

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»

Лекция

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ
НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ЭРИТРОЦИТОВ**

Доцент кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии Фефелова Ю.А.

2 формы патологии эритроцитарной системы:

- Анемии
- Эритроцитозы

Анемия – клинико-гематологический синдром, характеризующийся ↓ кол-ва эритроцитов (N мужчины $5,5 \pm 0,9 \cdot 10^{12}/л$; женщины $4,8 \pm 0,6 \cdot 10^{12}/л$) и/или концентрации гемоглобина (N мужчины $160 \pm 20 г/л$; женщины $140 \pm 20 г/л$) в ед. объема крови.

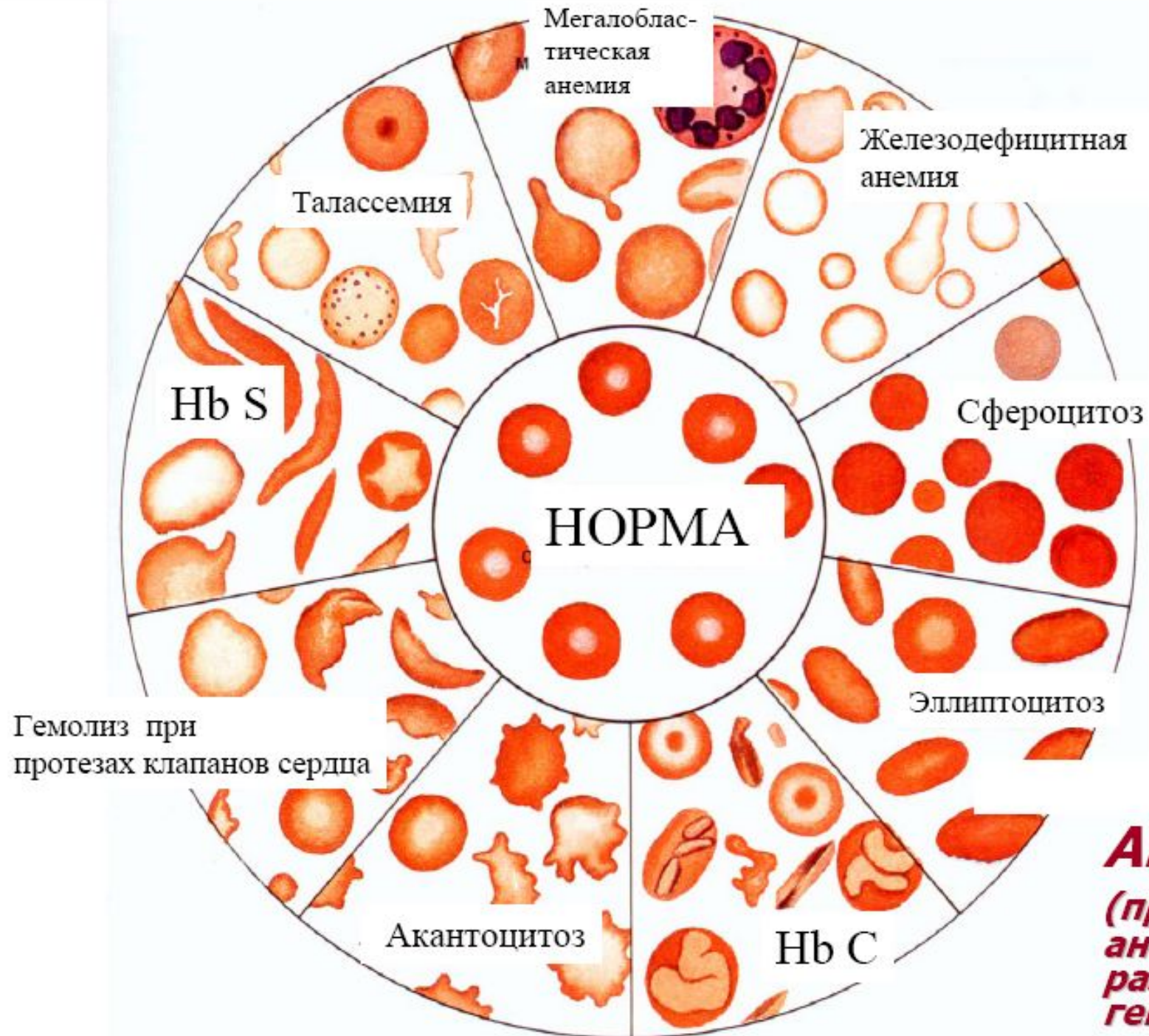
- Главная патофизиологическая суть анемии 

↓ кислородной емкости крови, приводящей к гипоксии гемического типа.

- С гипоксией связаны основные клинические симптомы и расстройства жизнедеятельности у больных анемией.

Пойкилоцитоз – состояние, при котором встречаются эритроциты необычной формы.

Анизоцитоз – различие в величине клеток в одной ткани или клеточной популяции из-за нарушения функции КМ.



НОРМА

Мегалобластическая анемия

Железодефицитная анемия

Талассемия

Сфероцитоз

НЬ S

Эллиптоцитоз

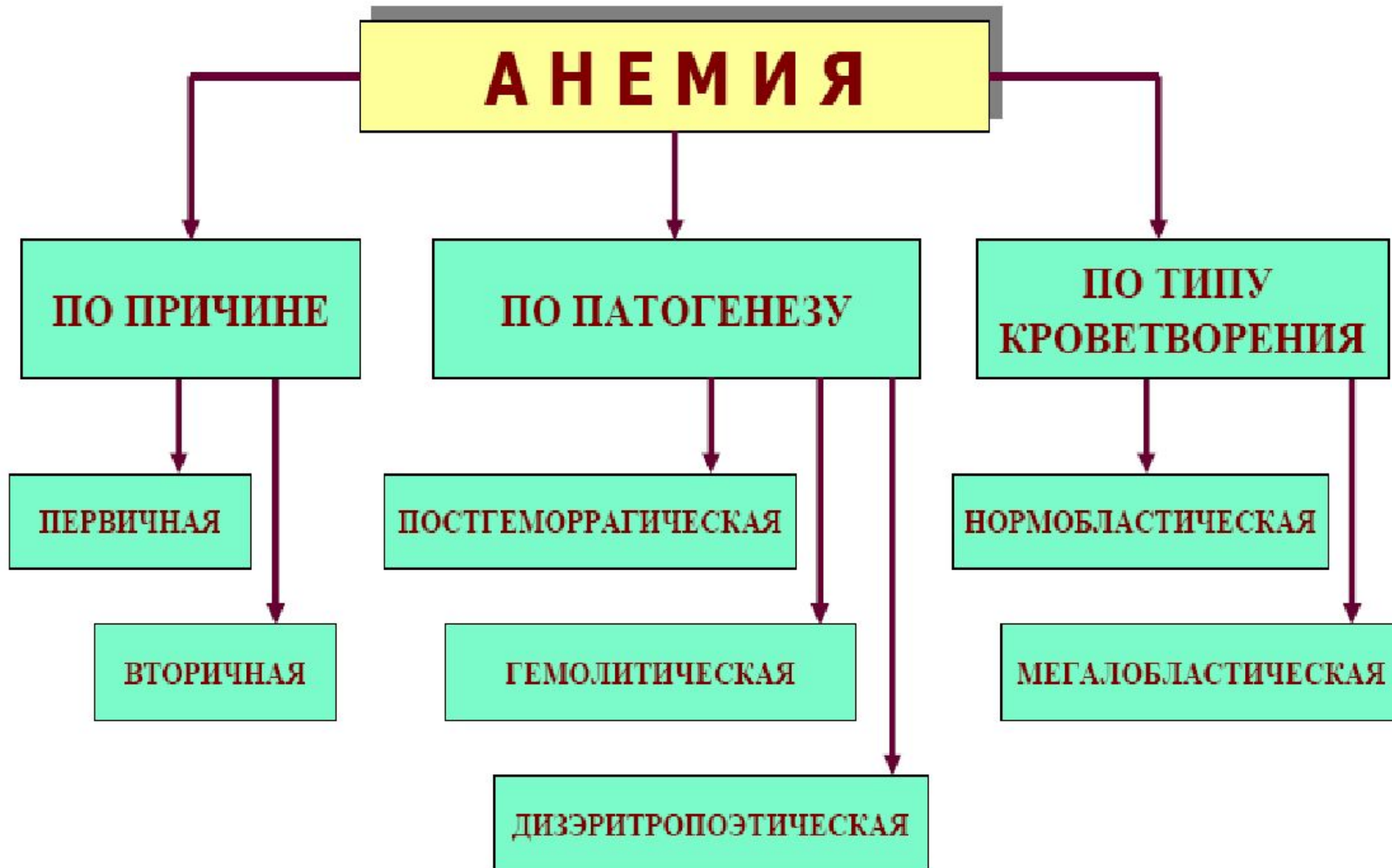
Гемолиз при протезах клапанов сердца

Акантоцитоз

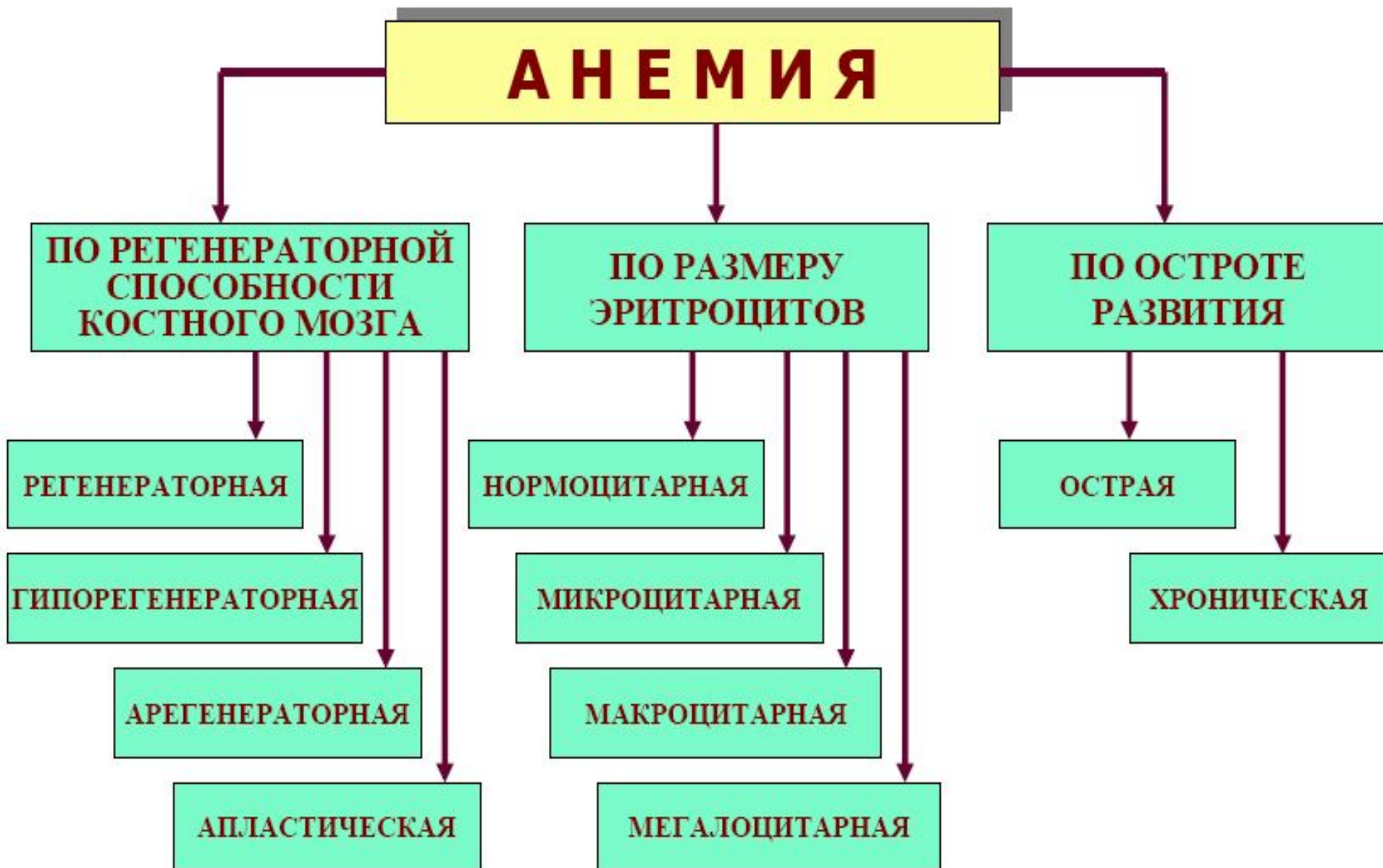
НЬ С

АНЕМИИ
 (признаки анемий различного генеза)

ВИДЫ АНЕМИИ (1)



ВИДЫ АНЕМИИ (2)



ВИДЫ АНЕМИИ (3)

По цветовому показателю

- Нормохромные (0,8-1,0)
- Гиперхромные (>1,0)
- Гипохромные (<0,8)

По конц-ции Нв степень анемии:

- 80-100 г/л легкая
- 60-80 г/л средняя
- <60 г/л тяжелая

Постгеморрагические анемии (ПГА) хронические, острые


Хроническая ПГА.

Причины: повторяющиеся кровотечения из внутренних органов.

Явл-ся частным вариантом железо-дефицитных анемий.

Гематолог.синдром: гипорегенераторная, гипохромная, микроцитарная.

Острая ПГА.

- Развиваются в результате массивной кровопотери (внешние травмы, кровотечения из внутренних органов).
- Ведущее патогенетическое звено  ↓ ОЦК → гипоксия → нар-ия КОС, дисбаланс ионов.

Выраженность анемии от степени кровопотери

- При потере 15-25% ОЦК развивается легкая постгеморрагическая анемия (для детей характерна более высокая чувствительность к кровопотере);
- Кровопотеря средней тяжести -25-35%;
- Тяжелая форма анемии развивается при кровопотере 35-50% объема крови;
- Более 50% кровопотери летально.

Фазы течения острой ПГА

- **Рефлекторная фаза компенсации.** Картина крови не отличается от нормы (нормоцитемическая гиповолемия). Ht, Э, Hb - норма. «Скрытая анемия» - нормохромная, нормоцитарная.

Клинические проявления характерны для коллапса: ↓ АД, бледность, тахикардия, тахипноэ.

- **Гидремическая фаза** (следствие раздражения волюмоцепторов) ► полидипсия ► ↑ поступление жидкости извне, тканевая жидкость переходит в сосуды, спазм сосудов почек, ↓ диурез, активация РААС, задерживается Na и вода). Выброс Эр. из депо. **После восстановления ОЦК появляются гематологические симптомы.** Эритроциты крови и выброшенные из депо содержат нормальное количество гемоглобина (анемия нормохромная). Гипоксия стимулирует выделение эритропоэтинов почками ► ↑ эритропоэз.

- **Фаза костно-мозговой компенсации.** В крови ретикулоцитов до 30-40% (гиперрегенераторная анемия). ЦП < 0,85 (гипохромная анемия), скорость синтеза Hb отстает от темпа пролиферации клеток. В костном мозге - признаки интенсификации эритропоэза — ↑ количество эритробластов и ретикулоцитов. Длится до 14 дней.

Гемолитические анемии

- ↓ ср. продолжительности жизни эритроцитов в результате преобладания процесса гемолиза над их продукцией.

Причины приобретенных ГА - действие:

- *факторов физического характера*. Искусственные клапаны сердца, множественные протезы сосудов, «маршевая» гемоглобинурия, при тромбообразовании в мелких сосудах (сдавливается мембрана эритроцитов или «разрезается» нитями фибрина) и т.д.;
- *химических факторов* — это «гемолитические яды». Соединения свинца, цинка, фосфора, нитробензол, сульфаниламиды, фенацетин;
- *биологических* — грибной, змеиный, пчелиный яды, экзо-и эндотоксины бактерий, продукты метаболизма паразитов (малярийный плазмодий), **аутоантитела на эритроциты** (наибольший удельный вес среди причин приобретенных ГА).

**Повреждающий
фактор**

↑ проницаемости мембран эритроидных клеток

Утрата K^+ , фосфатов, ферментов и др.; Избыток Na^+ , Ca^{2+}

Гиперосмия цитозоля

Гипергидратация и набухание эритро. клеток

ГЕМОЛИЗ

ВИДЫ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

ПЕРВИЧНЫЕ
(НАСЛЕДСТВЕННЫЕ, ВРОЖДЕННЫЕ)

ВТОРИЧНЫЕ
(ПРИБРЕТЕННЫЕ)

ВЫЗВАННЫЕ
МЕМБРАНОПАТИЯМИ

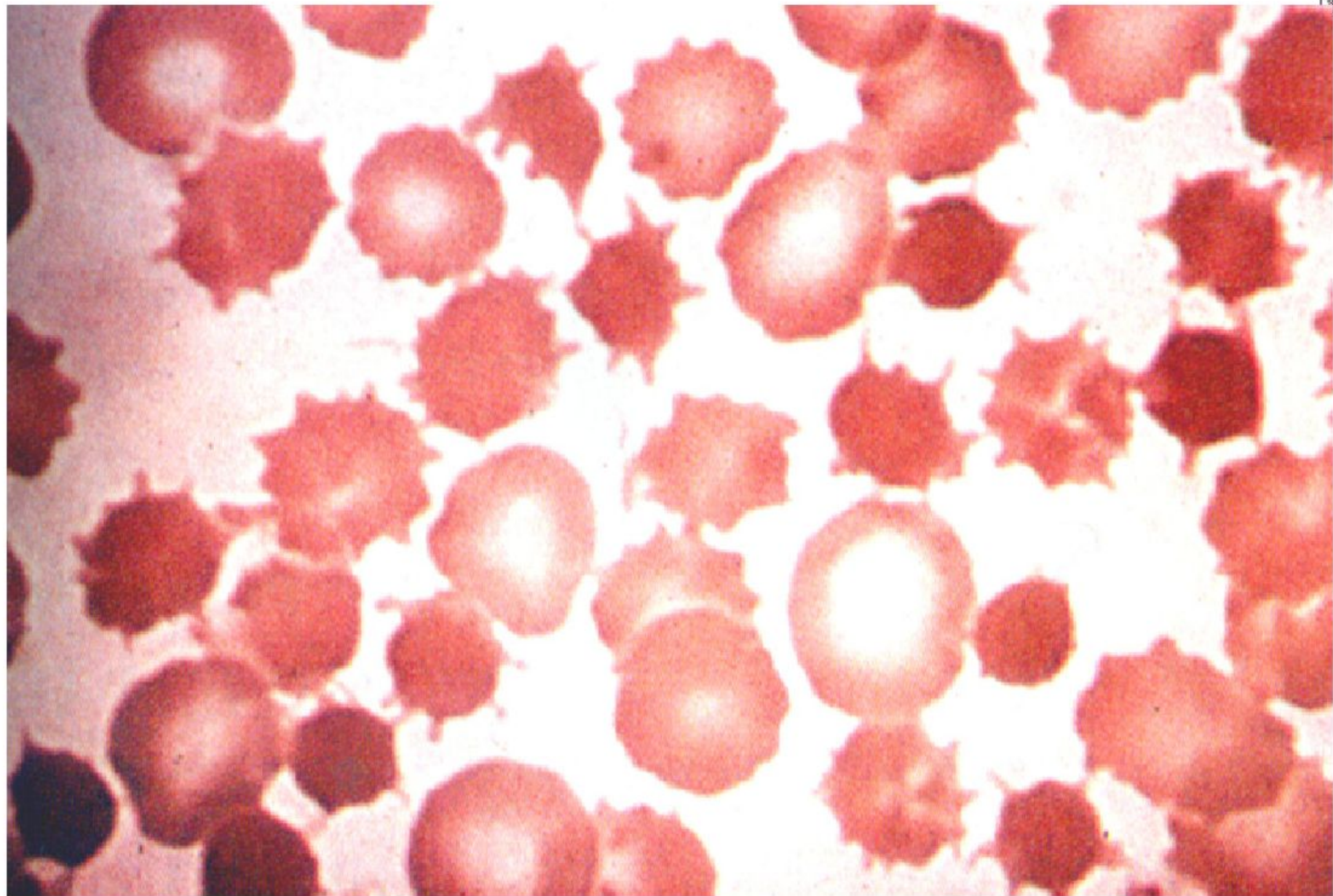
ВЫЗВАННЫЕ
ГЕМОГЛОБИНОПАТИЯМИ

ВЫЗВАННЫЕ
ФЕРМЕНТОПАТИЯМИ

- √ Белокзависимые:
 - микросфероцитоз
 - овалоцитоз
 - стоматоцитоз
 - ...
- √ Липидозависимые:
 - акантоцитоз

- √ гликолиза
- √ пентозофосфатного шунта
- √ системы глутатиона

- √ при талассемии
- √ при анемиях с нарушением первичной структуры глобина (HbS и др.)



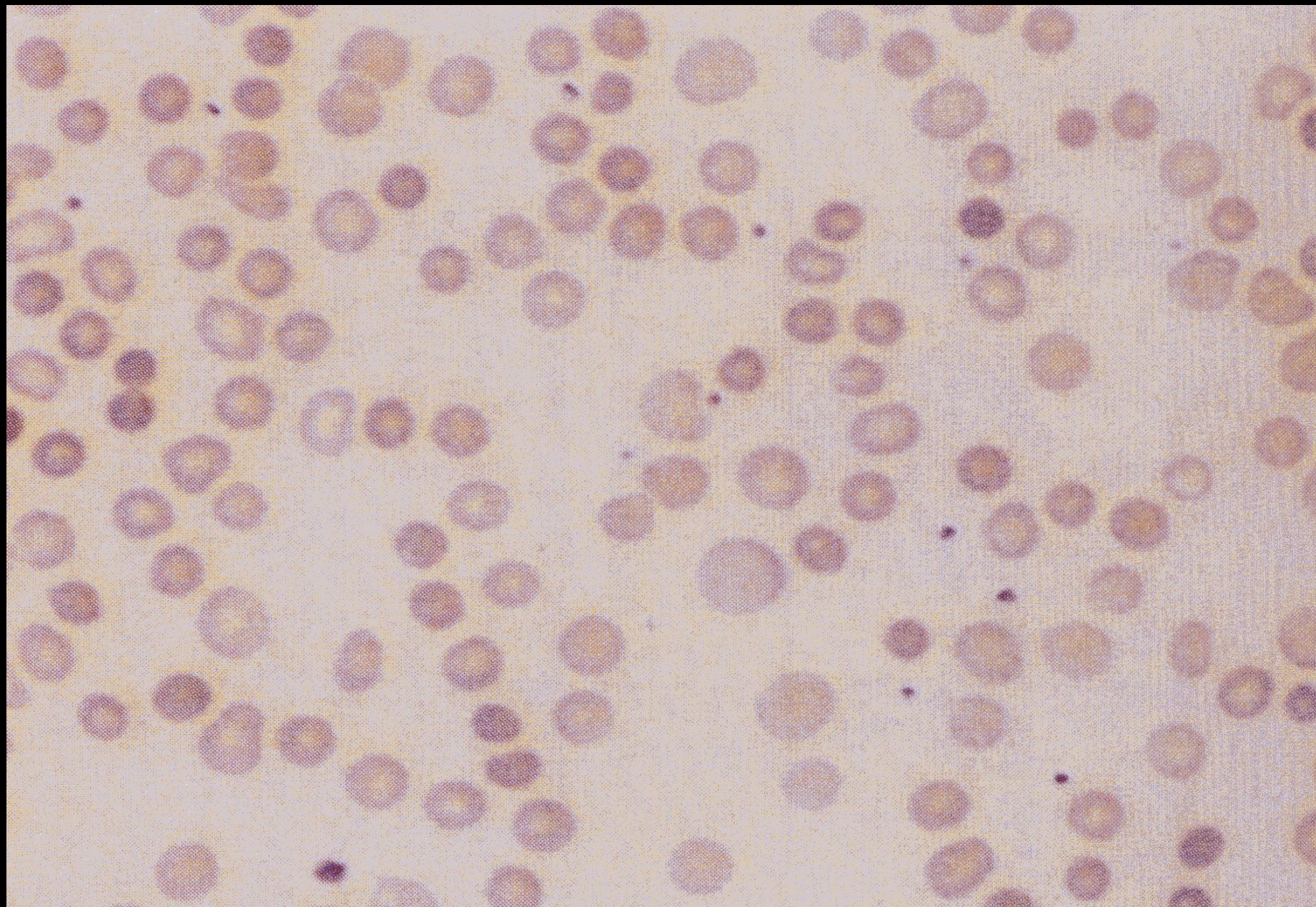
***Акантоцитоз, эхиноцитоз, пойкилоцитоз, аницитоз
(мазок крови пациента с абеталипопротеинемией)***

Мембранопатии (эритроцитопатии)

Патогенез – врожденные дефекты клеточной мембраны. Нар-ие синтеза белков (спектрин, анкерин и др.)

Семейный наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара).

- Наследуется аутосомно-доминантно. Мембранопатия обусловлена значительным ↓ **содержания белка спектрина**, нарушением связывания его с другими белками мембран. Структура самого спектрина при микросфероцитозе изменена. Все это обуславливает ↑ **проницаемости мембраны эритроцитов для ионов Na^+ , Ca^{2+}** и накопление их избытка, а также жидкости в гиалоплазме. **Гипергидратированные эритроциты приобретают сферическую форму.** Это ↓ пластичность мембран эритроцитов, их способность к деформации в микрососудах. Проходя через селезеночные синусы, они не могут деформироваться, теряют часть поверхности и превращаются в сфероциты малого размера, резко ↓ **их продолжительность жизни (до 6-8 суток)**.
- Характеризуется длительным латентным течением часто с одним симптомом желтухи с микросфероцитозом. Провоцируют обострение переохлаждение, переутомление, инфекции. В остром периоде - спленомегалия и желтуха с уробилирубинемией и уробилинурией, а также ↑ t° . Часто возникают трофические язвы (следствие микротромбов при гемолизе).

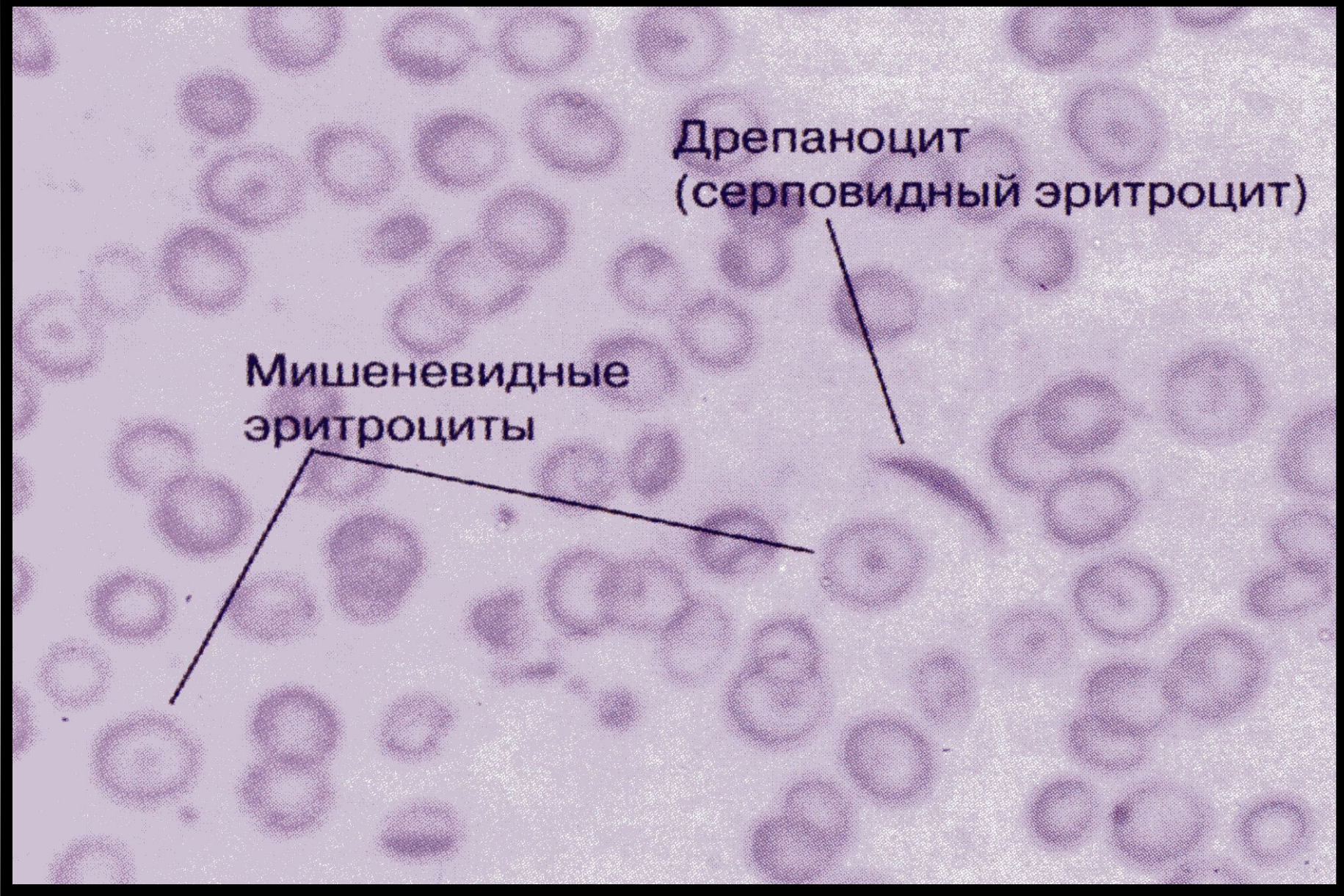


Наследственный сфероцитоз

Гемоглобинопатии

Серповидно-клеточная анемия.

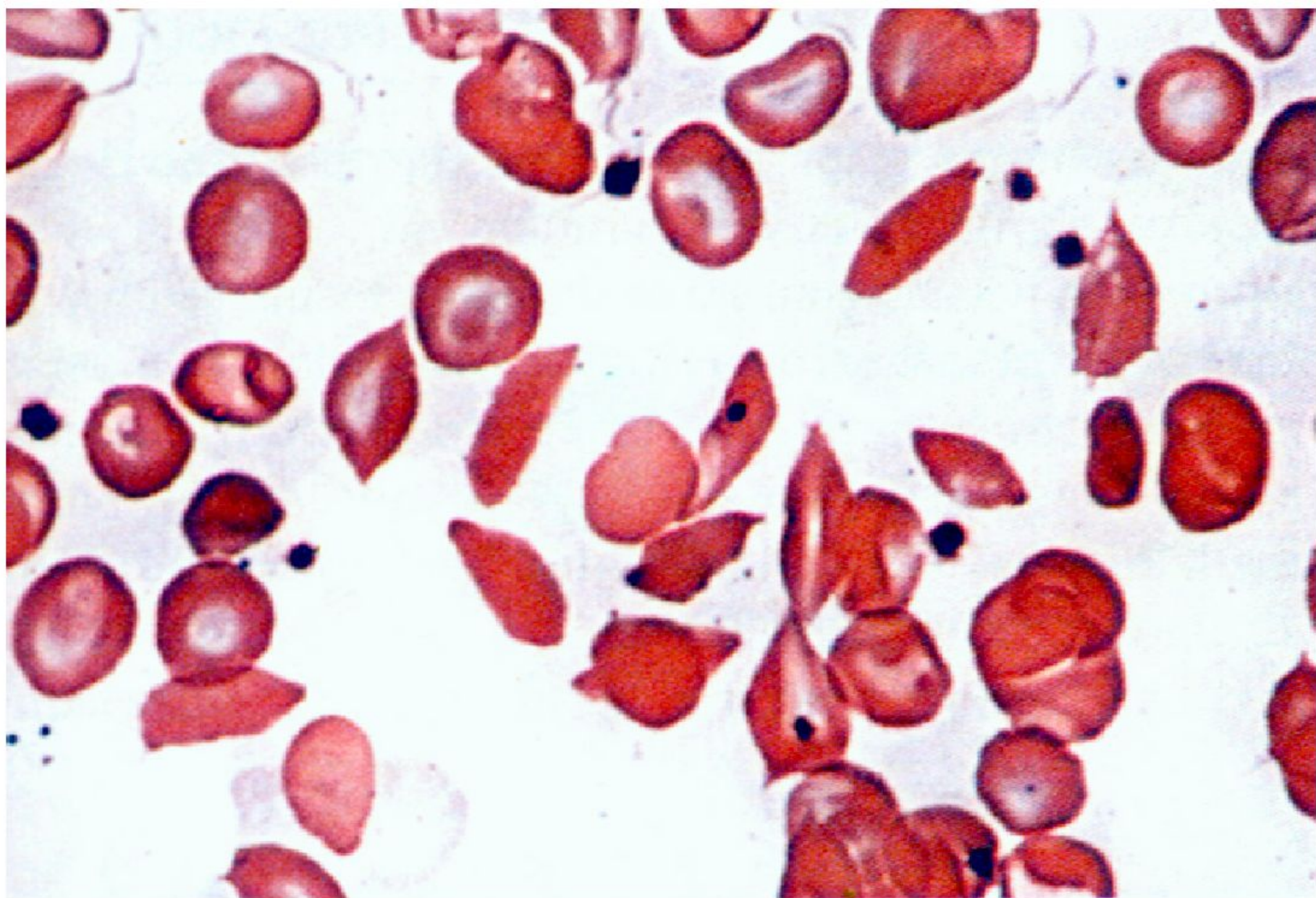
- *Патогенез* — генетический дефект в структурном гене \Rightarrow нарушается структура β -цепей глобина в связи с заменой одной аминокислоты (чаще глутамина) на другую (валин).
- В основе образования серповидных клеток лежит свойство HbS полимеризоваться при переходе в восстановленную форму. Образующиеся полимеры (длинные нити) группируются в тактоиды, они изменяют форму и вид эритроцитов. Полимеризация восстановленного HbS связана с его низкой растворимостью (в 100 раз \downarrow растворимости HbA). Образование тактоидов зависит от концентрации HbS в эритроците и парциального давления кислорода в крови.
- \downarrow Hb до 30-50 г/л, ретикулоцитоз, \uparrow сод-ия железа в сыворотке, гипохромия.



Дрепаноцит
(серповидный эритроцит)

Мишеневидные
эритроциты

Серповидноклеточная анемия



ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ ПРИ СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНОЙ АНЕМИИ

Талассемии (б. Кули-Кули)

- Талассемия (греч. talasia — море) \Rightarrow дефицит HbA без качественных нарушений его глобиновых цепей.
- Патология генов-регуляторов \Rightarrow в эмбриогенезе не происходит норм. переключения синтеза глобиновых цепей, обр-ся аномальный Hb в ущерб синтезу HbA.
- **Две группы: α -талассемия и β -талассемия.**
- При **α -талассемии** - частичная или полная **делеция α -глобиновых генов-регуляторов** \rightarrow **\downarrow синтез этих цепей.** Их недостаток комп-ся в эмбр. периоде избыточным синтезом γ -глоб. цепей (Hb Bart's). После рождения недостаток α -глобиновых цепей восполняется синтезом β -глобиновых цепей (HbH). (*HbBart's* и *HbH* - маркеры α -талассемии).
- Клиническое проявление α -талассемии — гипоксия из-за высокого сродства HbBart's и HbH к O_2 . Анемия усугубляется \uparrow разрушением эритроцитов в селезенке.

β-талассемия.

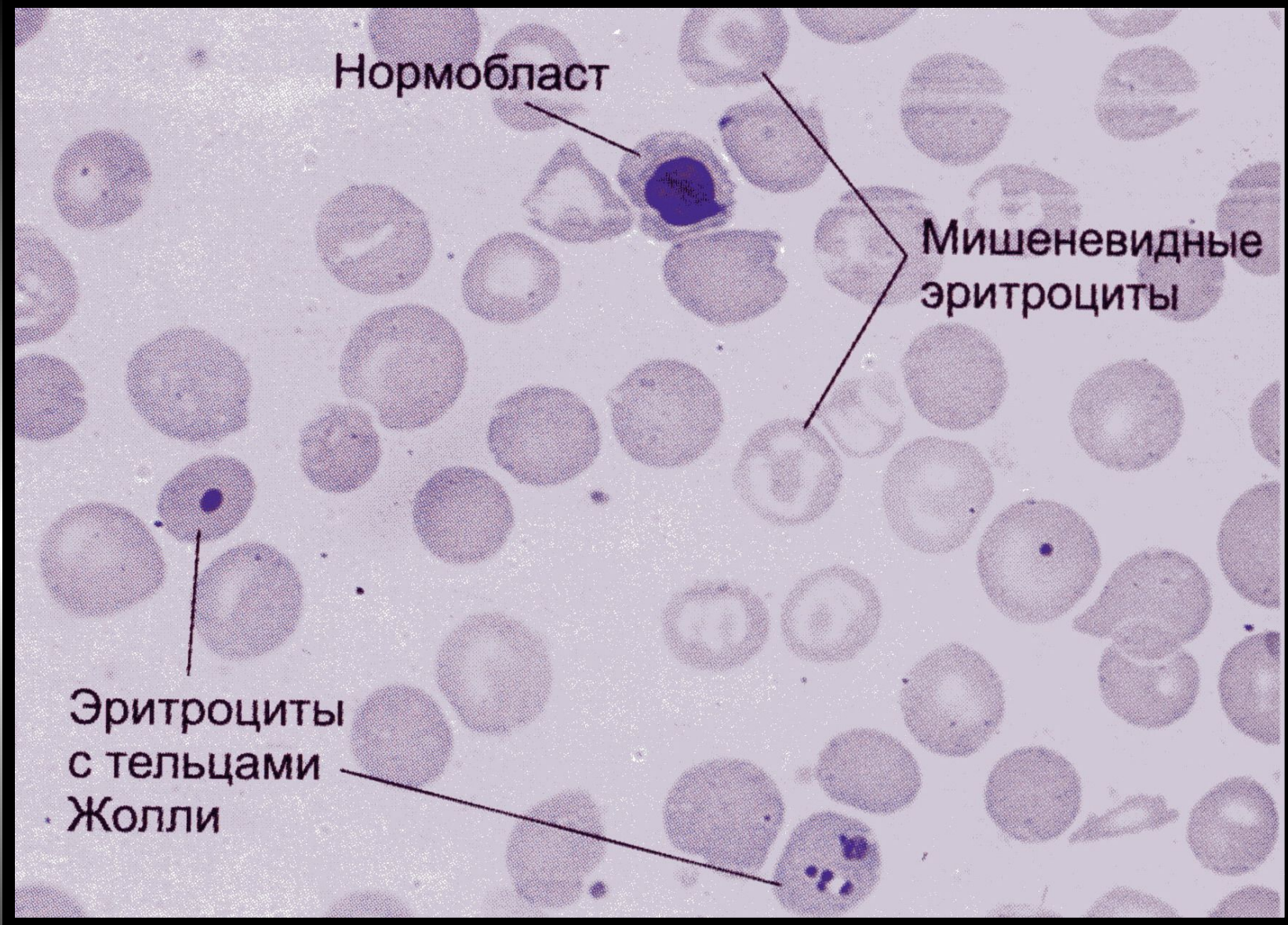
$B^0 \beta^+$ талассемии.

Патогенез:

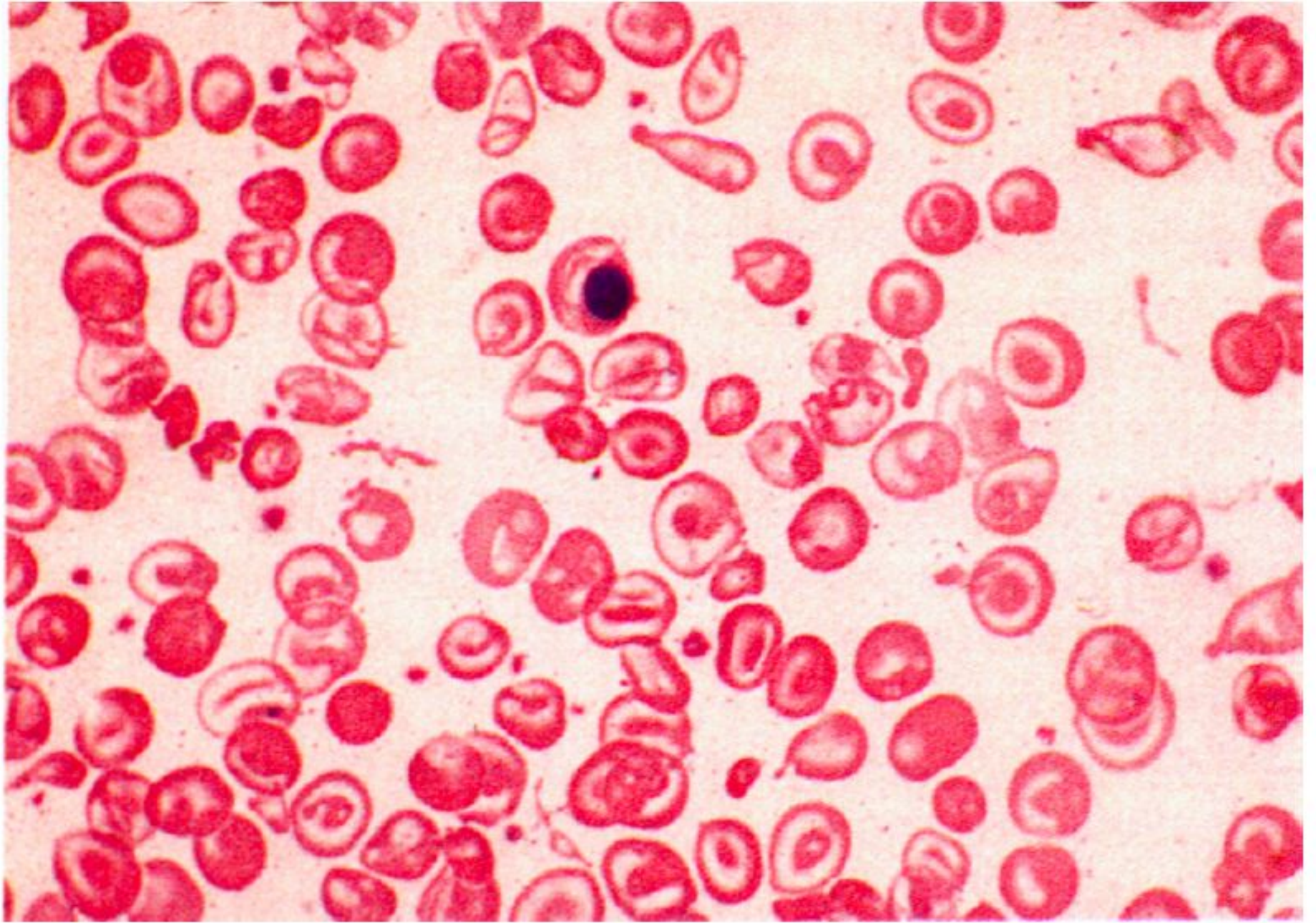
2 механизма: -Hb синтезируется меньше, гипохромия.

-↓жизни эритроцитов из-за несбалансированного синтеза цепей Hb.

Итог: неэффективность эритропоэза.



Талассемия



ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ ПРИ ТАЛАССЕМИИ

Энзимопатии

- Наиболее часто обнаруживают следующие дефекты:
- дефекты активности ферментов гликолиза: пируваткиназы, гексокиназы, фосфофруктокиназы и др. В эритроцитах ведущим путем ресинтеза АТФ является гликолиз. →→ недостаток энергии АТФ обуславливает нарушение трансмембранного переноса ионов. Развивается их дисбаланс ► гипергидратация и набухание эритроцитов;
- ↓ активности энзимов пентозофосфатного цикла. В ходе его реализации образуется восстановленная форма НАДФ, используемая для восстановления глутатиона. Восстановленный глутатион — компонент антиоксидантной системы эритроцитов ► при таких энзимопатиях имеет место разрушение липопротеидных комплексов мембран;
- дефицит ферментов системы глутатиона (глутатионсинтетазы, глутатионредуктазы и т.д.).
- Последствия ☞ активация липоперекисных реакций в эритроцитах, нарушения целостности их мембраны.
- Пример: гемолитическая анемия, связанная с недостаточностью в эритроцитах Г-6-ФД. Гемолиз провоцируется приемом лекарственных препаратов (сульфаниламиды, антипиретики, анальгетики и др). При ↓ Г-6-ФД эритроциты быстро утрачивают минимум имеющегося восстановленного глутатиона и быстро стареют
- **Анемия: нормохромная, нормоцитарная, регенераторная.**

Приобретенные гемолитические анемии

Генез различен. Анемии этой группы объединяет внутрисосудистый гемолиз.

По мех-му разрушения эритроцитов: иммунные и неиммунные.

Иммунные.

- Вызванные тепловыми (IgG) АТ.
- Вызванные холодowymi (IgM) АТ.
- Анемия с холодowymi (IgG) гемолизинами.

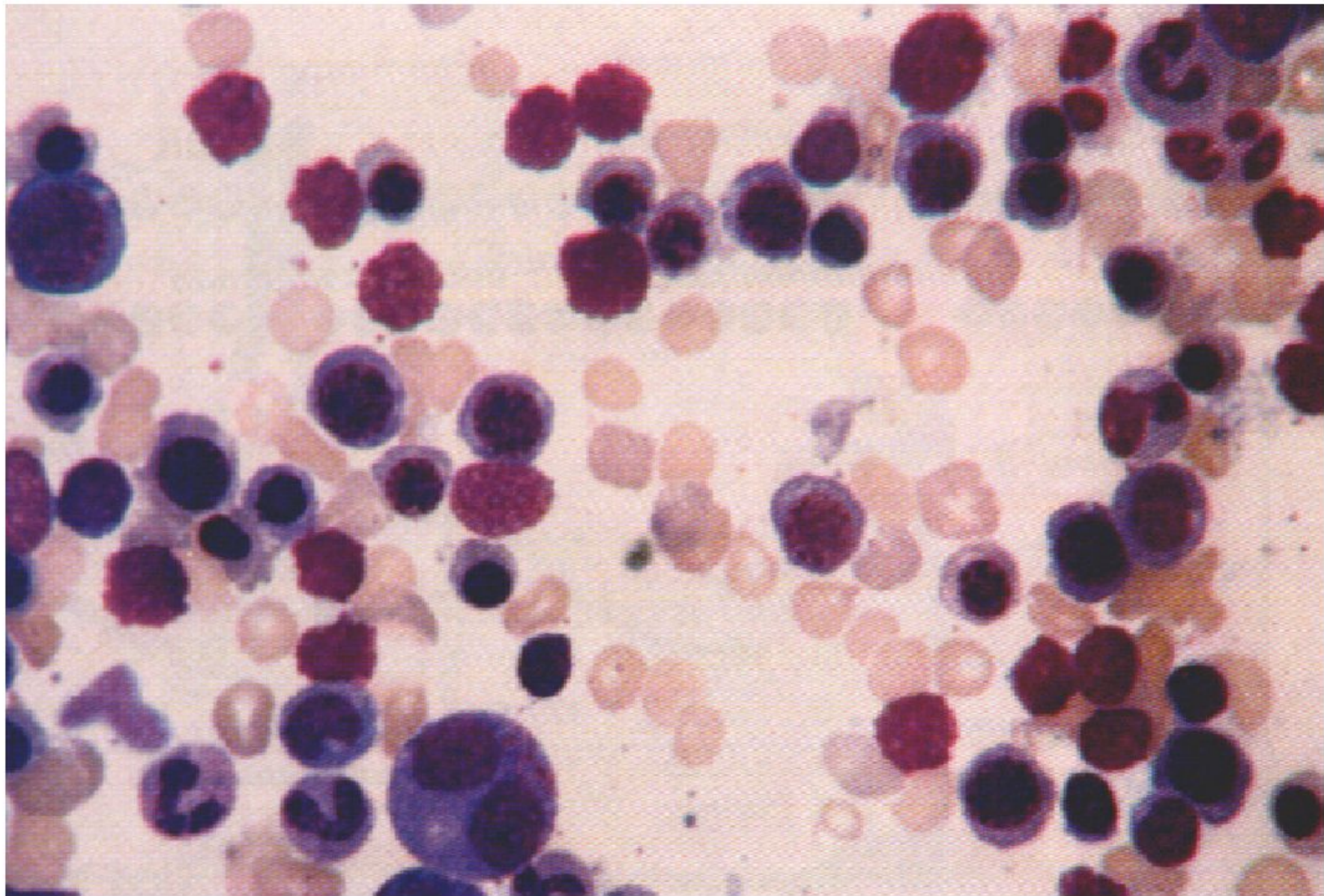
Анемии **неиммунного генеза**.

Причина: инфекц.заболевания, малярия, укусы змей, ожоговая болезнь и др.

Картина крови при гемолит.анемиях: эритропения, полихроматофилия, пойкилоцитоз, ретикулоцитоз, ↑непрямого билирубина.

В КМ: ↑клеток эритроидного ростка.

КОСТНЫЙ МОЗГ ПАЦИЕНТА ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ



Большое число зон пролиферирующих нормобластов

ПРИНЦИПЫ, ЦЕЛИ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ



ПРИНЦИПЫ

ЭТИОТРОПНЫЙ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ

СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ

ЦЕЛИ

√ Прекратить, уменьшить степень гемолиза эритроцитов

√ Устранить, уменьшить степень эритропении

√ Устранить, уменьшить степень последствий гемолиза эритроцитов, гипоксии, гемосидероза

МЕТОДЫ

* Прекращение действия гемолитических факторов

√ Устранить, уменьшить степень гипоксии

√ Устранить неприятные ощущения

* Введение “дефицитных” факторов – причин гемолиза (глутатиона, ФАД, ...)

√ Предотвратить, уменьшить степень гемосидероза

√ Корректировать КЩР

* Спленэктомия

* Использование антигипоксантов

* Переливание крови

* Применение “железосвязывающих” ЛС

* Введение буферных растворов

* Коррекция функций сердечно-сосудистой системы, почек, печени, ...

ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

1. Обусловленные нарушением эритропоэза в связи с преимущественным повреждением стволовых клеток: ***гипо- и апластические анемии.***
2. Обусловленные нарушением эритропоэза в связи с преимущественным повреждением клеток-предшественников миелопоэза и/ или эритропоэтинчувствительных клеток:
 - вследствие нарушения синтеза нуклеиновых кислот эритроплазмоцитов (мегалобластические): витамин В12 —(фолиево) дефицитные анемии; фолиеводефицитные анемии.
 - в результате нарушения синтеза гема: железодефицитная анемия; порфириндефицитная;
 - вследствие нарушения синтеза глобина: талассемии; при нар-ии первичной структуры цепей глобина (серп.-клеточ. ан.).
 - При нар-ии регуляции деления и созревания эритроид. клеток.

1. Гипо- апластические анемии

Являются синдромами др. пат. процессов.

По происхождению:

- **Приобретенные** (вторичные) под действием агентов физ., хим., биол. природы.

Патогенез – нар-ие пролиферации и/или гибель стволовых гемопоэтич. клеток → анемия.

Проявления – гипоксия, кровотечения и кровоизлияния (из-за ↓ сверт. крови), инфекции.

- **Наследуемые** (первичные).

Анемия Фанкони. (Аутосомно-рецессивно).

Патогенез – нар-ие процессов репарации ДНК стволовых клеток, ↑ мутабельности. В целом не ясен, предположительно – иммунолог. супрессия, либо аномалии стволовых клеток.

Проявления: гипоксия, тромбоцитопения, лейкопения (инфекции).

ОСНОВНЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПО- И АПЛАСТИЧЕСКИХ ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ

КОСТНЫЙ МОЗГ

УМЕНЬШЕНИЕ
ЧИСЛА КЛЕТОК
МИЕЛОИДНОГО
РЯДА

УВЕЛИЧЕНИЕ
ЧИСЛА
ЛИМФОИДНЫХ
КЛЕТОК
(КАК ПРАВИЛО)

ПОВЫШЕНИЕ
СОДЕРЖАНИЯ
ЖЕЛЕЗА В
ЭРИТРОКАРИОЦИТАХ
И ВНЕ ИХ

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ

ЭРИТРОПЕНИЯ

АНИЗОЦИТОЗ
(МАКРОЦИТОЗ)

СНИЖЕНИЕ ОБЩЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ
ГЕМОГЛОБИНА В КРОВИ
(В ЭРИТРОЦИТАХ – ОБЫЧНО НОРМА)

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ
(ЧАСТО)

ЛЕЙКОПЕНИЯ
(ЗА СЧЕТ ГРАНУЛОЦИТОВ)

УВЕЛИЧЕНИЕ
СОДЕРЖАНИЯ ЖЕЛЕЗА В
СЫВОРОТКЕ КРОВИ

2. Обусловленные нарушением эритропоэза в связи с преимущественным повреждением клеток-предшественников миелопоэза и/или эритропоэтинчувствительных клеток.

V12 —(фолиево) дефицитные анемии и фолиево-дефицитные анемии (мегалобластические).

Дефицит V_{12} и фолиевой к-ты. Нар-ся синтез ДНК. V_{12} (кобаламин) и фолаты – коэнзимы в процессе синтеза ДНК. Их недостаток →дефект созревания ядра, нар-ие процессов деления. Асинхронность созревания цитоплазмы и ядра. Аномальность кроветворения.

Для всасывания V_{12} необходим ф.Кастла.

2 формы V_{12} :

- **метилкобаламин** (с его помощью фолиевая к-та превращается в тетрагидрофолиевую; при его отсутствии не обр-ся предшеств.ДНК, процесс обрывается, торможение наз-ся «капкан метилфолата»).
- **аденозинкобаламин** – дефицит ведет к накоплению метилмалоната и пропионата → избыток аномальных ЖК в липидах нервных структур → неврологическая симптоматика.

Клиническая триада при дефиците V_{12} :

- Мегалобластическая анемия;
- Глоссит Хантера;
- Фуникулярный миелоз.

Патогенез V_{12} — (фолиево) дефицитных анемий:

Анемия Аддисона-Бирмера.

Аутоиммунное заболевание. Цитотоксический тип поражения слизистой желудка с потерей париетальных клеток его фундального отдела. АТ 3 типов: I тип - блокирующие (блокируют связывание V_{12} с ф.Кастла), II тип – нарушают связывания комплекса с рецептором, III тип – против микроворсинок париетальных клеток.

Проявления мегалобласт.анемий:

Общие для V_{12} (фолиево) и анемии при дефиците фолатов: связаны с нарушением синтеза ДНК (изменения в КМ, крови, ЖКТ).

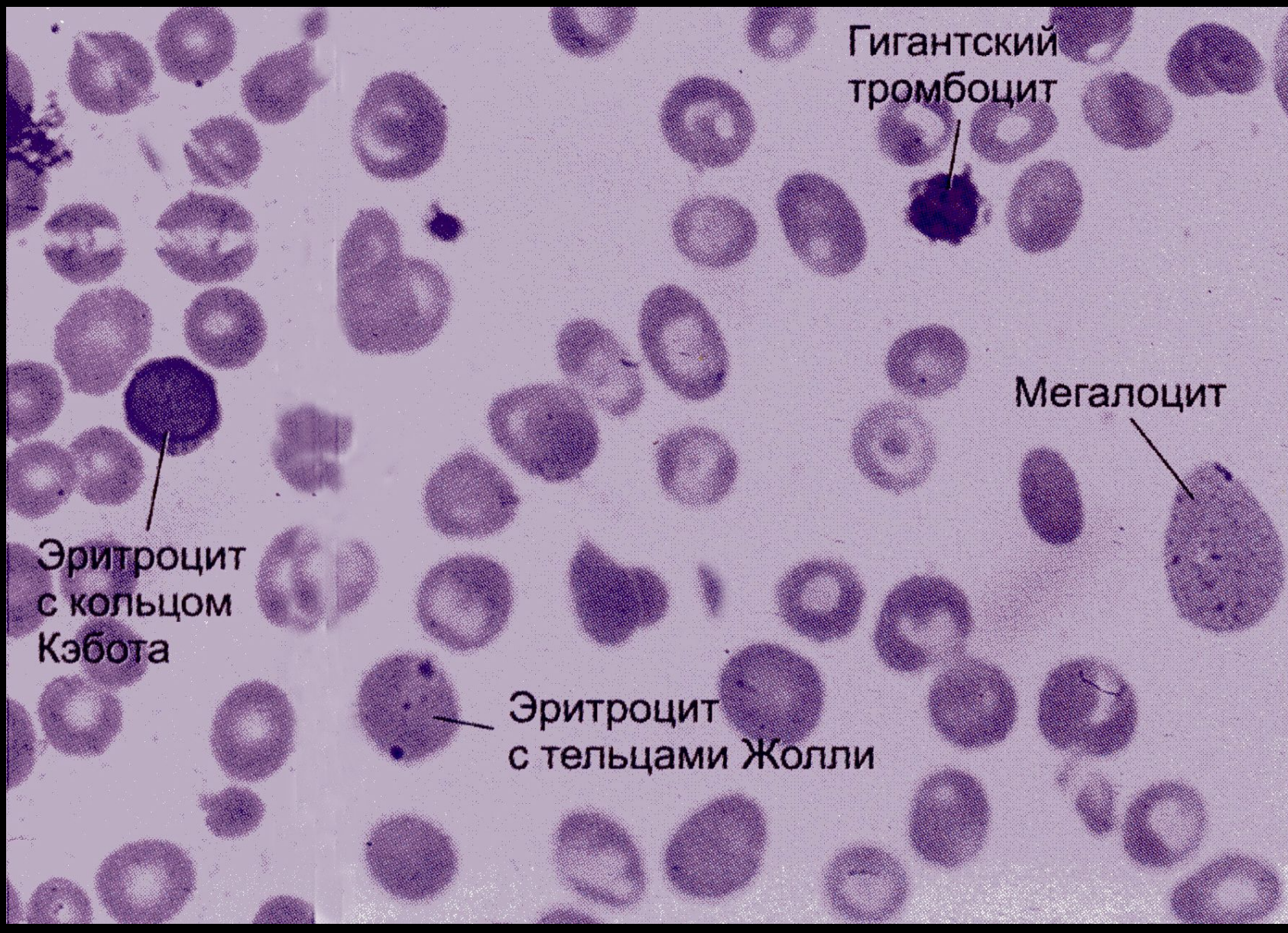
Различия: фолатная недостаточность не связана с потерей ф-ии аденозин-кобаламина в синтезе ЖК и расстройствами в периферич. и ЦНС.

Проявления мегалобласт.анемий:

В костном мозге обнаруживаются мегалобласты ($d > 15$ мкм) «синий» КМ, а также мегалокариоциты. Нарушается дифференцировка и других клеток миелоидного ряда.

В периферической крови значительно ↓ число эритроцитов, иногда до $0,7-0,8 \times 10^{12}/л$. Они **большого размера**, овальной формы, без центрального просветления. Встречаются мегалобласты. В эритроцитах - остатки ядерного вещества (**тельца Жолли**) и нуклеолеммы (**кольца Кебота**). Характерны анизоцитоз и пойкилоцитоз. ЦП=1,1–1,3. Hb в крови существенно ↓ (из-за ↓ числа эритроцитов). Количество ретикулоцитов чаще ↓, как правило, наблюдается лейкопения (за счет нейтрофилов). **В связи с ↑гемолизом — билирубинемия.**

Мегалобластические анемии хар-ся как гиперхромные, макро- мегалоцитарные, гипо- арегенераторные.



Гигантский
тромбоцит

Мегалоцит

Эритроцит
с кольцом
Кэбота

Эритроцит
с тельцами Жолли

B_{12} - дефицитная анемия

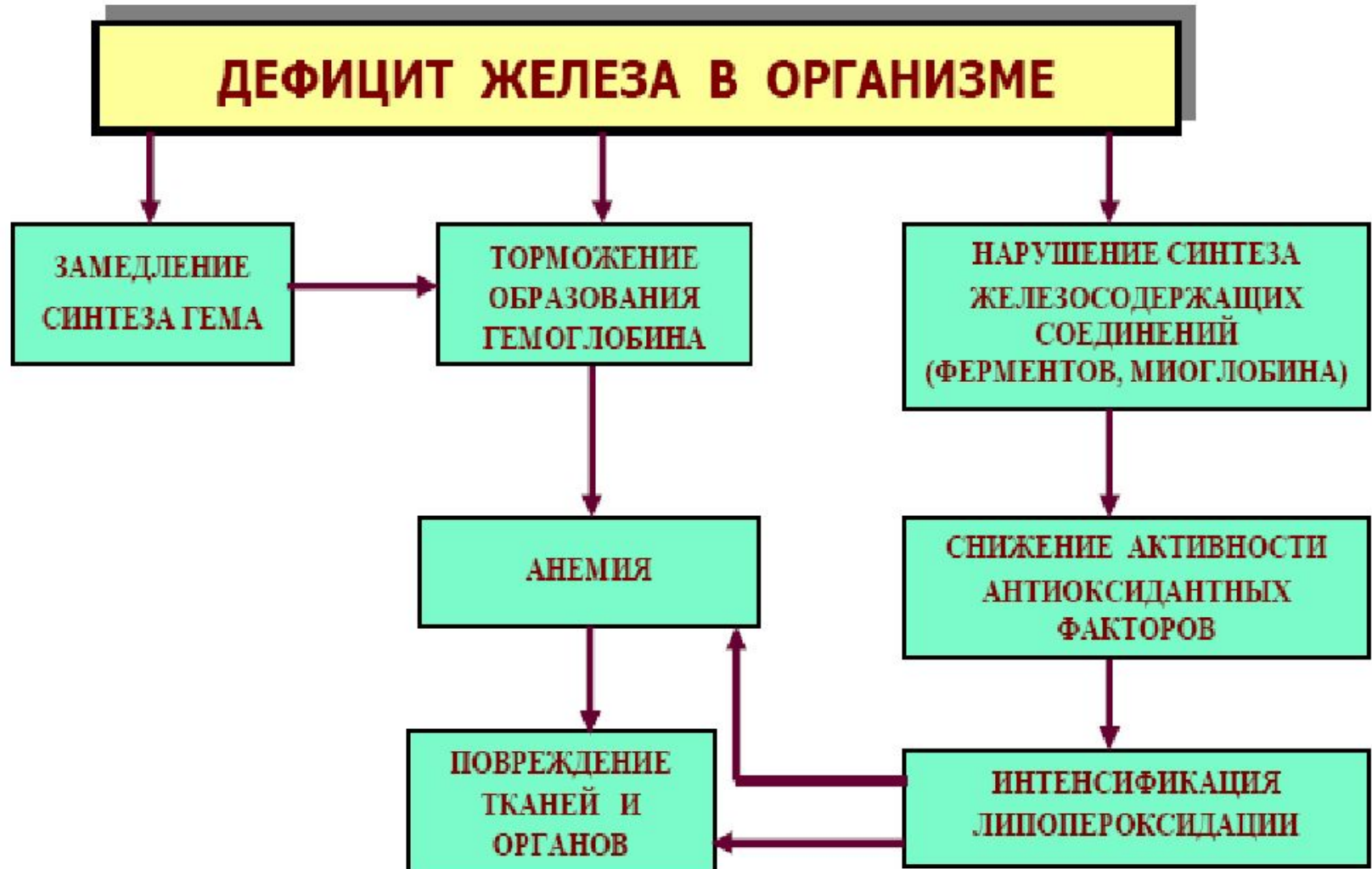
**Виды дизэритропоэтических анемий
в рез-те нар-ия синтеза гема**

```
graph TD; A[Виды дизэритропоэтических анемий в рез-те нар-ия синтеза гема] --> B[Железодефицитные]; A --> C[Порфиринодефицитные];
```

Железодефицитные

Порфиринодефицитные

ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ



Железодефицитные анемии.

$\frac{3}{4}$ всех анемий. Макс. – беременные и кормящие матери.

Железо организма – **функциональное** (в Нв) и **пул хранения** (гемосидерин и ферритин). Ферритин – комплекс железа с белком (во многих тканях, много в макрофагах). Часть ферритина в макрофагах деградирует с образованием гемосидерина (гранулы).

Индикатор дефицита или избытка железа – сывороточный ферритин.

Осн. причина ЖДА – хроническая кровопотеря.

Стадии дефицита железа:

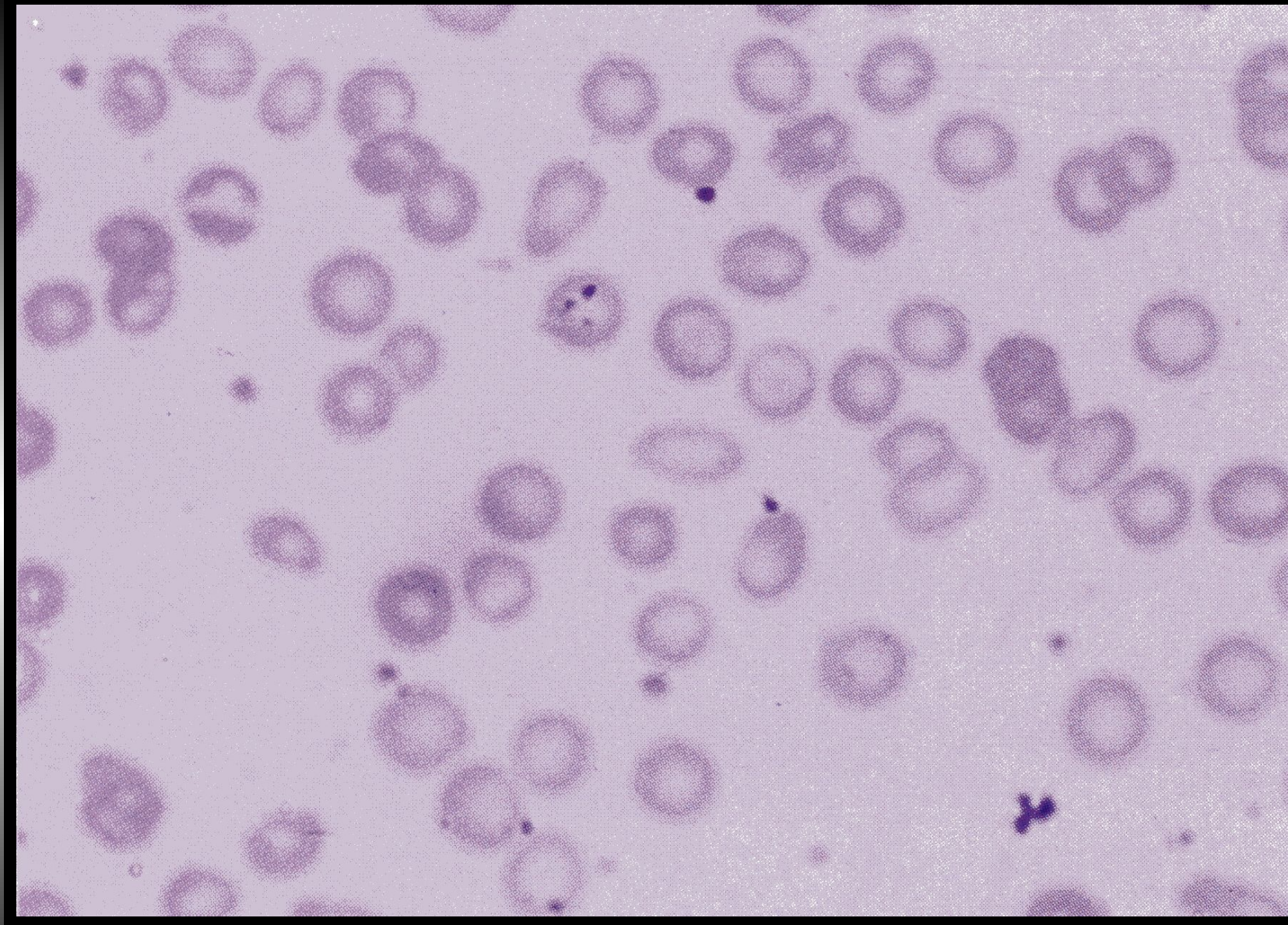
1. Скрытый дефицит.
2. Латентный дефицит.
3. Постоянный дефицит.
4. Выраженный дефицит.

Проявления ЖДА:

КМ: ↑ эритропоэза, исчезновение железа из макрофагов и ↓ индекса сидеробластов КМ.

Периф. кровь: микроциты, гипохромия, анулоциты (Hb располагается в виде кольца на периферии), пойкилоцитоз.

Изменения органов и тканей: глоссит, трещины в углах губ, отеки, извращение вкуса, хрупкость ногтей.



Железодефицитная анемия
(Гипохромия эритроцитов, микроцитоз)

Для педиатр.ф-та.

ЖДА болеют дети в возрасте до года.

Кинетика эритрона отличается своей напряженностью (процессы естеств. убыли Эр. не восполняются их образованием). Эритропоэтическая стимуляция КМ несовершенна, особенно у недоношенных. Возникает физиологическая анемия детей 1-го года жизни. После первого года ослабевают пассивный естеств. иммунитет, что ведет к инфекции → ↓ уровня трансферрина (ООФ), накопление железа в макрофагах (гемосидерин).



В молекуле гема железо связано с протопорфирином. Порфирины синтезируются более всего в эритрокариоцитах и печени. Порфирины входят в состав пероксидаз, цитохромов, Hb, миоглобина.

ОСНОВНЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ЖЕЛЕЗОРЕФРАКТЕРНЫХ (ПОРФИРИНОДЕФИЦИТНЫХ) АНЕМИЙ

КОСТНЫЙ МОЗГ

повышение
числа
сидеробластов

увеличение
количества
базофильных
эритрокариоцитов

уменьшение числа
гемоглобинизированных
эритрокариоцитов

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ

умеренная
эритропения

наличие
мишеневидных
эритроцитов

пойкилоцитоз
эритроцитов

анизоцитоз
эритроцитов

гипохромия
эритроцитов

повышение
уровня железа
в сыворотке крови

Принципы и методы терапии ДА

- устранение причины нарушения деления эритроцитов (прекращение действия повреждающих факторов, введение дефицитных факторов);
- устранение гипоксии;
- предотвращение гемосидероза;
- коррекция КЩР;
- устранение последствий гипоксии.

Благодарю за внимание!