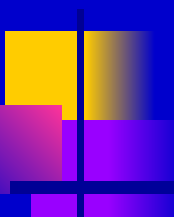


ЛЕКЦИЯ 2

АНЕМИИ.



К.б.н., доцент кафедры СГ и ПД
Смолянинова О.Л.



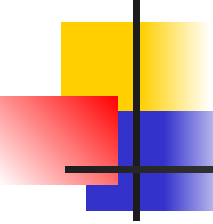
АНЕМИИ

- **Анемия** – это уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина в единице объёма крови, которое сопровождается качественными изменениями эритроцитов.
 - По патогенезу анемии подразделяются на три группы:
 - 1) **постгеморрагические** – в результате кровопотери;
 - 2) **гемолитические** – в результате усиленного разрушения эритроцитов;
 - 3) **анемии в результате нарушения эритропоэза**

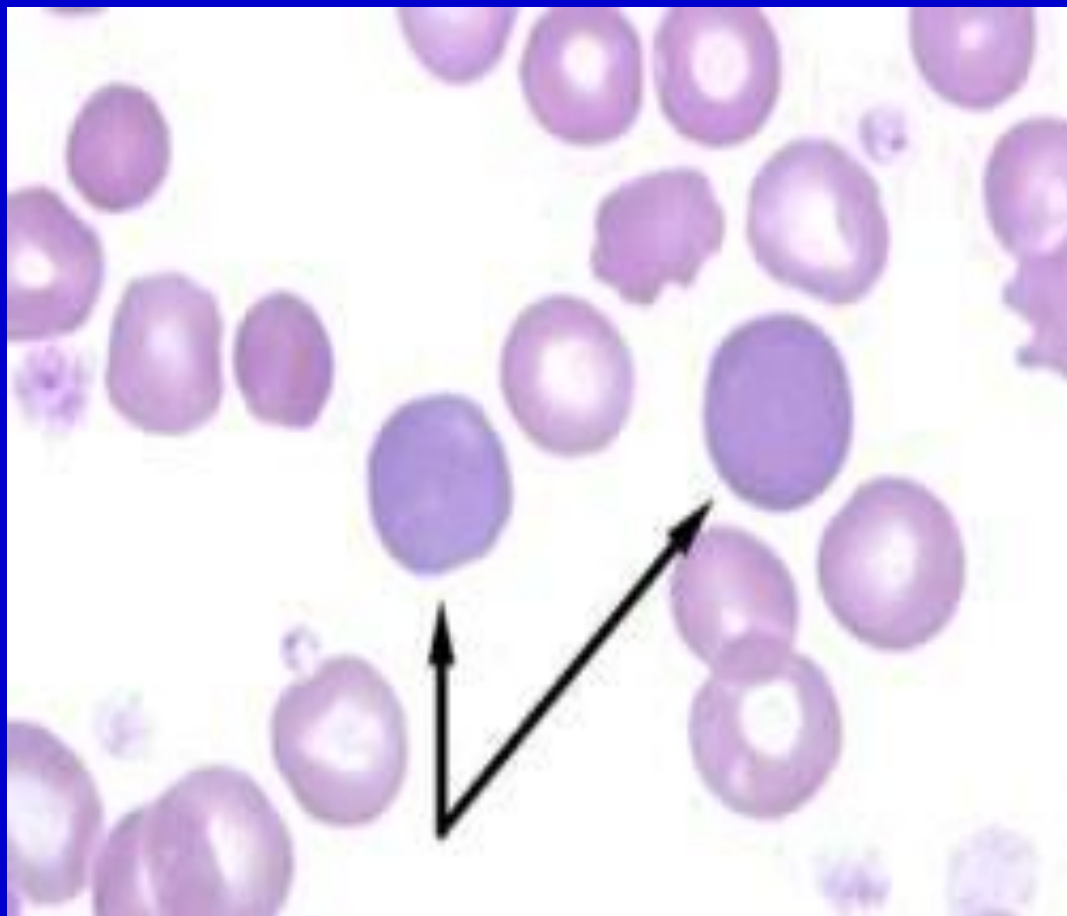
Постгеморрагическая анемия

Постгеморрагическая анемия подразделяется на **острую и хроническую**.

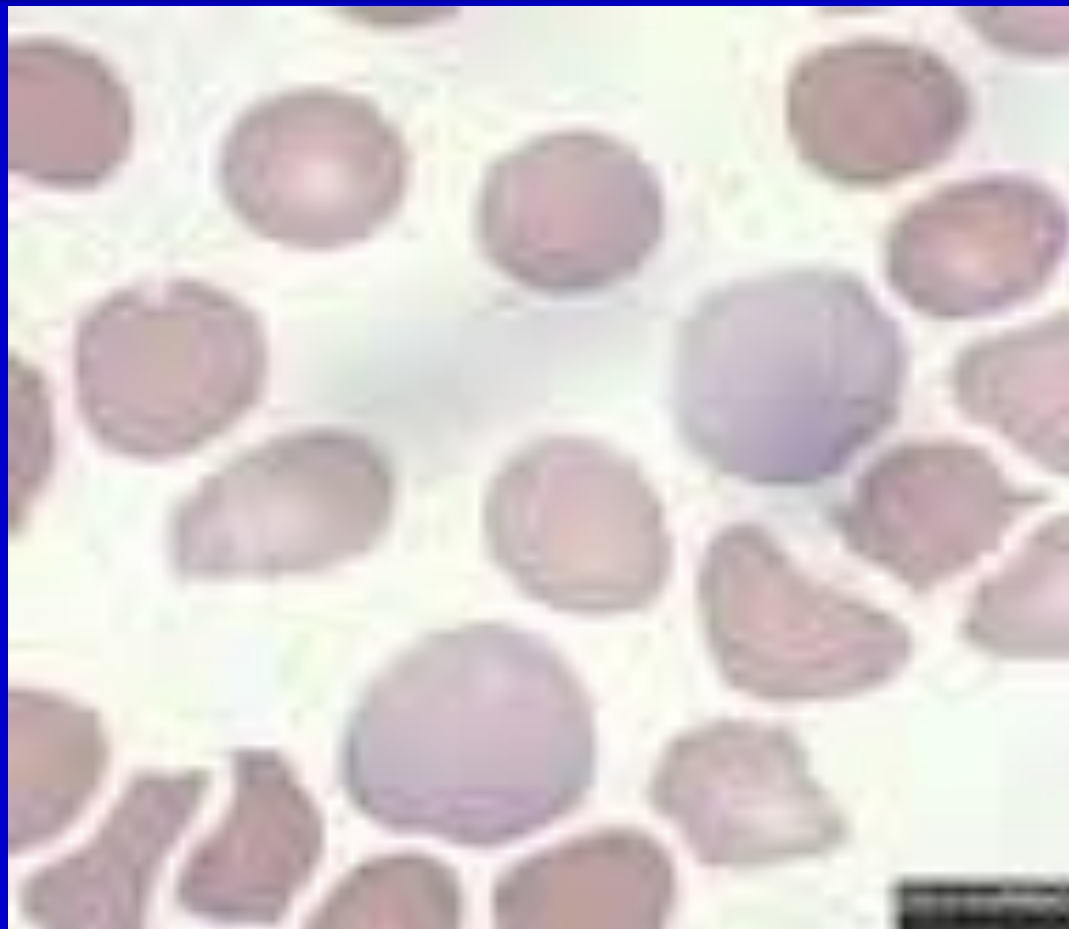
- **Острая постгеморрагическая анемия** возникает в результате разрыва или разъедания сосудистой стенки при механической травме, язвенной болезни желудка, туберкулезе легких, бронхоэктатической болезни, злокачественных опухолях, портальной гипертензии.
- Первые дни после кровопотери она нормохромная, то есть содержание гемоглобина в эритроцитах не уменьшено. Цветной показатель равняется 0,85-1,1. Качественные изменения эритроцитов отсутствуют.

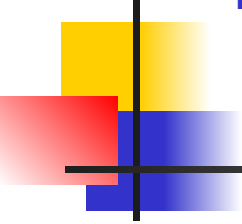
- 
- Внезапное уменьшение количества циркулирующих эритроцитов вызывает гемическую гипоксию, на которую почки реагируют усиленным синтезом эритропоэтина. Этот пептид считается гормоном эритропоэза, он стимулирует образование и дозревание эритробластов в костном мозге.
 - Пролиферация эритропоэтического ростка становится заметной на 4-5-й день после кровопотери. В крови растет количество ретикулоцитов и полихроматофильных эритроцитов, появляются единичные нормоциты. Эти изменения свидетельствуют о высокой регенераторной способности костного мозга. Он становится светлокрасным, сочным. Желтый (жировой) костный мозг превращается в красный и становится богатым на клетки эритропоэтического ряда.
 - Появляются очаги экстрамедулярного кроветворения в селезенке, лимфатических узлах, за грудиной железе, печени, почках, слизистых и серозных оболочках.

РЕТИКУЛОЦИТЫ

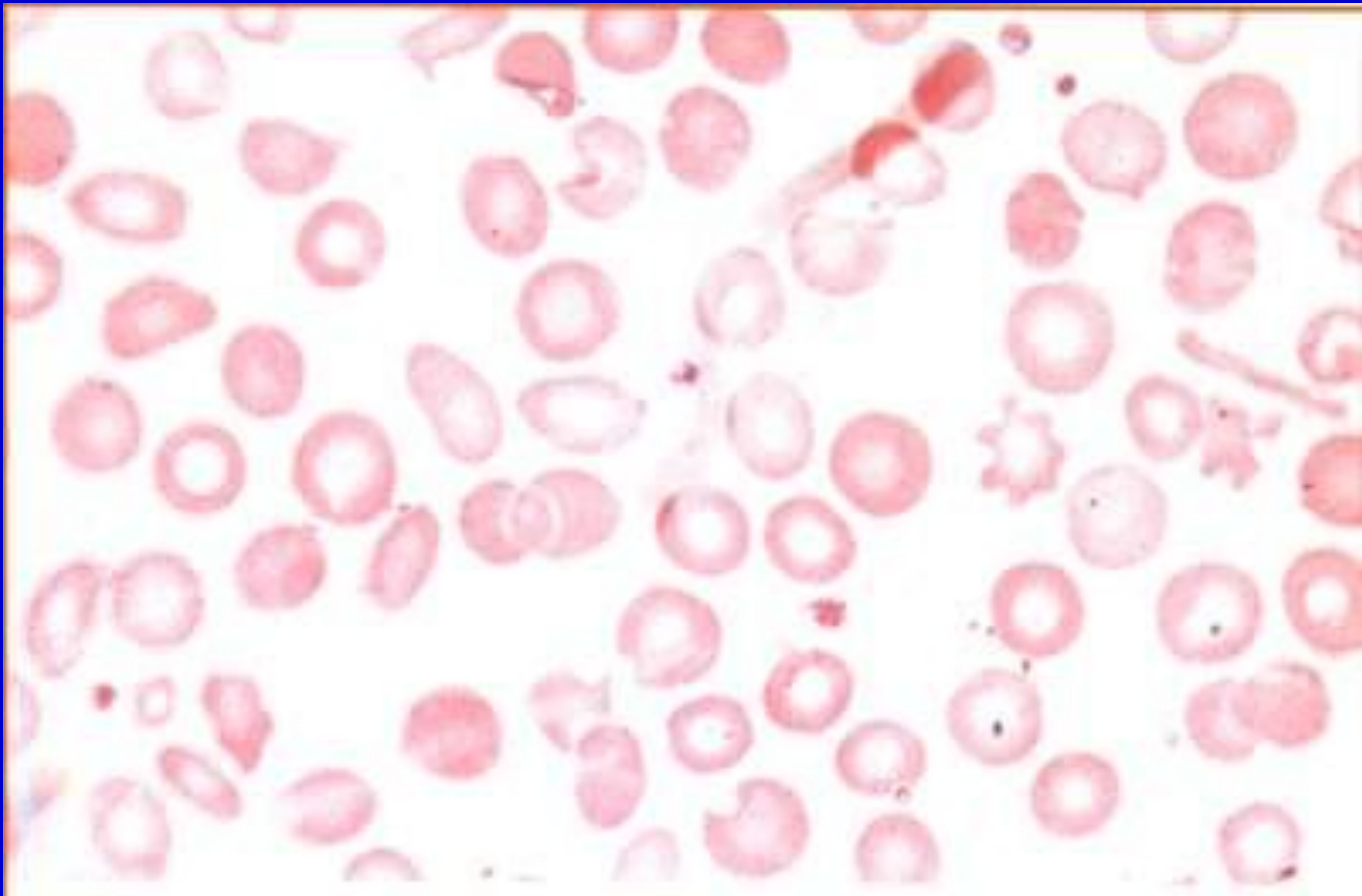


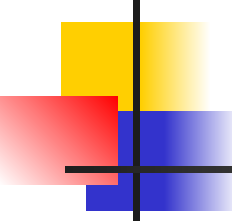
ПОЛИХРОМАТОФИЛЬНЫЕ ЭРИТРОЦИТЫ



- 
- В условиях быстрого дозревания эритроциты не успевают накопить достаточного количества гемоглобина. Цветной показатель постепенно снижается до 0,8 и ниже, нормохромная анемия переходит в гипохромную.
 - Имеет значение и то, что после кровопотери истощаются резервы железа, необходимого для синтеза гемоглобина. На этом этапе в крови появляются эритроциты с низким содержанием гемоглобина, которые под микроскопом имеют вид бубликов с просветлением посередине (гипохромные эритроциты).

ГИПОХРОМНЫЕ ЭРИТРОЦИТЫ

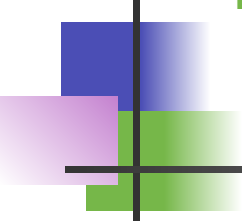


- 
- **Хроническая постгеморрагическая анемия** – следствие длительных повторных кровопотерь у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, раком желудка, геморроем, гемофилией, у женщин с маточными кровотечениями.
 - В костном мозге наблюдаются явления выраженной регенерации, появляются очаги экстрамедулярного кроветворения. В результате истощения запасов железа анемия постепенно приобретает гипохромный характер.
 - В кровь выбрасываются гипохромные эритроциты и микроциты. Со временем эритропоэтическая функция костного мозга подавляется, и анемия становится гипорегенераторной.
 - В связи с гипоксией развивается жировая дистрофия миокарда, печени, почек, возникают дистрофические изменения в клетках головного мозга. Появляются множественные точечные кровоизлияния в коже, слизистых и серозных оболочках, внутренних органов.

Гемолитическая анемия

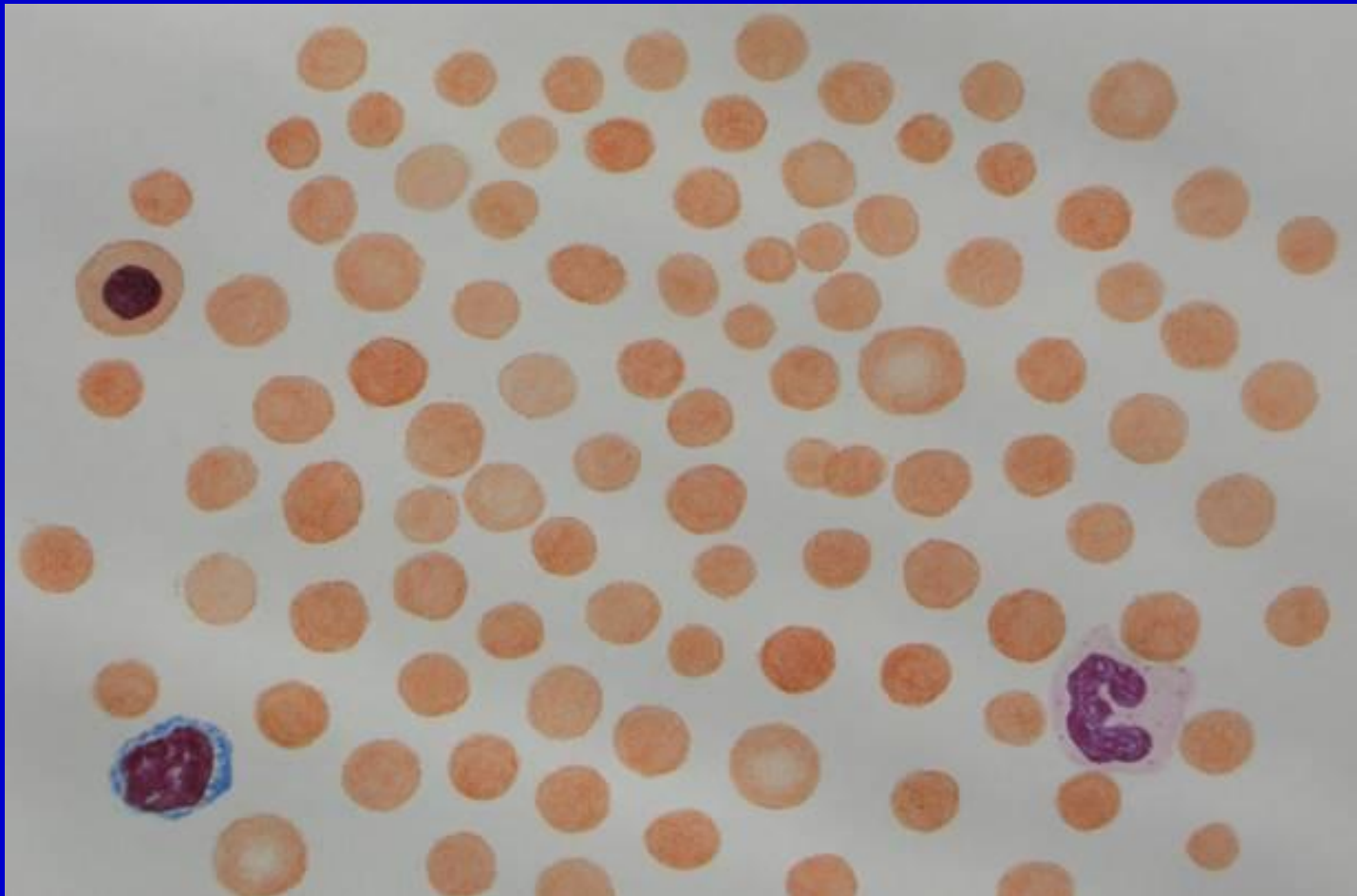
Гемолитическая анемия возникает при преобладании процесса разрушения эритроцитов над их образованием.

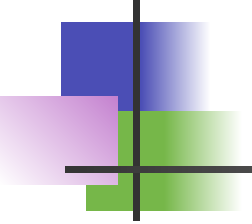
- Различают **наследственные и приобретенные** формы гемолитических анемий.
- **Наследственные гемолитические анемии**
- Наследственные анемии по локализации генетически обусловленного дефекта разделяются на три группы:
 - а) **мембранопатии** – связанные с нарушением структуры и обновления белковых и липидных компонентов мембран эритроцитов;
 - б) **ферментопатии** – связанные с дефицитом эритроцитарных ферментов, которые обеспечивают пентозо-фосфатный цикл, гликолиз, синтез АТФ и порфиринов, обмен нуклеотидов и глутатиона;
 - в) **гемоглобинопатии** – связанные с нарушением структуры или синтеза цепей гемоглобина.

- 
- **К наследственным мембранопатиям** принадлежит наследственный **микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара)** с аутосомно-доминантным типом наследования.
 - Мембранный дефект заключается в высокой проницательности эритроцитарных оболочек для ионов натрия. Невзирая на активацию калий-натриевого насоса, они пассивно диффундируют внутрь эритроцита и повышают осмотическое давление внутриклеточной среды. В эритроциты направляется вода, и они приобретают сферическую форму.
 - Причиной высокой пропускной способности мембран для натрия считается нарушение их белковой и липидной структуры. В частности, обнаружено отсутствие или аномальное строение одного из мембранных белков – спектрина, а также уменьшение содержания липидов.

Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара)

Кровь.



- 
- Разрушение эритроцитов происходит преимущественно в макрофагах селезенки (внутриклеточный гемолиз). Это связано с особенностями селезеночного кровообращения. В красной пульпе часть крови выходит за пределы кровеносных сосудов (синусов) в междусинусовые пространства. Здесь эритроциты попадают в неблагоприятную среду с низким содержанием глюкозы и холестерина, а потому еще больше набухают. Их мембрана теряет эластичность, а эритроциты – приобретают свойство деформироваться при переходе через узкие щели. Движение их резко замедляется, и они застаиваются в междусинусовых пространствах.
 - Протискиваясь сквозь узкие отверстия, эритроцит может потерять часть своей поверхности. Если не наступил гемолиз, то после закрытия мембранного дефекта уменьшенный в размерах эритроцит опять возвращается в кровяное русло. Так возникает микроцитоз.
 - В процессе повторных пассажей через междусинусовые пространства селезенки микросфероциты фагоцитируются макрофагами или разрушаются без их участия. Поэтому при этой болезни эффективная спленэктомия.

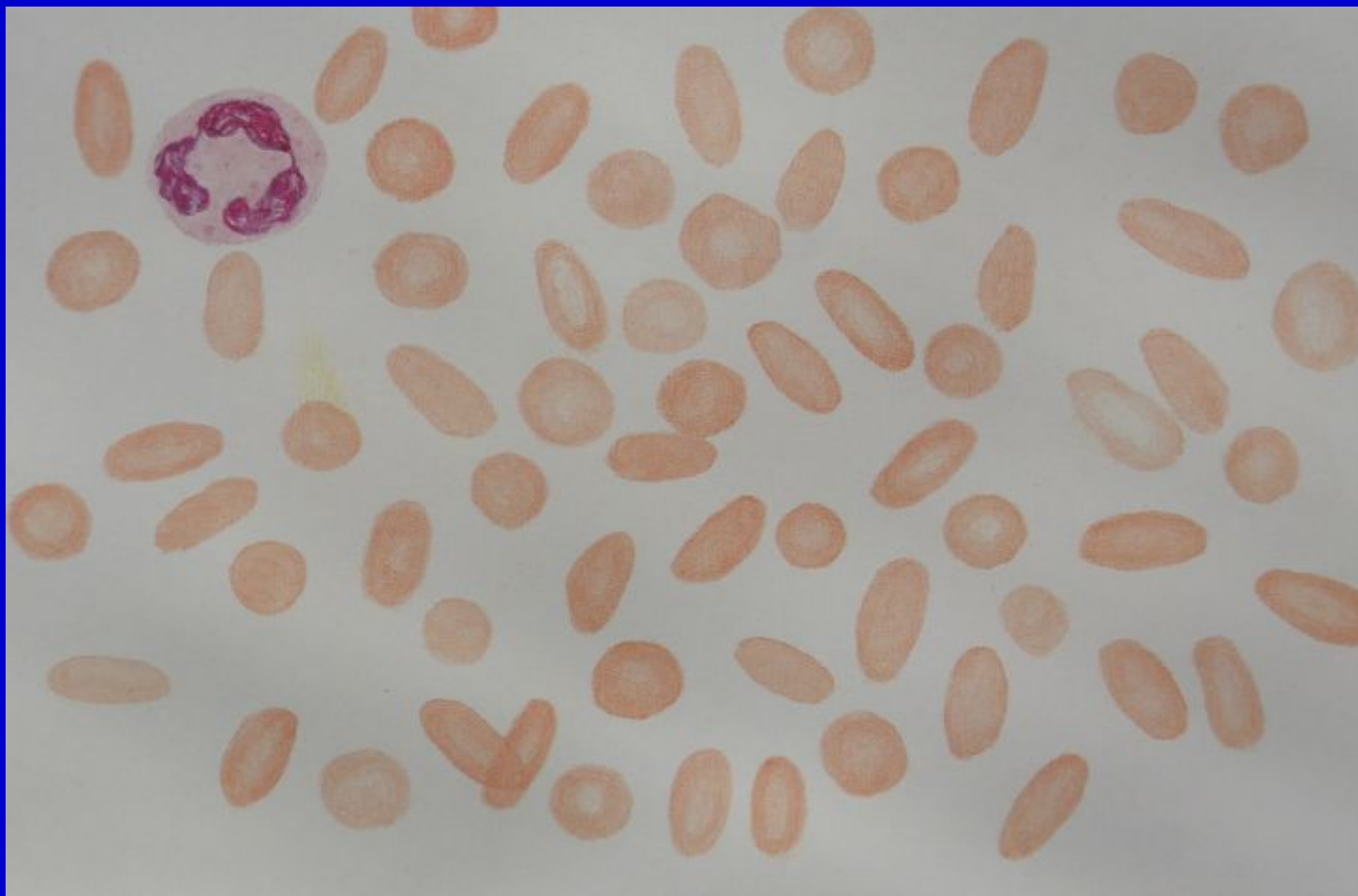


- Кроме микросфероцитоза, к группе мембранопатий относят

- наследственный эллиптоцитоз
- наследственный пиропойкилоцитоз
- наследственный стоматоцитоз
- наследственный акантоцитоз
- наследственный эхиноцитоз

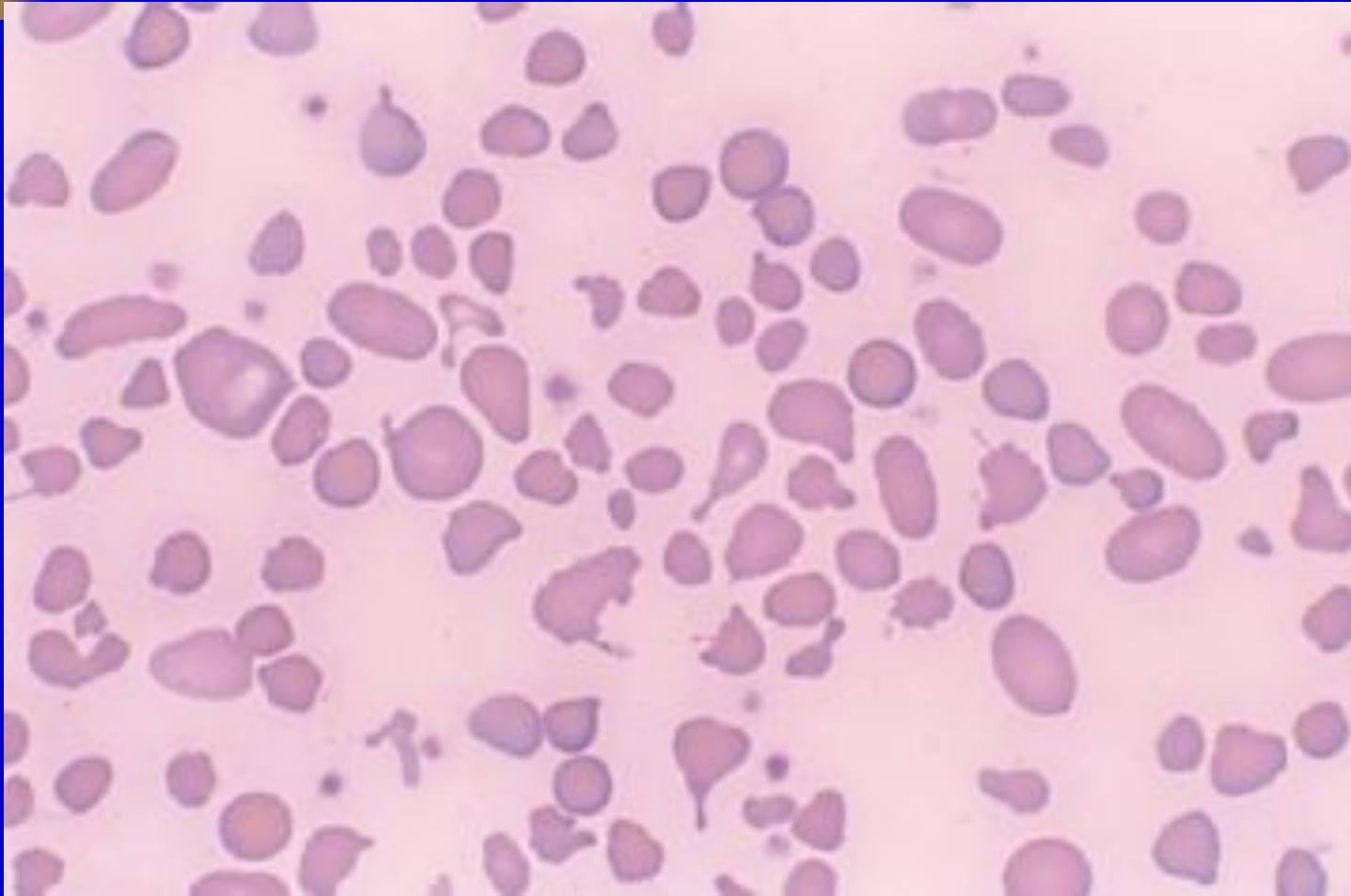
Мембранопатия

Наследственный эллиптоцитоз – кровь



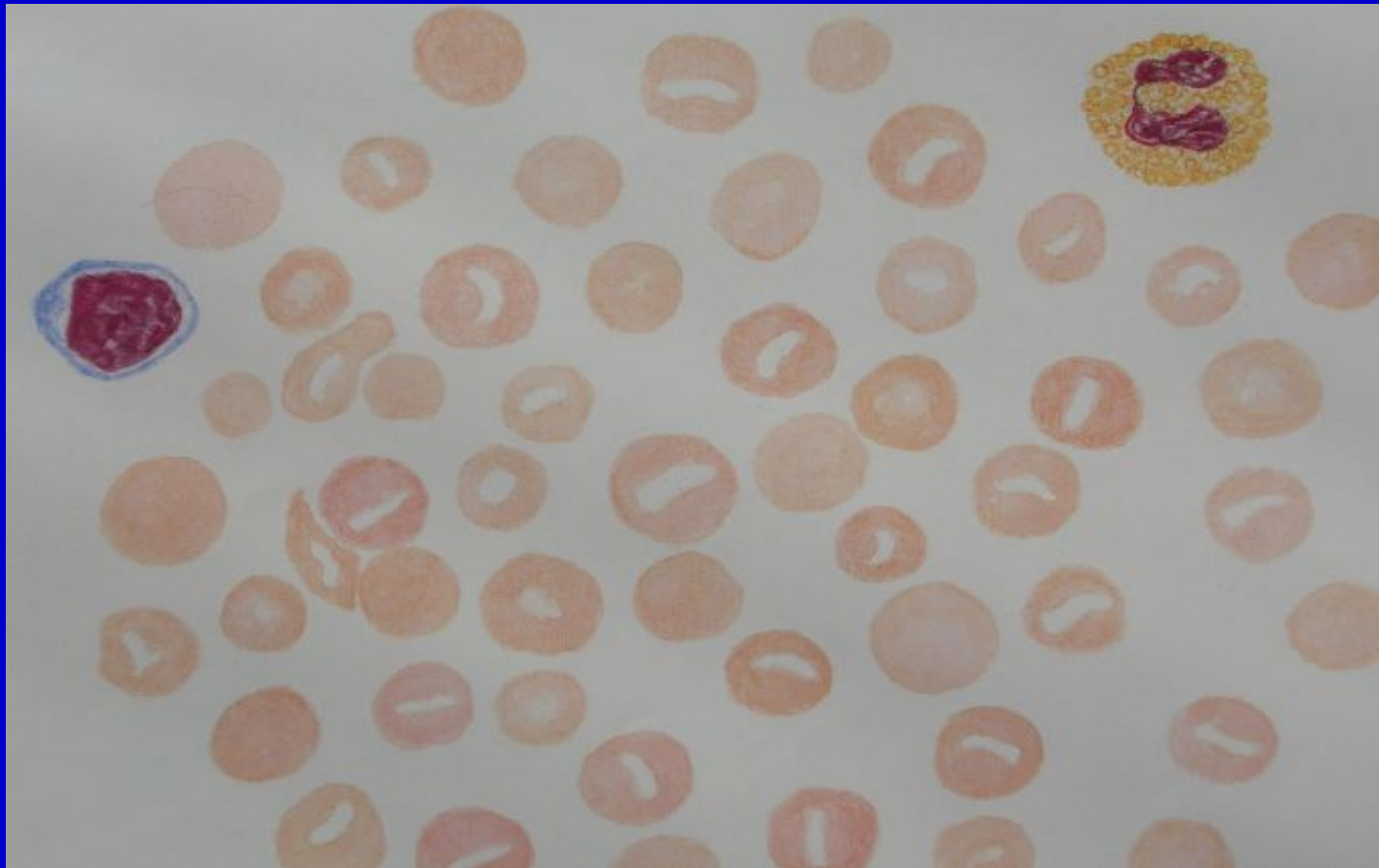
Мембранопатия

Наследственный пиропойкилоцитоз – кровь



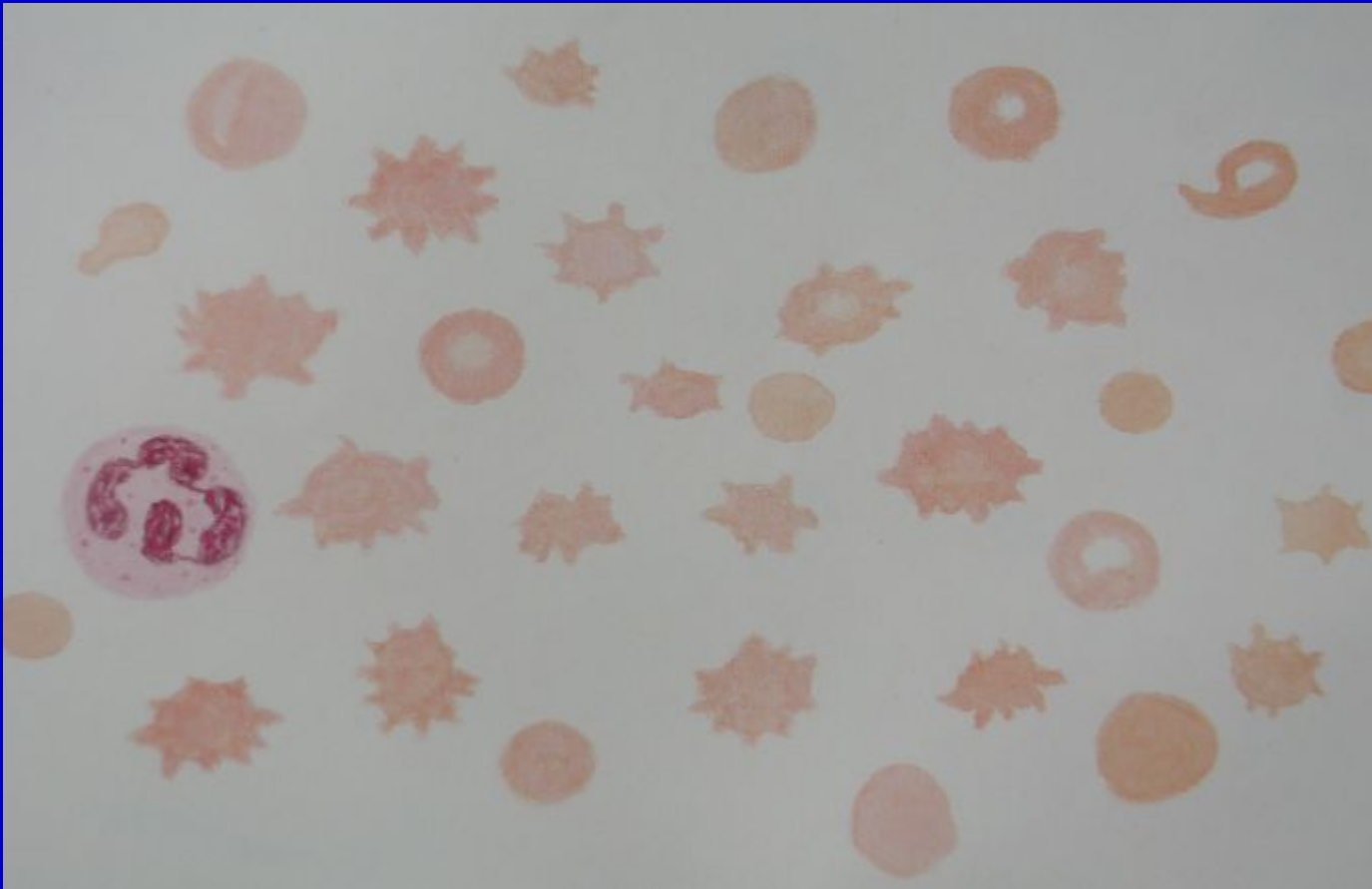
Мембранопатия

Наследственный стоматоцитоз – кровь



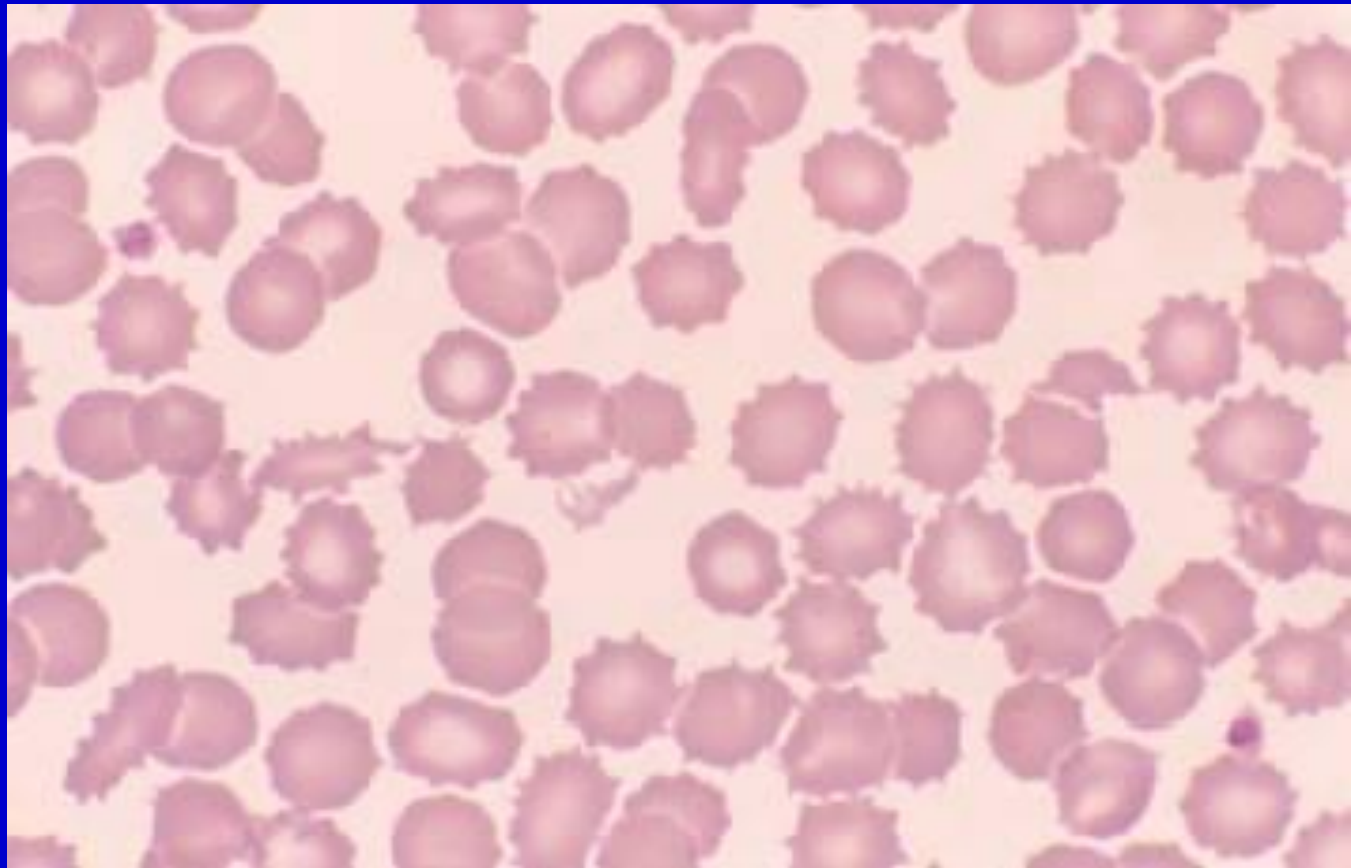
Мембранопатия


Наследственный акантоцитоз – кровь

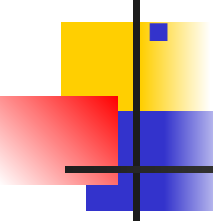


Мембранопатия

Наследственный эхиноцитоз - кровь



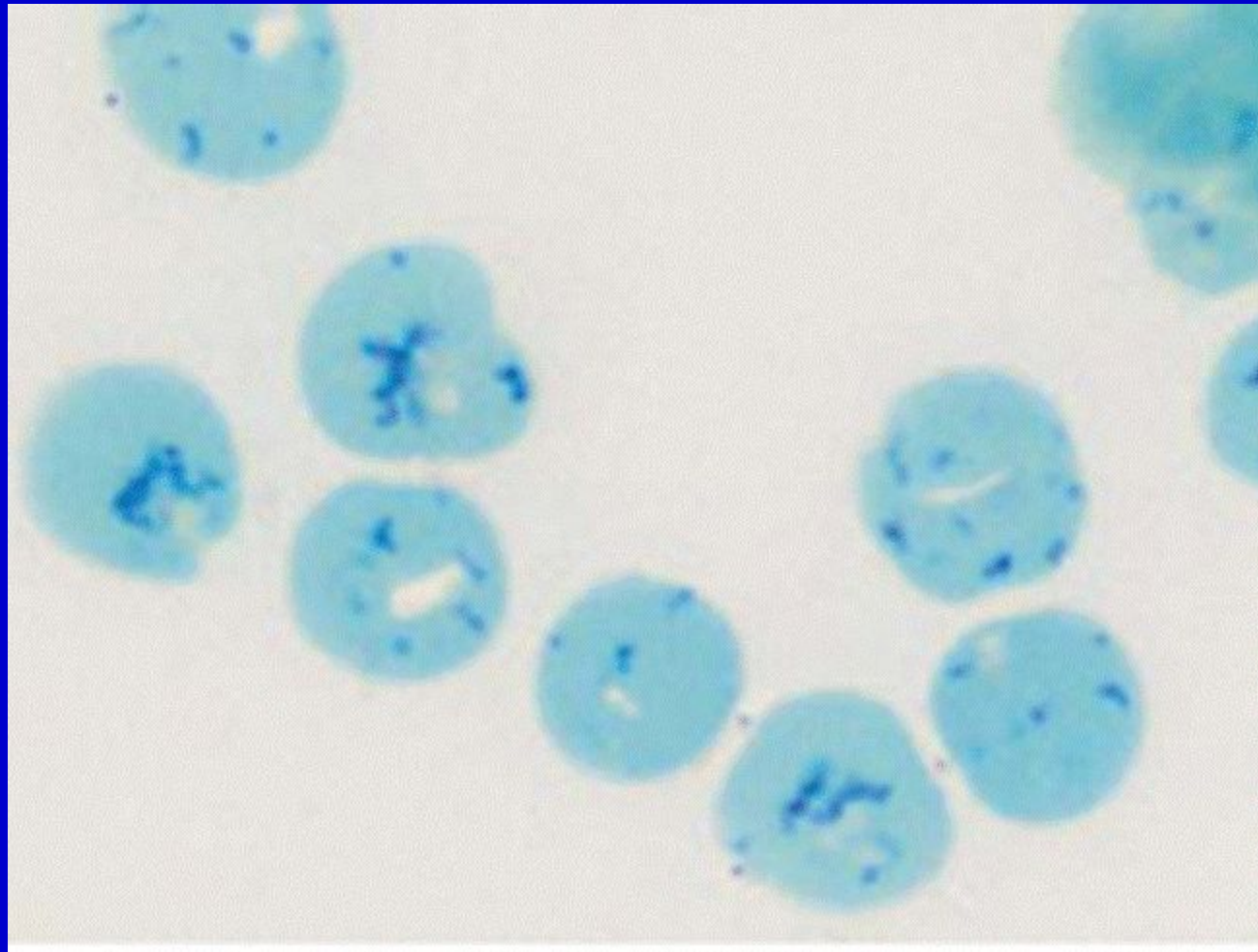
- 
- Примером **ферментопатии** может служить **анемия на почве дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы**. Болезнь наследуется доминантно, сцепленная с X-хромосомой. Постоянная анемия наблюдается редко.
 - Как правило, болезнь проявляется гемолитическими кризисами после приема некоторых лекарств – сульфаниламидных препаратов (сульфодиметоксина, бисептола), противомаларийных (хинина, акрихина) и противотуберкулезных средств (фтивазида, парааминосалициловой кислоты).
 - Все названные препараты способны окислить гемоглобин и выключить его из дыхательной функции. У здоровых лиц этого не происходит благодаря существованию антиоксидантной системы, важным компонентом которой является восстановленный глутатион.

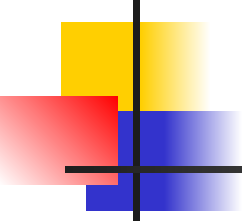


При дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы количество восстановленного глутатиона уменьшается. Поэтому медикаменты с окислительными свойствами даже в терапевтических дозах окисляют и разрушают гемоглобин. От его молекулы отрывается гем, а цепи глобина выпадают в осадок (тельца Гейнца).

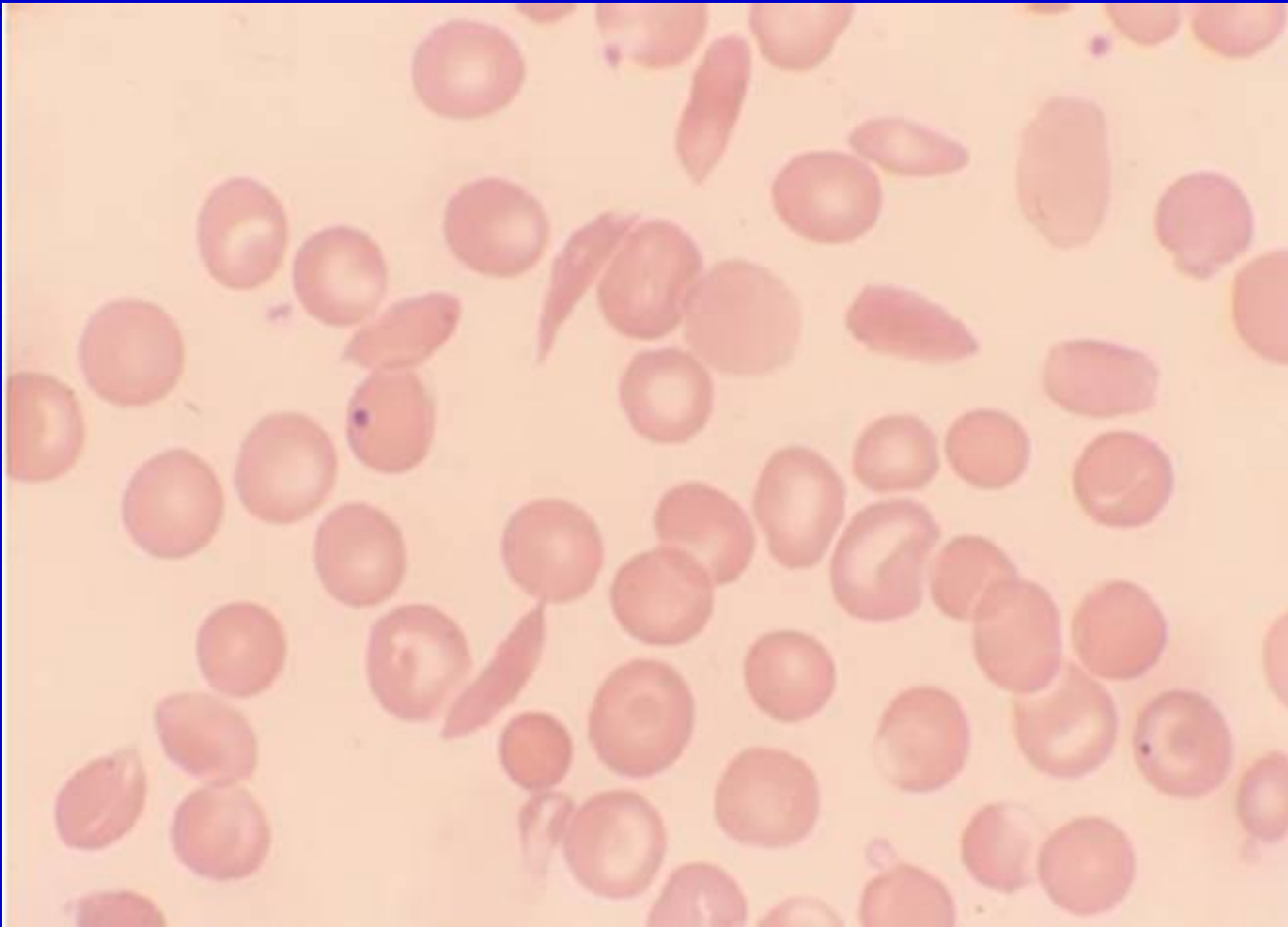
- Эти включения элиминируются в селезенке, но в процессе их удаления теряется часть поверхности эритроцита, который после этого быстро распадается в кровеносном русле. Такую же провоцирующую роль могут сыграть некоторые инфекционные болезни – грипп, вирусный гепатит, сальмонеллез.
- У отдельных личностей гемолитические кризисы возникают после употребления конских бобов или вдыхания пыльцы этого растения (фавизм). Активные факторы конских бобов (вицин, конвицин) окисляют восстановленный глутатион, уменьшая мощность антиоксидантной системы.

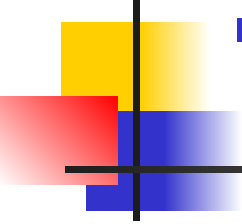
Еще один пример ферментопатии – анемия
на почве пируваткиназной недостаточности



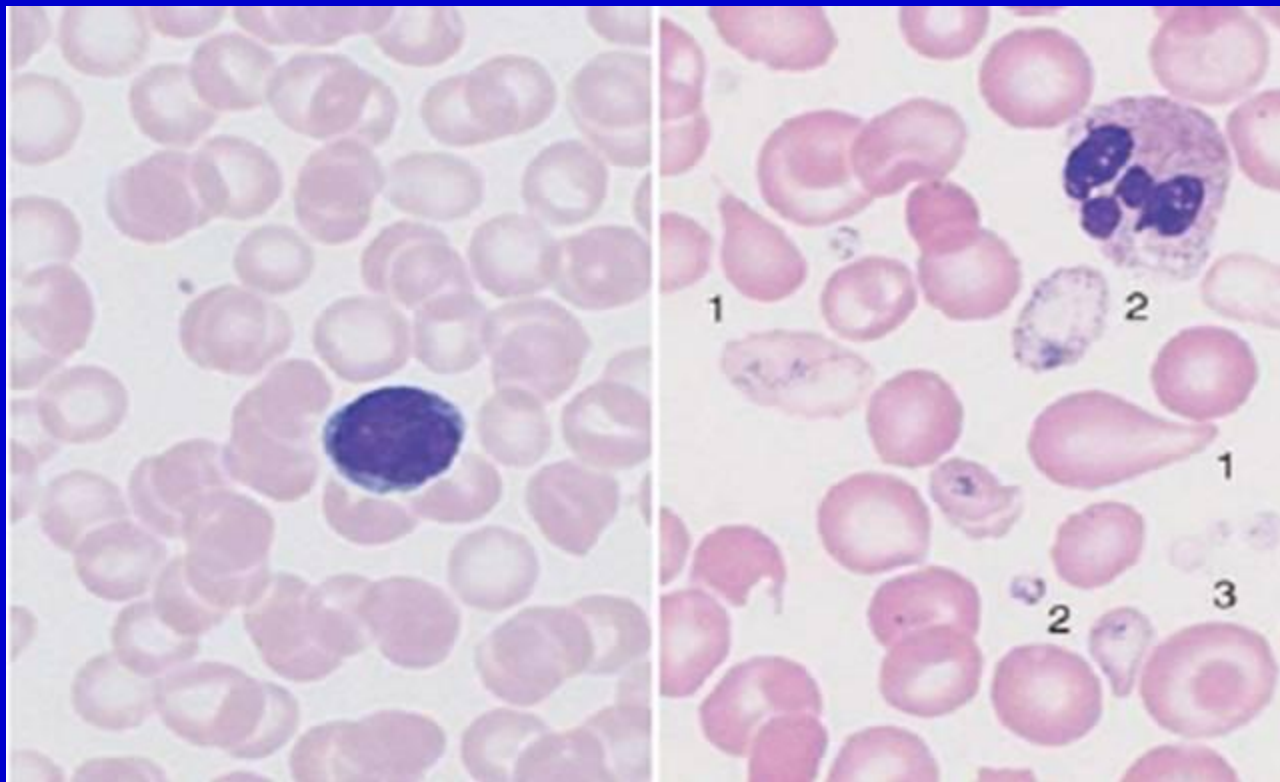
- 
- Из **гемоглинопатий** наиболее распространена **серповидноклеточная анемия**. У таких больных вместо гемоглобина А синтезируется гемоглобин S. Отличается он тем, что глутаминовая кислота в нем замещена валином в шестом положении β -цепи.
 - Эта замена резко снижает растворимость гемоглобина в условиях гипоксии. Восстановленный гемоглобин S в 100 раз менее растворимый, чем окисленный, и в 50 раз менее растворимый чем гемоглобин А.
 - В кислой среде он выпадает в осадок в виде кристаллов и деформирует эритроциты, придавая им серповидную форму. Мембрана их теряет прочность, и наступает внутрисосудистый гемолиз. Форма эритроцитов представлена на следующем слайде.

Серповидноклеточная анемия - кровь

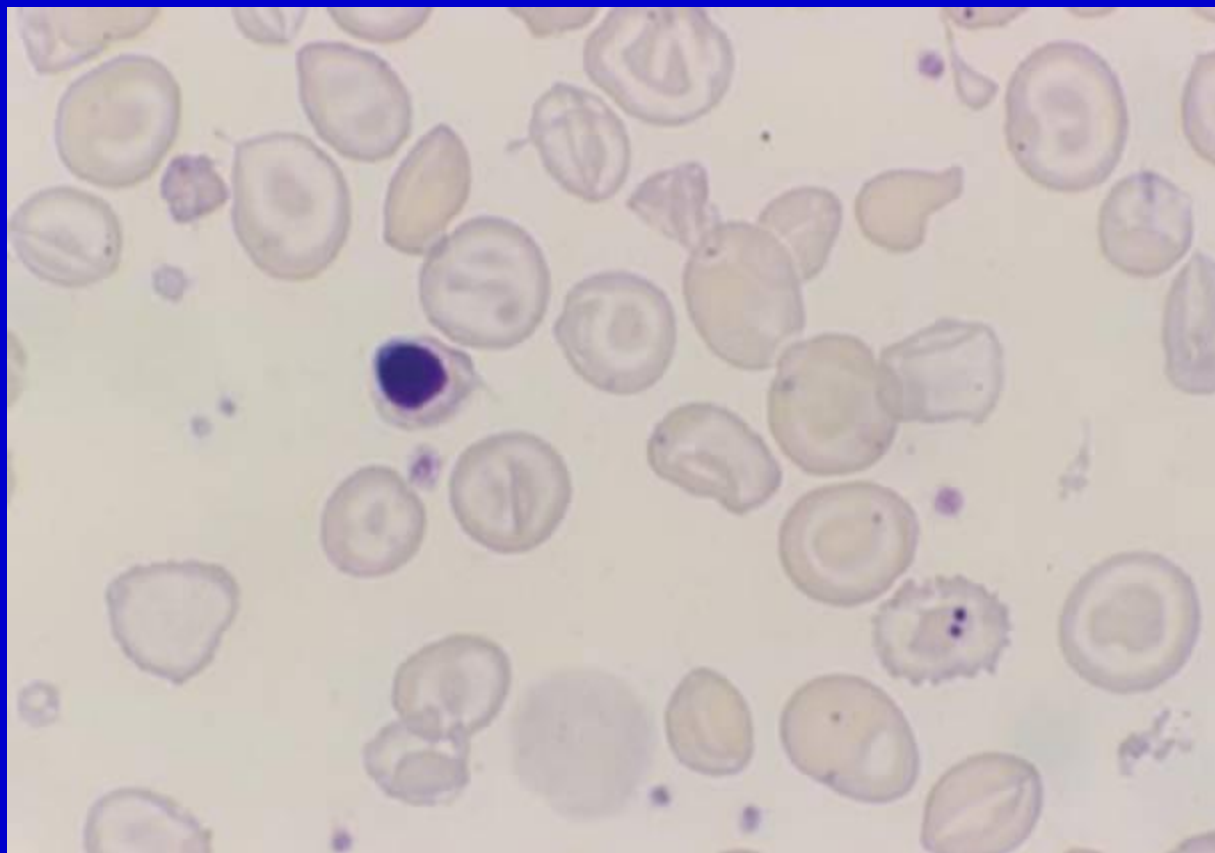


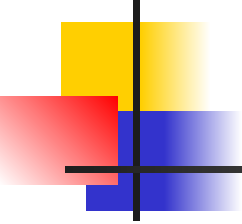
- 
- Когда заторможен синтез альфа- или бета-цепей гемоглобина, развивается **талассемия**. Для нее характерные мишенеподобные эритроциты.
 - У гетерозигот развивается так называемая малая талассемия, у гетерозигот – большая талассемия Кулли с высшей степенью гемолиза эритроцитов.

Малая талассемия



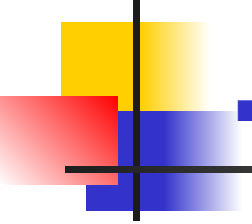
Большая талассемия Кулли





- **Приобретенные
гемолитические
анемии**

- **ТОКСИЧНЫЕ**
- **ИММУННЫЕ**
- **МЕХАНИЧЕСКИЕ**

- 
- **Токсичная анемия** вызывается гемолитическими ядами.
 - Мишьяковистый водород, нитробензол, фенилгидразин, фосфор, соли свинца окисляют липиды или денатурируют белки оболочек и частично стромы эритроцитов, которые ведут к их распаду.
 - Яды биологического происхождения (пчелиный, змеиный, стрепто- и стафилолизины) имеют ферментативную активность и расщепляют лецитин эритроцитарных мембран.
 - Некоторые паразиты размножаются в эритроцитах и разрушают их.

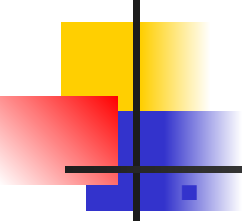


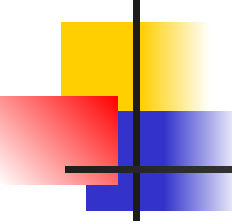
■ **Иммунные гемолитические анемии**

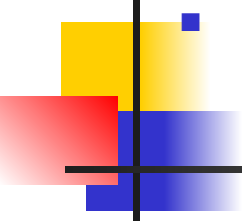
– это группа заболеваний с общим патогенезом: в повреждении и гемолизе эритроцитов принимают участие антитела или иммунные лимфоциты.

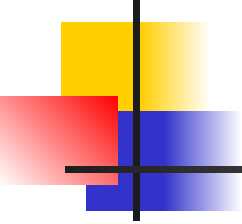
Различают

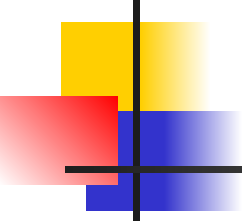
- **изоиммунные**
- **гетероиммунные**
- **аутоиммунные** гемолитические анемии

- 
- Под **изоиммунными анемиями** понимают такие, когда в организм извне проникают антитела против эритроцитов или же сами эритроциты, против которых у больного есть собственные антитела.
 - Пример – гемолитическая анемия плода и новорожденного. Она возникает в связи с неоднородностью антигенной структуры матери и ребенка. Механизм ее таков. Во время родов в организм матери попадает некоторое количество крови плода. Если плод резус-положительный, а мать – резус-отрицательная, то в ее организме начинают продуцироваться антитела против антигенов резуса плода. Во время повторной беременности они сквозь плаценту проникают в организм плода и фиксируются на его эритроцитах. Эти комплексы разрушаются макрофагами, и развивается анемия. Опасность появления гемолитической анемии на почве несовместимости резуса растет с каждой беременностью.
 - Изредка иммунизация женщины происходит после переливания резус-положительной крови.

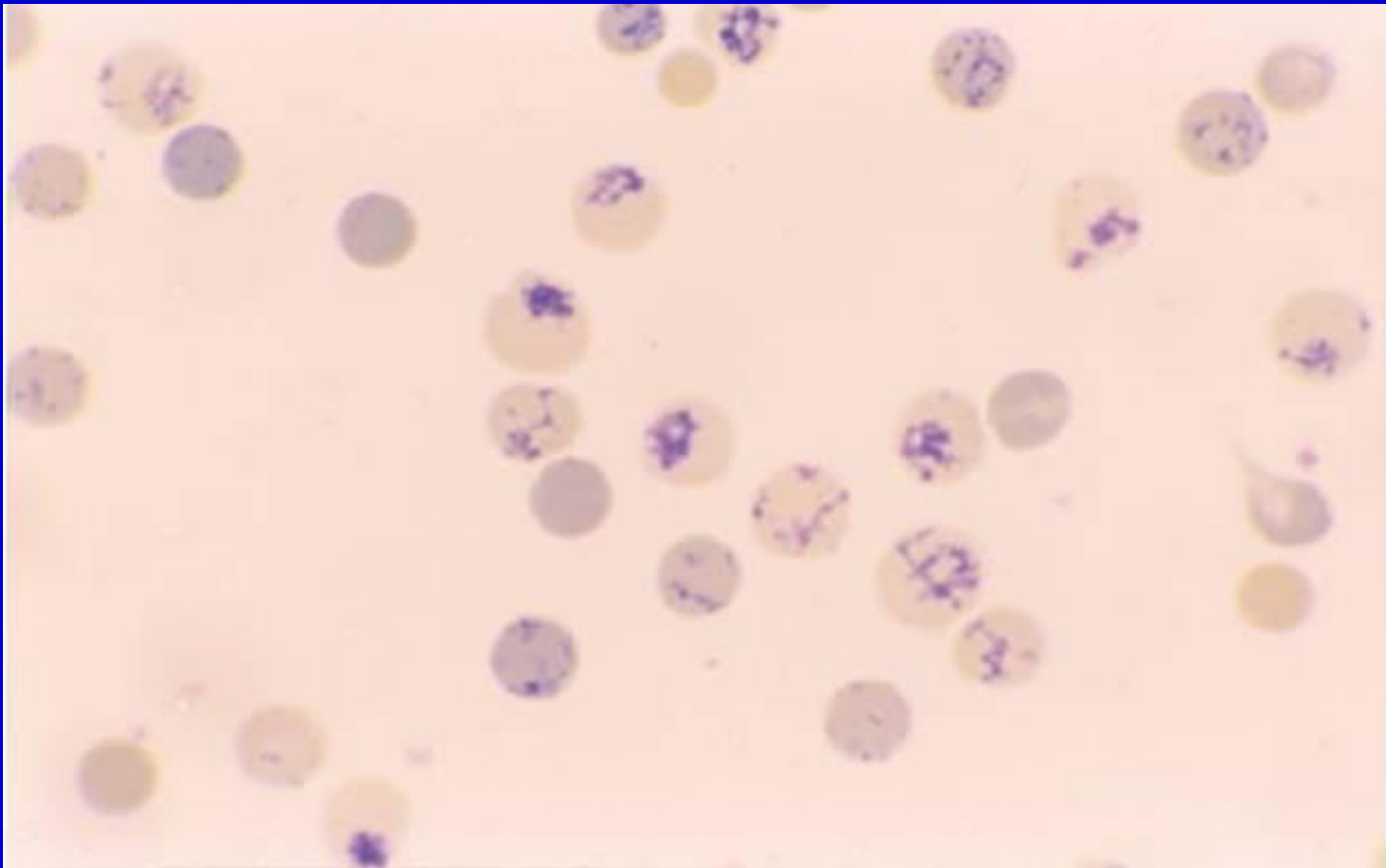
- 
- По аналогичному механизму возникает анемия у детей, матери которых имеют кровь группы 0. В 10 % беременных имеются антитела против эритроцитарных антигенов А и В, которые принадлежат к классу IgG. Они не связаны с предыдущей иммунизацией, легко проникают через плаценту и разрушают эритроциты плода. Частота этой формы анемии одинакова у детей, рожденных от первой, второй или третьей беременности.
 - Еще один пример изоиммунной гемолитической анемии – гемолиз после трансфузии группо- или резус-несовместимых эритроцитов.

- 
- Гетероиммунными гемолитическими анемиями называют такие, которые связаны с появлением на поверхности эритроцита нового антигена, который представляет собой комплекс “гаптен-эритроцит”.
 - Чаще всего такие комплексные антигены образуются в результате фиксации на эритроцитах медикаментозных препаратов – пенициллина, фенацетина, парааминосалициловой кислоты.
 - Гаптенами могут быть и вирусы.
 - У некоторых лиц на комплексные антигены “медикамент-эритроцит” и “вирус-эритроцит” образуются антитела, в результате чего эритроциты погибают. Лизис их происходит в кровяном русле или они поглощаются макрофагами.

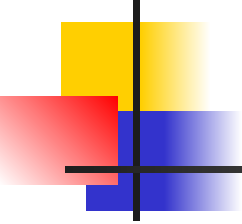
- 
- При **аутоиммунных гемолитических анемиях** антитела образуются против собственных неизмененных эритроцитов. Гемолизом осложняются такие болезни, как хронический лимфолейкоз, лимфосаркома, миеломная болезнь, системная красная волчанка, ревматоидный полиартрит, злокачественные опухоли. Эти формы анемии называют симптоматическими, поскольку они возникают на фоне других заболеваний. Существует еще идиопатическая форма невыясненной этиологии.
 - **Гемолитическая анемия, которая связана с механическим повреждением эритроцитов**, встречается после протезирования межпредсердной перегородки, аортального и митрального клапанов. Изредка гемолитические кризисы наступают после длительной ходьбы или бега по твердой поверхности (маршевая гемоглобинурия). Эритроциты разрушаются в капиллярах стоп.

- 
- В периферической крови при наследственных гемолитических анемиях находятся клетки нормальной регенерации (большое количество ретикулоцитов, полихроматофилов, нормоцитов) и дегенеративные формы (анизоциты, пойкилоциты, анулоциты, эритроциты с базофильной пунктацией, микросфероциты при анемии Минковского-Шоффара, серповидные эритроциты при гемоглобинопатии S, мишенеподобные – при талассемии).
 - Приобретенные гемолитические анемии характеризуются наличием в крови элементов физиологической регенерации, а также дегенеративных форм – анизоцитов, пойкилоцитов, анулоцитов, фрагментируемых эритроцитов.
 - При достаточной регенераторной способности костного мозга общим проявлением их будет ретикулоцитоз.

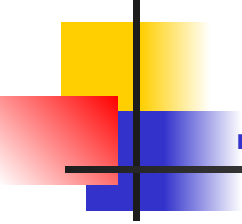
Ретикулоцитоз при гемолитических анемиях

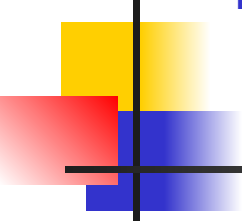


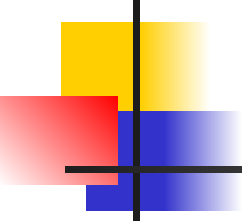
Анемии при нарушении эритропоэза

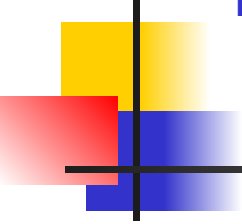


- дефицитные
- гипопластические
- метапластические
- дизрегуляторные

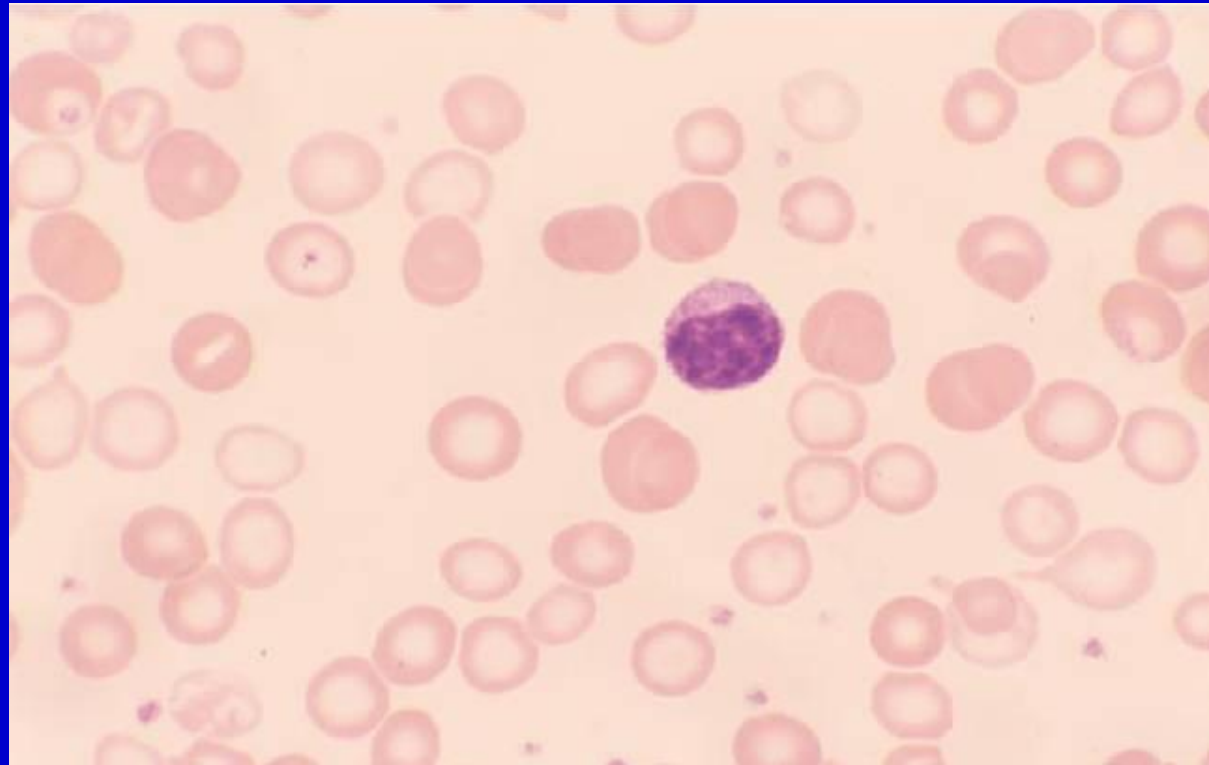
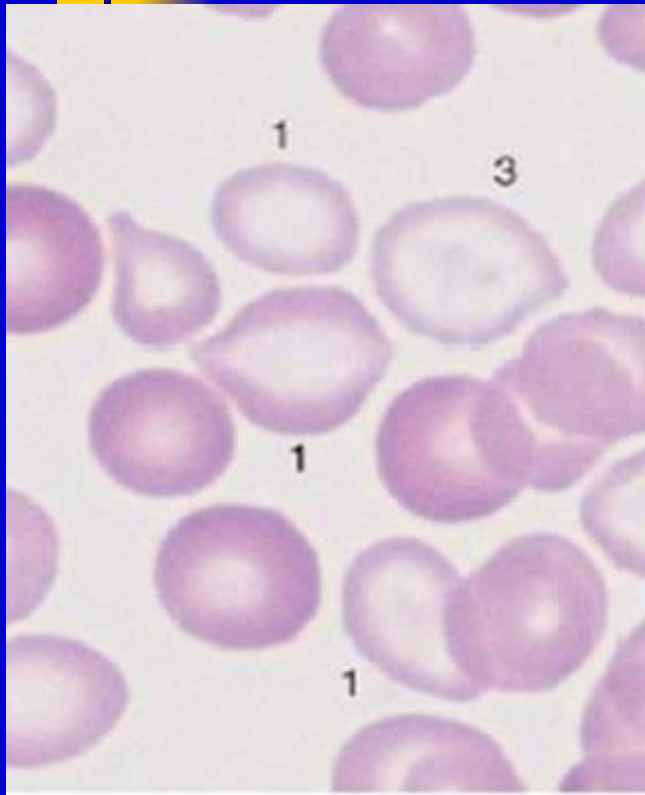
- 
- **Железодефицитная анемия** составляет 80 % от всех анемий и принадлежит к наиболее распространенным заболеваниям в мире.
 - Это результат дисбаланса железа, когда темпы его пополнения извне отстают от затрат. В этиологии болезни главную роль играют повторные кровотечения, которые опустошают резервы железа в депо и уменьшают его содержание в крови и костном мозге. У женщин, особенно в возрасте за 40 лет, причиной анемии чаще всего становятся значительные (90-100 мл) и длительные менструальные кровопотери.
 - Многократные беременности и лактации увеличивают потребность в железе и также приводят к анемии.
 - У мужчин первое место занимают кровотечения из пищеварительного канала при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, опухолях желудка или кишечника, эрозивном гастрите, неспецифическом язвенном колите, дивертикулезе толстой кишки.
 - Ежемесячная потеря 100-125 мг железа за полтора года приведет к железодефицитной анемии. Меньшее значение имеет потеря эритроцитов через мочевыделительные пути.
 - Железодефицитную анемию находят в части доноров, которые постоянно сдают кровь.

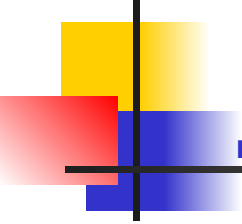
- 
- Реже железодефицитные анемии вызываются внутренними кровотечениями. У женщины с эндометриозом кровь выливается в эндометриозную полость. Если она соединена с полостью матки, это дает большую кровопотерю во время менструации. Если же эндометриоз локализован в более толстых слоях матки, кровь теряется в замкнутое пространство, откуда железо не реутилизируется.
 - При изолированном легочном синдроме или сочетании его с хроническим гломерулонефритом (синдром Гудпасчера) кровь пропитывает базальную мембрану альвеол. Железо оседает в виде гемосидерина и повторно не используется.
 - Дефицит железа может быть predetermined нарушением его всасывания в кишечнике, например после обширной резекции тонкой кишки или при хроническом энтерите.

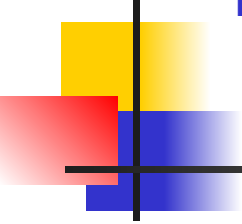
- 
- У детей железодефицитная анемия возникает в связи с недоношенностью, многоплодной беременностью, при отказе ребенка от еды. Обеднение организма ребенка железом не сопровождается ускорением его всасывания в кишечнике, потому что для усвоения железа из молока необходимы железосодержащие ферменты.
 - Следствием дефицита железа является, прежде всего, угнетение синтеза гемоглобина и нарушение кислородтранспортной функции эритроцитов. Снижается активность железосодержащих и железозависимых ферментов. Поскольку железо входит в состав цитохрома С и цитохромоксидазы, подавляется тканевое дыхание и образование энергии. Снижается резистентность эритроцитов к действию окислителей. Это объясняется частичной инактивацией антиоксидантной системы, компонентами которой являются железосодержащие ферменты (каталаза).

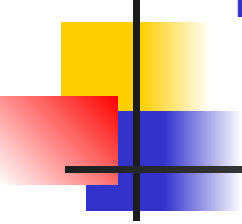
- 
- **Железодефицитная анемия** – гипохромная, цветной показатель снижается до 0,6. В крови уменьшено содержание железа и гемоглобина, мало эритроцитов.
 - Характерный анизоцитоз и пойкилоцитоз с преобладанием эритроцитов малых размеров (микроцитоз).
 - Гипохромные эритроциты имеют вид теней или анулоцитов. Эти изменения хорошо видны на следующих слайдах.

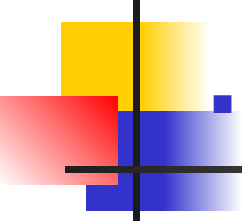
Железодефицитная анемия - кровь

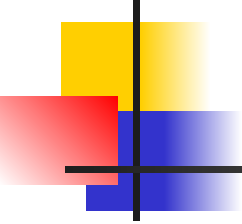


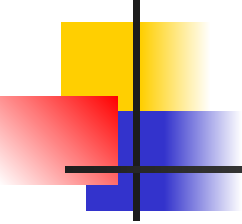
- 
- **В12- и фолиеводефицитная анемии** имеют много общего в этиологии и патогенезе и потому рассматриваются вместе.
 - Дефицит витамина В12 возникает в результате трех причин - отсутствия внутреннего фактора Кастля, поражения тонкого кишечника и конкурентного поглощения витамина глистами и кишечной флорой. Во всех случаях ограничивается его всасывание в кровь.
 - Внутренний фактор – это гликопротеид, который секретируется париетальными клетками желудка и обеспечивает всасывание витамина В12 в кишечнике. Он соединяется с витамином в один комплекс, который связывается со специфическими рецепторами подвздошной кишки. Всасывание витамина идет медленно, а в случае недостаточности фактора Кастля этот процесс еще больше затрудняется.

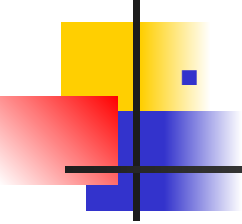
- 
- Фактор Кастля не синтезируется во всех случаях атрофии слизистой желудка, которая чаще всего возникает на наследственной основе по механизму аутоагрессии (пернициозная анемия).
 - Аутоантитела образуются против мембраны париетальных клеток и разрушают их.
 - Синтез внутреннего фактора тормозится также в результате токсичного поражения слизистой желудка неразведенным спиртом и после гастроэктомии.

- 
- Всасывание витамина В12 всегда нарушено у больных с хроническим энтеритом или резекцией тонкой кишки. Всасывание фолиевой кислоты задерживается, кроме того, у лиц, которые употребляют противосудорожные препараты, - дифенин, люминал.
 - При использовании витамина В12 конкурирует кишечная микрофлора, которая в большом количестве преобладает в дивертикулах толстого кишечника и в участке тонкой кишки, через которую не проходит пища после наложения анастомоза (слепая петля). Использует витамин В12 также лентец широкий.

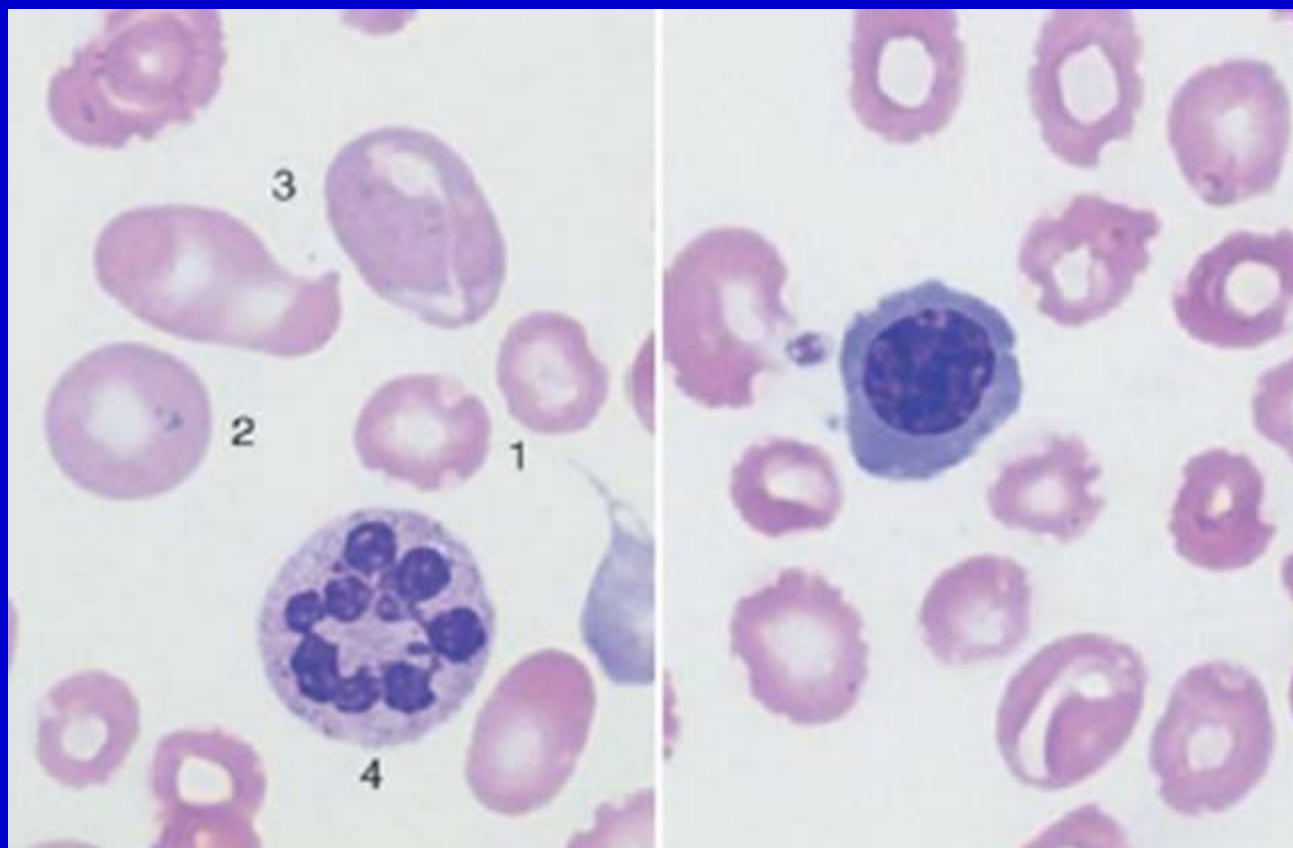
- 
- Известны две ферментативные реакции, которые требуют участия витамина В12.
 - Первая из них – превращение уридин-монофосфата в тимидин-фосфат, который необходим для синтеза ДНК. Эта реакция осуществляется с помощью 5,10-метилтетрагидрофолиевой кислоты, источником которой является тетрагидрофолиевая кислота, а для образования последней нужен витамин В12. При его дефиците, как и при дефиците фоллиевой кислоты, страдает синтез ДНК и деление клеток.
 - Вторая В12-зависимая реакция – превращение метилмалоновой кислоты в янтарную. Эта реакция обеспечивает включение жирных кислот в цикл Кребса, при дефиците витамина В12 она блокируется. Пропионовая и метилмалоновая кислоты накапливаются в токсичных для нервной системы концентрациях. Страдает синтез жирных кислот и миелина.

- 
- Блокада В12-зависимых реакций больше всего отражается на деятельности костного мозга, пищеварительного канала и нервной системы. В костном мозге искажается эритропоэз – эритробластный тип кроветворения заменяется на мегалобластный. Замедляется созревание эритроцитов, наблюдается костномозговая гибель молодых форм, в кровь выбрасываются дегенеративные формы. Уменьшается продукция лейкоцитов и тромбоцитов. Эти патологические явления объясняются тимидиновой недостаточностью, которая вызывает задержку синтеза ДНК и деления костномозговых клеток.
 - Поражение пищеварительного канала проявляется генерализованными атрофическими и воспалительными изменениями слизистой рта, желудка и кишечника – стоматитом, гастритом, энтеритом, колитом.
 - Это предотвращает всасывание витамина В12 и углубляет его дефицит. Причина атрофии – угнетение пролиферации эпителия пищеварительного канала в связи с тимидиновой недостаточностью.

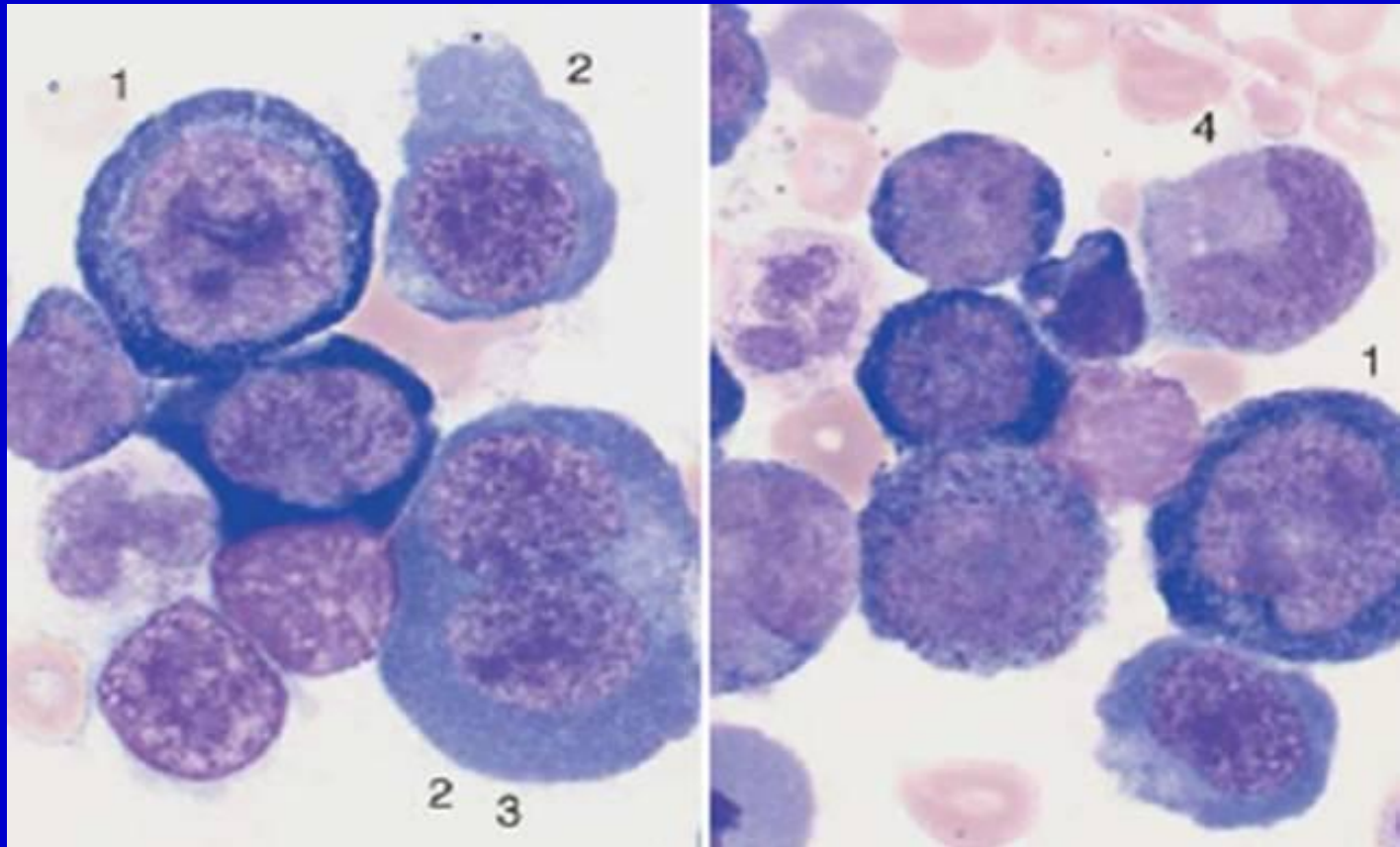
- 
- Дегенеративные процессы в задних и боковых рогах спинного мозга (фуникулярный миэлоз) – третий характерный признак дефицита витамина В12. В основе атрофических изменений лежит демиелинизация и повреждение чувствительных волокон спинного мозга. Об этом свидетельствует появление парестезий в виде онемения конечностей, покалывания булавкой, ползания муравьев, ощущения холода.

- 
- В12-дефицитная анемия – гиперхромная, цветной показатель может превышать 1,3. Кроветворение происходит по мегалобластическому типу.
 - Мегалобласт – самая характерная клетка крови и костного мозга при этой анемии. Она большая по размеру (12-15 мкм в диаметре), имеет базофильную, полихроматофильную или оксифильную цитоплазму и ядро на разных этапах эволюции – от большого, сочного к малому, плотному, эксцентрически расположенному.
 - Если мегалобласт будет лишаться ядра, он превращается в мегалоцит несколько меньшего размера – 10-12 мкм в диаметре. Обе клетки принадлежат к элементам патологической регенерации.
 - Кроме того, в периферическую кровь выбрасываются дегенеративные формы эритроцитов – анизоциты, пойкилоциты, эритроциты с базофильной пунктацией, остатками ядра (тельца Жоли) и ядерной оболочки (тельца Кебота). Среди нейтрофилов встречаются атипичные гигантские клетки с гиперсегментированным ядром (до 10 сегментов).

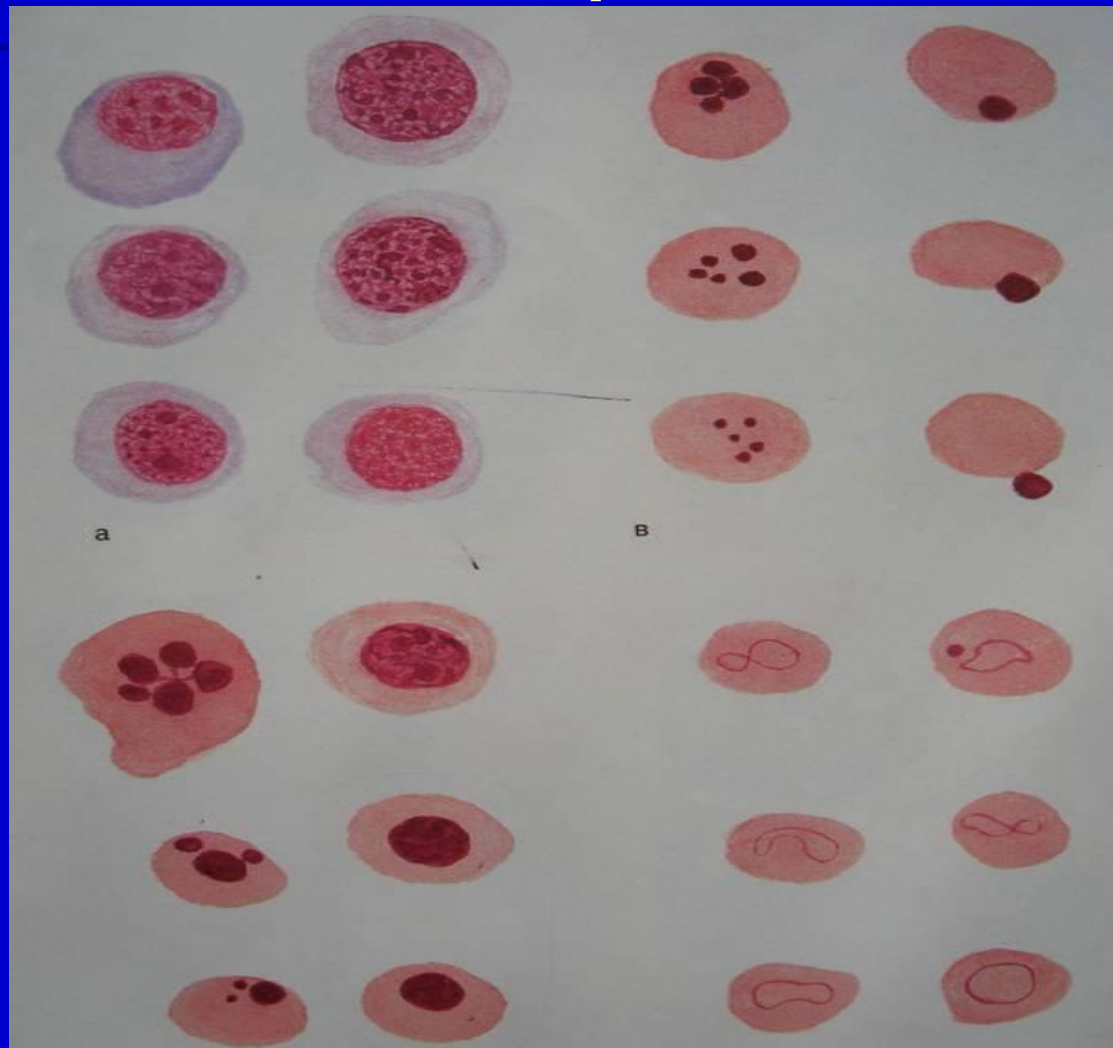
Мегалобласты в крови

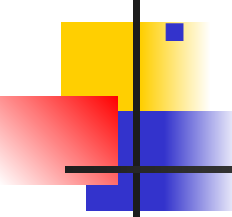


Мегалобласты в костном мозге



Тельца Жоли и кольца Кебота



- 
- **Гипо- и апластическая анемия** возникает в результате прямого поражения костного мозга ионизирующей радиацией, химическими ядами (бензол, соединения тяжелых металлов), медикаментами (цитостатики, антибиотики, сульфаниламидные препараты), а также при хронических инфекциях (туберкулез, сифилис). Некоторые гипопластические анемии имеют наследственное происхождение и представляют собой ферментопатии. Гипопластическая анемия сочетается, как правило, с лейко- и тромбоцитопенией.
 - **Метапластической анемией** называют такую, которая возникает в результате замещения красного костного мозга опухолевыми клетками (рак, лейкоз).
 - Примером **дизрегуляторных анемий** может служить угнетение эритропоэза у больных гипотиреозом.

Контрольное задание



- **Вопрос:** Какие группы анемий по патогенезу Вам известны, дайте краткую характеристику каждой из них.





СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !