

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 медико-диагностического факультета
по патологической физиологии

Тема: **ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЕ И
ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ.
ЭРИТРОЦИТОЗЫ.**
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. Дизэритропоэтические и гемолитические анемии различны по этиологии, механизмам развития, клинико-гематологической картине, поэтому изучение этих видов анемий особенно важно в практической деятельности врачей.

Учебные цели занятия:

1. Изучить этиологию, патогенез и основные проявления дизэритропоэтических анемий.
2. Изучить этиологию, патогенез и основные проявления гемолитических анемий.

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, механизмы развития и клинические проявления дизэритропоэтических анемий.
2. Знать классификацию, этиологию и патогенез гемолитических анемий.
3. Уметь по гемограмме делать заключение о качественных и количественных изменениях крови.
4. Знать основные нарушения и компенсаторно-приспособительные процессы в организме при анемиях и полицитемиях.

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. Дизэритропоэтические анемии: виды, причины, механизмы развития, проявления в органах кроветворения и в периферической крови.
2. Анемии при недостатке витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, дефиците эритропоэтина, Железодефицитные анемии. Ахрестические анемии.
3. Апластические анемии: виды, причины и механизмы развития.
4. Гемолитические анемии: виды, причины, механизмы развития, проявления в органах кроветворения и в периферической крови.
5. Наследственные, приобретенные, аутоиммунные гемолитические анемии.
6. Эритроцитозы первичные и вторичные: причины, механизмы развития, проявления в органах кроветворения и в периферической крови.
7. Нарушения и компенсаторно-приспособительные процессы в организме при анемиях и полицитемиях.
8. Методы диагностики анемий и эритроцитозов.

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:

Дизэритропоэтические анемии

- 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
- Апластические анемии
- Метапластические анемии. При замещении костномозговой полости жировой, костной или опухолевой тканью (метастазы опухолей в костный мозг, лейкоз), а также при действии физических (ионизирующая радиация)
- Анемия, обусловленная неполноценностью формирования и функционирования гемопоэтического микроокружения. Развитие 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.

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 в 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
Недостаточное поступление витамина В₁₂ с пищей: Голодание; Строгая вегетарианская диета. Нарушение всасывания и утилизация витамина В₁₂: У недоношенных детей;	Недостаточное поступление фолиевой кислоты с пищей: Голодание; Вскармливание грудных детей козьим молоком; Отсутствие зелёных овощей в пищевом рационе;

<p>Дефицит внутреннего фактора Касла (болезнь Аддисона–Бирмера):</p> <p><i>Наследственная форма</i> — аутосомно-доминантное заболевание, связанное с секрецией слизистой желудка биологически неактивного фактора Касла либо отсутствием его секреции;</p> <p><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.</p> <p>Патология тонкого кишечника (энтерит, полипоз, спру, резекция, рак и др.);</p> <p>Заболевания поджелудочной железы;</p> <p>Приём лекарственных препаратов (оральных контрацептивов, противотуберкулёзных средств, колхицина и др.).</p> <p>Повышенное расходование витамина В₁₂:</p> <p>В физиологических условиях (при беременности, лактации, в пубертатном периоде);</p> <p>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:</p> <p>При наследственном дефиците транскобаламина II</p>	<p>Длительная термическая обработка пищи.</p> <p>Нарушение всасывания и утилизация витамина и утилизация фолиевой кислоты:</p> <p>У недоношенных детей;</p> <p>дефицит витамина В₁₂;</p> <p>патология тонкого кишечника (энтерит, полипоз, тропическая спру, глютенная энтеропатия, резекция, рак и др.);</p> <p>алкоголизм;</p> <p>приём лекарственных препаратов (оральных контрацептивов, противосудорожных, противотуберкулёзных препаратов и др.).</p> <p>Повышенное расходование фолиевой кислоты:</p> <p>В физиологических условиях (при беременности, лактации, в пубертатном периоде);</p> <p>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:</p> <p>(при токсическом и вирусных гепатитах, циррозе печени, гепатоцеллюлярном раке и др.)</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

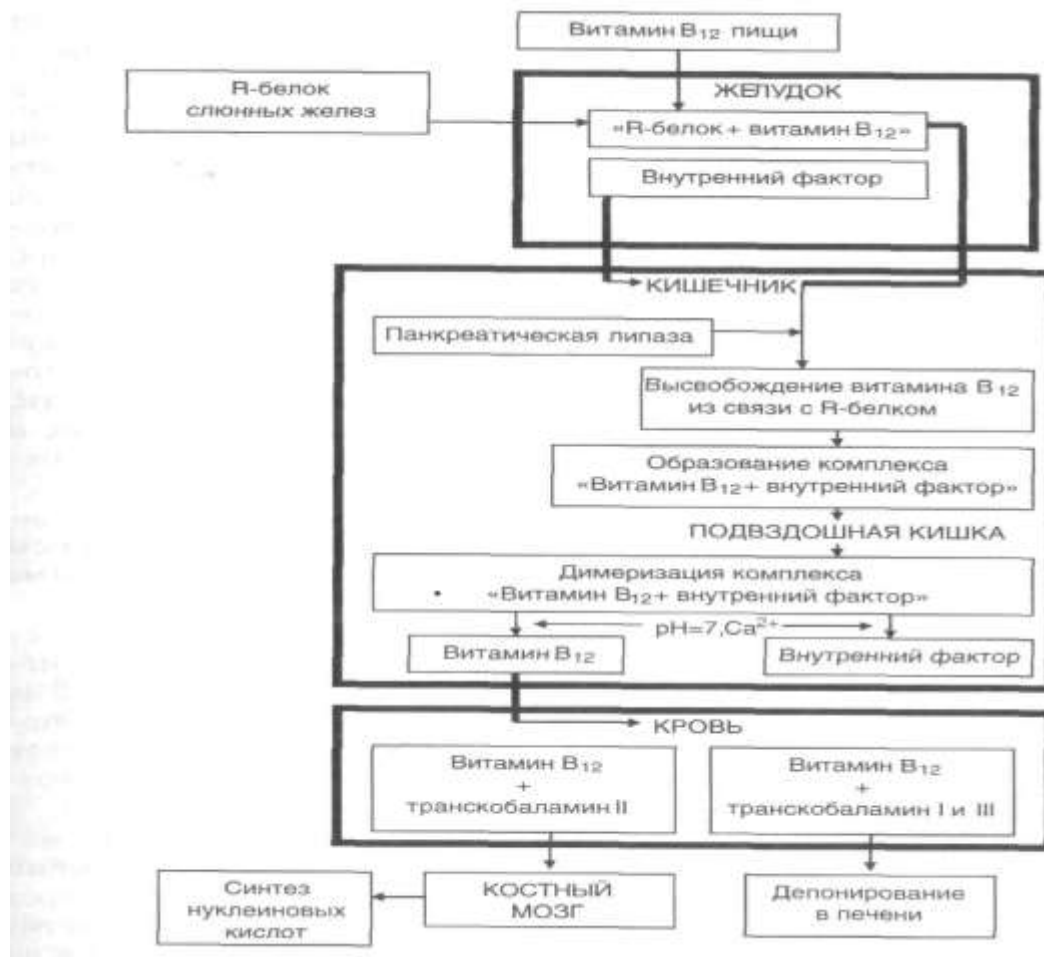


Рисунок 2. – Схема метаболизма витамина B₁₂ в организме

Патогенез B₁₂-дефицитной анемии

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.

В периферической крови: выраженная гиперхромная анемия ($ЦП > 1,0$). Количество эритроцитов снижается в большей степени, чем *Hb*, обнаруживают лейкопению с нейтропенией, относительный лимфоцитоз, тромбоцитопению.

В мазке: 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, парализациями, возникновением патологических рефлексов и др.

Патогенез фолиево-дефицитной анемии

В условиях дефицита фолатов происходит нарушение процесса включения уридина в ДНК развивающихся гемопоэтических клеток и образования тимидина, что приводит к прерыванию синтеза ДНК, нарушению процессов дифференцировки активно пролиферирующих клеток гемопоэза и развитию макроцитарной гиперхромной анемии с мегалобластическим типом кроветворения.

Картина периферической крови и клиническая картина при фолиево-дефицитной анемии аналогична V_{12} -дефицитной анемии за исключением неврологической симптоматики, аторофические изменения со стороны ЖКТ встречаются реже.

V_{12} -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 V_{12} - и фолиеводефицитной анемиях. Содержание витамина V_{12} 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 V_{12} 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 V_{12} 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 V_{12} 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 утилизация 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 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.

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 – Дамешека (угнетение всех ростков гемопоэза);
- ✓ Врожденный дискератоз (нейтропения);
- ✓ а. Швахмана – Даймонда – Оски (нейтропения);
- ✓ Ретикулярный дисгенез (нейтропения);
- ✓ Амегакариоцитарная тромбоцитопения (тромбоцитопения).

2. Приобретенные (угнетение всех ростков гемопоэза):

- ✓ Идиопатическая;
- ✓ Вторичная, 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:

наследственный (врожденный) или приобретенный дефект полипотентной стволовой клетки;

изменение стромального микроокружения, что приводит к нарушению развития и созреванию гемопоэтической стволовой клетки (ГСК);

недостаточная продукция гемопоэтических ростовых факторов;

клеточная и/или гуморальная иммунная супрессия ГСК;
прогрессирующее гуморальное нарушение репарации теломер хромосом (вследствие мутации теломеразы).

Клиническая картина обусловлена развитием панцитопении и состоит из трех основных синдромов: анемического, геморрагического и инфекционного.

1. Анемический синдром характеризуется бледностью кожи и видимых слизистых оболочек, повышенная утомляемость, слабость, тахикардия, одышка.
2. Геморрагический синдром характеризуется патехиально-пятнистым типом кровоточивости (геморрагические высыпания на коже, слизистых полости рта носовые и десневые кровотечения и т.п.).
3. Инфекции бактериальные и грибковые развиваются в результате нейтропении (ангины, пневмонии, сепсис).
4. Врожденные формы АА сопровождаются врожденными пороками развития и различными аномалиями органов и систем (косоглазие, полидактилия и др.)

Картина периферической крови: панцитопения (выраженная анемия, *Hb* — 20–80 г/л; нормохромия, макроцитоз, сниженное количество ретикулоцитов, лейкопения, абсолютная нейтропения, относительный лимфоцитоз, тромбоцитопения, увеличена СОЭ до 30-50 мм/ч);

Костный мозг. Уменьшение объема гемопоэтической ткани, замещение костного мозга жировой тканью.

Биохимический анализ крови: увеличение содержания в сыворотке железа, ферритина, снижение ОЖСС, общего белка.

Определение уровня фетального гемоглобина в венозной крови – проводится с целью диагностики анемии Фанкони (повышается при а. Фанкони)

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.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ. ПОЛИЦИТЕМИИ

Группа анемий, наследственно обусловленных или приобретенных, общим признаком которых является укорочение жизни эритроцитов. При этом имеет место стойкое (хроническая ГА) или массивное (острая ГА) преобладание разрушения эритроцитов над их образованием. Проявляется заболевание синдромами усиленного гемолиза и компенсаторного усиления эритропоэза. Усиление гемолиза (гемолитические кризы) наблюдается при всех ГА и нередко развивается после интеркуррентных заболеваний, большой физической нагрузки, в результате стрессов, интоксикаций и т. д. В ряде случаев провоцирующий агент установить не удастся.

Классификация ГА:

I. Наследственные:

- эритроцитопатии (мембранопатии);
- ферментопатии (энзимопатии);
- гемоглобинопатии (гемоглобинозы).

II. Приобретенные:

Иммунные формы:

- изоиммунные
- гетероиммунные формы
- аутоиммунные формы

Неиммунные формы:

- токсико-гемолитические
- инфекционные
- механические

Развитие наследственных ГА обусловлено внутренними аномалиями эритроцитов (эндоэритроцитарные); приобретенных — влиянием факторов, действующих вне эритроцита (экзоэритроцитарные).

Гемолиз эритроцитов при гемолитических анемиях может происходить внутриклеточно (так же как и физиологический гемолиз), или непосредственно в сосудах. В связи с этим выделяют 2 типа патологического гемолиза:

1. Внутриклеточный гемолиз — разрушение «маркированных» иммуноглобулином (Ig) G эритроцитов в РЭС при наследственной патологии мембраны эритроцитов, нарушениях активности ферментов, синтеза гемоглобина, при несовместимости по эритроцитарным антигенам между матерью и плодом и при гемотрансфузиях.

2. Внутрисосудистый гемолиз — комплементзависимый лизис «маркированных» IgM (реже IgG) эритроцитов непосредственно в кровотоке (в сосудах) при действии каких-либо внешних факторов, которые вызывают прямое или опосредованное повреждение клеток. Причиной этого может быть разрушение мембраны эритроцитов вследствие механической травмы (при окклюзии сосудов, гемодиализе, протезах клапанов сердца и др.), под влиянием физических (ионизирующая радиация, высокая температура), токсических (при действии экзо- и эндотоксинов), инфекционных и иммунных (при образовании антиэритроцитарных аутоантител) патологических факторов.

Внутриклеточный гемолиз происходит внутри фагоцитов. Из разрушенных эритроцитов освобождается гемоглобин, который затем распадается на глобин, железо и протопорфирин. Глобин под действием протеолитических ферментов расщепляется на аминокислоты, с плазмой они переносятся во внутренние органы для дальнейшего синтеза белков. Железо при помощи трансферрина транспортируется в кровь, затем в костный мозг и в органы, депонирующие железо (преимущественно в печень). Протопорфирин превращается в биливердин, а затем в билирубин (неконъюгированный билирубин), который транспортируется альбумином в клетки печени, где связывается с глюкуроновой кислотой и метаболизируется в диглюкуронид. Диглюкуронид выделяется в желчь, а затем в кишечник, где превращается в уробилиноген, затем стеркобилиноген и выводится с мочой (уробилиноиды) и калом.

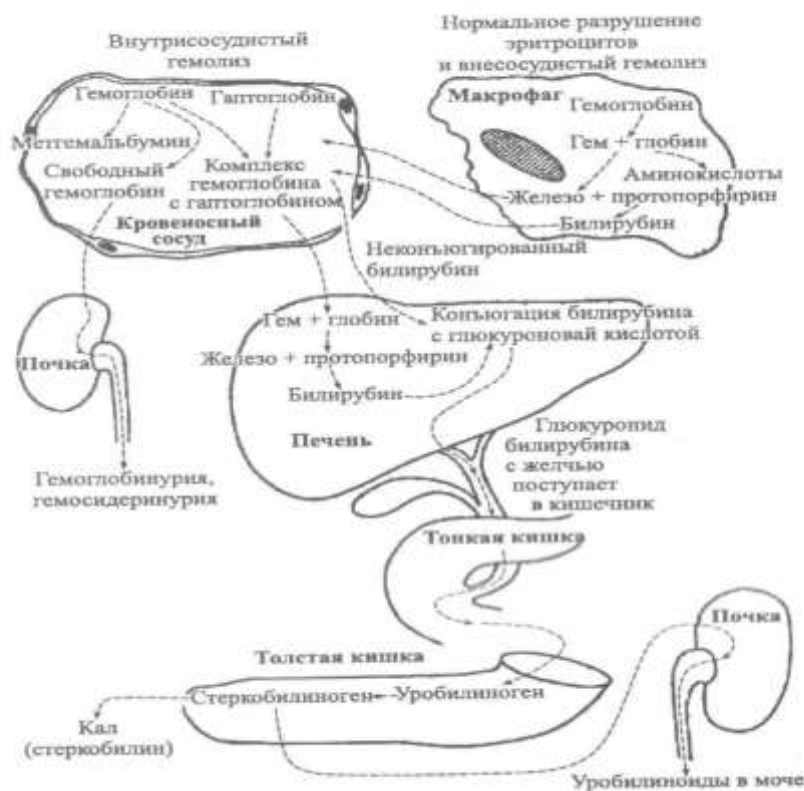


Рисунок - 1. Механизмы внутрисосудистого и внутриклеточного гемолиза.

При **внутрисосудистом гемолизе** эритроциты распадаются в кровеносном русле, высвобожденный из эритроцитов гемоглобин связывается с гаптоглобином плазмы и транспортируется к клеткам ретикулоэндотелиальной системы печени, где происходит дальнейший распад гемоглобина с образованием свободного билирубина, который затем подвергается глюкуронидированию. Не связавшийся с гаптоглобином гемоглобин выводится с мочой (гемоглобинурия, гемосидеринурия).

В результате повышенного гемолиза эритроцитов в крови накапливается большое количество непрямого билирубина, что приводит к развитию желтухи. Помимо этого главным признаком повышенного внутриклеточного гемолиза является увеличение селезенки (спленомегалия), в случаях внутрисосудистого разрушения эритроцитов ведущим симптомом становится появление гемоглобина в моче (гемоглобинурия), что сопровождается изменением ее окраски вплоть до черного цвета (табл. 1).

Таблица 1. Дифференциальные признаки внутрисосудистого и внутриклеточного гемолиза

Признаки гемолиза	Виды гемолиза	
	внутрисосудистый	внутриклеточный
Локализация гемолиза	Сосуды	РЭС
Локализация гемосидероза	Канальцы почек	Селезёнка, печень, костный мозг
Желтушность кожи и слизистых оболочек	Умеренная	Выраженная
Увеличение размеров печени и селезёнки	Незначительное	Значительное

Ведущие лабораторные признаки	Нормохромная анемия, ретикулоцитоз, гиперсидермия, гиперплазия эритроидного ростка в костном мозгу	
	Гемоглобинемия Гемоглобинурия Гемосидеринурия	Гипербилирубинемия Повышенное содержание стеркобилиногена в кале и уробилиногена в моче

Все формы малокровия, связанные с повышенной гибелью эритроцитов периферической крови, относятся к группе регенераторных анемий с нормобластическим типом эритропоэза.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Данные анемии делят на три большие группы:

1. Мембранопатии эритроцитов с характерной морфологией клеток (сфероцитоз, эллиптоцитоз, стоматоцитоз, акантоцитоз и др.).
2. Энзимопатические (ферментопатические) анемии, или эритроцитарные энзимопатии (связанные с дефицитом ферментов пентозофосфатного цикла — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.; связанные с дефицитом ферментов гликолиза — пируваткиназы и др.; связанные с нарушением метаболизма нуклеотидов дефицит пириимидин-5-нуклеотидазы и др.).
3. Гемоглобинопатии («качественные» гемоглобинопатии HbS, C, D, E и др. и «количественные» гемоглобинопатии — талассемии).

Мембранопатии

Основным патогенетическим звеном гемолитических анемий этой группы является генетический дефект белково-липидной структуры мембраны эритроцитов, что приводит к изменению формы и эластичности клеток. В результате нарушается способность эритроцитов деформироваться в узких участках кровотока, в частности при переходе из межсинусных пространств селезенки в синусы. В процессе циркуляции эритроциты постепенно теряют оболочку и, в конечном счете, разрушаются макрофагами РЭС.

Из группы мембранопатий наиболее часто встречаемым заболеванием является наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара), в основе которого лежит наследственный дефект белков мембраны (анкирина, спектрина, белка полосы 3, 4, 2), способствующий повышенной ее проницаемости для ионов натрия. Избыток натрия, а вместе с ним и воды увеличивает объем эритроцитов и придает им характерную шаровидную форму (сфероцитоз). Утрата части клеточной оболочки приводит к уменьшению размеров эритроцитов и образованию микросфероцитов (микросфероцитоз). В результате прогрессирующей фрагментации мембраны после двух-трех последующих прохождений через селезеночные синусы микросфероциты подвергаются внутриклеточному гемолизу. Одной из причин укорочения продолжительности жизни микросфероцитов (до 7–14 дней) служит также истощение их ферментных ресурсов (расход АТФ, глюкозы) в процессе удаления из клеток избытка воды.

Аномалия передается с аутосомной хромосомой и наследуется по доминантному типу, т.е. болезнь проявляется не только у гомозигот, но и у гетерозигот. Гемолитические кризы возникают при воздействии холода, эмоциональном стрессе, беременности, инфекциях. Центральное место в клинической картине занимают три ведущих симптома (триада Шоффара): желтуха, бледность кожи и слизистых, спленомегалия (у 75–80% больных).

Картина периферической крови:

- ✓ Нормохромная, нормоцитарная гиперрегенераторная анемия различной степени выраженности: вне криза Нв – 100-110 г/л, в период гемолитического криза – до 40-50 г/л; МСНС повышена в 50% случаев до 38-39%;
- ✓ микросфероцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз, мишеневидные эритроциты; ретикулоцитоз вне криза – 3-10%, сразу после криза – более 10 %.
- ✓ Лейкоцитарная формула вне криза – в норме, в период гемолитического криза – лейкоцитоз с нейтрофилезом, СОЭ в период криза увеличена.

Биохимический анализ: гипербилирубинемия, увеличение активности лактатдегидрогеназы и концентрации железа, реже – сывороточного ферритина.

Осмотическая резистентность эритроцитов снижена.

Энзимопатии

Обусловлены наследственным дефицитом ряда ферментов эритроцитов. В мире насчитывается несколько сотен миллионов человек (примерно 1/20 человечества) — носителей наследственного дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Гл-6-ФДГ).

При недостатке Гл-6-ФДГ блокируется реакция окисления глюкозо-6-фосфата в пентозофосфатном цикле, вследствие чего уменьшается образование восстановленной формы глутатиона, предохраняющего SH-группы глобина и мембраны эритроцитов от повреждающего действия различного рода окислителей. Это сопровождается снижением устойчивости эритроцитов к действию активных форм кислорода, окислительной денатурацией гемоглобина и белков мембраны эритроцитов с последующим внутрисосудистым гемолизом клеток.

Описано около 90 различных мутантных форм Гл-6-ФДГ, из которых основными являются европейская форма дефицита (активность фермента в пределах 90% от нормы), африканская (10–15%) и средиземноморская (менее 1%). Дефицит Гл-6-ФДГ наследуется как сцепленный с X-хромосомой признак, в связи, с чем заболевают в основном мужчины.

Клинически носительство дефицита Гл-6-ФДГ проявляется острыми гемолитическими кризами при приеме некоторых лекарств, обладающих окислительными свойствами: хинин, сульфаниламиды, производные салициловой кислоты и др., при употреблении в пищу конских бобов и стручковых растений (фавизм), а также на фоне заболевания вирусным гепатитом или гриппом. В период гемолитического криза у больных выявляются признаки внутрисосудистого гемолиза — повышение температуры тела, бледность, умеренная желтушность кожи и склер, головная боль, рвота, диарея. Вследствие гемоглобинурии возможно развитие острой почечной недостаточности.

Картина периферической крови:

- ✓ Нормохромная, нормоцитарная анемия;
- ✓ анизо- и пойкилоцитоз (дегмациты), базофильная пунктация, тельца Гейнца-Эрлиха в эритроцитах,
- ✓ ретикулоцитоз,
- ✓ лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Исследования КМ: гиперклеточный, реактивная гиперплазия эритроидного ростка.

Биохимический анализ крови – повышение содержания в сыворотке неконъюгированного билирубина, резкое увеличение свободного гемоглобина в крови и снижение гаптоглобина.

Гемоглобинопатии

Связаны с наследственным нарушением синтеза гемоглобина.

«**Качественные**» гемоглобинопатии и сопровождаются изменением первичной структуры молекулы гемоглобина;

«**количественные**» гемоглобинопатии характеризуются нарушением количественного соотношения HbA и HbF в крови из-за недостаточности образования отдельных полипептидных цепей глобина.

Как и носительство дефицита Гл-6-ФДГ, наследственные гемоглобинопатии относятся к числу наиболее распространенных в человеческой популяции генетических аномалий. Среди известных форм гемоглобинопатии наибольшее значение в практическом отношении представляют гемоглобиноз S (серповидно-клеточная анемия) и талассемия.

Серповидно-клеточная анемия (СКА) (гемоглобиноз S).

Заболевание возникает в связи с наследованием патологического гемоглобина S, в котором гидрофильная глутаминовая кислота в 6-м положении β-цепи глобина замещена на гидрофобный валин. Это приводит к смене электрического заряда и полимеризации гемоглобина в условиях гипоксии, снижению его растворимости с образованием тактоидов (веретенообразных

остроконечных кристаллов), которые растягивают оболочку эритроцитов. В результате клетки приобретают форму «серпа», теряют пластичность, повышают вязкость крови, замедляют кровоток, вызывают стаз. Стаз, в свою очередь, приводит к развитию гипоксемии, еще более повышая уровень «серпления» эритроцитов. Острыми концами серповидные эритроциты могут повреждать другие измененные и неизмененные эритроциты, что сопровождается внутрисосудистым гемолизом. Часть серповидных эритроцитов разрушается в селезенке. Средняя продолжительность жизни эритроцитов при серповидно-клеточной анемии не превышает 17 дней. Патогенез СКА см. на рис.2.



Рисунок 2 – Схема патогенеза СКА

Тяжелая анемия проявляется лишь у гомозиготных по HbS носителей. Усиление образования серповидных эритроцитов с развитием гемолитического криза отмечается при действии низких температур, патологических состояниях, сопровождающихся ацидозом, инфекциях, дегидратации, лихорадке, голодании, заболеваниях легких, в условиях гипоксии. Вследствие компенсаторной спленомегалии у ряда пациентов в силу неизвестных причин вероятно массивная секвестрация эритроцитов в селезенке, что может стать причиной развития гипотензии и внезапного летального исхода. У гетерозигот заболевание протекает, как правило, бессимптомно. Поскольку серповидные эритроциты являются непригодными для жизнедеятельности малярийных плазмодиев, люди-носители аномального HbS — обладают резистентностью к малярии.

Картина периферической крови:

- ✓ нормохромная, нормоцитарная анемия, концентрация гемоглобина 60-80 г/л;
- ✓ анизо- и пойкилоцитоз (серповидные, мишеневидные эритроциты, овалоциты, шизоциты)
- ✓ полихроматофилия эритроцитов, базофильная пунктация эритроцитов, единичные нормобласты,
- ✓ ретикулоцитоз более 5%,
- ✓ лейкоцитоз до $12-20 \times 10^{12}$, нейтрофилез, сдвиг формулы влево;
- ✓ тромбоцитоз;
- ✓ СОЭ снижена.

Исследования костного мозга: гиперклеточный, преобладают клетки красного ряда.

Биохимический анализ: гипербилирубинемия, повышение активности лактатдегидрогеназы, увеличение сывороточного железа и ферритина, гемосидероз развивается редко.

Талассемия (средиземноморская анемия)

В основе развития талассемий лежит точечная мутация или делеция структурных генов, ответственных за синтез цепей глобина. По генетическому механизму талассемии разделяют на гомозиготные и гетерозиготные. При гомозиготных формах имеется мутация всех генов талассемии, что приводит к полной блокаде синтеза соответствующей цепи глобина. При гетерозиготных формах наряду с геном талассемии имеется и здоровый парный ему ген, в результате синтез цепи глобина блокирован частично. Гомозиготные талассемии определяют более тяжелое течение заболевания.

Полное или частичное нарушение синтеза одной из цепей глобина приводит, с одной стороны, к нарушению гемоглобинизации эритроцитов, с другой – к гемолизу и неэффективному эритропоэзу.

Различают α -, β -, δ -, и γ -талассемию.

β -талассемия – это наиболее распространенная форма талассемии, обусловленная снижением продукции β -глобиновых цепей.

Блокада β -цепей глобина приводит к избытку α -цепей глобина, снижению образования нормального гемоглобина ($HbA, \alpha_2\beta_2$) и повышенному образованию фетального гемоглобина ($HbF, \alpha_2\gamma_2$) и $HbA_2 (\alpha_2\delta_2)$.

Недостаточный синтез β -цепей приводит к избыточному образованию α -цепей. Лишние γ -цепи способствуют появлению нестабильного гемоглобина, который преципитирует и выпадает в эритроците в виде «телец включения», придавая им форму мишеней. Кроме того, образующиеся в избытке α -цепи вступают в соединение с SH-группами мембраны и повышают ее проницаемость, нарушаются процессы ассимиляции железа и синтеза гемоглобина. Это обуславливает раннюю гибель эритроцитов в результате внутриклеточного гемолиза с развитием гипохромной анемии.

Патогенез β - талассемии рис. 3.



Рисунок 3 – Схема патогенеза талассемии (на примере β -талассемии)

Выделяют три формы β -талассемии: малая (болезнь Риегги–Греппи–Микели), промежуточная талассемия, большая талассемия (болезнь Кули, средиземноморская анемия).

Развернутая картина тяжелой гемолитической анемии возникает при гомозиготном наследовании нарушения синтеза β -цепей — болезни Кули, проявляющейся физическим и умственным недоразвитием, бледной желтушной окраской кожи с признаками гемосидероза, придающего коже зеленовато-коричневый оттенок, деформацией костей черепа (башенный череп, увеличение верхней челюсти, нарушение прикуса; на рентгенограмме — расширение

костномозгового канала трубчатых костей, поперечная исчерченность плоских костей черепа — игольчатый периостоз), язвами нижних конечностей, выраженной гепато- и спленомегалией.

Картина периферической крови:

- гипохромная микроцитарная анемия, степень выраженности которой зависит от формы талассемии;
- анизоцитоз эритроцитов за счет микроцитов;
- пойкилоцитоз за счет мишеневидных эритроцитов;
- гипохромия эритроцитов, полихроматофилия, базофильная зернистость;
- увеличение содержания сидероцитов;
- ретикулоцитоз.
- количество лейкоцитов и тромбоцитов – в пределах нормы.

Исследование костного мозга: костный мозг гиперклеточный, преобладают клетки красного ряда, содержание сидеробластов увеличено.

Биохимический анализ крови – наблюдается гипербилирубинемия, повышение сывороточного железа, ферритина, активности ЛДГ в сыворотке крови.

Осмотическая резистентность эритроцитов при талассемии повышена

Электрофорез гемоглобинов. Для постановки диагноза и уточнения форм талассемии применяется количественное определение разных типов гемоглобина при помощи электрофореза на ацетатцеллюлозе.

Рентгенологическое исследование скелета: деформация костей скелета по данным рентгенографии

Приобретенные гемолитические анемии.

Гетероиммунные (гаптенновые)

Гемолитические анемии формируются в связи с появлением на поверхности эритроцитов большого нового антигена (гаптена). Гаптенами могут служить лекарственные препараты и вирусы.

Изоиммунные

Гемолитические анемии характеризуются тем, что антитела против антигенных детерминант эритроцитов попадают в организм больного извне. Примером являются посттрансфузионные гемолитические анемии и гемолитическая болезнь новорожденного.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН) развивается в результате несовместимости матери и плода по антигенам эритроцитов системы Rh (D) (у Rh-положительных детей от Rh-отрицательных матерей) или по антигенам эритроцитов системы AB0 (у детей с группой крови A, B или AB, матери которых имеют группу крови 0). Первая беременность Rh-отрицательной матери Rh-положительным плодом обычно протекает нормально. Во время родов происходит иммунизация матери антигенами эритроцитов плода с выработкой антиэритроцитарных антител (анти Rh (D)-IgG), которые в период второй беременности Rh-положительным плодом фиксируются на эритроцитах плода и обуславливают гибель эритроцитарных клеток путем внутриклеточного гемолиза с развитием эритроblastоза плода. Основными симптомами ГБН являются желтуха, гепато- и спленомегалия, в тяжелых случаях - отеки, асцит (из-за недостаточности кровообращения). Наиболее опасным симптомом анемии служит «ядерная желтуха» с признаками поражения нервной системы вследствие токсического действия непрямого билирубина, к которым относятся нистагм, судорожные подергивания, крик высокой тональности. Встречаются случаи мертворождения.

Трансиммунные

Гемолитические анемии развиваются при проникновении в организм новорожденного антиэритроцитарных антител матери, страдающей аутоиммунной гемолитической анемией.

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА)

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) возникают в результате образования аутоантител к поверхностным антигенам эритроцитов, что сопровождается внутриклеточным или внутрисосудистым гемолизом.

Выработка антиэритроцитарных аутоантител может быть связана с изменением антигенной структуры мембраны эритроцитов в результате воздействия различных повреждающих факторов либо обусловлена нарушениями в самой иммунокомпетентной системе больного. В основе патологического процесса большинства форм АИГА лежит срыв иммунологической толерантности. Считается, что это возникает лишь в случаях воздействия малых доз толерогена и при дисфункции Т-клеток в условиях нормального функционирования В-звена иммунитета. Антиэритроцитарные аутоантитела могут уничтожающе действовать на эритроциты крови, эритрономобласты костного мозга и даже на самые ранние клетки-предшественницы эритроцитов периферической крови.

АИГА являются наиболее частой причиной преждевременного распада эритроцитов.

Классификация:

1. АИГА с неполными тепловыми агглютинидами:

- идиопатическая
- симптоматическая

2. АИГА с полными холодовыми агглютинидами:

- идиопатическая холодовая гемагглютининовая болезнь
- симптоматическая

3. Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия (анемия Доната-Ландштейнера):

- острая форма
- хроническая форма

4. Гемолизиновая:

- с кислотными гемолизинами
- с тепловыми гемолизинами

АИГА, вызываемые тепловыми аутоантителами, развиваются либо без видимых причин (идиопатическая форма), либо на фоне различных заболеваний - лимфогранулематоза, хронического лимфолейкоза, системной волчанки (симптоматическая форма), а также при приеме некоторых лекарств (пенициллин) в результате образования IgG (реже IgA и IgM) к эритроцитарному Rh-антигену с последующей деструкцией эритроцитов в селезенке (внутриклеточный гемолиз).

Действие холодовых аутоантител проявляется при температуре ниже 32 °С. АИГА, вызываемые холодовыми антителами, могут быть первичными и вторичными, развивающимися при инфекциях (микоплазменная, цитомегаловирусная), коллагенозах (ревматоидный артрит), гемобластозах (хронический лимфолейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема). В основе патогенеза лежат активация комплемента IgM к I-антигену эритроцитов и внутрисосудистый лизис эритроцитов в мелких сосудах отдаленных от сердца участков тела (в пальцах стоп, кистей), где температура ниже, чем в других участках тела.

Период гемолитического криза характеризуется синдромом Рейно - фазовыми изменениями кожных покровов пальцев рук и ног с последовательным их побледнением, цианозом и гиперемией, обусловленными приступообразным спазмом артерий и артериол в ответ на холодное воздействие.

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия является примером АИГА с двухфазными антителами, идиопатическая и вторичная (при вирусных инфекциях, третичном сифилисе). В основе развития анемии лежит двухфазная реакция с участием IgG к Р-антигену эритроцитов (антител Доната-Ландштейнера). В первой фазе IgG при охлаждении организма связываются с эритроцитами и фиксируют комплемент, во второй фазе (при 37 °С) происходит активация комплемента с индукцией внутрисосудистого гемолиза. Гемолитический криз развивается через

несколько часов после переохладения при согревании больного и проявляется лихорадкой, ознобом, болями в животе и поясничной области, тошнотой, рвотой, потемнением (почернением) мочи.

Картина периферической крови:

- ✓ нормохромная, нормоцитарная анемия;
- ✓ пойкилоцитоз эритроцитов: шизоцитоз, единичные микросфероциты;
- ✓ единичные нормобласты;
- ✓ ретикулоцитоз;
- ✓ лейкоцитоз до $10-15 \times 10^9/\text{л}$ с сдвигом лейкоцитарной формулы влево;
- ✓ СОЭ увеличена (до 30 мм/ч);
- ✓ кол-во тромбоцитов в норме или понижено.

Исследование костного мозга: красный росток резко расширен. Тип кроветворения нормобластический, иногда с чертами мегалобластического из-за дефицита фолиевой кислоты, усиленно расходуемой в период гемолитического криза

Биохимический анализ крови: гипербилирубинемия, повышение ЛДГ, снижение уровня гаптоглобина. Содержание сывороточного железа повышено или на верхней границе нормы.

Иммунологические лабораторные исследования.

Прямая проба Кумбса положительная (в > 70% случаев): выявляются АТ к Ig G. Основана на агглютинации эритроцитов больного с фиксированными на них неполными АТ с помощью антиглобулиновой сыворотки. Может быть отрицательной при массивном гемолизе как следствие разрушения эритроцитов с фиксированными АТ или при недостаточном количестве АТ при лёгком течении болезни.

Непрямая реакция Кумбса заключается в инкубации эритроцитов донора с сывороткой больного и последующим определением фиксированных на эритроцитах донора неполных АТ.

Анемии при действии прямых гемолитинов и других повреждающих факторов.

Эта группа анемий объединяет гемолитические состояния, при которых полноценные в морфофункциональном отношении эритроциты разрушаются под действием гемолитических (фенилгидразин, свинец, бензол, мышьяковистый водород, анилиновые красители, змеиный и грибной яды и др.), бактериальных (токсины гемолитического стрептококка, стафилококка и др.), паразитарных (малярия, бабезиоз) и других факторов. Патогенез этих анемий различен - разрушение мембраны эритроцитов, истощение их ферментных систем и т.д.

Эритроцитозы

Эритроцитоз – это увеличение содержания эритроцитов в крови.

I. Относительные (увеличение содержания эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови без повышения их абсолютного количества):

- *гемоконцентрационные* — возникают при уменьшении объема плазмы (сгущении крови) вследствие дегидратации организма (при неукротимой рвоте, диарее, обильном потоотделении, ожоговой болезни и др.);
- *стресс-эритроцитозы* — развиваются за счет «выброса» эритроцитов из органов-депо (при стресс-реакции, в сосудисто-рефлекторную фазу компенсаторных реакций на фоне острой кровопотери, при синдроме Гайсбека (или ложной полицитемии курильщиков), гипертензии и др.).

II. Абсолютные (увеличение абсолютного количества эритроцитов в крови), обуславливаются увеличением эритропоэтической функции костного мозга, бывают:

1. На фоне повышенной продукции эритропоэтина в организме:

- *гипоксические* — развиваются в результате повышенной продукции эритропоэтина клетками юкстагломерулярного аппарата почек в ответ на долговременную гипоксию: при снижении парциального давления кислорода в воздухе (у людей, занимающихся кессонными работами, при высокогорной болезни и др.), при заболеваниях органов дыхания (бронхиальная

астма, эмфизема, интерстициальная пневмония, диффузный пневмосклероз и др.), патологии сердечно-сосудистой системы (пороки сердца, гипертрофическая кардиомиопатия, геморрагическая телеангиэктазия и др.), локальной ишемии почек (киста почек, гидронефроз, повреждение почечных сосудов и др.);

- *опухолевые* — развиваются за счет продукции эритропоэтина опухолевыми клетками: при феохромоцитоме, гипернефроме, гепатоцеллюлярной карциноме, раке желудка и др.

2. При нормальной продукции эритропоэтина клетками юкстагломерулярного аппарата почек — миелопролиферативные, возникающие при эритремии (или истинной полицитемии) за счет опухолевой гиперплазии эритроидного ростка вследствие дефекта клетки-предшественницы миелопозза.

К группе абсолютных эритроцитозов относятся также эндокринные эритроцитозы, возникающие вследствие способности ряда гормонов оказывать прямое или опосредованное (через усиление продукции эритропоэтина клетками юкстагломерулярного аппарата почек) стимулирующее влияние на эритропоэз: при тиреотоксикозе, синдроме Иценко–Кушинга, гиперальдостеронизме, гиперандрогенемии и др. Описаны наследственные (семейные) эритроцитозы.

Болезнь Вакеза (эритремия)

Эритремия (истинная полицитемия) — хронический лейкоз с поражением на уровне стволовой клетки или клетки-предшественницы миелопозза.

Характеризуется тотальной гиперплазией клеток костного мозга с аномальной опухолевой пролиферацией эритроидного, миелоидного и мегакариоцитарного ростков (панмиелоз), главным образом эритроидного ряда (первичный абсолютный эритроцитоз) — необратимо возрастает количество эритроцитов при низком уровне эритропоэтина в крови и моче. Считают, что при заболевании имеются два клона эритроидных предшественников: зависимый от эритропоэтина и независимый, эритроидные колонии которого растут без эритропоэтина.

Обнаружены соматические мутации длинного плеча 22-й хромосомы, абберации, анеуплоидии и др. Однако признаки дифференцировки у эритроидных клеток сохраняются.

Заболевание начинается медленно, кожа и слизистые приобретают вишнево-красный цвет с цианотическим оттенком, отмечаются головокружения, головные боли, шум в ушах, инъекция сосудов сетчатки и конъюнктивы («кроличьи глаза»), резко повышается АД.

Симптомы объясняются возрастанием массы циркулирующей крови, возросшим количеством кровяных клеток (полицитемическая гиперволемика), что обуславливает повышение вязкости крови, замедление кровотока, нарушение гемодинамики. Развивается гипоксия, нарушение метаболизма. Происходит депонирование избытка крови и разрастание миелоидной ткани в печени и селезенке, развивается гепатомегалия и спленомегалия. Иногда отмечаются явления гиперандрогенизма — малый рост, избыточное оволосение кожных покровов, лобное облысение.

Картина периферической крови:

- ✓ эритроцитоз (до $6,0-12,0 \times 10^{12}/л$),
- ✓ гипохромия (высокая скорость использования железа, снижение его резервов), ретикулоцитоз, показатель гематокрита — 60–80 %;
- ✓ нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево,
- ✓ тромбоцитоз с гигантскими формами,
- ✓ количество гемоглобина возрастает до 180–200 г/л, наблюдаются полихромазия, анизоцитоз, базофильная зернистость эритроцитов, нормобластоз, токсическая зернистость нейтрофилов.
- ✓ СОЭ снижена.

Происходит трансформация желтого костного мозга в красный; в миелограмме — увеличение количества элементов эритроцитарной, гранулоцитарной и мегакариоцитарной линии.

Основные осложнения: тромбогеморрагический синдром, коронарная и церебральная ишемия, инсульты, центральные параличи, слепота (тромбоз вен сетчатки). Тромбозы абдоминальных вен дают симптоматику «острого живота».

В терминальной стадии обычно происходит трансформация эритремии в миелофиброз, развивается панцитопения. Течение заболевания длительное: при лечении с момента постановки диагноза до летального исхода проходит 10–15 лет.

Возможна трансформация эритремии в миелолейкоз: одна из форм ОМЛ — эритролейкоз (болезнь ди Гульельмо).

Вопросы для самоконтроля знаний:

1. Какие анемии относятся к дизэритропоэтическим?
2. Какие анемии относятся к мегалобластным анемиям? Каковы особенности их этиологии и патогенеза, механизмы расстройства со стороны системы крови, пищеварительного тракта и нервной системы?
3. Какая картина крови наблюдается мегалобластных анемиях?
4. Какие Вы знаете виды апластических анемий и каков механизм развития апластических анемий?
5. Какие Вы знаете наследственные гемолитические анемии? Каковы их этиология и механизмы развития?
6. Какие изменения в картине периферической крови и костном мозге характерны для наследственных гемолитических анемий?
7. Назовите и охарактеризуйте клинические формы недостаточности Гл-6-ФДГ.
8. Какие Вы знаете клинические формы гемолитической болезни новорожденных (ГБН)? Назовите принципы терапии и профилактики.
9. Какие Вы знаете аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА)? Каковы механизмы их развития?
10. Каковы принципы классификации, причины и проявления первичных и вторичных эритроцитозов?

Задания для СУРС:

1. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
2. Клинико-диагностическая оценка сидеропенического синдрома

Литература:

Основная

1. Леонова, Е. В. Патология 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. – Дopusчено 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. Здравоохранение и медицинская наука Беларуси [Электронный ресурс]. – Минск : НИО РНМБ, 1997. – Режим доступа : <http://www.med.by>. – Дата доступа : 26.05.2017.

2. Консультант студента [Электронный ресурс]. – Гомель : ГГМУ. – Режим доступа : <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа 26.05.2017.

3. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU [Электронный ресурс] / Научная электронная библиотека. – М., 2005. – Режим доступа: <http://www.elibrary.ru>. – Дата доступа: 26.05.2017.

4. Новикова, И. А. Клиническая и лабораторная гематология : учеб. пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. – Мн. : Выш. шк., 2013. – 446 с.

5. Патофизиология 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.
6. Угольник, Т. С. Тестовые задания по патологической физиологии для самостоятельной работы студентов: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса медико-диагностического факультета медицинских вузов / Т. С. Угольник, Я. А. Кутенко. – Гомель: ГомГМУ, 2015. – 268 с.
7. Угольник, Т. С. Типовые формы нарушений обмена веществ : учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса всех фак-ов мед. вузов / Т. С. Угольник и [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2015. – 96 с.
8. Фиясь, А. Т. Клиническая гематология : пособие для студентов учреждений высш. Образования, обучающихся по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело» / А. Т. Фиясь, И. Р. Ерш ; УО «Гродн. Гос. мед. ун-т» , 1-я каф. внутренних болезней. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 319 с., ил., табл., - Рек. УМО по высш. Мед., фармацевт. образованию (НЛ)
9. Фиясь, А. Т. Основы клинической гематологии : учеб. пособие для студентов учреждений высш. Образования, обучающихся по специальности «Лечебное дело», А. Т. Фиясь, И. Р. Ерш. – Минск : Высшэйшая школа, 2013. – 270 с., – Допущено М-ом образования РБ (НЛ)

Составитель:
ассистент

И..А. Атаманенко