

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

СИСТЕМЫ КРОВИ

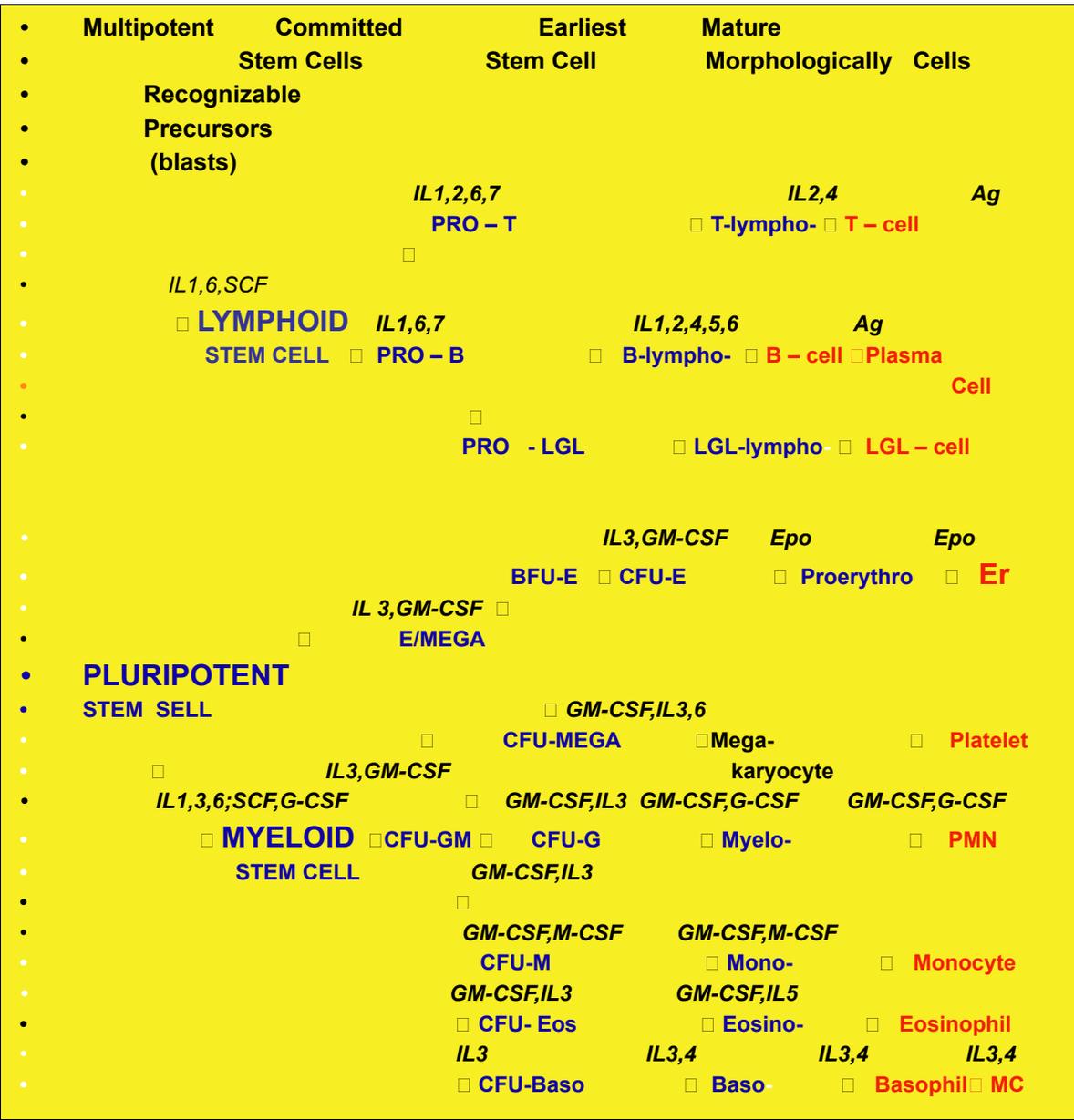
СИСТЕМА КРОВИ

является производным мезенхимы и включает в себя:

- кровь и лимфу**
- органы кроветворения**
- органы кроверазрушения и иммунопозза**
- скопления лимфоидной ткани в некроветворных органах**
- клетки крови, выселяющиеся в соединительную и эпителиальные ткани**

СХЕМА ГЕМОПОЭЗА

(Robbin's... Harrison/s... с лоб.)



Все гемопоэтические клетки – потомки СКК (0.01% ядродержащих клеток КМ).

Под влиянием SCF,IL1,3,6,7 СКК превращается в клетку-предшественницу лимфопоэза, а под влиянием SCF,IL1,3,6,G-CSF – в клетку предшественницу миелопоэза.

Лимфоидная стволовая клетка дает коммитированных предшественников Т-, В- и LGL линий дифференцировки.

Миелоидная стволовая клетка – прародительница 3-х коммитированных линий дифференцировки:

Эоз /Баз –фильной, Грануло / моноцитарной и Эритро / Мегакариоцитарной.

Клетки крови постоянно погибают и заменяются новыми:

- Er живут около 120 сут
- Tr - около 7 сут
- Гранулоциты – менее 10 час.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ЭРИТРОНА

ЭРИТРОН

Функциональная система с высокоспециализированной газотранспортной функцией (Boycott, 1913).

Формируется в ходе эволюции под влиянием двух основных факторов:

- ★ *гравитации* и
- ★ *жизни в условиях относительно постоянной газовой среды с определенной концентрацией в ней кислорода.*

АДАПТАЦИОННЫЙ ЭРИТРОЦИТОПЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ НЕВЕСОМОСТИ (АНЕМИЯ КОСМОНАВТОВ)

НЕВЕСОМОСТЬ □

- ↓ мышечной нагрузки □
- ↓ потребления кислорода □ ↓ массы
циркулирующих эритроцитов □ ↓ объема
плазмы □
- ↓ количества ретикулоцитов

НЕВЕСОМОСТЬ □

- ★ ↓ интенсивности гликолиза
- ★ ↓ концентрации АТФ
- ★ ↓ концентрации 2,3-дифосфолицерата

ЭРИТРОН

(ОПРЕДЕЛЕНИЕ)

совокупность клеток

эритроидного ростка

*(пролиферирующих, дифференцирующихся,
созревающих, функционирующих,
разрушающихся)*

и

механизмы регуляции продукции

и

разрушения клеток

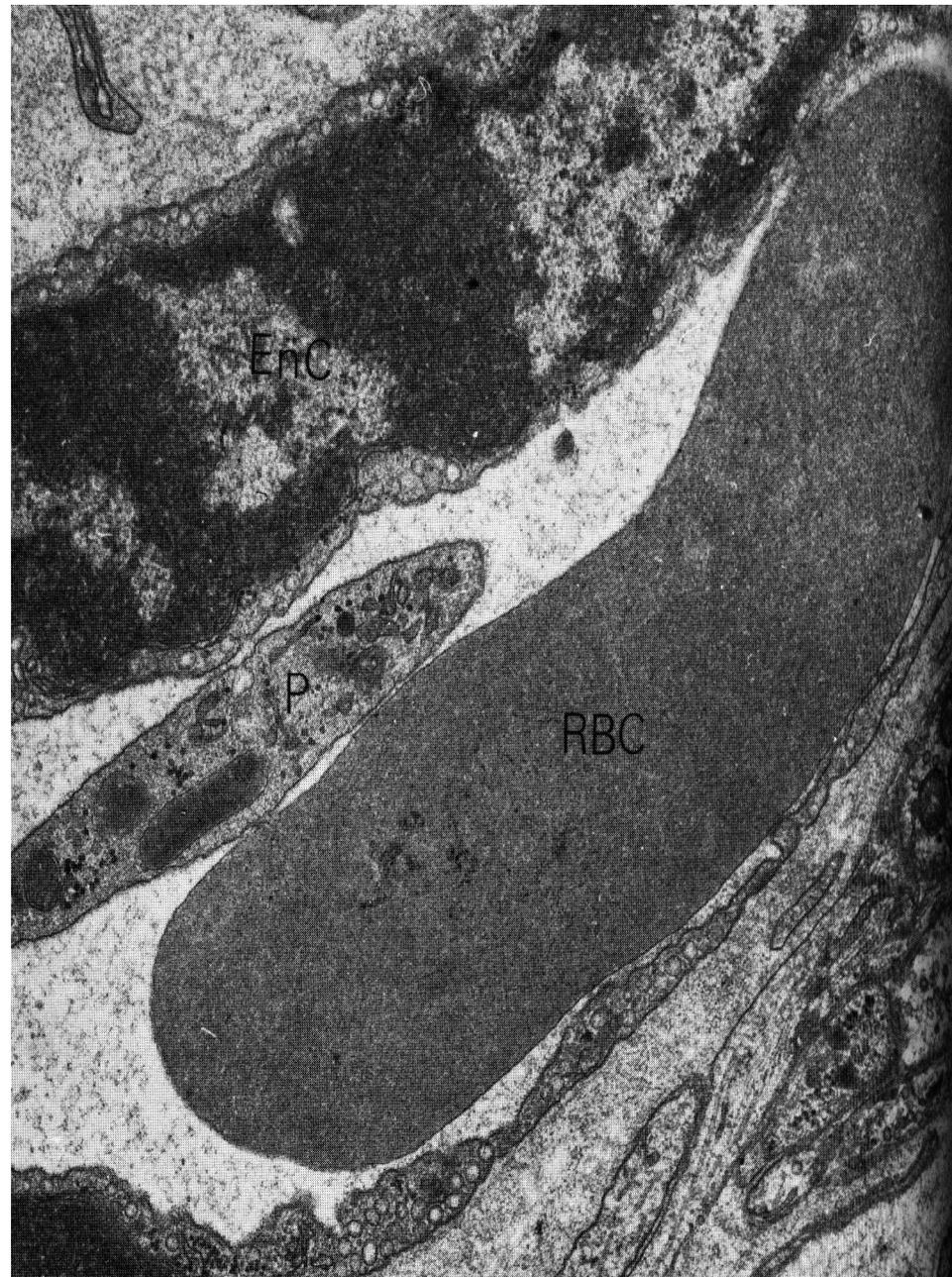
КЛЕТКИ СИСТЕМЫ ЭРИТРОНА

- 1) Родоначальные (3 ий класс)
- 2) Пролиферирующие (4 ый класс)
- 3) Созревающие (5 ый класс)
- 4) Функционирующие (6 ой класс, не синтезируют гемоглобин):
 - недепонированные
 - депонированные

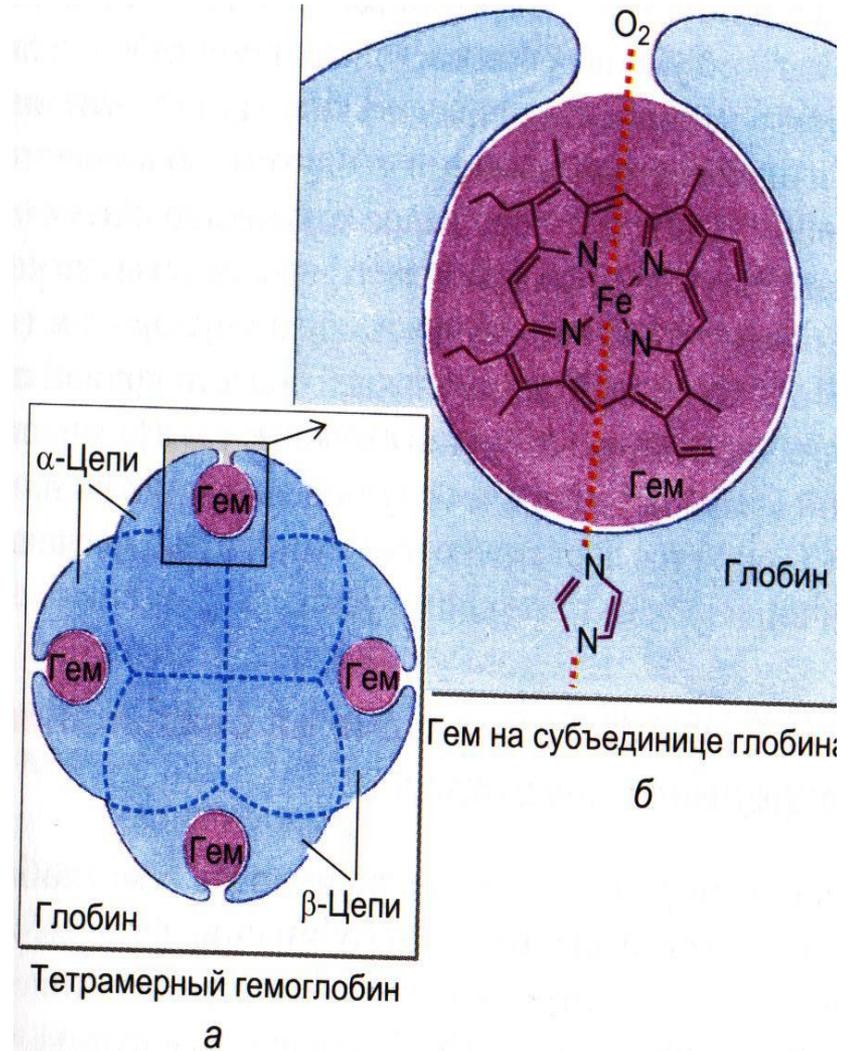
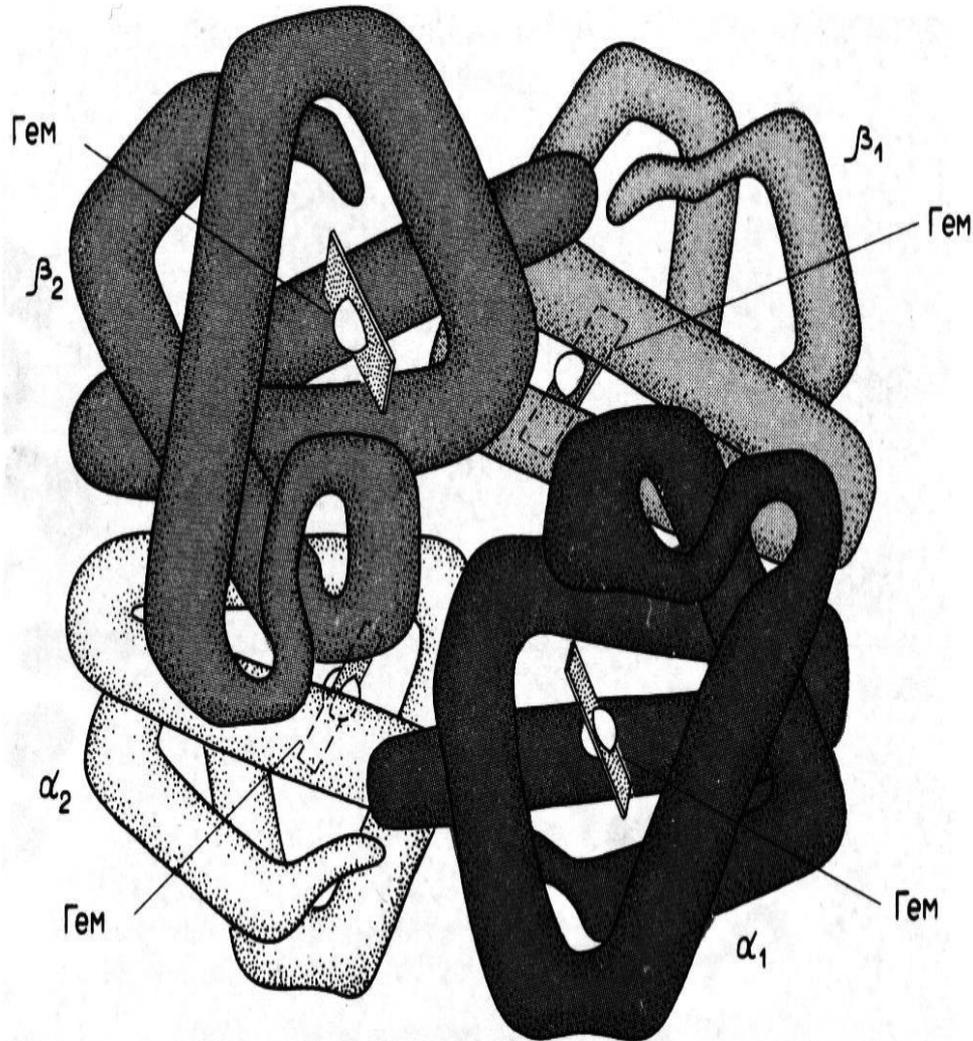
Клетки 3 - 5 го классов локализуются в местах кроветворения, клетки 6 - го класса и ретикулоциты - в периферической крови.

Клетки эритроидного ряда от пронормобласта до Rtz обладают специфическим поверхностным рецептором для железо-трансферринового комплекса, позволяющим включать достаточное количество железа для образования Hb

ЭРИТРОЦИТ



ГЕМОГЛОБИН

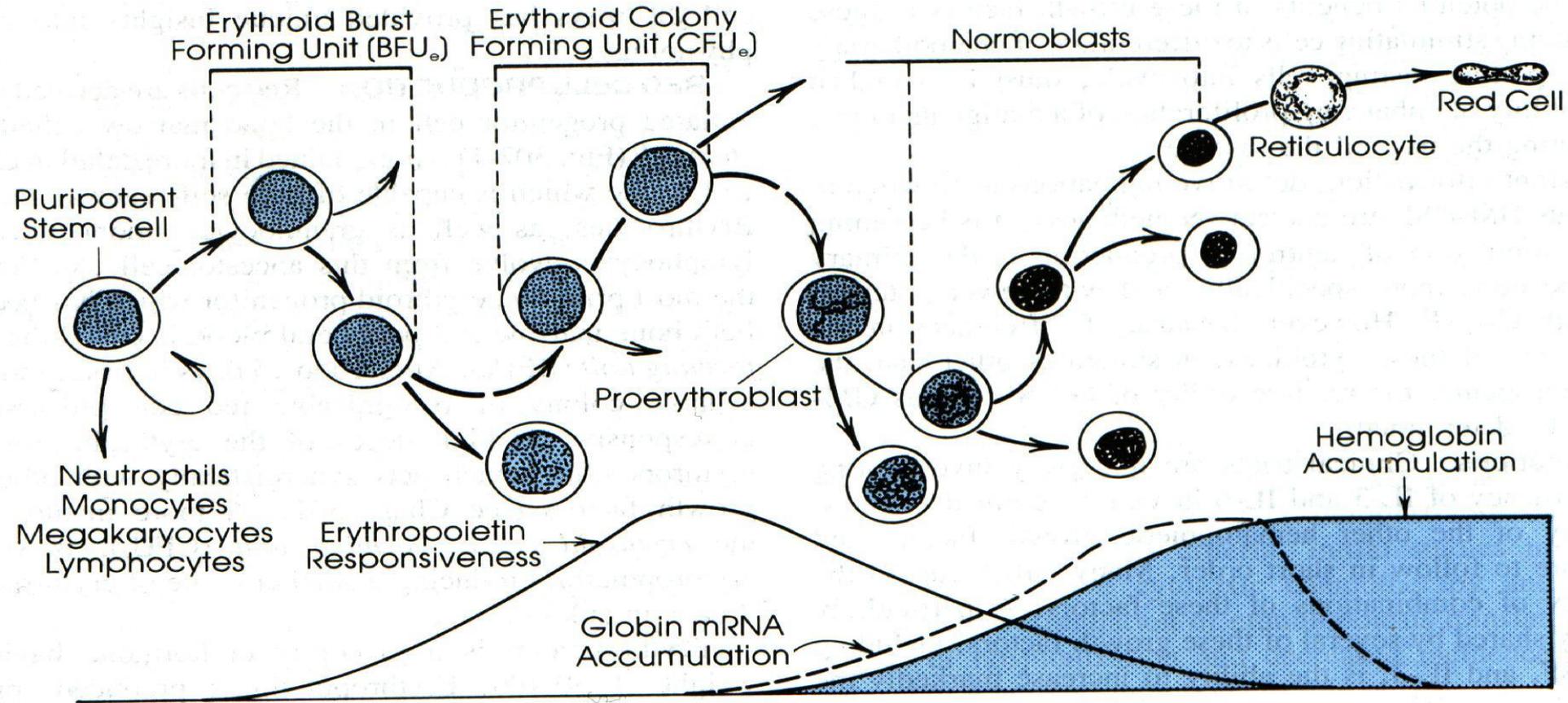


ПРАРОДИТЕЛИ ЭРИТРОЦИТОВ («родоначальные», клетки 3 класса)

- Унипотентная бурст-образующая единица (BFU-E, BFUe). Отвечает на:
 - высокие дозы *Epo* и
 - действующие синергично с ними *IL-3* и *GM-CSF*

- Единица, образующая эритроидную колонию (CFU-E, CFUe), более зрелый предшественник. Отвечает на:
 - очень малые дозы *Epo*

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ЭРИТРОИДНЫХ КЛЕТОК



Под влиянием Епо эритроидные предшественники дифференцируются в проэритробласты (первые морфологически распознаваемые эритроидные клетки в КМ). Дальнейшее «созревание» связано с накоплением мРНК для синтеза глобина и последующим синтезом гемоглобина.

Эритропоэтин (Еро)

- ★ Действие на ВФУ-Е (*высокие дозы, синергично с ИЛ3 и GM-CSFU*) и на СФУ-Е (*малые дозы*): стимуляция деления клеток III класса и их превращения ВФУ-Е □ СФУ-Е
- ★ Индукция терминальной дифференцировки СФУ-Е □ проэритробласты
- ★ Ускорение дифференцировки неделящихся клеток эритрона (нормобластов и костномозговых ретикулоцитов)
- ★ Уменьшение величины “неэффективного” эритропоэза в костном мозге
- ★ «Перескок делений» (исключение одного или несколько обязательных промежуточных митотических делений клеток в костном мозге)

Оценка синтеза Hb

□ ауторадиографически (^{55}Fe , ^{59}Fe , ^{14}C - глицин, ^{35}S – метионин-световая и электронная микроскопия): меченый ^{59}Fe -трансферрин включается в эритроидные предшественники в костном мозге. Через 4-6 дней меченое железо появляется в циркулирующих эритроцитах (индекс эффективности).

□ Цитофотометрически:

- ★ изучение величины светопоглощения при 404 -420 nm (порфириновые кольца гема).
- ★ изучение содержания Hb F: элюирование Hb A кислым (pH 3.2) буфером; эритроциты, содержащие Hb F, остаются неизмененными, а содержащие Hb A - в виде теней.

Цитофотометрически показано, что синтез Hb начинается сразу после митоза и продолжается всю интерфазу: на протяжении постмитотического, синтетического и постсинтетического периодов.

ЭРИТРОДИЕРЕЗ

Разрушению подвергаются:

- *стареющие, функционально неполноценные эритроциты*
- *часть ядросодержащих клеток костного мозга (внутрикостномозговой неэффективный эритропоэз)*
- *функционально неполноценные эритроциты, вышедшие в периферическую кровь*

("периферический" компонент неэффективного эритропоэза).

В нормальных условиях эритродиерез происходит в клетках системы мононуклеарных фагоцитов:

- 57% всех эритроцитов разрушается в костном мозге,
- 35% - в печени,
- 8% - в селезенке; в патологии кровоеразрушающая функция селезенки становится активнее в 40 раз.

Кроме того, селезенка как бы "отбирает" и подготавливает эритроциты к распаду: эритроциты, покидающие селезенку, характеризуются значительно сниженной резистентностью; распад этих эритроцитов может происходить в печени, куда кровь селезеночной вены попадает через воротную.

Селезенка - не основное место разрушение эритроцитов, поскольку спленэктомия не повышает выживаемости эритроцитов.

СТАРЫЕ ЭРИТРОЦИТЫ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ:

- ☺ *меньшими размерами*
- ☺ *большой плотностью концентрации НЬ*
- ☺ *сниженным содержанием сиаловой кислоты*
- ☺ *сниженным "избытком липидов" в плазматической мембране.*

ТРИ МЕХАНИЗМА РАЗРУШЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

★ ФАГОЦИТОЗ

в ответ на появление в ПМ "гликопротеина стареющих и поврежденных клеток" следует иммунный ответ, после реализации, которого с Fc-фрагментами Ig, "пометивших" "гликопротеин стареющих и поврежденных клеток", через свой CD16 связываются макрофаги (1) или же после взаимодействия Ag с Ат активируется система комплемента и происходит гемолиз помеченного эритроцита (2).

★ ФРАГМЕНТАЦИЯ

причина фрагментации - механические воздействия на эритроциты в процессе их микроциркуляции. Свидетельства фрагментации - обломки клеток.

★ ВНУТРИСОСУДИСТЫЙ ГЕМОЛИЗ

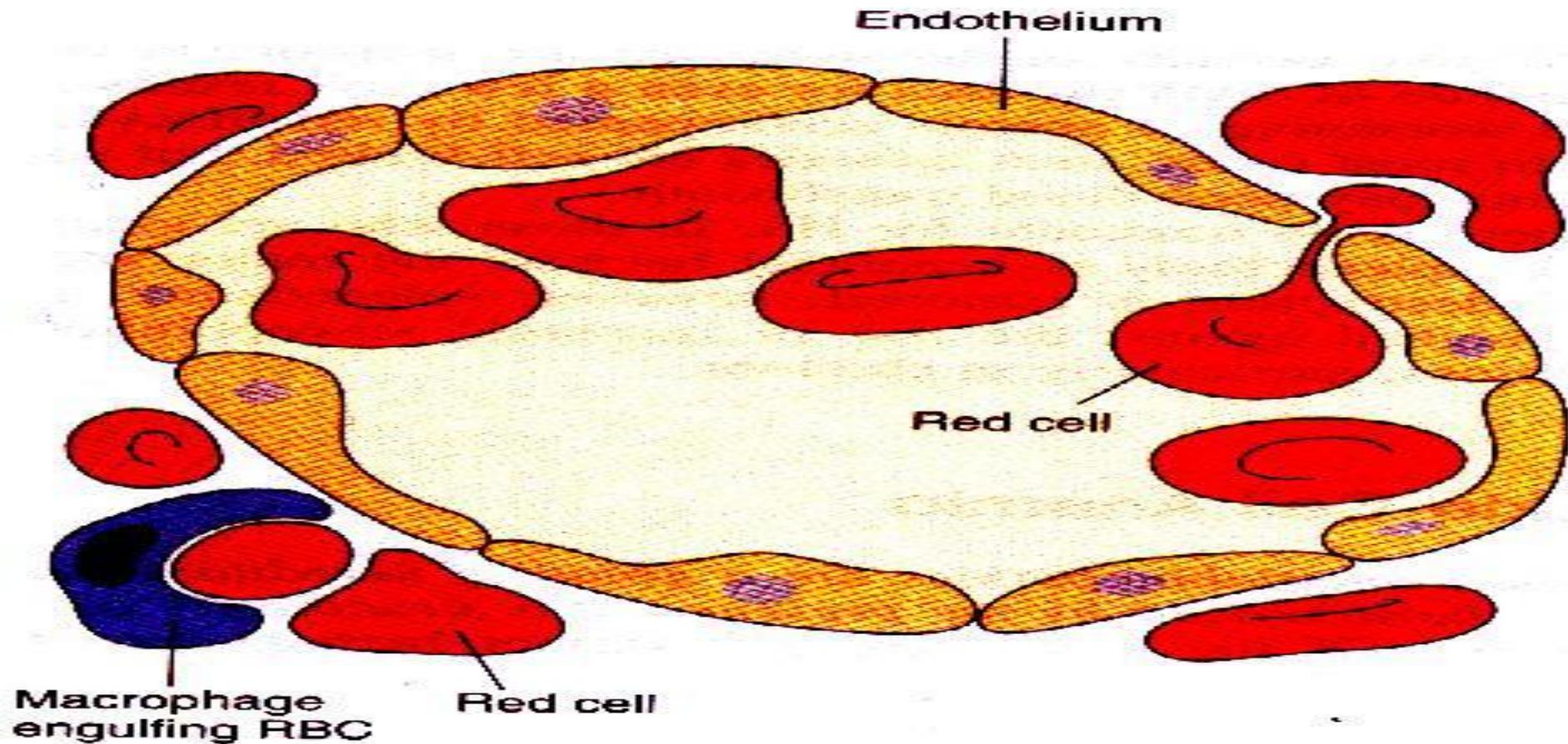
Имеет место при острых ГА (гемолитические яды, токсины, иммунные ГА).

МЕХАНИЗМЫ ДЕСТРУКЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ

ОСНОВАНЫ НА:

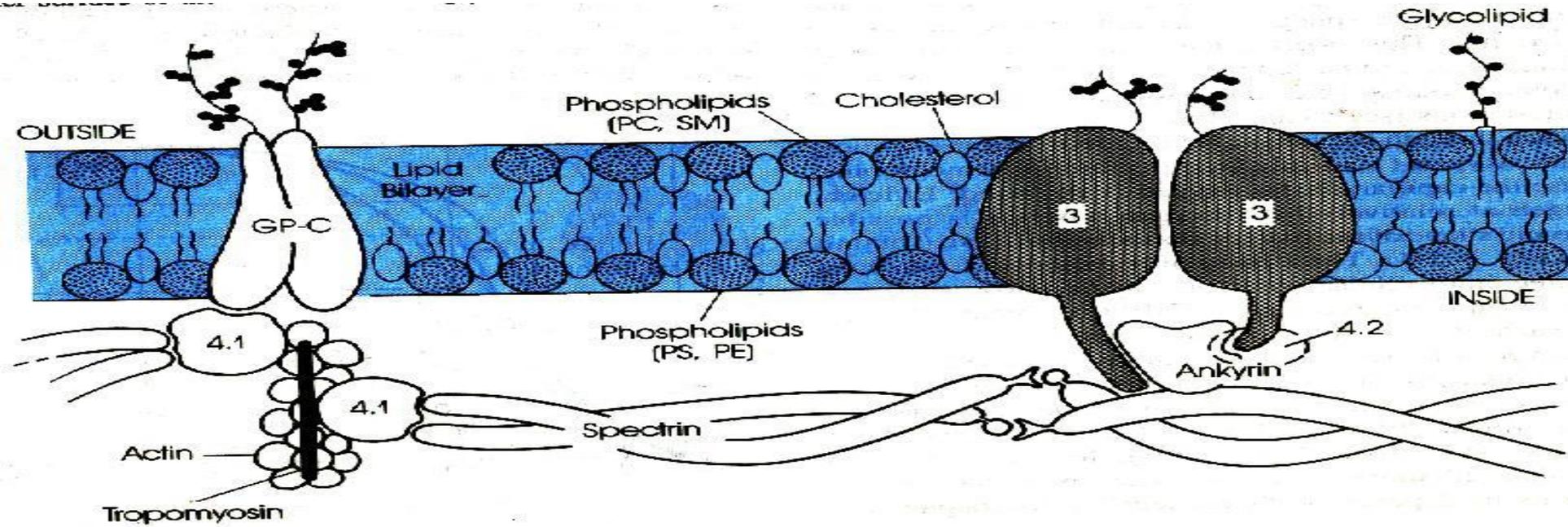
- ★ **Снижении отношения поверхность/объем**
 - уменьшенная поверхность
 - возросший объем
- ★ **Структурных изменениях ПМ**
 - возросшая микровязкость липидов
 - сниженная эластичность белков
 - нарушения целостности мембраны
 - изменения в мембране, распознаваемые иммунной системой
- ★ **Возросшей вязкости цитоплазмы**
 - агрегация Hb
 - снижение содержания воды
 - преципитация Hb
- ★ **Гипертрофии селезенки**

СХЕМА СИНУСА СЕЛЕЗЕНКИ



Эритроцит проходит через пору между эндотелиоцитами в просвет синуса селезенки. Способность изменять форму – необходимое условие успешного преодоления стенки синуса.

ПМ ЭРИТРОЦИТА



Спектрин, актин, тропомиозин и белок полосы 4.1 формируют сеть, составляющую основу субмембранного слоя. Напротив, гликофорины и белок третьей полосы (анионный канал) пронизывают липидный бислой. Длинные цепи полисахаридов ковалентно связаны с этими белками на наружной поверхности клетки. Анкирин и белок 4.2 формируют мост между спектрином и белками транспорта анионов. Белок 4.1 соединяется с гликофоорином (GP-C). Фосфолипиды бислоя включают фосфотидилхолин (PC) и сфингомиелин (SM), которые по-преимуществу локализованы в наружном слое мембраны, фосфатидилсерин (PS) и фосфатидилэтаноламин (PE), которые локализованы по-преимуществу во внутреннем слое мембраны.

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭРИТРОКИНЕЗА

★ *подсчет количества ретикулоцитов (Rtz)*

выражается в процентах или в промилли, учитывается общее число ретикулоцитов в 1 куб мм крови (в норме продукция Rtz может возрасти до 100 и более промилли)

★ *осмотр костного мозга*

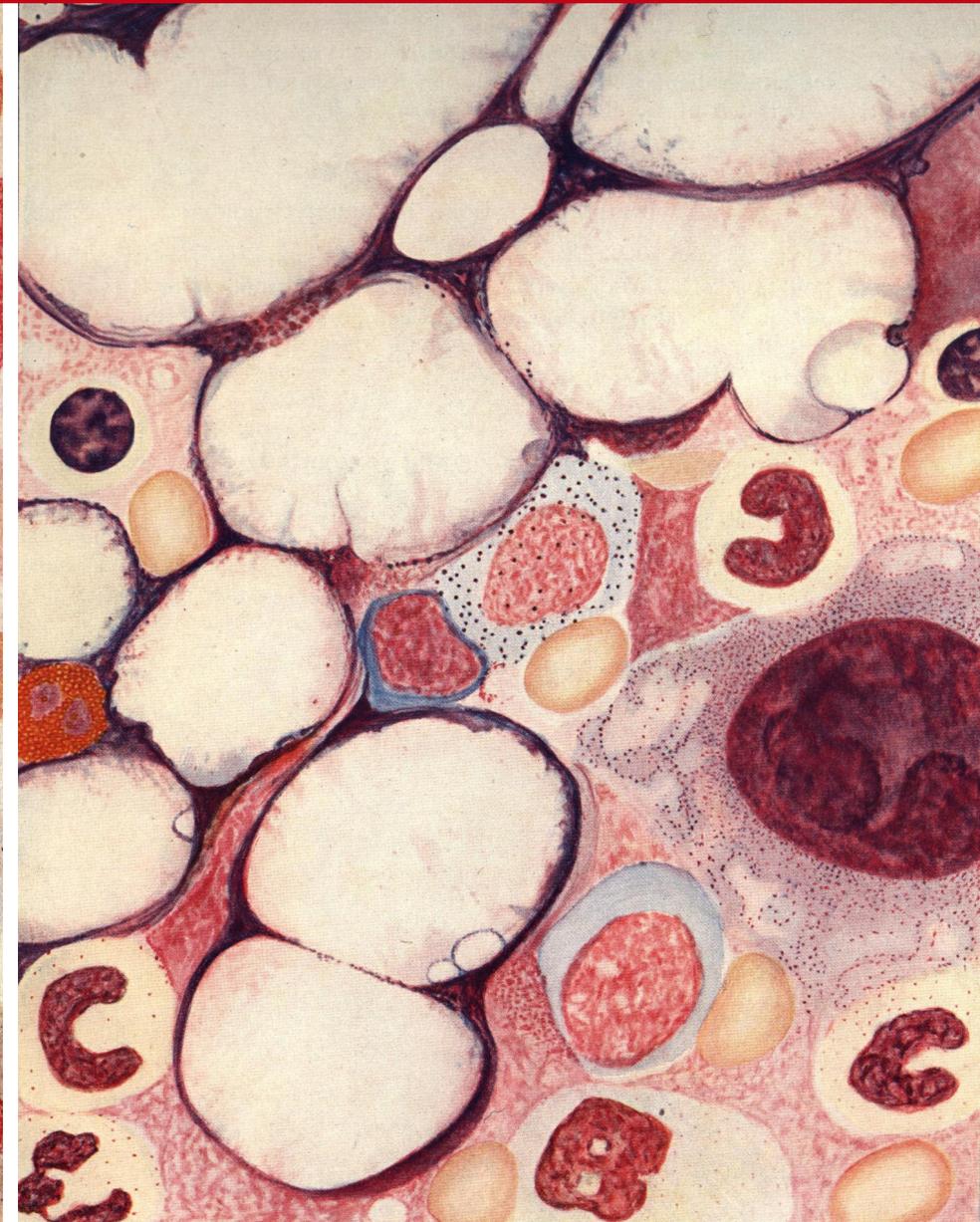
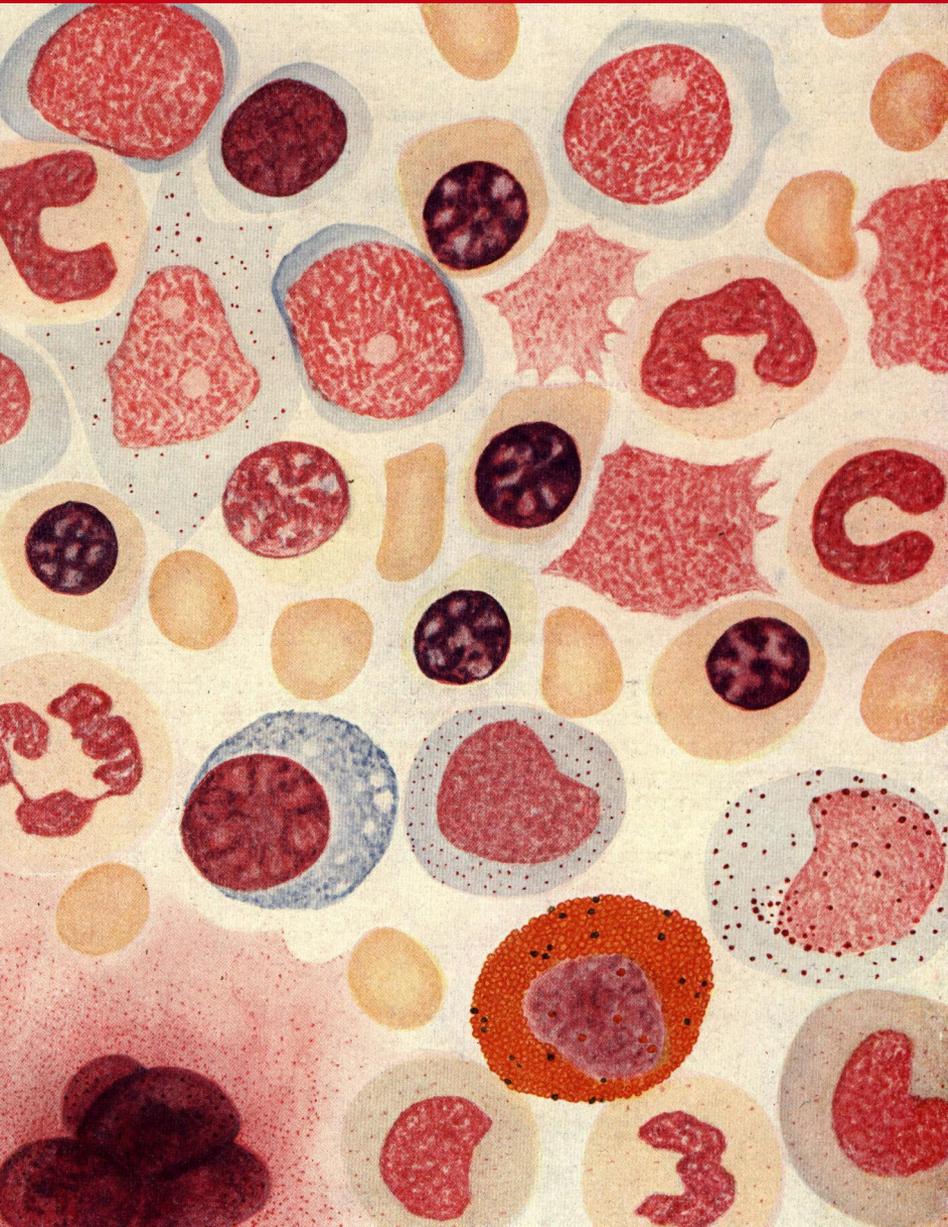
□ Мазки аспиратов костного мозга

просматривают прежде всего для оценки морфологии клеток;

□ Гистология биопсий костного мозга

- возможна оценка активности костного мозга по отношению *жировые клетки : гематопозитические клетки*. У нормальных взрослых это соотношение приближается к 1:1.
- При гипоплазии (АА) это соотношение сильно сдвинуто в сторону жировых клеток, и наоборот, жировые клетки почти исчезают в случаях возросшего гематопоза (e.g., лейкемии).

КОСТНЫЙ МОЗГ В НОРМЕ



ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОПОЭТИЧЕСКОЙ ТКАНИ

- ★ Около 60% клеток - гранулоциты и их предшественники;
- ★ 20% - эритроидные предшественники;
- ★ 10% - лимфо- и моноциты и их предшественники;
- ★ 10% - недифференцированные и разрушающиеся клетки.

Таким образом, нормальное миело-/эритроидное отношение составляет 3:1 (Robbin's) (при анемии может падать до 1:1 и даже до 1:3).

Миелоидный компартмент: миелоциты, метамиелоциты и гранулоциты.

Эритроидный компартмент: полихроматофильные и ортохромные нормобласты.

Если метаболизм железа нормален, 30% – 40% нормобластов содержат гранулы ферритина (окрашиваются Prussian Blue) = сидеробласты. Отсутствие сидеробластов в костном мозге характерно для железодефицита. Избыток сидеробластов и особенно кольцевидных сидеробластов – признак переполнения организма железом или неспособности его утилизировать .

ЭРИТРОПОЭЗ ЭФФЕКТИВНЫЙ И НЕЭФФЕКТИВНЫЙ

☺ **Эффективный** - эритроциты живут или имеют потенциальную способность прожить нормальный срок.

☹ **Неэффективный** - образующиеся эритроциты не способны прожить нормальный срок (разрушаются еще в костном мозге или после появления в периферической крови):

□ **Внутрикостномозговой** неэффективный эритропоэз

□ **Периферический** неэффективный эритропоэз

РЕГУЛЯЦИЯ ЭРИТРОПОЭЗА И ЭРИТРОДИЕРЕЗА

- * ЭРИТРОПОЭТИН (Epo)
- * Эритроцитарный кейлон (chalone)
- * Витмин В 12
- * Фолаты
- * Железо
- * Медь
- * Микроокружение (строма и Т-лимфоциты)

ТРИ ОСНОВНЫХ ВАРИАНТА СОСТОЯНИЯ

ОЦК В ПАТОЛОГИИ

* Гиповолемия: $< 6\%$

* Гиперволемиа (плетора): $> 8\%$

(эритремия, эмфизема, декомпенсированные пороки сердца, серозная, гидремическая, при заболеваниях почек)

* В отличие от нормоволемии

($6 - 8\%$ от массы тела)

ПЛЕТОРА

(ГИПЕРВОЛЕМИЯ)

- ★ **ИСТИННАЯ:** ↑ (*при б-ни Вакеза*)
- ★ **ВТОРИЧНАЯ** (↑оцк, ↑к-ва Ег: *декомпенсированные пороки, эмфизема*)
- ★ **СЕРОЗНАЯ**, или **ГИДРЕМИЧЕСКАЯ** (↑ОЦК за счет увеличения количества плазмы (серозная). Одновременно имеет место возрастание количества воды в плазме — (гидремия): *задержка воды при заболеваниях почек.*

ТРИ ВАРИАНТА ИЗМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА КЛЕТОК

- ★ **НОРМОЦИТЕМИЯ** (Ht не изменяется)
- ★ **ОЛИГОЦИТЕМИЯ** (Ht уменьшается за счет уменьшения доли форменных элементов)
- ★ **ПОЛИЦИТЕМИЯ** (Ht возрастает за счет возрастания доли форменных элементов)

ИЗМЕНЕНИЕ ЭРИТРОНА В СТОРОНУ УВЕЛИЧЕНИЯ

Эритроцитозы (или "полицитемия") = состояния увеличения количества эритроцитов и гемоглобина, не связанные с системной гиперплазией костного мозга (в отличие от эритремии).

Эта пролиферация эритроцитов может быть "автономной", *первичной*, как результат внутреннего дефекта, позволяющего пролиферирующим клеткам ускользнуть от нормальных регулирующих воздействий (1), и может быть *вторичной* вследствие воздействия внешними стимулами (2).

КЛАССИФИКАЦИЯ ЭРИТРОЦИТОЗОВ

По происхождению:

- **абсолютные (истинные)**, вследствие усиленного эритропоэза,
- **относительные (ложные)**, вследствие сгущения крови (*ангидремия при холере, детских поносах, при обширных ожогах, при отеке легких в результате транссудации жидкости*).

Наиболее частая причина эритроцитозов - гипоксия, обуславливающая выработку *Epo*, стимулирующих красный росток костного мозга.

абсолютные эритроцитозы подразделяют на:
физиологические (жители высокогорья, альпинисты в ходе акклиматизации на больших высотах и т.п.) и *патологические*.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ЭРИТРОЦИТОЗОВ

Приобретенные:

- * Развивающиеся как следствие гипоксии при заболеваниях легких и сердечно-сосудистой системы.
- * Развивающиеся при опухолях почки, когда почка сама начинает продуцировать эритропоэтины.

Наследственные:

- изменение функции гемоглобина
- повышенная продукция E_{po}
- Генетически детерминированный низкий уровень 2,3-БФГ в E_r (дефицит фосфоглицератмутаза)

КАРТИНА КРОВИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЭРИТРОЦИТОЗАХ

Клиническое течение наследственных эритроцитозов нельзя назвать доброкачественным: выявляются различные осложнения преимущественно сосудистого генеза.

- В периферической крови: Hb до 171 - 290 г/л; Eг 6-9 Т/л; Ht резко повышен. Rtz в норме или увеличены до 2.8%.
- у ряда больных повышается уровень билирубина (при увеличении количества циркулирующих эритроцитов их разрушается в единицу времени больше, чем у здоровых);
- число лейкоцитов и тромбоцитов в большинстве случаев нормально или даже снижено;
- в костном мозге: нормальное соотношение жировой и кроветворной ткани; относительное преобладание в клеточном составе костного мозга ядерных форм эритроидного ростка.

РАЗЛИЧИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО ЭРИТРОЦИТОЗА И ЭРИТРЕМИИ

<u>Признак</u>	<u>Эритроцитоз</u>	<u>Эритремия</u>
Er-цитоз	100%	93%
L	N или ↓	L-цитоз (65-70%)
Нейтрофилия	(-)	(+) в 75-80%
Tr	N или ↓	Гипер Tr-цитоз
КМ	Гиперплазия Er форм	Трехростковая гиперплазия
Селезенка	Преходящая спленомегалия	Нарастающая спленомегалия
ЩФ	↓	↑ (80-95%)
Ер ₀	↑ или в N	↓

ЭРИТРЕМИЯ

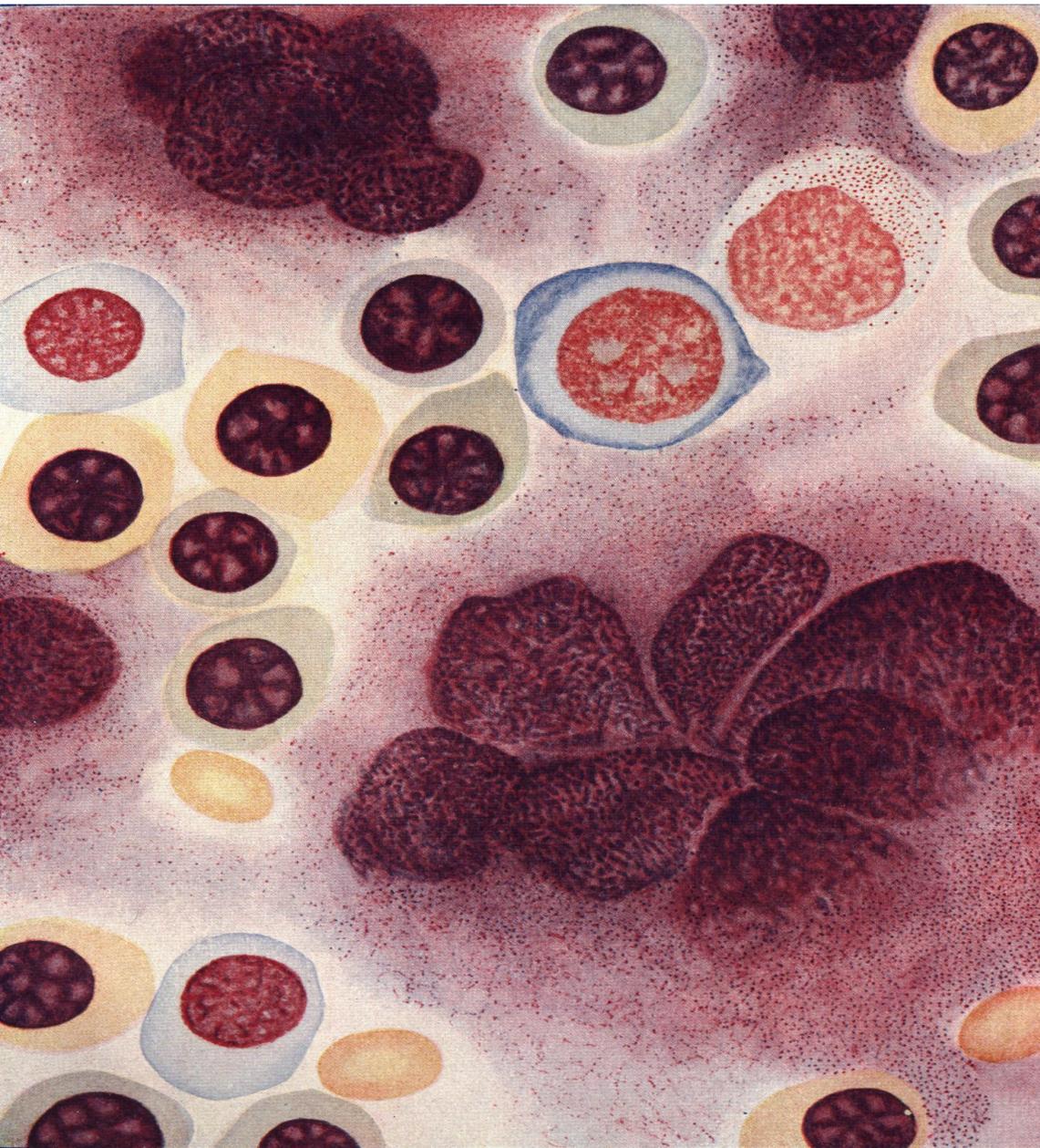
При эритремии количество эритроцитов возрастает первично и необратимо в результате гиперплазии по-преимуществу эритроидного ростка костного мозга на фоне опухолевого разрастания миелоидной ткани.

Симптоматология обусловлена возрастанием ОЦК, возрастанием Ht □ нарушение гемодинамики □ нарушение тканевого дыхания и метаболизма.

Наиболее частые причины смерти:

- (1) Гемостатические нарушения
- (2) Инсульты

КОСТНЫЙ МОЗГ ПРИ ПОЛИЦИТЕМИИ



Богатый клетками КМ в состоянии гиперэритро- и гиперкариоцитопоза.

Многочисленные эритробласты всех стадий созревания (базо-, полихромато- и оксифильные формы).

Среди мегакариоцитов часто встречаются гигантские формы с базофильной цитопдазмой.

Миелопозз менее выражен.

АНЕМИЯ

уменьшение содержания

эритроцитов и/или гемоглобина в
единице объёма крови

и

клинические проявления,

обусловленные снижением

кислородпереносящей способности

крови

ОБЩИЕ ПРИЗНАКИ АНЕМИЙ

- **бледность кожных покровов и слизистых**
- **изменение функционального состояния Н.С., ССС-системы** (*утомляемость, сонливость, головокружение, шум в ушах, ухудшение памяти, нарушения ритма сердечной деятельности*)

- **анемическая гипоксия** – основа дистрофий во внутренних органах и особенно в ЖКТ □ нарушение всасывания в т.ч. и необходимого для гемопоэза □ усугубление анемии

- **уменьшение вязкости крови и возрастание скорости кровотока** □ шум «волчка» над крупными артериями

- **ухудшение деятельности эндокринных желез**

(снижение половой активности, нарушения овариио-менструального цикла...)

АНЕМИЯ

(КЛАССИФИКАЦИИ 1)

По цветному показателю

- *Нормохромные* (F.I. 0.85 – 1.05)
- *Гипохромные* (F.I. \square 0.85)
- *Гиперхромные* (F.I. \square 1.05)

По реакции костного мозга

- *Гипо-* (Rtz \leq 1%)
- *Арегенераторные* (Rtz \square 0.2%)
- *Регенераторные* (Rtz \square 1%)
- *Гиперрегенераторные* (Rtz \square 1%, + нормобласты)

АНЕМИЯ

(классификации 2)

По типу эритропоэза

- ★ *нормобластические*
- ★ *мегалобластические*

По патогенезу

- ★ *ОПГА (острая постгеморрагическая)*
- ★ *ГА (гемолитические)*
- ★ *Дизэритропоэтические (анемии вследствие нарушения деятельности костного мозга)*

ОШГА

организм в течение короткого периода времени
теряет большие количества крови

Этиологически связаны с:

- травмой
- кровопотерей (дородовая и послеродовая, пищеводное, язвенное, желудочное, кишечное кровотечения, кровотечения в результате разрыва фаллопиевых труб, внематочной беременности, маточное и другие кровотечения).

Ведущее звено патогенеза -

уменьшение ОЦК и связанная с этим острая
сосудистая недостаточность.

4 ФАЗЫ КОМПЕНСАЦИИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ

- ★ РЕФЛЕКТОРНАЯ
- ★ ГИДРЕМИЧЕСКАЯ
- ★ БЕЛКОВАЯ
- ★ КОСТНО-
МОЗГОВАЯ

РЕФЛЕКТОРНАЯ ФАЗА КОМПЕНСАЦИИ

Раздражение баро- и хеморецепторов
уменьшенным ОЦК и сниженным АД □

- * Спазм периферических сосудов
- * Учащение сердечных сокращений
- * Учащение и /или углубление дыхательных движений
- * Сокращение органов кровяных депо
- * Резкое падение диуреза и выделения большинства секретов

ГИДРЕМИЧЕСКАЯ ФАЗА КОМПЕНСАЦИИ

Постепенное восстановление ОЦК за счет тканевой жидкости и лимфы.

Кровопотеря в 150 мл уже приводит к гидремии.

Уже через 10 – 15 мин после кровопотери размером в 1 – 2 % от ОЦК отмечаются признаки разжижения крови:

- уменьшение концентрации белков**
- снижение удельного веса крови и веса сухого остатка**

При значительных кровопотерях наибольшее разжижение имеет место через 8 – 12 час.

Наиболее интенсивно жидкость в кровоток поступает в течение первых 30 мин.

БЕЛКОВАЯ ФАЗА КОМПЕНСАЦИИ

Суть –

восстановление концентрации белка в плазме.

Падение концентрации белка идет параллельно гидремии и наиболее выражено через 8 – 12 час после кровопотери.

При малых кровопотерях белковый состав восстанавливается через 24 - 48 час., при кровопотерях средней тяжести – в течение 3 суток, при тяжелых – в течение 6 суток.

Восстановление концентрации белков восстанавливает коллоидо-осмотическое давление и способствует удержанию поступающей в кровоток межтканевой жидкости и лимфы.

КОСТНО-МОЗГОВАЯ ФАЗА КОМПЕНСАЦИИ

Суть – восстановление количества форменных элементов:

- При небольших кровопотерях (1-2%) – через 14 -15 дней
- При более значительных (5 -8%) – через 1.5 мес
- При массивных – через 2 – 3 – 6 и более мес.

В костном мозге – реактивная гиперплазия эритробластической ткани с повышенным эритропозом (интенсивная пролиферация нормобластов, ускоренное превращение нормобластов в Rtz, усиленное вымывание Rtz в периферическую кровь. Иногда в периферическую кровь вымываются и нормобласты).

ОПГА - шаблон

**АНЕМИЯ +
ЛЕЙКОЦИТОЗ +
ТРОМБОЦИТОЗ**

**(или Tr на верхней
границе нормы)**

Изменения ОЦК и клеток в ходе восстановления после острой кровопотери

Кровопотеря

Нормоцитемическая гиповолемия

олигоцитемическая

гиповолемия

олигоцитемическая

нормоволемия

нормоцитемическая

нормоволемия

Необратимый постгеморрагический синдром

- ★ Периодическое дыхание
- ★ Снижение температуры тела
- ★ Значительная и продолжительная гипотония с постепенно прогрессирующим падением АД
- ★ Ослабление и урежение сердцебиений
 - ★ Резкое сгущение крови
- ★ Полная потеря способности крови к Коагуляции
 - ★ Гипогликемия
 - ★ Гемоколит