглобинурия.при в12 -фолиеводефицитной анемии - глоссит, атрофический гастрит, фуникулярный миелоз. при гипопластических анемиях - геморрагии, сепсис, некротические процессы.

Компенсаторно-приспособительные реакции: увеличение легочной вентиляции увеличение числа сердечных сокращений, повышение скорости кровотока, раскрытие резервных капилляров, перераспределение крови выброс крови из депо спазм периферических сосудов, гемодилюция за счет тканевой жидкости и усиление эритропоэза повышение концентрации трансферрина. увеличение эритропоэза

В развитии острой постгеморрагической анемии выделяют три стадии:1. рефлекторная (спазму периферических сосудов, выбросу крови из органов-депо) 2. гидремическая (мобилизация в кровоток межклеточной жидкости),3. костно-мозговая (пролиферация эритропоэтинчувствительных клеток, нарастание количества эритроцитов и ретикулоцитов).

Изменения периферической крови при острой постгеморрагической анемии: вначале основные показатели периферической крови на уровне нормальных цифр, кроме ОЦК; в гидремической фазе - снижение содержания гемоглобина и эритроцитов, снижение гематокрита; количество ретикулоцитов, эритроцитов и гемоглобина увеличивается, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево.

Гемолитическая анемия - следствие повышенного разрушения и недостаточного образования эритроцитов в костном мозге. ). В физиологических условиях до 90% эритроцитов разрушаются в клетках ретикуло-гистиоцитарной системы (РГС. Это - так называемый внутриклеточный гемолиз Причем 60% этого количества элиминируют фагоциты костного мозга, 30% - купферовские клетки печени и 10% - ретикулярные клетки селезенки. Увеличение доли внутрисосудистого гемолиза (до 50-70%) обычно наблюдается при глубоких повреждениях мембран эритроцитов (в результате иммунной атаки, действия ферментов, окислителей и др.). Такие анемии обычно являются приобретенными и протекают остро. При иммунных (переливание несовместимой крови, несовместимость матери и плода по резус-фактору или по системе АВО и др.) и аутоиммунных анемиях иммуногло-булины фиксируют и активируют на эритроцитах комплемент, который нарушает мембрану, повышает ее проницаемость. Гемолитические факторы (яды змей, насекомых, ферменты и яды стафило- и стрептококков и др.) растворяют липиды (лецитин) мембраны эритроцитов и тем самым повышают ее проницаемость к ионам Na+ и К+. Химические агенты (мышьяковистый водород, нитраты, фосфор, фенилгидрозин, хинин и др.) активируют перекисное окисление липидов мембраны, что делает её проницаемой для ионов Na+ и нарушает функцию ионных насосов.

В периферической крови при приобретенной гемолитической анемии эритроцитов до 2-3\*1012/л, ретикулоцитов 5-10% (иногда до 30-60%), в мазке анизоцитоз, пойкилоцитоз, шизоцитоз, лейкоцитов до 20-40\*109/л за счет нейтрофилов со сдвигом ядра влево до миелоцитов. Осмотическая резистентность эритроцитов снижена.

Причинами наследственных гемолитических анемий являются: обусловленные генетическими дефектами наследственные **мембранопатии**: микросфероцитарная анемия Минковского-Шоффара, эллиптоцитоз, стоматоцитоз, акантоцитоз; **эритроцитопатии);** наследственные **энзимопатии, ферментопатии:** а) нарушения процессов гликолиза и снижения уровня образования АТФ; б) нарушения образования глютатиона или процессов его восстановления из окисленной формы; **гемоглобинопатии:** а) замена некоторых полипептидных цепей гемоглобина другими (наблюдается при а- и B-талассемии); б) замена аминокислоты в одной из полипептидных цепей гемоглобина (образование НвS при серповидноклеточной анемии). Аномальные гемоглобины, накапливаясь в эритроцитах, приводят к изменению их формы с последующим внутриклеточным гемолизом в макрофагах селезенки и печени.

Железодефицитная анемия – результат: 1. Алиментарная недостаточность вследствие нарушения поступления пищевого железа 2. Нарушение ионизации железа в желудке (анацидные состояния, гиповитаминоз С, резекция желудка и др.). 3. Нарушение всасывания в кишечнике вследствие нарушения образования апоферритина и/или повреждения тонкой кишки (дуодениты, хронические энтериты, резекция кишечника). 4. Уменьшение количества трансферрина (при повреждении печени - циррозы, инфекционные заболевания, уремия, туберкулез); при снижении его железосвязывающей и транспортной функции. 5. Повышение потребления железа: беременность, лактация, тяжелая физическая работа, у детей в периоды интенсивного роста и полового созревания. 6. Повышенные потери. Чаще всего причиной железодефицитных анемий является хроническая кровопотеря (желудочные, легочные, кишечные, маточные, геморроидальные кровотечения, геморрагические диатезы и др.). 7. Нарушение использования железа в эритрокариоцитах - наследственные и приобретенные сидероахристические состояния. Периферическая кровь при железодефицитной анемии: цветной показатель -0.5-0.7, анизоцитоз часто с микроцитозом, эритроциты на вид «худые», в виде теней (планоциты), снижение ретикулоцитов, лейкопения, тромбоцитопения.

В12-фолиеводефицитная анемия вследствие недостатка в организме цианкобаламина (витамина В12) и/или фолиевой кислоты (мегалобластная анемия). При дефиците витамина В12 фолиевая кислота не превращается в печени в 5-10 метилентетрагидрофолиевую (фолиновую), без которой невозможен синтез пуриновых и пиримидиновых оснований, необходимых для образования как ДНК, так и РНК, участвующих в процессах пролиферации и дифференцировки (созревания). В результате нарушается образование эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, наблюдается атрофия слизистой ЖКТ.При его дефиците накапливающаяся метилмалоновая кислота нарушает синтез жирных кислот, страдает образование миелина, что приводит к повреждению нервных проводников и развитию фуникулярного миелоза.

Причины развития в12-фолиеводефицитных анемий: 1. алиментарная недостаточность; 2. аутоиммунный цитолиз париетальных клеток, полипоз, рак желудка, атрофический гастрит, гастроэктомия, токсическое воздействие на слизистую желудка азотистых шлаков и др. Уже образовавшийся ГМП может подвергаться инактивации специфическими иммуноглобулинами; 3. при хронических энтеритах, обширных резекциях тонкого кишечника, при болезни спру, пеллагре, дивертикулезе кишечника. 4. нарушение функций печени по синтезу транскобаламина, депонированию витамина В12 и активированию фолиевой кислоты. 5. повышенное потребление витамина В12 и фолиевой кислоты (беременность, лактация, лейкозы, генерализованный раковый процесс). 6. за счет конкурентного расхода (при инвазии широким лентецом, когда паразит поглощает из пищи весь витамин; при дисбактериозах, когда микрофлора кишечника использует его для своего размножения); 7. Наследственные формы В12-фолиево-ахристической анемии (синдром Роджерса, синдром Леш-Найана).

Гематологическая характеристика и проявления b12-фолиеводефицитной анемии: Резко (в 3-4 раза) замедлен темп деления и увеличивается время созревания мегалобластов в костном мозге, что приводит к появлению в периферической крови мегалобластов (крупных клеток размером 12-15 мкм, содержащих обычно эксцентрично расположенное ядро) и мегалоцитов. Последние иногда имеют включения - это остатки ядерной субстанции (тельца Жолли, кольца Кабо) и также характеризуются большими размерами (до 12-13 мкм).При дефиците витамина В12 фолиевая кислота не превращается в печени в 5-10 метилентетрагидрофолиевую (фолиновую), без которой невозможен синтез пуриновых и пиримидиновых оснований, необходимых для образования как ДНК, так и РНК, участвующих в процессах пролиферации и дифференцировки (созревания) клеток. Вот почему в костном мозге тормозится размножение и созревание клеток нормобластического ряда и формируется мегалобластический тип эритропоэза, отсутствует стадия ретикулоцита. Уже на стадии базофильного мегалобласта, начинает в большом количестве накапливаться гемоглобин; по своей форме - это макросфероциты, что, естественно, затрудняет их прохождение по мельчайшим капиллярам, делая проблематичной доставку кислорода клеткам органов и тканей. У мегалобластов в 3-4 раза меньшая продолжительность жизни по сравнению с эритроцитами, они усиленно разрушаются (гемолиз). Количество ретикулоцитов и полихроматофилов резко снижено. Как правило, наблюдается лейкопения с гиперсегментацией ядра нейтрофилов и тромбоцитопения.

Гипопластическая (апластическая) анемия - более чем в половине случаев таких болезней причину установить не удается ( идиопатическая форма). В остальных случаях причины: 1. радиоактивные вещества и внешние источники радиации; 2. лекарственные препараты: левомицетин, бутадион, букарбан, аминазин, цитостатики, препараты золота, висмута, мышьяка; 3. химические соединения: бензол, толуол, пестициды, ртуть; 4. инфекционные заболевания: гепатит А, мононуклеоз, скарлатина, грипп.

Три механизма депрессии кроветворения:

1. Токсические факторы (химические соединения, инфекционные, ионизирующее излучение) вызывают в стволовых клетках угнетение образования нуклеиновых кислот, активности ферментов синтеза белка, деления клеток, вызывают повреждение хромосом и структурные изменения микроокружения (фиброз).

2. Наследственные факторы (дефекты в стволовых клетках и дефекты системы репарации ДНК в клетках микроокружения) приводят к нарушению взаимоотношений между клетками костного мозга и снижению количества стволовых клеток.

3. Поражение стволовой клетки при гипо-апластических состояниях может формироваться с участием иммунных механизмов, что подтверждается обнаружением в ряде случаев сенсибилизированных к стволовым клеткам лимфоцитов, тормозящих развитие эритроидных клеток, и специфических иммуноглобулинов G, которые могут формировать по отношению к стволовым клеткам антителозависимую цитотоксичность.

Гематологическая характеристика и основные проявления гипо- и апластических анемий

В связи с обширной редукцией кроветворения в периферической крови наблюдается панцитопения. Количество эритроцитов снижено до 1-2\*1012/л. Содержание гемоглобина в каждом эритроците близко к норме (нормохромия), однако его общая концентрация в крови в связи с эритропенией снижено до 20-30 г/л. Продолжительность жизни эритроцитов также снижена в результате их усиленного разрушения. Число ретикулоцитов (в пересчете на зрелые эритроциты) нередко в пределах нормы, в тяжелых случаях снижено. Обычно наблюдается выраженная лейкопения (0.5-1\*10%) и тромбоцитопения 6-10\*109/л. Для гипо-апластических анемий характерны: 1. Геморрагический синдром, связанный с тромбоцитопенией: кровоподтеки, кожные петехии, носовые кровотечения, меноррагии. 2. Следствием выраженной лейкопении является снижение защиты организма от инфекций: часто развиваются пневмонии, отиты, пиелиты, и др. воспалительные заболевания.