

Этиологическая и патогенетическая классификация анемий.

(дается в сокращенном виде по М.П.Кончаловскому и И.А.Кассирскому)

В основе патогенеза анемий лежат 3 основных механизма:

1. Кровопотеря
2. Повышенное кроворазрушение
3. Нарушение кровообразования (эритропоэза)

Этиологическая классификация анемий



К анемиям, связанным с нарушением кроветворения относятся следующие:

а) Дефицитные анемии – в основе лежит недостаток факторов кроветворения:

железа, витамина B_{12} , фолиевой кислоты, белка, Zn, Co, Mn и др.

б) Анемии, связанные с поражением эритроидного ростка:

1) гипо-, апластические анемии: при воздействии на костный мозг токсических веществ, ионизирующей радиации, метастазировании опухолевых клеток в костный мозг.

2) ахрестические – рефрактерные анемии, связанные с неусвоением факторов кроветворения (Fe, витамин B_{12} , фолиевой кислоты и др.). Основой их является наследственный или приобретенный дефицит ферментов, участвующих в эритропоэзе.

3) дисрегуляторные анемии, т.е. анемии, связанные с нарушением регуляции кроветворения (например, при уменьшении продукции эритропоэтина или увеличении выработки ингибиторов эритропоэтина).

Таким образом, в основе анемий могут лежать 2 основных патогенетических фактора:

1. Убыль эритроцитов, превышающая регенераторную способность костного мозга (кровопотеря, гемолиз).

2. Недостаточная продукция эритроцитов, вследствие нарушения кровообразования (при недостатке факторов кроветворения или их неусвоении и /или поражением эритроидного ростка).

Так как при всех анемиях снижается уровень гемоглобина Hb, а следовательно уменьшается кислородная емкость крови, то у больных, страдающих анемией возникает гипоксический синдром (гемическая гипоксия).

Отдельные виды анемий

Постгеморрагические анемии

Постгеморрагические анемии классифицируются на **острые** и **хронические**.

Острые постгеморрагические анемии

Они возникают после быстрой массивной кровопотери.

В развитии острой анемии выделяют несколько фаз:

I фаза - рефлекторная фаза компенсации, которая возникает в первые 2-3 дня после кровопотери («скрытая анемия»). В этот период отмечается почти равномерное и незначительное снижение количества Эр и Нв. В первую фазу в периферической крови качественно измененные эритроциты отсутствуют, поэтому цветовой показатель не меняется, в эту фазу анемия нормохромная. Восполнение крови идет за счет эритроцитов, поступающих из депо.

II фаза – гидремическая фаза компенсации, занимает период со 2-3 дня до 4-5 дня после кровопотери. Объем крови восполняется за счёт поступления в кровеносное русло тканевой жидкости. Количество эритроцитов и Hb резко падает (в результате разжижения крови). Анемия в этот период тоже нормохромная, т.к. в кровеносном русле отсутствуют качественно измененные эритроциты. Лишь может быть умеренный анизоцитоз, пойкилоцитоз.

III фаза – костно-мозговая фаза компенсации, развивается с 4-5 дня после кровопотери. В это время начинается интенсивная продукция эритроцитов, увеличивается функциональная активность эритроцитарного ростка костного мозга. Стимулируется эритропоэз эритропоэтинами, выработка которых увеличивается в связи с гипоксией (в результате потери эритроцитов и Hb). При ускоренной продукции эритроцитов, созревание эритроцитов и гемоглобинизация отстают, поэтому в крови появляются молодые незрелые эритроциты – клетки физиологической регенерации, увеличивается содержание ретикулоцитов. Цветовой показатель снижается, анемия гипохромная. Восстановление нормального состава крови зависит от объема кровопотери, содержания Fe, и от регенераторной способности костного мозга.

По гематологической характеристике постгеморрагические анемии могут соответствовать следующей классификации:

1. По цветовому показателю - **нормо - , гипохромные**
2. По типу эритропоэза - **эритробластические**
3. По среднему диаметру эритроцитов - **нормоцитарные**
4. По выраженности регенерации - **регенеративные (гипер-)**

Хронические постгеморрагические анемии имеют все проявления железодефицитных анемий (так как с кровопотерей теряется и Fe).

Анемии, связанные с нарушением эритропоэза

Железодефицитные анемии.

Они занимают наибольший удельный вес среди всех анемий (составляют 70-80%). В основе лежит нарушение обмена Fe в организме.

Причины железодефицитных анемий:

1. Самой частой причиной являются **хронические небольшие повторные кровопотери**, когда вместе с эритроцитами теряется и железо. Если ежедневная потеря крови превышает 10-12 мл, то развивается отрицательный баланс Fe в организме и при невосполнении его развивается анемия. Такие анемии могут быть следствием маточных, желудочно-кишечных кровотечений. Нередко наблюдается у девушек в пубертатный период в связи с появлением менструальных кровотечений. В этот период отмечается повышенная потребность в Fe, что усугубляется также и угнетающим действием на синтез гема избыточно продуцируемых эстрогенных гормонов (ранний хлороз).

2. Неадекватное поступлением Fe в организм: оно может быть связано либо с алиментарной недостаточностью, либо с повышенной потребностью в Fe. Нередко эти оба фактора сочетаются. Примером может служить анемия у детей раннего возраста с 3-4 месячного возраста до 3-х лет. Считают, что у 30% детей в этом возрасте развивается анемия. Основной причиной является алиментарный фактор. Кроме того, у детей еще имеется незрелость системы эритропоэтической стимуляции костного мозга, повышена потребность в Fe и одновременно истощаются эндогенные запасы Fe. Особенно часто Fe-дефицитная анемия возникает у недоношенных детей, так как запасы Fe формируются у плода в последние 3 месяца внутриутробного развития, поэтому у недоношенных детей эти запасы минимальны.

Повышенная потребность Fe возникает у беременных женщин, (во время беременности количество Эр может увеличиться на 20%, что требует дополнительного использования Fe) и во время лактации у женщин. Повышение потребности в Fe может быть и в подростковом периоде (пубертатном) в связи с увеличением общего количества Эр и мышечной ткани.

3. **Нарушение всасывания Fe.** Максимальное всасывание происходит в 12 п.к. и верхней части тощей кишки. Максимальное усвоение Fe происходит из продуктов животного происхождения (особенно печень, телятина), так как всасывание железа меньше лимитировано и ассимиляции Fe составляет 20-22%. Из продуктов же растительного происхождения ассимилируются не более 10% поступившего железа и для его усвоения необходимы следующие факторы:

- 1) Наличие свободной HCl в желудочном соке, которая необходима для диссоциации (ионизации) соединений Fe.
- 2) Наличие восстановителей, которые переводят железо из окисной формы (Fe^{+++}) в закисную (Fe^{++}) - в более усвояемую форму. Например аскорбиновая кислота.

3) Наличие веществ, способных связывать железо, образуя с ним более растворимые комплексы: специфический гликопротеид, секретлируемый в желудке; белок апоферритин в кишечнике; некоторые аминокислоты, содержащие SH-группу, способствующие проникновению железа в эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника (метионин, цистеин). Поэтому при отсутствии данных факторов нарушается всасывание Fe.

Нарушается всасывание Fe также при высоком содержании в пище Ca и фосфатов, так как с ними Fe образует нерастворимые соединения.

Всасывание Fe нарушается при заболеваниях желудка, которые сопровождаются пониженной кислотностью желудочного сока (гипо-, анацидные состояния, ахлоргидрия), а так же при резекции желудка, патологии 12 п.к., резекции верхнего отдела тощей кишки. Нарушение всасывания Fe возникает при заболеваниях кишечника инфекционного и неинфекционного происхождения, при которых наблюдается гибель рецепторов эпителия слизистой кишечника к трансферрину, выполняющему роль челночного белка при транспорте Fe из просвета кишки в кровь.

4. **Нарушение транспорта Fe.** Это может быть связано с полным или частичным отсутствием трансферрина (β_1 – глобулин) - плазменного носителя Fe. Полное отсутствие трансферрина бывает редко – лишь при наследственной патологии (наследственная атрансферринемия, которая передается по аутосомно - рецессивному типу). Чаще встречается частичная недостаточность трансферрина. Это имеет место при патологии печени (он синтезируется в печени), при хронических инфекциях, а также при злокачественных новообразованиях.
5. **Нарушение депонирования Fe в печени,** например при циррозах печени, гепатитах.

6 Нарушение утилизации Fe , то есть нарушение встраивания железа в гем. Такие анемии называются железорефрактерные, сидероахрестические или сидеробластные анемии (при данной анемии в костном мозге повышено содержание сидеробластов с большим количеством глыбок железа, которые располагаются в виде кольца вокруг ядра клетки, то есть митохондрии перегружены негемоглобиновым железом). В основе данных анемий лежит дефект ферментов, участвующих в синтезе гема. Дефект ферментов может быть наследственного и приобретенного характера. **Врожденные анемии** наследуются аутосомно-рецессивным путем. При этом имеет место недостаток ферментов: аминолевулинсинтетазы и копропорфириногенаксидазы.

Приобретенные сидеробластные анемии встречаются при системных заболеваниях крови, злокачественных новообразованиях, хроническом алкоголизме, свинцовой интоксикации. Известно, что свинец блокирует ферментные группы, участвующие в синтезе протопорфиринов, поэтому тормозится синтез гема. Данные анемии могут быть связаны и с недостатком витамина В₆, так как при этом снижается активность пиридоксаль – фосфата, который участвует в синтезе гема. Недостаточность пиридоксаль – фосфата может быть и при применении лекарств - его антагонистов: левомецетина, изониазида. Картина крови при сидероахрестических анемиях такая же, как и при других железо-дефицитных анемиях, отличием является лишь большое содержание сывороточного Fe, повышение коэффициента насыщения трансферрина, снижение латентной и общей железосвязывающей способности.

Патогенез крови.

Недостаточное поступление Fe в митохондрии эритрокариоцитов приводит к снижению синтеза гемоглобина. Уменьшенная гемоглобинизация цитоплазмы сопровождается неэффективным эритропоэзом: 1) задерживается созревание эритроцитов, уменьшается их образование (т.к. скорость синтеза и содержание нуклеиновых кислот в эритробласте снижены). 2) задерживается выход Эр из костного мозга в циркуляцию. 3) увеличивается гибель Эр в костном мозге (разрушение эритроидных клеток в костном мозге более 20%). Это связано с тем, что дефицит Fe создает неполноценность железо-содержащих и железозависимых ферментов, которые в норме обеспечивают устойчивость мембран Эр к гемолизу, поэтому продолжительность жизни Эр укорачивается. Все это вместе приводит к тому, что количество Эр, поступающих в циркуляцию уменьшается.

Картина крови.

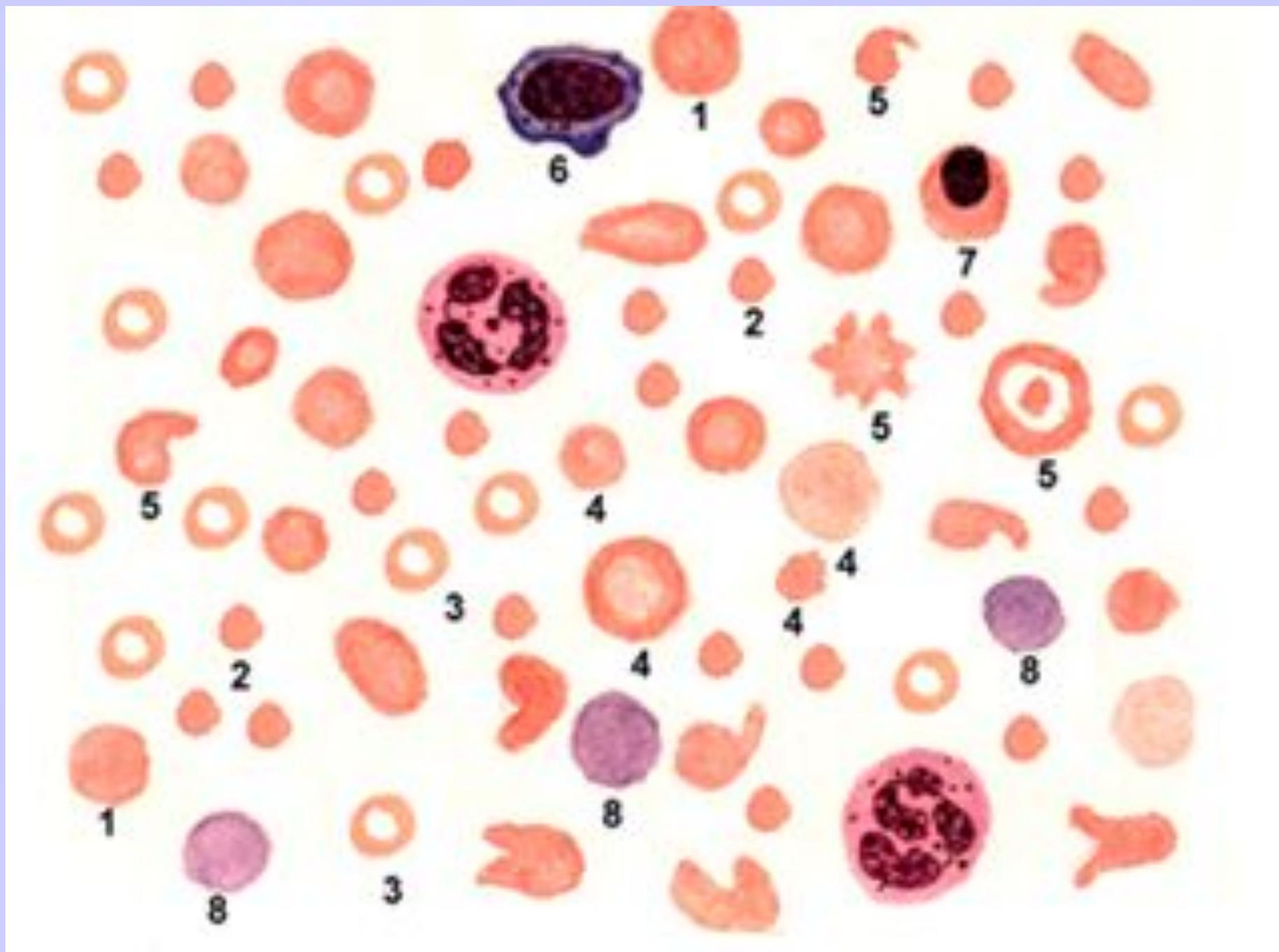
Для периферической крови характерно наличие гипохромных эритроцитов (анулоциты), отмечается пойкилоцитоз, анизоцитоз. Для данной анемии характерно снижение цветового показателя иногда до 0,6 и даже 0,4. Это связано с тем, что концентрация Hb падает в большей степени, чем количество эритроцитов. Преобладание микроцитов связано со снижением энергообразования и развитием гипоксии, так как железо входит в состав дыхательных ферментов, в связи с этим нарушаются окислительно-восстановительные процессы во всех тканях, в том числе и в кроветворной. В периферической крови могут быть единичные клетки физиологической регенерации, незначительный ретикулоцитоз, а при тяжелых анемиях содержание ретикулоцитов снижается. В разгар анемии в картине крови преобладают признаки дегенерации. Отмечается сидеропения (содержание железа меньше 12,5-30,4 ммоль/л).

По гематологической характеристике железодефицитные анемии могут соответствовать следующей классификации:

1. По цветовому показателю - **гипохромные**
2. По типу эритропоэза – **эритробластические**
3. По среднему диаметру эритроцитов - **микроцитарные**
4. По выраженности регенерации - **гипорегенеративные**

Важно отметить, что наряду с анемией возникает гипоксия, так как снижается активность железосодержащих ферментов тканевого дыхания, поэтому очень выражено кислородное голодание тканей всего организма. Это сопровождается атрофическими и дистрофическими процессами в организме (особенно они выражены в слизистых ЖКТ), возможна дистрофия миокарда.

Картина крови при железодефицитной анемии



V_{12} - и фолиеводефицитные анемии

Связаны с недостатком витамина V_{12} (цианкобаланина) и фолиевой кислоты, которые играют большую роль в эритропоэзе. Название данной анемии связано не столько с сочетанием дефицита этих факторов, сколько с общностью патогенеза данной анемии. Изменения в кроветворной ткани костного мозга будут одинаковыми, как при дефиците витамина V_{12} , так и фолиевой кислоты, так как механизм действия витамина V_{12} на эритропоэз осуществляется через фолиевую кислоту.

Этиология В₁₂ - и фолиеводефицитных анемий

1) Алиментарная недостаточность.

Минимальная суточная потребность в витамине В₁₂ (от 2 до 3 мкг) легко удовлетворяется при обычном, но разнообразном питании, с наличием пищи животного происхождения. Дефицит витамина В₁₂ может создаваться при строгой вегетарианской диете и при злоупотреблении молочными продуктами, особенно сухими молочными смесями.

Дефицит фолиевой кислоты может быть при недостаточности в пище свежих овощей и фруктов, при алкоголизме, так как алкоголь разрушает фолаты.

2) Наиболее частой причиной данной анемии является **нарушение всасывания витамина В₁₂**, которое зависит от многих факторов:

1) Это связано прежде всего с отсутствием внутреннего фактора Кастла (гастромукопротеида – транскоррина), который вырабатывается париетальными клетками слизистой желудка (обкладочные клетки фундального отдела). Его роль заключается в следующем: **а)** связываясь с витамином В₁₂ гастромукопротеид предотвращает его от разрушения желудочным соком; **б)** внутренний фактор является активным проводником витамина В₁₂ через кишечную стенку; **в)** предотвращает поглощение витамина кишечными бактериями. Поэтому при недостатке гастромукопротеида витамин В₁₂ разрушается и не всасывается.

Отсутствие внутреннего фактора может быть связано:

- а) с аутоиммунным процессом, при этом антитела обнаружены как на цитоплазму париетальных клеток желудка, так и против гастромукопротеина.
- б) в связи с резекцией желудка, так при тотальной гастроэктомии спустя 2-3 года после операции развивается истощение запасов эндогенного витамина В₁₂.
- в) отсутствие внутреннего фактора может быть следствием токсического воздействия на слизистую оболочку.
- г) отсутствие внутреннего фактора наследственной природы.
- д) опухоли и другие поражения слизистой желудка.

Классической формой В₁₂-дефицитной анемии является – злокачественная анемия Аддисона-Бирмера (пернициозная анемия), причиной которой могут быть аутоиммунный процесс или генетически детерминированный дефицит транскоррина (наследуется по аутосомно-рецессивному типу).

2) Всасывание витамина B_{12} может быть нарушено при резекции терминального отдела подвздошной кишки или при другой какой-либо патологии этого отдела (состояние мальабсорбции), а также при поражении слизистой лекарственными препаратами (например, неомицином, ПАСК).

Дефицит фолиевой кислоты создается при поражении подвздошной кишки, так как она там абсорбируется (депонируется). Нарушается всасывание фолиевой кислоты после резекции тощей кишки, а также на фоне заболеваний тонкого кишечника (спру, болезнь Крона, синдром короткого кишечника, амилоидоз и др.). Причиной дефицита фолиевой кислоты может быть также приём ряда лекарственных препаратов, которые являются антагонистами фолиевой кислоты: фенобарбитал, метотрексат.

Другие причины V_{12} - и фолиеводефицитных анемий.

3. Уменьшение содержания витамина V_{12} в кишечнике вследствие избыточного роста бактериальной флоры кишечника, которая конкурентно усиленно поглощает и утилизирует витамин V_{12} , создавая дефицит витамина V_{12} . Особенно дефицит витамина создается при инвазии широким лентецом, поглощающим большое количество витамина.
4. Нарушение транспорта витамина V_{12} . Транспортной формой витамина V_{12} является белок-транскобаламин. Считают, что продукция его идёт в гранулоцитах, поэтому уменьшается содержание его при гранулоцитопениях. Возможно и наследственно обусловленное отсутствие транскобаламина.

5. Недостаток витамина B_{12} может быть связан с нарушением депонирования его в печени при тяжелых хронических поражениях ее.
6. Повышенное расходование витаминов B_{12} и фолиевой кислоты. Это наблюдается у беременных женщин в результате интенсивного потребления плодом витамина B_{12} и фолиевой кислоты. Особенно повышенная потребность в витаминах отмечается на IV – V месяце беременности (когда эмбриональный мегалобластический тип кроветворения у плода меняется на эритробластический). Увеличивается потребность в фолиевой кислоте при хроническом гемолизе эритроцитов (талассемия, серповидноклеточная анемия), при гемодиализе.

7. Нарушение усвоения костным мозгом витамина B_{12} и фолиевой кислоты (так называемые ахрестические анемии). Возникают они при лейкозах, метастазах опухолевых клеток в костный мозг, облучении ионизирующей радиацией.
8. Редкой причиной данной анемии может быть наследственное отсутствие рецепторов к витамину B_{12} в тонком кишечнике – синдром Имерслунда.

Необходимо отметить, что при полном прекращении поступления витамина B_{12} в организм запасов эндогенного витамина хватает на период от 2 до 3 лет, при непоступлении фолиевой кислоты ее запасов хватает на период от 3 до 5 месяцев, то есть дефицит фолиевой кислоты в организме развивается быстрее.

Патогенез V_{12} - и фолиеводефицитных анемий

При недостаточности витамина V_{12} нарушается переход фолиевой кислоты в метаболически активную форму – тетрагидрофолиевую, которая необходима для синтеза тимидинмонофосфата, входящего в состав ДНК. То есть нарушается синтез ядерной ДНК, необходимой для созревания и последующего деления ядра. В итоге снижается пролиферация, созревание, выживаемость гемопоэтических клеток, что сопровождается неэффективным эритропоэзом. Уменьшается митотическая активность, это сопровождается удлинением интермитотического периода, в результате чего эритробласт претерпевает определенные изменения, то есть клетка продолжает расти, идет процесс гемоглобинизации, в ядре хроматин диффузно рассеивается и клетка принимает новый вид – мегалобласта. Происходит смена типа кроветворения (с эритробластического на мегалобластический)

В связи с тем, что синтез цитоплазматической РНК не нарушается, созревание цитоплазмы (гемоглобинизация) опережает созревание ядра. При освобождении мегалобласта от ядра он превращается в мегалоцит (крупный гиперхромный эритроцит). Таким образом, важнейшей чертой патогенеза мегалобластического кроветворения является асинхронность процессов созревания цитоплазмы и ядра клетки, приводящая к появлению в костном мозге и периферической крови клеток-предшественников и потомков этого аномального кроветворения. При данной анемии резко снижается продукция эритроцитов. Это объясняется следующим: **1)** низкой митотической активностью эритропоэтических клеток (у мегалобластов митотическая активность в 2-3 раза ниже) **2)** большим процентом гибели эритроцитов, как внутри костного мозга, так и в циркуляции. В основном более быстрому разрушению подвергаются мегалоциты, продолжительность их жизни составляет 40 дней. **3)** удлинением периода между митозами.

Анемия характеризуется незавершенным эритропоэзом, он проявляется в том, что в крови появляются эритроциты с тельцами Жолли и эритроциты с кольцами Кебота. Данная анемия, как правило, гиперхромная, так как количество эритроцитов снижается в большей степени нежели гемоглобина.

Недостаточность витамина B_{12} влияет на другие ростки гемопоэза: наблюдается тромбоцитопения, гранулоцитопения с гиперсегментацией ядер нейтрофилов (связано с дефицитом фолатных коэнзимов, выполняющих ключевую роль в клеточном делении нейтрофилов).

Картина крови В₁₂ - и фолиеводефицитной анемии

Картина крови характеризуется резкой степенью снижения Эр и Нб, увеличением цветового показателя, появлением клеток патологической регенерации (мегалобласты, мегалоциты, эритроциты с тельцами Жолли и кольцами Кебота), базофильной зернистости в эритроцитах. Отмечаются выраженные признаки дегенерации: анизоцитоз, пойкилоцитоз, гиперхромия Эр. Могут быть клетки физиологической регенерации: эритробласты, проэритроциты. В разгар анемии содержание ретикулоцитов, как правило, снижено. Уменьшено количество тромбоцитов, лейкоцитов, появляются особые клетки - Гюзе.

По гематологической характеристике B_{12} – и фолиеводефицитные анемии соответствуют следующей классификации:

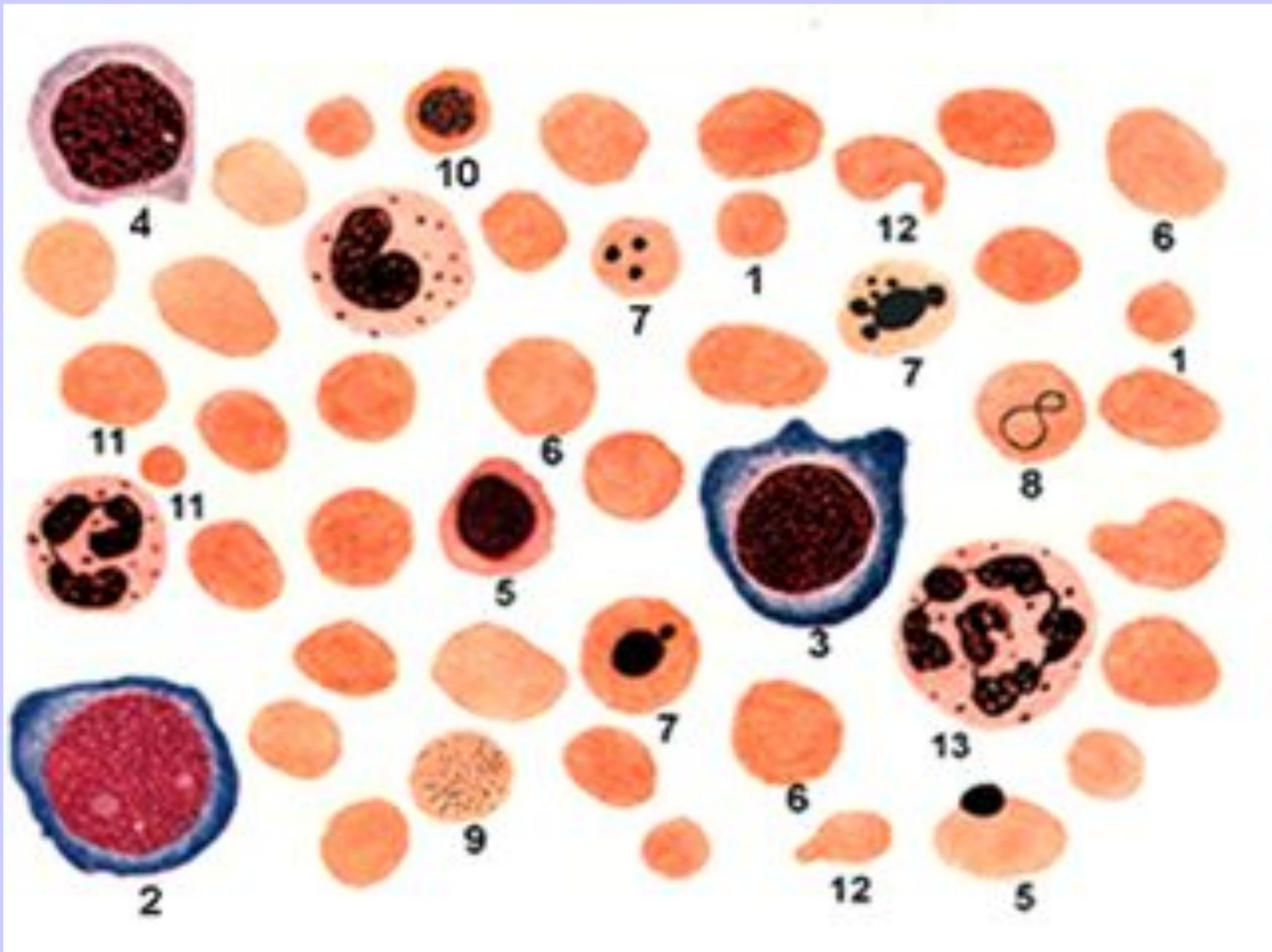
1. По цветовому показателю - **гиперхромные**
2. По типу эритропоэза – **мегалоэритробластические**
3. По среднему диаметру эритроцитов – **макро-, мегалоцитарные**
4. По выраженности регенерации - **гипорегенеративные**

Данные анемии относятся к **тяжелым**, так как в разгар заболевания отмечается резкая степень снижения Эр и Нв, появляются клетки патологической регенерации (идет смена кроветворения), глубокая степень омоложения крови (появляются эритробласты), отмечается резкая степень выраженности дегенерации, уменьшение количества ретикулоцитов (что свидетельствует о подавлении эритробластического типа кроветворения)

Кроме специфических гематологических изменений, при дефиците цианкобаламина и фолатов нарушаются процессы регенерации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта: атрофируются сосочки языка с изменением вкусовой чувствительности, развиваются атрофический глоссит, эзофагит, гастрит, колит.

При дефиците витамина B_{12} из-за нарушения превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА накапливается метилмалоновая кислота, которая вызывает повреждение миелиновых оболочек боковых и задних столбов спинного мозга (фуникулярный миелоз), что сопровождается нарушением чувствительности. Следует подчеркнуть, что при избирательном дефиците только фолиевой кислоты неврологических нарушений нет.

Картина крови при V_{12} – фолиеводефицитной анемии



Гипо- и апластические анемии.

Связаны с нарушением кроветворения. Данные анемии относятся к прогностически неблагоприятным, основным звеном патогенеза которых является резкое угнетение кроветворения.

Классификация гипо- и апластических анемий

1. Врожденные, наследственно обусловленные

2. Приобретенные:

а) первичные

б) вторичные.

Врожденная форма апластической анемии встречается редко, примером может служить анемия Фанкони. Эта анемия, как правило, сочетается с другими наследственными аномалиями: аномалиями скелета и мягких тканей, пороками сердца и почек, недостаточной активностью ферментных систем. Эта анемия носит семейный характер. В основе лежит наследование мутантного гена по рецессивному типу. У больных обнаруживаются разнообразные хромосомные aberrации в кроветворных клетках. При этом наблюдается повреждение: а) либо стволовой клетки родоначальной для грануло-, эритро-, и тромбоцитопоэза, либо дефект микроокружения стволовой клетки, а это препятствует нормальной жизнедеятельности стволовой клетки.

Приобретенные формы апластической анемии.

Этиология

Они связаны с действием повреждающих факторов:

1. Ионизирующее излучение.
2. Химические факторы: анилиновые красители, пары ртути, бензин, бензол и его производные, соединения мышьяка, инсектициды (ДДТ).
3. Длительное применение лекарственных препаратов: цитостатические средства, антибиотики, сульфаниламиды, противовоспалительные, противотуберкулезные.
4. Острая вирусная инфекция, в том числе бактериальная (протекающая с тяжелой интоксикацией).
5. При лейкозах, метастазировании опухолевых клеток в костный мозг (метапластические анемии).
6. Нередко в основе лежит иммунный конфликт.

Но более, чем в 50% случаев этиология данных анемий остается невыясненной.

Патогенез гипо- и апластических анемий

В механизме данных анемий основную роль играют либо внутренние аномалии в самих стволовых клетках, либо иммунологическая супрессия.

1. Повреждающие факторы вызывают гипоплазию костного мозга. В основе гипоплазии кроветворной ткани лежит необратимое повреждение и гибель стволовых клеток, вплоть до их полного исчезновения.
2. Тормозится синтез нуклеиновых кислот и белка в стволовых клетках, нарушается клеточное или физико-химическое микроокружение стволовых клеток, что ведет к расстройствам механизма их пролиферации.
3. Гибель стволовых клеток может быть и в связи с образованием иммунных лимфоцитов и/или АТ, в результате ингибируется костномозговое кроветворение.
4. Клетки костного мозга плохо утилизируют факторы кроветворения: Fe, витамина B₁₂ и др., поэтому слабо синтезируется ДНК, отсюда в плазме крови содержание эритропоэтина и железа увеличено.
5. Отмечается увеличение неэффективного эритропоэза, идет усиленная внутрикостномозговая гибель Эр (“новорожденных”). Продолжительность жизни Эр снижена и на периферии.

Таким образом, любой из указанных механизмов обуславливает нарушение пролиферации или гибель стволовых гемопоэтических клеток. Это ведет к развитию гипо- апластических анемий. При этом нарушается также продукция лейкоцитов, тромбоцитов, то есть наблюдается панцитопения. Дифференцировка же клеток почти не нарушается.

Картина крови гипо- и апластических анемий

Отмечается резкое снижение Эр и Hb, гранулоцитопения, тромбоцитопения в сочетании с относительным лимфоцитозом. Клетки физиологической регенерации в периферическом русле отсутствуют, цветовой показатель соответствует норме. Отмечаются лишь слабо выраженные признаки анизоцитоза и пойкилоцитоза.

По гематологической характеристике гипо- и апластические **анемии** соответствуют следующей классификации:

1. По цветовому показателю - **нормохромные**
2. По типу эритропоэза – **эритробластические**
3. По среднему диаметру эритроцитов – **нормоцитарные**
4. По выраженности регенерации – **гипо-, арегенеративные**

Данные анемии относятся к **тяжелым** анемиям.

Клиническая картина их проявляется сочетанием трех ведущих синдромов: гипоксического – в результате снижения Hb и эритроцитов, геморрагического – вследствие дефицита тромбоцитов и нарушения гемостаза и иммунодепрессивного – из-за дефицита гранулоцитов, обеспечивающих антимикробную защиту (фагоцитоз).

Гемолитические анемии

Гемолитические анемии, связанные с повышенным кроворазрушением.

Классификация гемолитических анемий:

I. Приобретенные. Чаще они связаны с внеэритроцитарными изменениями, имеет место внутрисосудистый гемолиз в результате повреждения мембраны эритроцитов.

II. Врожденные, наследственно обусловленные, связанные с внутриэритроцитарными изменениями.

Приобретенные гемолитические анемии.

Они бывают **иммунной** (связаны с антителообразованием) и **неиммунной** природы.

Иммунные гемолитические анемии.

1) Изоиммунные анемии характеризуются образованием антител против эритроцитарных антигенов, поступающих в организм извне (при переливании несовместимой по группе крови или резус-конфликт при гемолитической болезни новорожденного)

2) Аутоиммунные гемолитические анемии. Иммунное повреждение эритроцитов связано с образованием антител к собственным эритроцитам, когда структура мембраны Эр изменена, поэтому она приобретает антигенные свойства. Причинами таких анемий могут быть воздействие температурного фактора, ионизирующей радиации, некоторых инфекций, длительное применение некоторых лекарственных препаратов (лекарственные гемолитические анемии протекают особенно тяжело).

Приобретенные неиммунные гемолитические анемии. Причинами таких анемий являются многочисленные факторы физического, химического и биологического характера, вызывающие повышенный гемолиз Эр.

Выделяют следующие формы:

1. Токсическая форма гемолитических анемий связана с влиянием токсических ядов: **а) химический гемолиз** возникает при действии на организм сильных окислителей: фенилгидразин, соединения мышьяка, свинца, анилиновые красители, нитробензол, некоторые лекарственные препараты, содержащие нитриты. Они вызывают метаболические изменения в мембране Эр, что сопровождается их гемолизом. Гемолиз эритроцитов могут вызвать биологические яды, которые обладают лецитиназной активностью, то есть разрушают лецитин липоидной оболочки мембраны Эр: змеиный, пчелиный, грибной яды, желчные кислоты, гемолитический стрептококк, анаэробные микроорганизмы, продукты метаболизма паразитов (например, малярийного плазмодия). **б) физический гемолиз**, например при вдыхании 100% O_2 , при этом происходит пероксидация липидов мембраны Эр. **в) осмотический гемолиз** – при внутрисосудистом введении дистиллированной воды или гипоосмолярных растворов. При этом происходит набухание Эр и их разрыв.

2. Механическая форма связана с механическим повреждением Эр. Например, у пациентов с искусственными клапанами сердца, множественными протезами сосудов или подвергшихся операции с применением аппарата искусственного кровообращения (за счёт изменения скорости кровотока и образования обратного тока); при длительном беге, марше по твердому грунту с развитием так называемой маршевой гемоглобинурии. Развивается внутрисосудистый гемолиз эритроцитов, обусловленный их травмированием.

3. Приобретенная мембранопатия – в основе лежит соматическая мутация клеток под действием вирусов, микроорганизмов, лекарственных препаратов. При этом происходит образование клона аномальных стволовых клеток с последующим образованием патологических популяций Эр, у которых нарушена структура мембраны, в результате чего повышается чувствительность эритроцитов к комплементу и гемолитическим ядам и возникает гемолиз эритроцитов. Примером может служить пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы – Микели), чаще встречается у детей во время вирусной инфекции, провоцируется охлаждением.

Картина крови при гемолитических анемиях неоднородна, и данные анемии могут иметь свои особенности, однако наиболее общими признаками этих анемий являются: **нормохромия** (реже гипохромия), **нормоцитоз** (реже микроцитоз), **токсическая зернистость**. Может быть достаточно высокий **ретикулоцитоз** (более 100‰), появляются ядросодержащие эритроциты, отмечается умеренная лейкопения, тромбоцитопения, гемоглобинурия, билирубинемия.

По гематологической характеристике приобретенные гемолитические анемии соответствуют следующей классификации:

1. По цветовому показателю - **гипо-, гипер-, нормохромные**
2. По типу эритропоэза – **эритробластические**
3. По среднему диаметру эритроцитов – **нормоцитарные**
4. По выраженности регенерации – **регенеративные, при тяжелых формах – гипорегенеративные**

II Наследственные гемолитические анемии

Различают три группы наследственных гемолитических анемий: гемоглобинопатии, энзимопатии и цитопатии (эритроцитопатии). При гемоглобинопатиях в эритроцитах содержится Hb аномальной структуры, при энзимопатиях имеется дефицит или аномалия фермента, при эритроцитопатиях нарушена структура клеток.

Гемоглобинопатии

Серповидноклеточная анемия часто встречается в странах Средиземноморья, Закавказья, в Средней Азии. Генетический дефект выражается в том, что в β -цепях глобина аминокислота глутамин замещается на валин. Окисленная форма такого аномального гемоглобина обладает меньшей растворимостью, по сравнению с нормальным и в условиях гипоксии такой гемоглобин кристаллизуется и выпадает в осадок, изменяя форму эритроцитов в виде серпа. Тип наследования заболевания Ко-доминантный, то есть у гетерозиготного носителя патологического гена проявляются оба гена и в крови такого больного большая часть эритроцитов имеет нормальный Hb, меньшая часть Hb-S. Клинически такая аномалия почти не проявляется и обнаруживается только специальными тестами. Анемия может проявиться в легкой форме при экстремальных ситуациях, сопровождающихся гипоксией.

У гомозиготного носителя патологического гена большая часть эритроцитов содержит Hb-S и заболевание проявляется всеми признаками гемолитической анемии с гипоксическим и желтушным синдромами. В мазке крови преобладают серповидные эритроциты. У больных нарушена микроциркуляция с явлениями стаза и микротромбозов из-за скопления аномальных эритроцитов в микроциркуляторном русле и нарушения реологии крови. Наблюдается спленомегалия и гепатомегалия, а также происходит гиперплазия костного мозга вследствие гиперрегенерации эритроцитов. У детей часто нарушается развитие скелета, изменяются форма черепа, грудины и трубчатых костей. Из-за постоянно повышенного уровня железа в крови может развиваться гемохроматоз и гемосидероз внутренних органов.

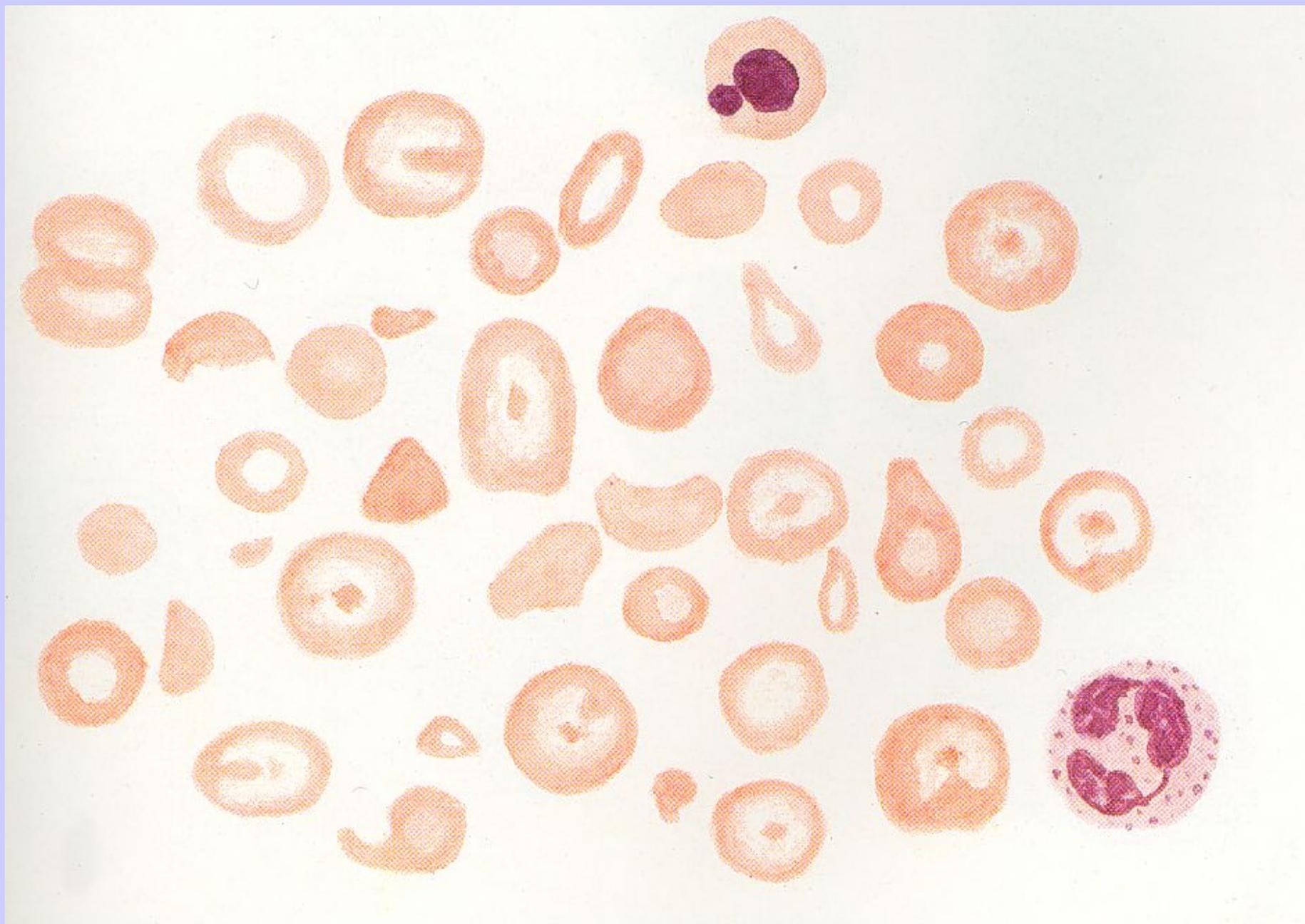
Картина крови при серповидноклеточной анемии



Талассемия

(болезнь Кули, средиземноморская болезнь) характеризуется тем, что в структуре гемоглобина, имеющего в норме две α - и две β -цепи глобина, нарушается это соотношение. При α -талассемии нарушен синтез α -цепей, при β -талассемии - синтез β -цепей глобина. В обоих случаях из-за нестабильности Hb он выпадает в осадок и приводит к появлению в крови эритроцитов-пойкилоцитов мишеневидной формы, повышенный гемолиз которых влечет за собой развитие типичной гиперрегенераторной микроцитарной гемолитической анемии. Так как при наследственных гемолитических анемиях эритроциты в основном разрушаются в селезенке, вызывая её увеличение, то спленэктомия является одним из методов лечения заболевания.

Картина крови при талассемии



Энзимопатии.

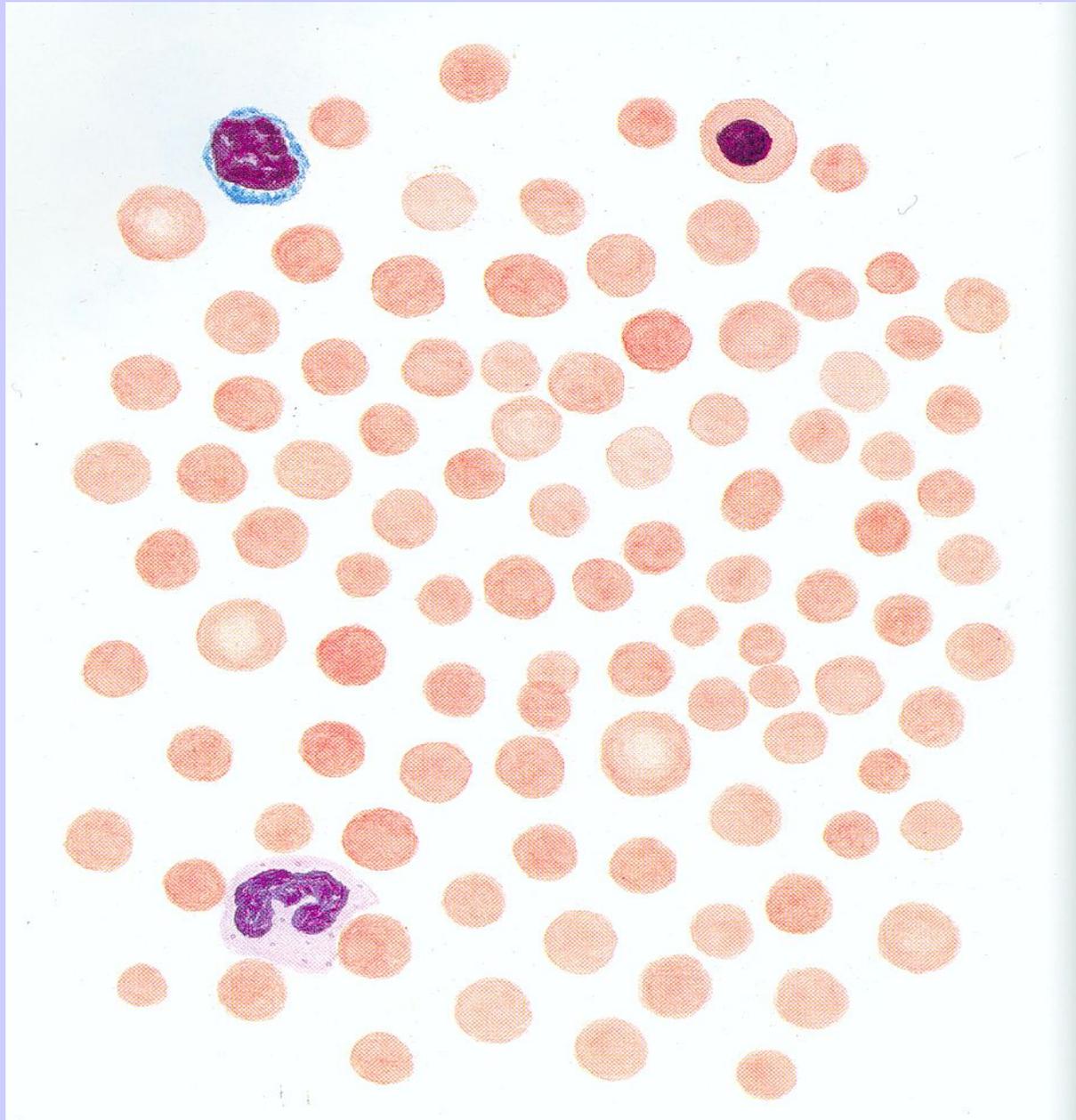
Гемолитическая анемия обусловлена дефицитом в эритроцитах фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Наследственный дефект сцеплен с полом (передается с X-хромосомой). При этом заболевании нарушается пентозофосфатный цикл, обеспечивающий ликвидацию активных метаболитов кислорода (перекисных соединений, свободных радикалов), образующихся на поверхности эритроцитов под влиянием сильных окислителей, в том числе некоторых лекарств (сульфаниламидов, левомицетина, фурацилина, противомаларийных препаратов, фенацетина, метиленового синего и др.). При дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы нарушено восстановление НАДФ, являющегося донором ионов водорода, необходимых для восстановления глутатиона, который является сильным антиоксидантом, защищающим клетку от свободных радикалов. У лиц с данной энзимопатией после приема перечисленных лекарств может развиваться гемолитическая анемия: нормохромная, нормоцитарная, гиперрегенераторная, с повышенным содержанием в крови железа и билирубина. В эритроцитах часто обнаруживаются характерные включения - тельца Гейнца.

Эритроцитопатии. Семейный наследственный микросферитоз (болезнь Минковского-Шоффара) - это наследственная гемолитическая анемия, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу и встречается довольно часто (200—300 случаев на 1 млн населения). В результате генетического нарушения в цитоплазматической мембране эритроцитов содержатся дефектные структурные белки - *спектрин* и *анкирин*, вследствие чего эритроциты теряют эластичность и деформируемость. Циркулируя через сосуды и синусы селезенки, такие клетки теряют часть цитоплазматической мембраны, превращаясь в мелкие по диаметру эритроциты. Недостаточная АТФазная активность в цитоплазматической мембране приводит к большему поступлению в клетки натрия и воды. Эритроциты приобретают сферическую форму. Продолжительность жизни сфероцитов очень мала (6-14 сут), гибнут они в основном в селезенке, вызывая её увеличение. Такая укороченная жизнь эритроцитов приводит к развитию гиперрегенераторной гемолитической анемии и гемолитической желтухи. В крови у больных, на фоне снижения Hb, Ht, числа эритроцитов, резко повышено содержание ретикулоцитов, полихроматофилов, нормоцитов, нейтрофильных лейкоцитов, повышено содержание железа и билирубина, увеличена СОЭ.

По среднему диаметру эритроцитов анемия характеризуется как микроцитарная (кривая Прайс-Джонса, отражающая процентное соотношение в крови эритроцитов разного диаметра, сдвинута влево, так как преобладают эритроциты диаметром 4— 5 мкм). По среднему объёму клеток из-за их сферичности анемия является **нормоцитарной**. По средней концентрации клеточного гемоглобина анемия Минковского-Шоффара является **гиперхромной**, а цветовой показатель - чаще нормальный, но на фоне гемолитического криза повышается. Важной характеристикой данной анемии является уменьшение минимальной и максимальной осмотической резистентности эритроцитов. Не имеющие резерва для набухания сферические эритроциты начинают гемолизироваться в растворах NaCl с концентрацией 0,6-0,7% (вместо 0,48— 0,44%).

Клинические проявления анемии Минковского-Шоффара зависят от тяжести заболевания и частоты гемолитических кризов, которые могут сопровождаться лихорадкой, болями в пояснице, животе и конечностях, а также гемоглобинурией. На фоне гепатомегалии часто развивается калькулезный холецистит с образованием камней, состоящих из билирубината кальция. Ведущими являются гипоксический синдром и гемолитическая желтуха. Таким образом, все гемолитические анемии по типу эритропоэза - **эритробластические**, по функциональному состоянию костного мозга - **гиперрегенераторные**, сопровождаются повышением в крови содержания железа и билирубина, сочетаются с гемолитической желтухой. Другие показатели зависят от конкретной формы заболевания.

Картина крови при наследственной микросфероцитарной гемолитической анемии



Эритроцитозы

Эритроцитозы – это состояние, характеризующееся увеличением содержания эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови.

Различают **абсолютные** и **относительные** эритроцитозы.

Абсолютные эритроцитозы

- I **Первичный эритроцитоз**, истинная эритремия (болезнь Вакеза)
- II **Вторичные эритроцитозы**

1. Абсолютные эритроцитозы

а) Адекватные (компенсаторные) эритроцитозы, обусловленные генерализованной гипоксией (общие расстройства кровообращения, заболевания дыхательной системы, пребывание на большой высоте).

б) Неадекватные эритроцитозы, в результате повышенной продукции эритропоэтина и других факторов стимулирующих эритропоэз без гипоксии (заболевания почек, опухоли мозжечка, эндокринные расстройства).

2. Относительные эритроцитозы

Возникают при обезвоживании организма (неукротимая рвота, профузные поносы, быстро развивающиеся отеки, недостаток поступления воды в организм).

Первичный эритроцитоз, истинная эритремия (болезнь Вакеза)

Истинная эритремия – системное заболевание крови опухолевой природы с преобладанием эритроидной пролиферации. Имеет место нецелесообразная неконтролируемая пролиферация Эр без стимуляции эритропоэтинами. В картине крови наблюдается резкое увеличение количества Эр, Hb, ретикулоцитов, Ht. Отмечается гранулоцитоз, тромбоцитоз (панцитоз), гиперволемиа (преимущественно за счет увеличения эритроцитов). Повышается артериальное давление, увеличена вязкость крови, капилляры расширены, кровоток в сосудах микроциркуляторного русла замедлен, наблюдается стаз. Кожные покровы гиперемированы, отмечается повышенное тромбообразование. Высокая частота тромбоза сосудов обусловлена полицитемией, повышением вязкости крови, снижением скорости кровотока в сосудах, а также тромбоцитозом. В последующем развивается сердечная недостаточность и очень выраженная гипоксия.

Экспериментальные анемии

1. Постгеморрагические анемии. Вызываются кровопусканием:

а) острые – однократным кровопусканием в количестве 30-40% объёма циркулирующей крови, б) хронические – 10-15 кратные повторные кровопускания в количестве 13-15% от объёма циркулирующей крови.

2. Гемолитические анемии - воспроизводятся введением гемолитических ядов, например, фенилгидразина (сильный окислитель).

3. Нейрогенные анемии – воспроизводятся путем денервации синокаротидной рефлексогенной зоны, почек, селезенки, тонкой кишки.

Возникает гипохромная анемия – на 9-15 день после операции.

4. **Органопривные анемии** – воспроизводятся путем резекции желудка, части тонкой кишки, или созданием недостаточности печени введением CCl_4 или алкоголя. Возникают гипохромные анемии.

5. **Алиментарные анемии** - путем снижения калорийности пищи (обеднение белком, железом, Cu , Co , дефицит витамина B_{12})

6. **Гиперхромная мегалобластическая анемия**: 1) в/в введение водного раствора сапонины; 2) введение 1-% аллоксана (уменьшение образования восстановительной формы глутатиона, который предохраняет SH - группы Hb от окисления).

Основные литературные источники

1. М.Г.Абрамов. Гематологический атлас. Издание второе переработанное и дополненное. М.: Медицина, 1985. 344 с., ил.
2. Патофизиология. В 3 т.: учебник для студентов высших учебных заведений (А.И.Воложин и др.); под ред.А.И.Воложина, Г.В.Порядина. - Т.3.-М.: Издательский центр «Академия», 2006.-304с.
3. Литвицкий П.Ф. Патофизиология: Учебник: В 2 т. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. - Т. 2. - 808 с.; ил. - (XXI век).