

Министерство здравоохранения республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

Кафедра патологической физиологии
Обсуждено на заседании кафедры
Протокол № 7 от 30.08.2017 г

МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА
для проведения занятия со студентами
III курса лечебного факультета по патологической физиологии

Тема: **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ.
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭРИТРОЦИТОВ.
ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ**
Время 3 ак. часа

Актуальность темы: В клинической медицине общий и биохимический анализы крови являются ведущими методами лабораторной диагностики, позволяющими (зачастую самостоятельно) устанавливать диагноз большинства гематологических заболеваний, включая все виды анемий.

Учебные цели занятия: Изучить этиологию и патогенез мегалобластических анемий, изучить изменения физико-химических свойств крови.

Воспитательные цели: формирование научного мировоззрения и теоретической базы будущих специалистов на основе фундаментальных знаний и новейших достижений патологической физиологии.

Задачи занятия:

1. Знать основные причины и механизмы изменений СОЭ, качественного белкового состава.
2. Ознакомиться с причинами, механизмами развития и клиническими проявлениями мегалобластических анемий.
3. Уметь по гемограмме выносить заключение о качественных и количественных изменениях крови.

При подготовке к теме повторить следующие вопросы из смежных дисциплин с целью наиболее полного усвоения материала:

1. Курс нормальной физиологии:

- Особенности дыхательной и транспортной функции крови
- физико-химических свойств крови (осмотического и онкотического давления, вязкости, СОЭ, качественного белкового состава) в норме.

2. Курс биологической химии

- обмен витамина В₁₂ в организме человека

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Причины и механизмы изменений физико-химических свойств крови при различных заболеваниях.
2. Патологические формы эритроцитов, патологические включения в эритроциты.
3. Железодефицитные анемии: этиология, патогенез, клинические проявления. Обмен и роль железа в организме.
4. Мегалобластические анемии: этиология, патогенез, клинические проявления.
5. Анемии хронических заболеваний.
6. Анемии при лейкозах и других опухолевых поражениях костного мозга.
7. Апластические анемии. Этиология, патогенез, основные клинические проявления

Расчет учебного времени

Общее время занятия 3 ак. часа

№ п/п	Содержание	Расчет учебного времени
1.	Вступление. Мотивационная характеристика темы	3 минуты
2.	Письменный контроль студентов по вопросам темы занятия	15 минут
3.	Опрос-беседа студентов по вопросам темы занятия	30 минут
4.	Разбор гемограмм	20 мин.
5.	Просмотр мазков крови под микроскопом	10 мин.

4.	Самостоятельная работа студентов	10 минут
5.	Решение ситуационных задач	20 минут
6.	Подведение итогов занятия	5 минут
7.	Задание на следующее занятие	2 минуты

Вспомогательные материалы по теме:

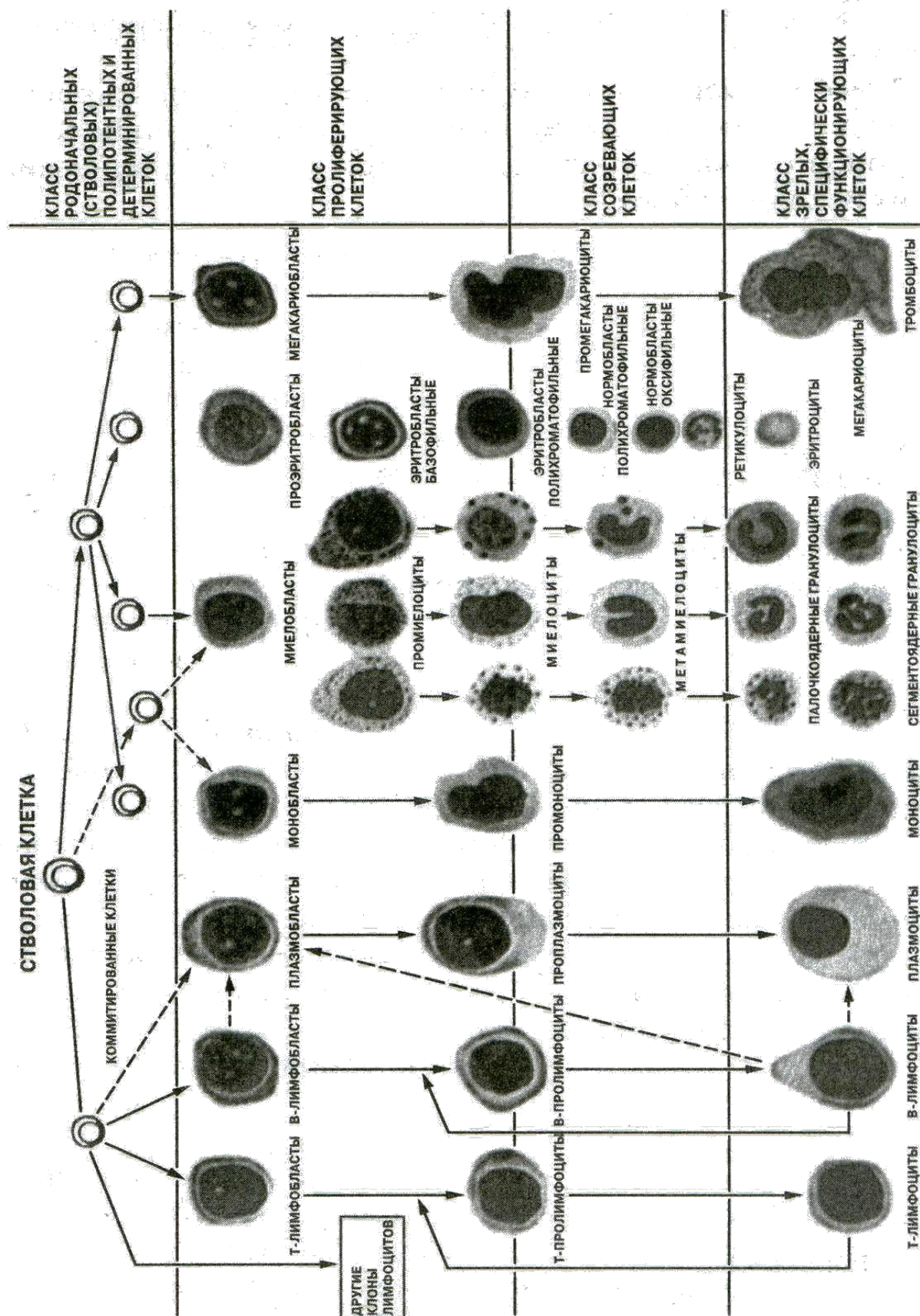
Красный росток гемопоэза (эритроидные клетки всех стадий гемопоэза) принято называть эритоном. Выделяют следующие этапы дифференцировки клеток в эритроне:

- Ранние предшественники клеток эритроидного ряда;
- Морфологически идентифицируемые синтезирующие гемоглобин ядросодержащие клетки;
- Ретикулоциты и эритроциты.

Синтез гемоглобина начинается на стадии пронормобласта. Синтез гемоглобина контролирует синтез ДНК: чем больше гемоглобина в цитоплазме нормобласта, тем медленнее происходит синтез ДНК. Содержание гемоглобина 13,5 пг является критической величиной – синтез ДНК полностью прекращается, клетка выключается из митотического цикла, дальнейшее созревание идет без деления. При нормобластическом эритропоэзе это происходит на стадии оксифильного нормобласта, при этом ядро становится маленьким, пикнотическим и выталкивается из клетки, которая переходит в следующую стадию – костномозговой ретикулоцит. Из одного эритробласта в результате митозов появляется от 16 до 32 ретикулоцитов. Продолжительность цикла от эритробласта до ретикулоцита составляет от 3-4 до 5-7 дней. Ретикулоцит вначале дозревает в пределах КМ (2-3дня), а затем переходит в периферическую кровь, где в течение 24-30 ч. Превращаются в зрелые эритроциты. За сутки в КМ образуется до 2×10^{11} эритроидных клеток

Схема нормального кроветворения

СХЕМА КРОВЕТВОРЕНИЯ



Эритроцитарные индексы

Для характеристики анемии с помощью автоматических счетчиков используются расчетные индексы эритроцитов (Приложение 2).

Средний объем эритроцита (mean corpuscular volume – MCV). Единица измерения: fL (фемтолитр, 1 фл = 1 мкм³). В норме показатель составляет 80-100 фл (10⁻¹⁵л) или 80-100 мкм³

$$MCV = Hct / RBC$$

где Hct – гематокритный показатель в %,
RBC – число эритроцитов в млн. в 1 мм³ крови.

MCV < 80 фл свидетельствует о микроцитозе, MCV > 100 фл. – о макроцитозе.

Среднее содержание гемоглобина в эритроците (среднекорпускулярное содержание гемоглобина-mean corpuscular hemoglobin – MCH). Единица измерения: пикограмм. В норме – 25,4 – 34,6 пг/клетка или (25,4 – 34,6)×10⁻¹⁵ кг/клетка;

$$MCH = Hb / RBC$$

где Hb – кол-во гемоглобина в крови (г/л),
RBC – число эритроцитов в 1 л крови.

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean cell hemoglobin concentration – MCHC).

Повышение МСНС фактически быть не может, т.к. повышение концентрации гемоглобина выше физиологического может закончиться кристаллизацией его и гемолизом эритроцита. Единицы измерения: г/л. В норме – 0,3 – 0,38 кг/л

$$MCHC = Hb / Hct$$

где Hb – кол-во гемоглобина в крови (г/л),
Hct – гематокритный показатель (%).

При В₁₂- и фолиеводефицитной анемиях МСНС будет в норме, а гиперхромия в данном случае будет обусловлена увеличением объема эритроцитов.

Ширина распределения эритроцитов по объему (red cell distribution width - RDW)

Показатель гетерогенности эритроцитов по объему, характеризует степень анизоцитоза. По этому параметру анизоцитоз улавливается прибором значительно быстрее, чем при визуальном просмотре мазка крови. В то же время, показатель RDW характеризует колебания объема клеток внутри популяции и не связан с абсолютной величиной объема эритроцитов. Поэтому, при наличии в крови популяции эритроцитов с измененным, но достаточно однородным размером (например, микроциты), значения RDW могут быть в пределах нормы.

Единицы измерения: % - процент отклонения объема эритроцитов от среднего значения в популяции (% разброса). В норме – 11,5 - 14,5 %

ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ В НОРМЕ

Наименование показателя	Система СИ	Внесистемные единицы
Эритроциты (RBC)		
у женщин	$(3,9-4,7) \cdot 10^{12} / л$	3,9 – 4,7 млн. в 1 мкл
у мужчин	$(4,0-5,0) \cdot 10^{12} / л$	4,0 – 5,0 млн. в 1 мкл
Гемоглобин (HGB)		
у женщин	120 - 140 г/л	12,0 – 14,0 г %
у мужчин	130 - 160 г/л	13,0 – 16,0 г %
Гематокрит(НСТ)		
у женщин	0,36 - 0,42	36 – 42%
у мужчин	0,40 - 0,48	40 – 48%

Средний объем эритроцита (mean corpiscilar volume – MCV) MCV = HCT/RBC	80 – 100 фл (10^{-15} л)	80 – 100 мкм ³
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpiscilar hemoglo-bin – MCH) MCH = HGB/RBC	$(25,4 – 34,6) \cdot 10^{-15}$ кг / клетка	25,4 – 34,6 пг/клетка*
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (mean corpiscilar hemoglobin concentration – MCHC) MCHC = HGB/HCT	0,3 – 0,38 кг/л	30 – 38 г/дл* 30 – 38%
Ширина распределения эритроцитов по объему (red cell distribution width - RDW) – показатель анизоцитоза	11,5 – 14,5%	11,5 – 14,5%
Цветовой показатель	0,85 – 1,05	0,8 – 1,0
Ретикулоциты	0,2 – 1,2%	2,0 – 10,0 ‰ (промилле)
СОЭ у женщин у мужчин	1 – 15 мм/час 1 – 10 мм/час	1 – 15 мм/час 1 – 10 мм/час
Лейкоциты	$(4,0 – 9,0) \cdot 10^9 / л$	4,0 – 9,0 тыс. в 1 мкл
Нейтрофилы: Палочкоядерные Сегментоядерные	1 -6% $(0,04 – 0,3) \cdot 10^9 / л$ 47 – 72 % $(2,0 – 5,5) \cdot 10^9 / л$	1 – 6 % 40-300 в 1 мкл 47-72% 2000-5500 в 1 мкл
Эозинофилы	0,5 -5% $(0,020-0,3) \cdot 10^9 / л$	0,5 – 5% 20-300 в 1 мкл
Базофилы	0 – 1% $(0 – 0,0065) \cdot 10^9 / л$	0 – 1% 0 – 65 в 1 мкл
Лимфоциты	19 -37% $(1,200 – 3,000) \cdot 10^9 / л$	19-37% 1200-3000 в 1 мкл
Моноциты	3 -11% $(0,09 – 0,6) \cdot 10^9 / л$	3 -11% 90 – 600 в 1 мкл
Тромбоциты	$(150-450) \cdot 10^9 / л$	150 - 450 тыс. в 1 мкл

* наиболее употребляемая размерность показателя

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЭРИТРОЦИТОВ

При анемиях в периферической крови на фиксированных или суправитально окрашенных мазках могут встречаться эритроциты и эритроидные формы костного мозга, не выявляемые у здоровых людей (табл. 1).

Таблица 1 Патологические формы эритроцитов, патологические включения в эритроциты.

Название и описание клетки	Внешний вид клетки	Клиническое проявление
<i>Изменение размеров (анизоцитоз)</i>		

Микроцит. MCV уменьшен. Гипохромия		При железодефицитных анемиях и талассемии
Макроцит (круглой или овальной формы). MCV увеличен. Бледный участок в центре выражен слабо		При мегалобластных анемиях, алкогольных поражениях печени, после спленэктомии
Мегалоцит. MCV увеличен (диаметр 12–15 мкм), нередко неправильной формы, МСН повышено (HbF), интенсивно окрашен		При мегалобластных анемиях
Анизоцитоз обнаруживается практически при всех видах анемий, степень его выраженности соответствует тяжести анемии		
<i>Изменения формы (пойкилоцитоз, часто сочетается с анизоцитозом)</i>		
Пойкилоциты. Клетки причудливой формы — вытянутые, грушевидные, сферические и др.		При мегалобластных, железодефицитных анемиях, талассемии, ожогах и др.
Сфероцит, может быть микро-, нормо-, макроцитарным. Бледная область в центре отсутствует. Чаше микроцит с повышением МСНС и уменьшением MCV		При наследственном сфероцитозе и других гемолитических анемиях, при которых мембрана эритроцита удаляется в селезёнке или РЭС, а количество гемоглобина остается постоянным
Эхиноцит — зубчатая клетка, напоминающая по форме морского ежа		При уремии, раке желудка, пептической язве, осложненной кровотечением, трансфузии крови, содержащей старые эритроциты, иногда — артефакт
Акантоцит — листообразная, шпорообразная клетка. Имеет выпячивания различной величины, располагающиеся на поверхности клетки на разных расстояниях друг от друга		При алкогольном поражении печени, гипоспении
Дегмацит («надкусанная» клетка). Эритроцит выглядит так, будто его надкусили		При дефиците Г-6-ФДГ, нестабильности гемоглобина, при удалении телец Гейнца с частью мембраны и гемоглобина в РЭС
Шистоцит (каскаобразная клетка, фрагментированная клетка)		При гемолитических анемиях любой этиологии с внутрисосудистым гемолизом
Дрепаноцит — серповидная		При

клетка		серповидноклеточной анемии
Овалоцит (эллиптоцит). Клетка овальной или удлинённой формы. Бледность в центре не видна. Аномалии гемоглобина или мембраны приводят к изменению формы клетки		При наследственном эллиптоцитозе (овалоцитозе), талассемии, мегалобластной анемии, дефиците железа
Кодоцит (тороцит) — мишеневидный эритроцит, колоколоподобная клетка. Если смотреть на клетку сбоку, то она похожа на две соединённые мексиканские шляпы		При талассемии, дефиците железа, после удаления селезёнки, болезнях печени. Осмотическая резистентность клеток повышена, что обусловлено утолщением мембраны
Стоматоцит (ротообразная клетка) — чашеобразный эритроцит		При наследственных сфероцитозе и стоматоцитозе, алкоголизме, патологии печени, при действии лекарственных препаратов
Дакриоцит (слёзоподобная клетка, напоминает каплю или головастика)		При миелофиброзе, талассемии, анемии при миелофтизе, миелоидной метаплазии
Пузырчатая клетка. Выглядит так, будто на ее поверхности имеется пузырек или волдырь		При иммунной гемолитической анемии. Механизм образования неясен
Внутриклеточные включения в эритроциты		
Тельца Жолли (Хауэлла–Жолли). Остаток ядра в виде 1–2–3 базофильных глыбок		При отсутствии селезёнки, интенсивном гемолизе, мегалобластной анемии, свинцовой интоксикации; результат нарушения инволюции ядра
Кольца Кабо (Кэбота). Остаток ядерной оболочки в виде кольца, восьмерки, образуются из митотических нитей или ядерной мембраны		При мегалобластной, гемолитических анемиях, свинцовой интоксикации; результат нарушения инволюции ядра
Базофильная зернистость (пунктация). Рассеянные гранулы синего цвета, выявляемые при окраске по Романовскому–Гимзе		При свинцовой и других интоксикациях, сидеробластных и мегалобластных анемиях, талассемии; остатки базофильной субстанции

		цитоплазмы — результат нарушения ее инволюции
Тельца Гейнца. Синие округлые, единичные или множественные включения, образованные из денатурированного гемоглобина. Выявляются при суправитальной окраске кристал-виолет-ацетил-фенил-гидразином		При недостаточности Г-6-ФДГ эритроцита, действии гемолитических ядов

Эритроциты в норме распределяются по диаметру в виде так называемой кривой Прайс–Джонса.

Медиана кривой приходится на 7,2 мкм, размах составляет не более 4 мкм (5–9 мкм). При микроцитарных (средний диаметр эритроцита до 7,2 мкм) и макроцитарных (средний диаметр — более 8,3 мкм) состояниях имеются соответствующие сдвиги кривой Прайс–Джонса (рис. 1).

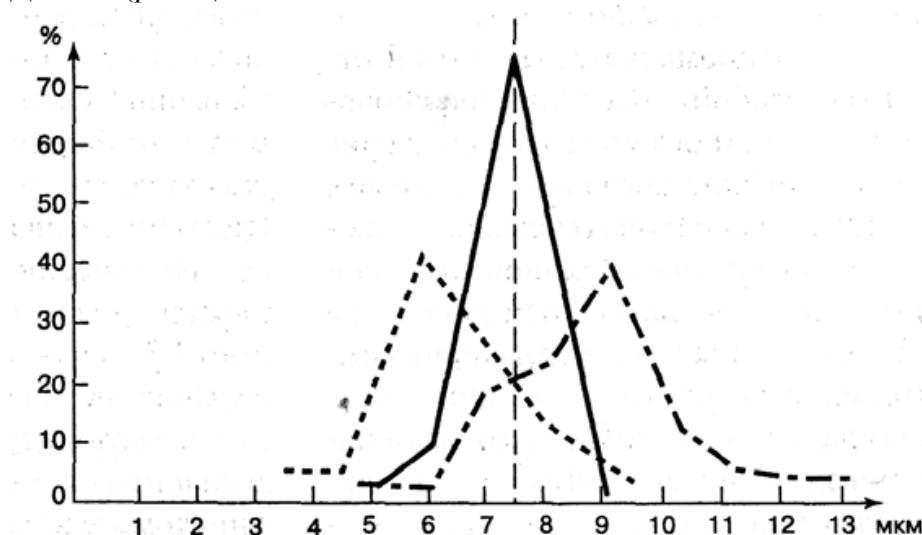


Рисунок 1. – Кривые Прайс–Джонса (распределение эритроцитов по диаметру) в норме и при патологии. Сплошная линия — норма, пунктирная линия слева — при микроцитарной анемии, штрихпунктирная линия справа — при макроцитарной анемии (по Л. В. Козловской, М. А. Мартыновой)

ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

1. Связанные с нарушением или прекращением эритропоэза:

- ✓ Дефицитные анемии — при дефиците веществ, необходимых для нормального кроветворения (дефицит микроэлементов (железо, медь, кобальт), витаминов (В₁₂, В₆, В₂, фолиевая кислота) и белков)
- ✓ Ахрестические — при неспособности костного мозга усваивать гемопоэтические факторы

2. Апластические анемии

3. Метапластические анемии

При замещении костномозговой полости жировой, костной или опухолевой тканью (метастазы опухолей в костный мозг, лейкоз), а также при действии физических (ионизирующая радиация)

В₁₂-дефицитные и фолиеводефицитные анемии.

Витамин В₁₂ и фолиевая кислота — кофакторы синтеза ДНК. Их дефицит сопровождается нарушением процессов пролиферации клеток с высоким кругооборотом —

клеток крови, клеток кишечного эпителия и как следствие развитием анемии, характеризующейся наличием и костном мозгу мегалобластов, расстройствами пищеварения. Сочетанный дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты встречается редко, чаще наблюдается изолированный дефицит витаминов.

Этиология. Дефицит витамина В₁₂ чаще развивается в результате нарушения его всасывания при снижении секреции внутреннего фактора Касла вследствие атрофии слизистой желудка либо после резекции желудка (агастрические анемии). У большинства на больных с дефицитом витамина В₁₂ обнаруживаются антитела, направленные против обкладочных клеток желудка и внутреннего фактора Касла. В₁₂- и фолиеводефицитные состояния могут разминаться также при инвазии широким лентецом, поглощающим большое количество витамина В₁₂, при беременности, нарушении всасывания витамина В₁₂ в кишечнике, реже — при недостатке поступления с пищей (табл. 2).

Таблица 2. Причины развития мегалобластных анемий

В₁₂-дефицитная анемия	Фолиеводефицитная анемия
<p>Недостаточное поступление витамина В₁₂ с пищей: Голодание; Строгая вегетарианская диета.</p> <p>Нарушение всасывания и утилизация витамина В₁₂: У недоношенных детей; Дефицит внутреннего фактора Касла (болезнь Аддисона–Бирмера): <i>Наследственная форма</i> — аутосомно-доминантное заболевание, связанное с секретией слизистой желудка биологически неактивного фактора Касла либо отсутствием его секреции; <i>Приобретённая форма</i>, связанная с образованием аутоантител к внутреннему фактору Касла или обкладочным клеткам желудка, угнетением секреторной функции желудка вследствие атрофии слизистой оболочки, резекции, рака и др. Патология тонкого кишечника (энтерит, полипоз, спру, резекция, рак и др.); Заболевания поджелудочной железы; Приём лекарственных препаратов (оральных контрацептивов, противотуберкулёзных средств, колхицина и др.).</p> <p>Повышенное расходование витамина В₁₂: В физиологических условиях (при беременности, лактации, в пубертатном периоде); В условиях патологии (при гипертириозе, заболеваниях печени, злокачественных новообразованиях).</p> <p>Конкурентное потребление витамина В₁₂ (широким лентецом при дифиллоботриозе, патологической микрофлорой при дивертикулёзе, синдроме «слепой кишки»).</p> <p>Нарушение транспорта витамина В₁₂: При наследственном дефиците</p>	<p>Недостаточное поступление фолиевой кислоты с пищей: Голодание; Вскармливание грудных детей козьим молоком; Отсутствие зелёных овощей в пищевом рационе; Длительная термическая обработка пищи.</p> <p>Нарушение всасывания и утилизация витамина и утилизация фолиевой кислоты: У недоношенных детей; дефицит витамина В₁₂; патология тонкого кишечника (энтерит, полипоз, тропическая спру, глютенная энтеропатия, резекция, рак и др.); алкоголизм; приём лекарственных препаратов (оральных контрацептивов, противосудорожных, противотуберкулёзных препаратов и др.).</p> <p>Повышенное расходование фолиевой кислоты: В физиологических условиях (при беременности, лактации, в пубертатном периоде); В условиях патологии — при заболеваниях с высокой скоростью процессов пролиферации клеток (гемолитические анемии, множественная миелома, сублейкемический миелоз), туберкулёзе и др.</p> <p>Нарушение депонирования фолиевой кислоты: (при токсическом и вирусных гепатитах, циррозе печени, гепатоцеллюлярном раке и др.)</p>

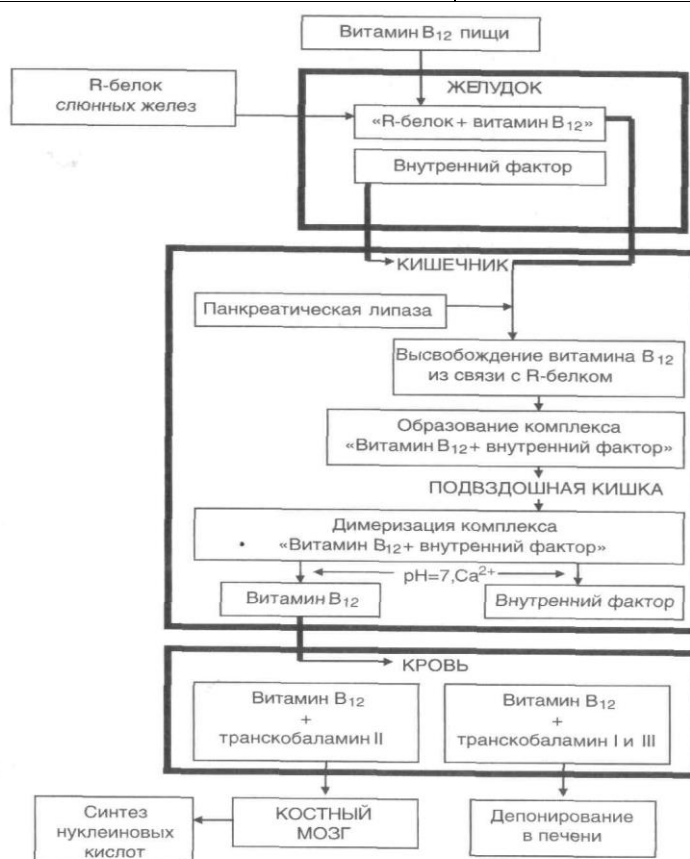


Рис. 1. Схема метаболизма витамина B₁₂ в организме
Патогенез

В норме витамин B₁₂ (внешний антианемический фактор) образует комплекс с гастромукопротеином (внутренним антианемическим фактором), который взаимодействует со специфическими рецепторами в нижней и средней частях подвздошной кишки, что обеспечивает всасывание витамина B₁₂. Около 1 % витамина B₁₂ может всосаться независимо от внутреннего фактора. Один из коферментов витамина B₁₂ — метилкобаламин участвует в нормальном кроветворении. С его участием из уридинмонофосфата образуется тимидинмонофосфат, входящий в состав ДНК. Для синтеза тимидинмонофосфата необходима также фолиевая кислота. При отсутствии метилкобаламина ДНК не образуется, нарушаются процессы деления активно регенерирующих клеток, наиболее резко проявляющиеся со стороны эритропоэза; нормобластический тип кроветворения переходит в мегалобластический. Для последнего характерны сравнительно меньшее число митозов (вместо трех митозов, свойственных нормобластическому эритропоэзу, происходит один), удлинение времени митотического цикла, ранняя гемоглобинизация мегалобластов, снижение осмотической резистентности мегалоцитов, сокращение продолжительности их жизни, увеличение неэффективного эритропоэза, сокращение продолжительности жизни эритроцитов, повышение активности гемолитических свойств плазмы крови, что ведет к развитию билирубинемии. Появляются экстрамедуллярные очаги мегалобластического кроветворения. Нарушается также лейко- и тромбоцитопоэз. Второй кофермент — дезоксиаденозилкобаламин участвует в обмене жирных кислот, в превращении метилмалоновой кислоты в янтарную. При дефиците витамина B₁₂ в организме накапливается метилмалоновая кислота, вызывающая

дистрофию заднебоковых столбов спинного мозга, развитие фуникулярного миелоза, нарушение функции центральной нервной системы.

Картина крови характеризуется резко выраженной гиперхромной анемией (ЦП > 1,0). Количество эритроцитов снижается в большей степени, чем *Hb*, обнаруживают лейкопению с нейтропенией, относительный лимфоцитоз, тромбоцитопению. В мазке выявляют мегалобласты, мегалоциты, анизоцитоз, пойкилоцитоз, макроцитоз, эритроциты с тельцами Жолли, кольцами Кабо, базофильной зернистостью, гигантские полисегментоядерные нейтрофилы, снижается число ретикулоцитов (увеличение его свидетельствует о ремиссии), СОЭ увеличивается. В костном мозге иногда отсутствуют оксифильные мегалобласты, преобладают базофильные формы («синий костный мозг»). В клетках отмечаются дегенеративные изменения.

Нарушения в желудочно-кишечном тракте и нервной системе усугубляют течение анемии. Развиваются глоссит Гунтера (воспаление с последующим формированием «лакированного» языка в связи с атрофией его сосочков), стоматит, гастроэнтероколит. Неврологический синдром проявляется психическими расстройствами (бред, галлюцинации), шаткой походкой, парестезиями, болевыми ощущениями, онемением конечностей, парепарезами, возникновением патологических рефлексов и др.

В₁₂-ахрестическая анемия

При данной анемии процесс выработки внутреннего антианемического фактора не нарушается, отсутствуют изменения со стороны пищеварительной и нервной систем. Развитие этой анемии связывают с нарушением метаболизма метилкобаламина, в результате чего костный мозг утрачивает способность утилизировать гемопоэтические вещества, возникает мегалобластический эритропоэз. Картина крови, как при В₁₂- и фолиеводефицитной анемиях. Содержание витамина В₁₂ в плазме крови бывает нормальным или повышенным.

В тропических и субтропических странах встречается тяжелый прогрессирующий энтероколит инфекционной природы — СПРУ. Он протекает с нарушением всасывания в кишечнике витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, дисбактериозом, синдромом мальабсорбции, пенистым поносом, истощением, белковым голоданием. Все эти явления связаны со снижением, вплоть до полного подавления, процесса выработки воспаленной кишечной стенкой белка-акцептора, ответственного за перенос витамина В₁₂ и фолиевой кислоты через кишечную стенку, быстрым прохождением витаминов по кишечнику из-за диареи, а также нарушением образования фолиевой кислоты вследствие дисбактериоза. Картина крови аналогична таковой при В₁₂ и фолиеводефицитных анемиях.

СИДЕРОАХРЕСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Сидероахрестические (сидеробластные) анемии (САА) – группа наследственных или приобретенных анемий, при которых нарушается активность ферментов, участвующих в синтезе или утилизации порфиринов. Недостаточное образование порфиринов приводит к нарушению использования железа.

Патогенез

В основе патогенеза САА лежит дефект ферментов, участвующих в синтезе протопорфирина и гемма. Дефицит активности ферментов способствует нарушению образования протопорфирина на различных этапах. В результате в эритрокариоцитах КМ уровень протопорфирина снижается. Нарушается утилизации железа: оно не может

соединиться с протопорфирином и включиться в структуру гемоглобина. Железо откладывается в митохондриях эритрокариоцитов, формируя большое количество кольцевидных сидеробластов, развивается неэффективный эритропоэз, внутримозговой гемолиз эритроцитов и как следствие – анемия.

В связи с нарушением синтеза гемма увеличивается содержание железа в сыворотке, оно откладывается в органах и тканях с последующим развитием эритропоэтического гемосидероза.

Таблица 3. Классификация сидероахрестических анемий.

Группа	Подгруппа
Врожденные	Сцепленные с X-хромосомой Наследуемые по аутосомно-доминантному типу Наследуемые по аутосомно-рецессивному типу Спорадические (наследственный характер не установлен) Ассоциированные с митохондриальной цитопатией (синдром Пирсона) DIDMOAD-синдром (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus — несахарный, сахарный диабет; Optic Atrophy — атрофия диска зрительного нерва; Deafness — тугоухость, известен также как Синдром Вольфрама) — аутосомно-рецессивно наследуемый синдром, ассоциированный с инсулинозависимым сахарным диабетом и прогрессирующей атрофией диска зрительного нерва.
Приобретенные	Идиопатические: рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами Ассоциированные с гематологическими неоплазиями: множественной миеломой и др. Дефицит витамина В ₆ Лекарственные Токсические

Наследственные формы САА встречаются редко, развиваются в результате мутации гена, кодирующего синтез фермента, участвующего в синтезе гема.

Чаще встречаются приобретенные формы, связанные с интоксикацией. Развиваются при применении противотуберкулезных препаратов, обладающих антагонистическим действием по отношению к пиридоксину, при дефиците витамина В₆, хроническом алкоголизме, при свинцовом отравлении (сатурнизме) в результате блокирования свинцом сульфгидрильных групп ферментов, участвующих в синтезе гема, при хронических заболеваниях.

В периферической крови: анизоцитоз (микроциты), пойкилоцитоз (мишеневидные эритроциты), гипохромия эритроцитов, ретикулоциты в норме или снижены, а при свинцовой интоксикации повышены (гемолиз эритроцитов), базофильная пунктация цитоплазмы (иногда кодоцитоз). Содержание лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула остаются нормальными, если не нарушается функция печени.

В костном мозге увеличивается количество сидеробластов – нормобласты с включением гранул негемового железа.

Биохимический анализ – наблюдаются выраженные изменения параметров метаболизма железа, свидетельствующие о его преизбытке в организме: содержание железа

в сыворотке крови значительно увеличено (62,7 – 98,5 мкмоль/л), снижение ОЖСС, увеличение степени насыщения трансферрина железом, увеличение уровня сывороточного ферритина.

Основные клинические проявления САА обусловлены анемическим синдромом и синдромом перегрузки железом. Железо накапливается в печени и селезенке, они увеличиваются в размере. Развивается цирроз, сахарный диабет, сердечная недостаточность, евнухоидизм, гиперпигментация кожных покровов. Характерным признаком наследственных форм САА является появление красного оттенка зубов.

Клиническая картина при свинцовом отравлении характеризуется поражением нервной системы (энцефалопатии, полиневриты, парезы). Кожа пациентов имеет землисто-сероватый оттенок («свинцовая бледность»), схваткообразные абдоминальные боли «свинцовые колики», лиловая кайма на деснах — следствие отложения в клетках свинца «свинцовая кайма»).

АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Апластические анемии (АА) – группа заболеваний, обусловленных врожденным или приобретенным дефектом гемопоэтической стволовой клетки, приводящим к уменьшению или отсутствию продукции гемопоэтических клеток, жировому замещению КМ и, как следствие, панцитопении в периферической крови.

Классификация:

1. Наследственные и врожденные АА:
 - ✓ а. Блекфана – Даймонда (угнетение только красного ростка);
 - ✓ а. Фанкони (угнетение всех ростков гемопоэза);
 - ✓ а. Эстрена – Дамешка (угнетение всех ростков гемопоэза);
 - ✓ Врожденный дискератоз (нейтропения);
 - ✓ а. Швахмана – Даймонда – Оски (нейтропения);
 - ✓ Ретикулярный дисгенез (нейтропения);
 - ✓ Амегакариоцитарная тромбоцитопения (тромбоцитопения).
2. Приобретенные АА (угнетение всех ростков гемопоэза):
 - ✓ Идиопатическая АА;
 - ✓ Вторичная АА, возникающая в результате воздействия одного из возможных экзогенных или эндогенных этиологических факторов:
 - ✓ Физические – радиация, токи высокой частоты, вибрация;
 - ✓ Химические – миелотоксические вещества, медикаменты (левомецитин, сульфаниламиды, противотуберкулезные, противодиабетические), препараты золота, соли тяжелых металлов, краски и т. д.
 - ✓ Инфекционные – вирусы (герпеса, гепатита), бактерии, грибы.

Среди эндогенных факторов значение имеют нарушения функций желез внутренней секреции, системные заболевания соединительной ткани (СКВ, ревматоидный артрит и др.), беременность.

Патогенез.

Апластические анемии являются главным проявлением *синдрома костномозговой недостаточности*. Для такого состояния характерны:

- уменьшение объема гемопоэтической ткани;
- замещение костного мозга жировой тканью;

- панцитопения в периферической крови (выраженная анемия, *Hb* — 20–30 г/л; нормохромия, макроцитоз, сниженное количество ретикулоцитов, повышенное содержание *HbF*, лейкопения, абсолютная нейтропения, относительный лимфоцитоз, тромбоцитопения, повышенная СОЭ);
- общеанемический синдром (бледность, вялость, одышка и др.);
- иммунодефицитный синдром (инфекции, сепсис);
- геморрагический синдром (петехии, кровоподтеки, кровотечения);
- гемолитический синдром (короткоживущие эритроциты);
- увеличение содержания железа в сыворотке крови как следствие нарушения включения железа в гемоглобин (насыщение им трансферрина достигает 100 %);
- высокий уровень эритропоэтина в крови при сниженной эффективности его действия на костный мозг.

В таких случаях повреждаются клетки-предшественницы миелопоэза. Иногда формируются антитела к клеткам красного ряда, что дает основание предполагать аутоиммунный механизм развития такого рода анемий.

Метапластические анемии

Данная патология возникает при разрастании в костном мозге клеток, не имеющих отношения к эритропоэзу (острый лейкоз, множественная миелома, миелофиброз, остеомиелосклероз, метастазы опухолей). Картина крови определяется основным заболеванием.

Анемия, обусловленная неполноценностью формирования и функционирования гемопоэтического микроокружения

Развитие этой патологии связано с расстройством межклеточных взаимодействий стволовых кроветворных клеток с нарушением у последних процессов дифференцировки и пролиферации. Проявляется макроцитозом, нейтропенией, дефицитом тучных клеток. Обнаружена в эксперименте. Полагают возможность подобного механизма и у человека.

Вопросы для самоконтроля знаний:

1. Какие Вы знаете патологические формы эритроцитов и патологические включения в эритроциты?
2. Какие анемии относятся к дизэритропоэтическим?
3. Какие анемии относятся к мегалобластным анемиям? Каковы особенности их этиологии и патогенеза, механизмы расстройства со стороны системы крови, пищеварительного тракта и нервной системы?
4. Какая картина крови наблюдается мегалобластных анемиях?
5. В чем особенность В₁₂-ахрестической анемии?
6. Какие Вы знаете виды апластических анемий и каков механизм развития апластических анемий?
7. Какие изменения в картине периферической крови наблюдаются при апластических анемиях?

Задания для СУРС

1. Механизмы изменений осмотического и онкотического давления крови при различных заболеваниях.
2. Ахрестические анемии.

Литература:

Основная

1. Леонова, Е. В. Патопфизиология системы крови : учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений по мед. спец. / Е. В. Леонова, А. В. Чантурия, Ф. И. Висмонт. – 2-е изд., исправ. и доп. – Минск : Вышэйшая школа, [2013]. – 413, [1] с. : цв. ил., табл. – Допущено Министерством образ. РБ.
2. Патологическая физиология : учебник для студ. учрежд. высш. образ. / [Ф. И. Висмонт [и др.]]; под ред. Ф. И. Висмонта. – Минск. : Вышэйшая школа, 2016. – 639, [1] с. : ил., табл.

Дополнительная

1. Клиническая патофизиология : атлас / С. Зилбернагель, Ф. Ланг ; пер. с англ. под ред. П. Ф. Литвицкого. – М. : Практическая медицина, 2015. – 448 с.
2. Консультант студента [Электронный ресурс]. – Гомель : ГГМУ. – Режим доступа : <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа 26.05.2017.
3. Литвицкий, П. Ф. Клиническая патофизиология : учебник / П. Ф. Литвицкий. – М. : Практическая медицина, 2016. – 775 с.
4. Литвицкий, П. Ф. Патопфизиология = Pathophysiology : лекции, тесты, задачи : учеб. пособие / П. Ф. Литвицкий, С. В. Пирожков, Е. Б. Тезиков. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 432 с.
5. Новикова, И. А. Клиническая и лабораторная гематология : учеб. пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. – Мн. : Выш. шк., 2013. – 446 с.
6. Патопфизиология системы крови и гемостаза : учеб. пособие для студентов лечеб., педиатр., медико-психол. и медико-диагн. фак-тов / Н. Е. Максимович [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – 298 с.

Составитель:

ассистент

И.А. Атаманенко