

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ
ДИАГНОСТИКА
АНЕМИЙ

- Анемия - это патологическое состояние, характеризующееся снижением содержания гемоглобина и, в большинстве случаев, эритроцитов в единице объема крови и сопровождающееся качественными изменениями эритроцитов

По данным ВОЗ анемией страдают 1987300000 жителей планеты. Частота встречаемости анемий среди населения России 7-10%, среди детей в возрасте до 1 года - около 50%, беременных женщин - от 50% до 80%. По данным МЗ России заболеваемость анемиями беременных с 1991 года выросла в 6,3 раза. У пожилых людей частота анемий увеличивается с возрастом у мужчин в возрасте 65 лет анемия отмечается в 9% случаев, у их ровесниц - в 7%, тогда как в возрасте старше 85 лет она выявляется у 27-40% мужчин и у 16-21% женщин.

- Около 80% анемий считаются вторичными, т.е являются осложнением или синдромом какого-либо заболевания
Задача врача заключается в том, чтобы своевременно установить природу анемии с целью назначения адекватной терапии.

- Об анемии следует думать, если концентрация гемоглобина у мужчин ниже 130 г/л, у женщин - ниже 120 г/л, у детей моложе 6 лет - ниже 110 г/л.

- Этапы дифференциальной диагностики анемий

I. Достоверное установление факта анемического состояния.

II. Ориентировочное определение патогенетического варианта анемии.

III. Выбор и проведение дополнительных лабораторных методов исследования.

Основными патогенетическими механизмами анемии являются:

- А) нарушение синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа (железодефицитные анемии);
- Б) нарушение синтеза гемоглобина вследствие нарушения образования протопорфирина (sideroахрестические анемии);
- В) нарушение синтеза ДНК (мегалобластные анемии);
- Г) сокращение продолжительности жизни эритроцитов (гемолитические анемии);
- Д) потеря эритроцитов при кровотечении (постгеморрагические анемии);
- Е) костномозговая недостаточность (апластические анемии);
- Ж) нарушение регуляции эритропоэза вследствие повышения уровня его ингибиторов или снижения активности стимуляторов (анемии хронических заболеваний, дизэритропоэтические анемии).

В зависимости от цветового показателя
выделяют:

- нормохромные анемии – цветовой показатель в пределах 0,85-1,05;
- гипохромные анемии - цветовой показатель менее 0,85;
- гиперхромные анемии - цветовой показатель более 1,05.

- В зависимости от концентрации гемоглобина и количества эритроцитов в единице объема крови выделяют 3 степени тяжести анемий:

- легкая анемия – Нб 90-110г/л, количество эритроцитов $3,0-3,5 \times 10^9/\text{л}$;
- анемия средней тяжести - Нб 70-90г/л, количество эритроцитов $2,5 -3,0 \times 10^9/\text{л}$;
- тяжелая анемия - Нб менее 70г/л, количество эритроцитов менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$.

КОЛИЧЕСТВО ЭРИТРОЦИТОВ (RBC) в зависимости от возраста (данные ВОЗ 2001г.)

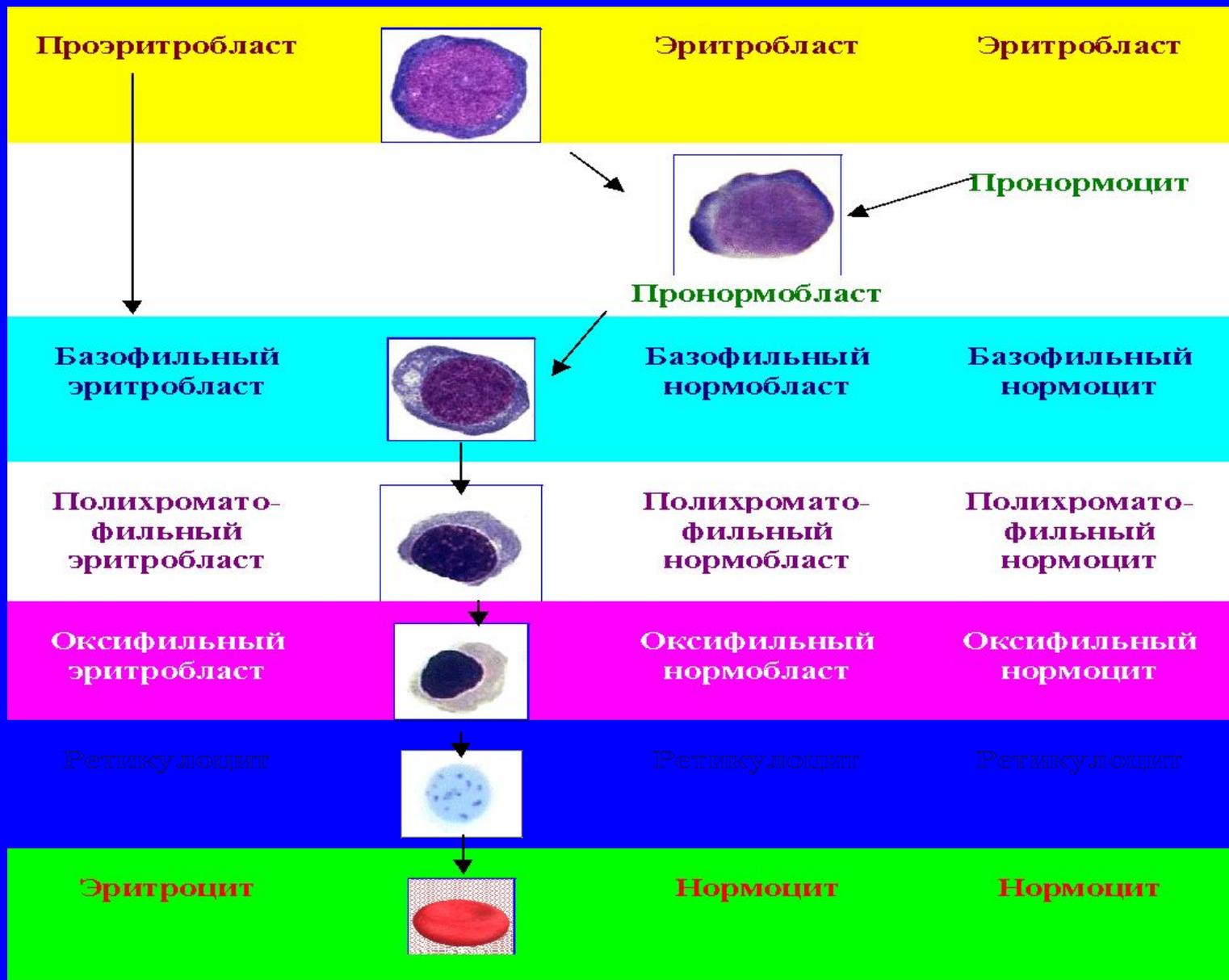
новорождённые $5 - 7 \cdot 10^{12}/л$

- 1 месяц $4,5 - 5,3 \cdot 10^{12}/л$
- 3 месяца $3,8 - 4,6 \cdot 10^{12}/л$
- 6 месяцев $3,8 - 4,6 \cdot 10^{12}/л$
- 12 месяцев $3,9 - 4,7 \cdot 10^{12}/л$
- до 6 лет $3,66 - 5,08 \cdot 10^{12}/л$
- > 6 лет (мальчики) $4 - 5,12 \cdot 10^{12}/л$
- > 6 лет (девочки) $3,99 - 4,41 \cdot 10^{12}/л$

Эритропоэз

Длительность созревания в костном мозге— 5
суток

Регуляция - эритропоэтин



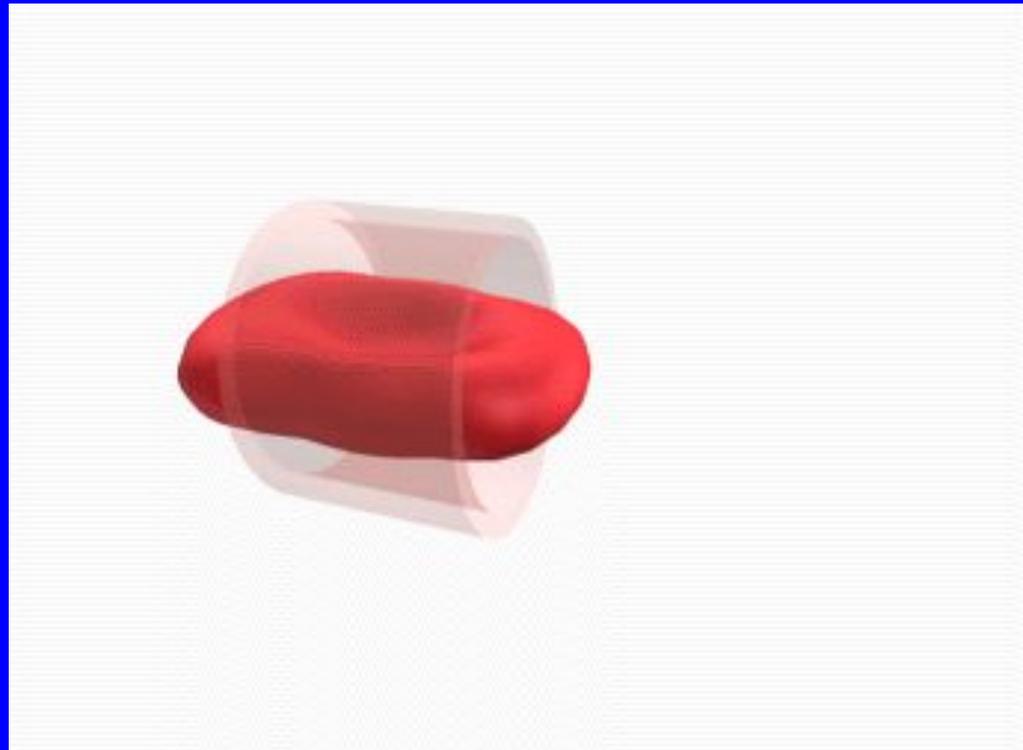
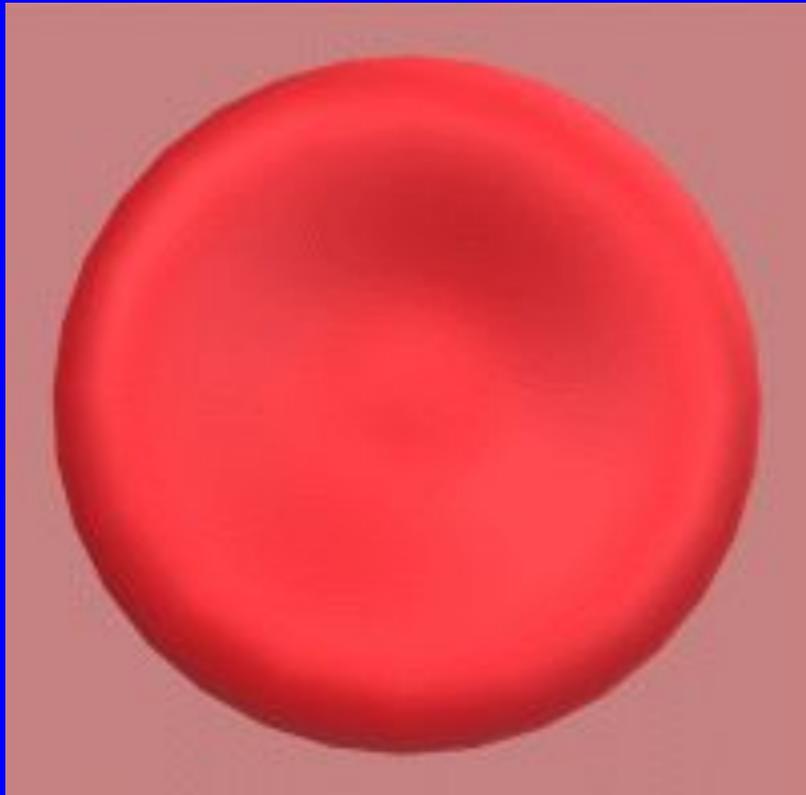
Эритроциты

- Число циркулирующих эритроцитов составляет $25-30 \times 10^{12}$ клеток, что составляет около 2 л (кг)
- Длительность циркуляции – 100-120 дней
- Диаметр 7-8 мкм, площадь поверхности – 140 мкм², объем 90 мкм³
- Функции- участие в газообмене, поддержание буферного ионно-водного равновесия, в иммунной защите
- Более 250 антигенов эритроцитов

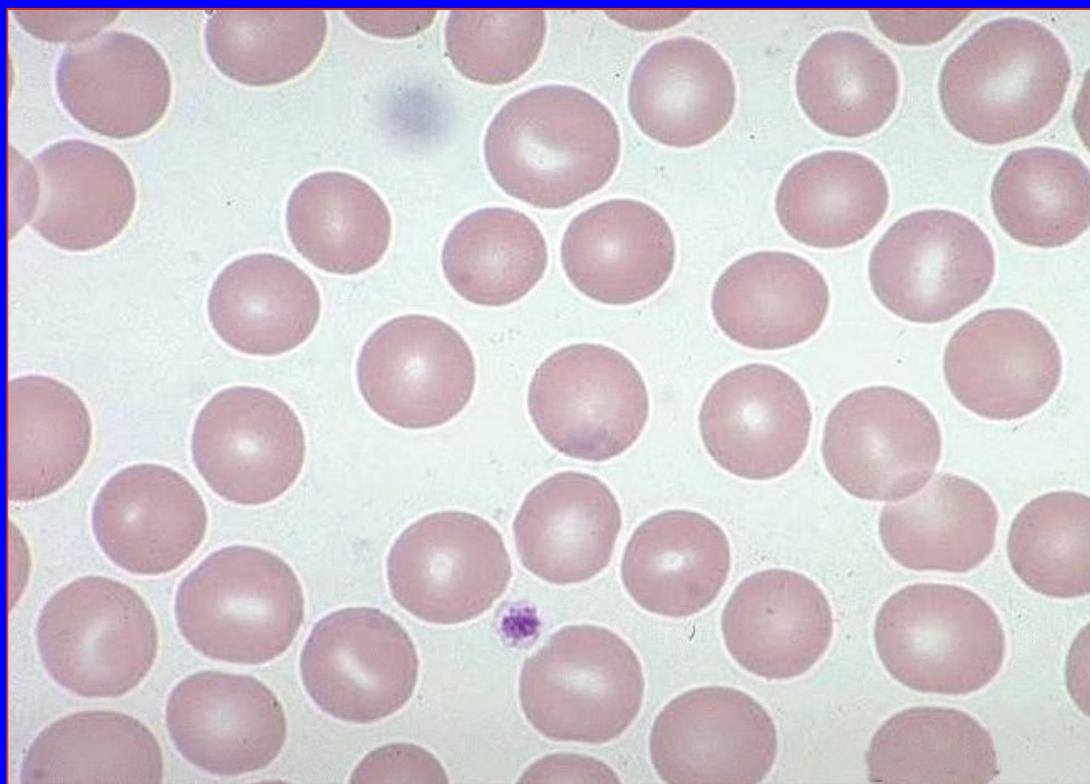
Функции эритроцитов

- Транспорт газов
- Транспорт аминокислот, липидов, токсинов
- Участие в ферментативных процессах
- Определяют до 30% буферных свойств крови
- Регуляция ионного равновесия плазмы

Эритроцит (дискоцит)



Морфология эритроцитов в мазке крови



- Характеристики эритроцитов включают измерение среднего объема клетки (MCV- mean cell volume), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC- mean cell hemoglobin concentration), среднего содержания гемоглобина (MCH- mean cell hemoglobin), а также отклонения популяции эритроцитов от нормальных показателей. Определение вышеуказанных свойств клеток эритроидного ряда более чувствительно при автоматическом режиме, по сравнению с мануальным.

Цветовой показатель отражает относительное содержание гемоглобина в эритроците. Вычисление цветового показателя производят по формуле:

$$\frac{\text{Hb опыт}}{\text{RBC опыт}}$$

$$\text{ЦП} = \frac{\text{Hb норма}}{\text{RBC норма}}$$

Hb опыт – концентрация гемоглобина в исследуемом образце крови

Hb норма – нормальная концентрация гемоглобина (условно принимается в 1 л крови 167 г Hb)

RBC опыт – количество эритроцитов в исследуемом образце крови

RBC норма – нормальное количество эритроцитов (условно принимается в 1л крови $5,0 \times 10^{12}$)

После проведения сокращений

$$\frac{3 \times \text{Hb опыт}}{\text{RBC опыт}}$$

$$\text{ЦП} = \frac{\text{RBC опыт}}{10^{12}} \text{ (три первые цифры числа эритроцитов)}$$

Величина цветового показателя зависит от:

- объема эритроцитов,
- степени насыщения эритроцитов Нб.

В норме цветовой показатель колеблется от 0,85 до 1,05. Цветовой показатель ниже 0,85 свидетельствует о гипохромии.

Цветовой показатель дает нам представление о среднем содержании гемоглобина в отдельном эритроците. Его недостаток в том, что он дает не абсолютную величину, а относительную. В настоящее время значительно точнее и надежнее для оценки насыщения эритроцитов гемоглобином рассчитывать среднее содержание Нб в одном эритроците.

- *Среднее содержание Нв в одном эритроците (МСН- mean cell hemoglobin)* вычисляют по формуле:

$$\text{МСН} = \frac{\text{Нв (г/л)}}{\text{число эритроцитов (млн/мкл)}}$$

- Результат выражают в пикограммах (1 пикограмм = 10^{-12} г). Среднее содержание Нв в одном эритроците колеблется от 27 до 31 пг.

- Повышение среднего содержания гемоглобина в одном эритроците, а следовательно, и цветового показателя выше 1,05 (гиперхромия эритроцитов), обусловлено увеличением объема эритроцитов и имеет место при В₁₂-фолиеводефицитной анемии.
- Гипохромия эритроцитов, то есть снижение содержания гемоглобина в эритроцитах (цветовой показатель ниже 0,85) является показателем недостаточной насыщенности эритроцитов гемоглобином и имеет место при железодефицитных и железорезистентных анемиях.
- Нормохромия (нормальный цветовой показатель) определяется у здоровых лиц, но может встречаться и при некоторых анемиях (нормохромные анемии - острая постгеморрагическая, гемолитическая, гипопластическая, метапластическая).

- Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС-*mean cell hemoglobin concentration*) вычисляется путем деления концентрации гемоглобина в г/100 мл на гематокрит и умножения на 100.

Гемоглобин (г/дл)

$$\text{МСНС} = \frac{\text{Гемоглобин (г/дл)}}{\text{Гематокрит (\%)}} \times 100 \text{ (г/дл)}$$

Гематокрит (%)

- Различия между двумя последними индексами заключается в том, что МСН указывает на массу гемоглобина в одном эритроците и выражается в долях грамма (пикограммах). МСНС показывает концентрацию гемоглобина в одном эритроците, т.е. соотношение содержания гемоглобина к объему клетки. Он отражает насыщение эритроцита гемоглобином и в норме составляет 30-38 г/дл. В отличие от МСН МСНС не зависит от клеточного объема и является чувствительным тестом при нарушениях процесса гемоглобинообразования.

- *Средний объем клетки (MCV- mean cell volume)* - может быть подсчитан путем деления гематокрита (объема эритроцитов) на количество красных кровяных телец в единице объема. $MCV = Hct/RBC$, измеряется в фемтолитрах (фл). MCV является более объективным параметром, чем визуальная оценка диаметра эритроцитов. Нормальная величина данного показателя составляет 80-95 фл

Показатель MCV меняется в течение жизни: у новорожденных он достигает 128 фл, в течение первой недели снижается до уровня 100-112 фл, к шести месяцам падает до 78 фл, к году составляет 77-79 фл, в возрасте 4-5 лет нижняя граница (80 фл) нормы стабилизируется. Снижение MCV менее 80 фл расценивается как микроцитоз, увеличение свыше 95 фл – как макроцитоз.

- **Причины повышения MCV:**
- дефицит фолиевой кислоты
- дефицит витамина B12
- ретикулоцитоз (острая кровопотеря, гемолитическая анемия)
- циррозы печени
- хронический алкоголизм
- к более редким причинам относятся злокачественные новообразования, микседема, апластическая анемия
- **Причины снижения MCV:**
- хронический дефицит железа
- альфа - и бета-талассемия
- анемия при хронических заболеваниях (уремия, ревматические болезни, тяжелые хронические инфекции и т. д.)
- **Причины повышения MCHC:**
- Сфероцитоз
- Внутрисосудистый гемолиз (свободный Hb в плазме)
- Высокие титры холодowych агглютининов
- **Причины снижения MCHC:**
- Хронический дефицит железа
- Анемия при хронических заболеваниях

Характеристики эритроцитов при анемиях

Характеристика анемии	MCV (фемтолитр)	MCHC (%)
Нормоцитарная, нормохромная	76-100	30-38
Микроцитарная, гипохромная	60-76	20-30
Микроцитарная, нормохромная	60-76	30-38
Макроцитарная, нормохромная	100-160	30-38

RDW (red cell distribution width) – показатель гетерогенности эритроцитов по объему, характеризует степень анизоцитоза. Этот показатель вычисляется большинством современных гематологических анализаторов, как коэффициент вариации объема эритроцитов:

$$RDW = \frac{SD}{MCV} \times 100$$

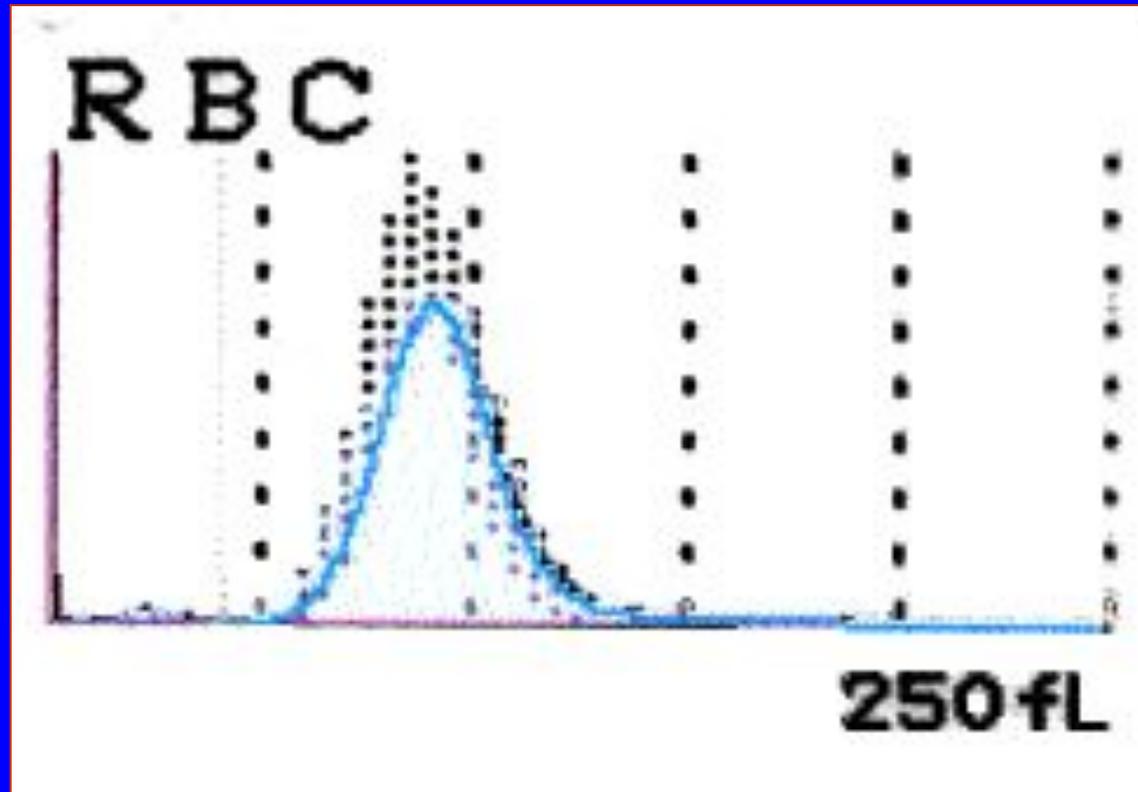
SD – стандартное среднеквадратическое отклонение объема от среднего значения,

MCV – средний объем эритроцитов.

RDW определяет величину колебания эритроцитов по объему, по этому параметру анизоцитоз улавливается прибором значительно быстрее, чем при визуальном просмотре мазка крови. Оценка степени анизоцитоза под микроскопом сопровождается целым рядом ошибок. При высыхания в мазках диаметр эритроцитов уменьшается на 10-20%. В то же время показатель RDW характеризует колебания объема клеток внутри популяции и не связан с абсолютной величиной объема эритроцитов. Поэтому при наличие в крови популяции эритроцитов с измененным, но достаточно однородным размером (например, микроциты), значение RDW могут быть в пределах нормы (11,5-14,5%).

Современные анализаторы крови позволяют оценить гистограмму, т.е. распределение эритроцитов по их объему, которое наглядно иллюстрирует распределение клеток по размерам и позволяет выявить аномальные популяции: микроцитов, макроцитов, охарактеризовать степень анизоцитоза. Распределение эритроцитов по объему у здоровых людей имеет унимодальный характер. Бимодальная гистограмма может встречаться у пациентов с анемией после гемотрансфузий, на фоне лечения железодефицитной анемии и B_{12} -дефицитной анемии. Гистограмма эритроцитов позволяет выявить анемию на ранних стадиях, до изменения MCV.

Нормальная RBC-гистограмма



Гемоглобин – основной дыхательный пигмент и главный компонент эритроцитов, выполняющий важные функции в организме человека: перенос кислорода от легких в ткани, выведение углекислого газа из организма и регуляция кислотно-основного состояния крови. *Гемоглобин* – красный пигмент крови человека и животных, относящийся к хромопротеидам.

Гем представляет собой сложный белок, белковый компонент в котором представлен глобином, небелковый — простетической группой. Простетическая группа представлена 4 одинаковыми железопорфириновыми соединениями, которые образуют гем. Молекула гема состоит из протопорфирина IX, связанного через 4 атома азота с железом двумя ковалентными и двумя координационными связями. Атом железа (II) расположен в центре гема и придает крови характерный красный цвет. Видовые различия Гем обусловлены химическим составом и строением белкового компонента — глобина. Молекулы Гем представляют собой тетрамерные белки, отличающиеся строением полипептидных цепей, обозначаемых как α , β , γ , δ .

В состав Hb входят две пары полипептидных цепей двух типов. Гемоглобины различных видов имеют различия во вторичной, третичной и четвертичной структуре, поэтому свойства их индивидуальны. В крови человека имеются Hb различных типов, отличающиеся по строению. Основным Hb крови взрослого человека является HbA (97%), а также HbA2 (2,5%). Кроме того, в крови взрослого человека содержится до 1,5% HbF.

Незначительное изменение аминокислотного состава глобина, иногда замена лишь одной аминокислоты в полипептидной цепи Hb, полностью изменяет его свойства. Так, замена в HbA глутаминовой кислоты на валин приводит к превращению его в сульфогемоглобин – HbS. Этот Hb, обнаруженный у больных серповидно-клеточной анемией, по своим свойствам отличается от нормального. После отдачи кислорода в тканях HbS превращается в плохо растворимую форму и выкристаллизовывается в эритроцитах, вызывая их деформацию (образование серповидных форм), это приводит к нарушению функций эритроцитов.

Наиболее характерным свойством Hb является обратимое присоединение газов кислорода, углекислого газа. Образовавшиеся при этом соединения называются оксигемоглобином и карбоксигемоглобином, соответственно. В крови Hb находится, по крайней мере, в четырех формах: оксигемоглобин, дезоксигемоглобин, карбоксигемоглобин, метгемоглобин. В эритроцитах молекулярные формы Hb способны к взаимопревращению, их соотношение определено индивидуальными особенностями организма.

• ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ

- Железодефицитные анемии (ЖДА) – это анемии, обусловленные нарушением синтеза Hb в результате дефицита железа в организме.
- По данным ВОЗ ЖДА является самым распространенным заболеванием и выявляется у 1788000000 жителей планеты, составляя 70-80% от всех анемий. Чаще всего ЖДА отмечается у беременных и кормящих грудью женщин, достигая 70-80%; у детей в возрасте до 1 года до 45%.

- В младших возрастных группах мальчики и девочки болеют одинаково часто. В препубертатном и пубертатном периоде ЖДА у девушек встречается чаще, чем у юношей, что обусловлено их более интенсивным ростом и появлением менструальных кровопотерь. В зрелом возрасте заболеваемость женщин из-за периодических кровопотерь также выше, чем у мужчин. В пожилом возрасте половая разница исчезает и даже отмечается преобладание мужчин с дефицитом железа.

Железодефицитная анемия встречается у:

- 40-60% женщин в фертильном возрасте
- 40% в раннем детском возрасте
- 1-3% мужчин
- 27-40% мужчин в возрасте старше 80 лет
- 1999 г. при обследовании свыше 500 доноров г. Москвы дефицит железа обнаружен у 22% женщин и 20,6% мужчин.
- Кровопотеря является практически основной причиной ЖДА. У 25% женщин суточная потеря железа превышает 2-2,5 мг – порог всасывания железа в кишечнике

Этиология железодефицитной анемии

Кровопотери : - менструальные, эндометриоз, носовые, из желудочно-кишечного тракта (язвенные поражения, эрозии желудка, опухоли, полипы, дивертикулез, геморрой, глистные инвазии -анкилостомидоз), легочный сидероз; гемофилия

- Врожденная атрансферринемия

- У детей

- недоношенность;

- многоплодная беременность;

- поздний прикорм;

- быстрый рост (повышенное потребление железа)

- Донорство

- Нарушение всасывания (хронический энтерит, резекция 12-перстной кишки

- **Заместительная терапия рЭПО** (ХПН, анемии хронических заболеваний)

Обмен железа

Железо- микроэлемент, необходимый для роста практически всех организмов, ответственен за окислительно-восстановительные процессы.

Свободное железо является токсичным металлом, играющим роль в образования свободных кислородных радикалов, повреждающих любые биологические молекулы, клеточный геном.

Защиту от окислительной токсичности железа обеспечивают железосвязывающие белки (трансферрин, ферритин), которые транспортируют и хранят железо в растворимой нетоксичной форме

Содержание железа в организме взрослого человека в среднем составляет 4-4,5 г и почти все железо является составной частью белков

В среднем потеря железа составляет 1 мг/сутки : 0,6-0,7 – из ЖКТ, 0,1 – с мочой, 0,2-0,3 – с потом.

У женщин дополнительно теряется в сутки от 0,6-1,2 мг до 2,5 мг железа

Распределение железа в организме

- железо в составе эритрона (нормобласты и эритроциты) 3-3,5 г
- тканевое железо (ферменты, содержащие железо – цитохромы, каталаза, пероксидаза и др.) 5-8 мг
- миоглобин 300-400 мг
- железо запасного пула (связанное с ферритином, гемосидерином) 500-1000 мг
- транспортное железо (связанное с трансферрином) 4 мг

Содержание железа в тканевом пуле несоизмеримо меньше, чем в эритроне, что объясняет многие клинические симптомы ЖДА

Всасывание железа в желудочно-кишечном тракте

Основные процессы:

- Захват Fe^{2+} клетками слизистой оболочки 12-перстной и верхних отделов тощей кишки
- Окисление Fe^{2+} в Fe^{3+} на мембране микроворсинок щеточной каймы эпителия тонкой кишки. Наиболее активно всасывается гемовое железо. В кишечнике всасывается не более 2-2,5 мг железа в сутки

Регуляция

- Гиперсидеринемия: комплекс Fe-ферритин удаляется со слущивающимся кишечным эпителием
- Сидеропения: увеличение скорости всасывания Fe в кровотоки, образование комплекса Fe-трансферрин

Трансферрин

Транспортный белок (β -1-глобулин), 88 кДа, имеет два центра связывания

Переносит Fe из ЖКТ к эритрокариоцитам и в тканевые депо (печень и др.)

Нормальный уровень: $2,6 \pm 0,05$ г/л

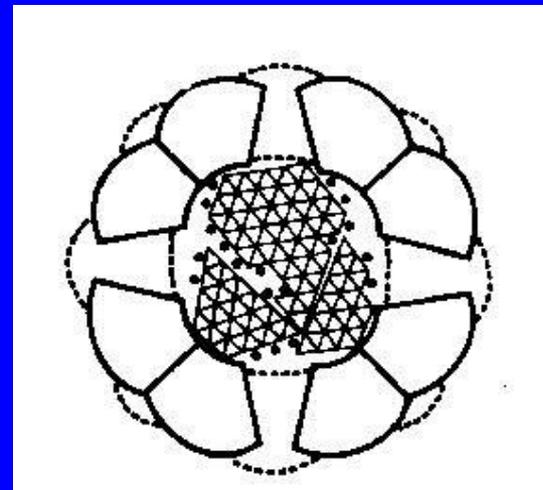
Насыщение трансферрина железом: 15-45%. За сутки при выраженном железодефиците трансферрин способен связать и перенести к тканям до 20-30 мг железа

Поступает в клетку путем эндоцитоза: захват клеткой комплекса Fe-трансферрин

Внутриклеточный метаболизм железа

- Чем ниже содержание Fe в клетке, тем выше экспрессия рецепторов трансферрина
- При высокой скорости синтеза рецепторов трансферрина происходит угнетение синтеза молекул ферритина

- Основные места депонирования – печень, мышцы, селезенка, костный мозг
- В депо железо в виде двух соединений : ферритина и гемосидерина (1000 мг Fe у мужчин и 500 у женщин)
- **Ферритин** (500 кДа; состоит из гидроокиси трехвалентного железа и белка апоферритина)
- **Гемосидерин** – депротеинизированный и более богатый железом ферритин, нерастворим в воде. Содержится в макрофагах



- Основные источники сывороточного ферритина: **моноциты и макрофаги**

Клиника ЖДА

- Скрытый дефицит железа истощение запасов железа без клинических проявлений. Диагностика по абсорбции радиоактивного железа.

- Латентный дефицит железа:

симптомы сидеропенического (тканевого) синдрома

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ: НЬ>120 г/л

RBC, MCV, MCH, MCHC, RDW - НОРМА

СЫВОРОТОЧНОЕ ЖЕЛЕЗО - НОРМА ИЛИ СНИЖЕНО, НТЖ - НОРМА ИЛИ СНИЖЕНО

ТРАНСФЕРРИН - НОРМА

ФЕРРИТИН - СНИЖЕН

Клиника ЖДА

- **Манифестная стадия железодефицитной анемий**

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: слабость, головокружение, сердцебиение, одышка, обмороки

СИДЕРОПЕНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ прогрессируют
ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ:

Hb - менее 120 г/л

RBC - норма или снижены

MCV - менее 80 fl

MCH - менее 26 пг

MCHC - менее 320 г/л

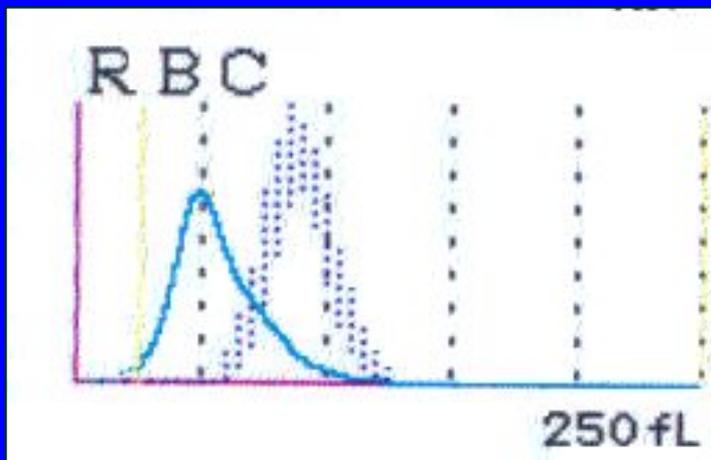
RDW - выше нормы

Оценка обмена железа

Железо сыворотки	Снижено
Общая железосвязывающая способность сыворотки	Повышена
Трансферрин	Норма или повышен
Насыщение трансферрина железом	Снижено
Ферритин	Снижен
Протопорфирин эритроцитов > 90 мкмоль/л (N=18-90 мкмоль/л)	
Сидеробласты - снижены (N=15%)	

Картина периферической крови при ЖДА (регенераторная фаза)

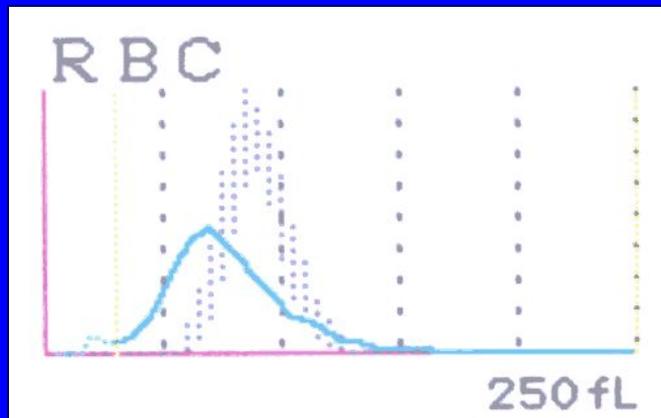
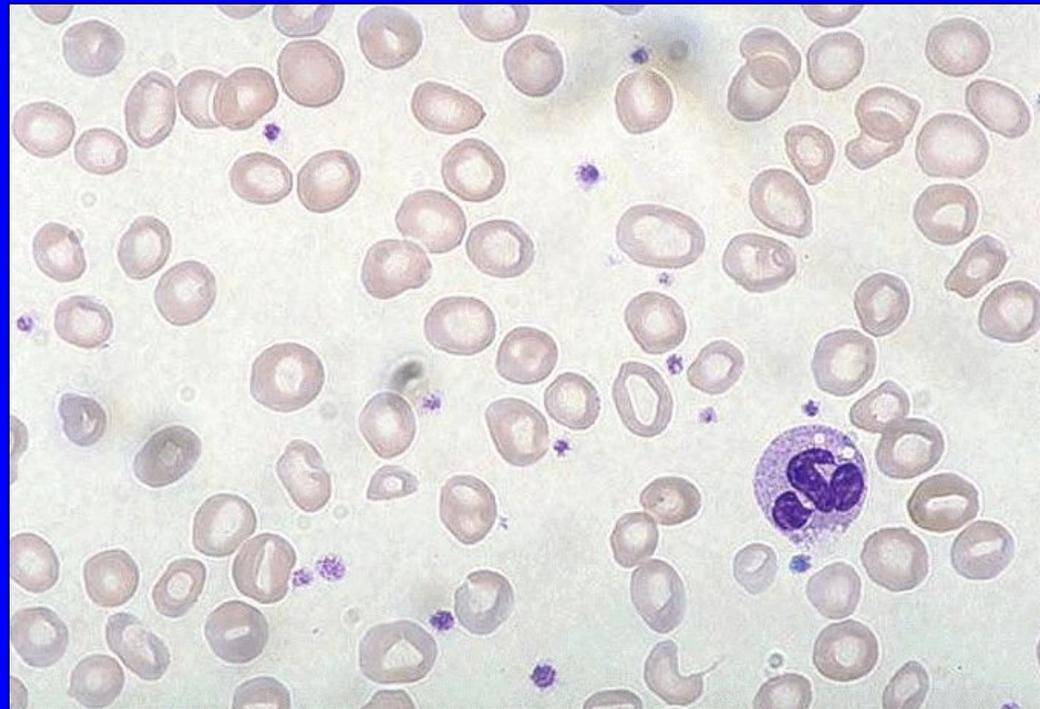
RBC $4.58 \times 10^{12}/\text{л}$
Hb 76 г/л
MCV 60.9 fl
MCH 16.6 пг
MCHC 272 г/л
RDW 19.0 %



**ГИПОХРОМИЯ ,
МИКРОЦИТОЗ
ЭРИТРОЦИТОВ.**

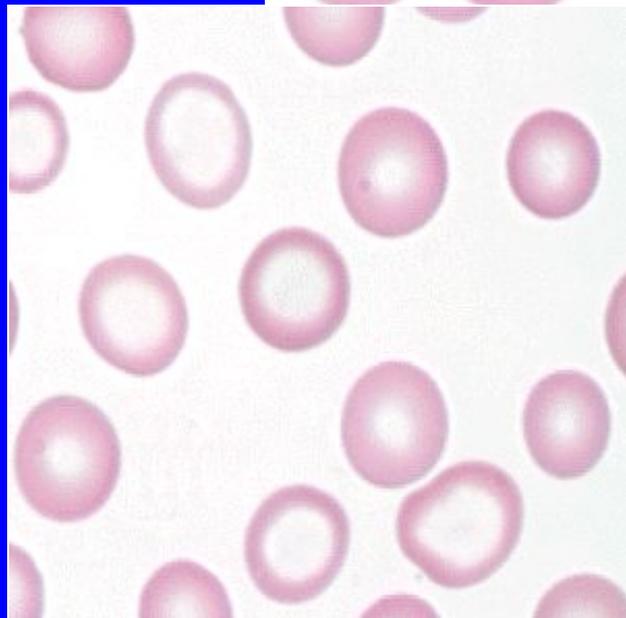
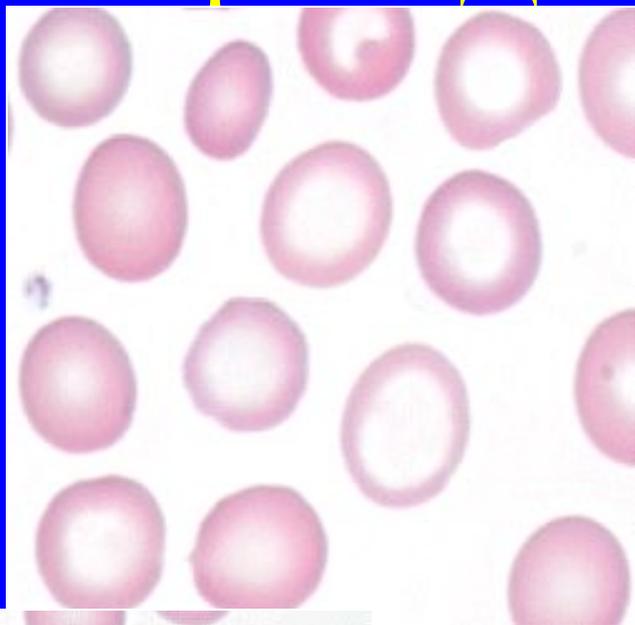
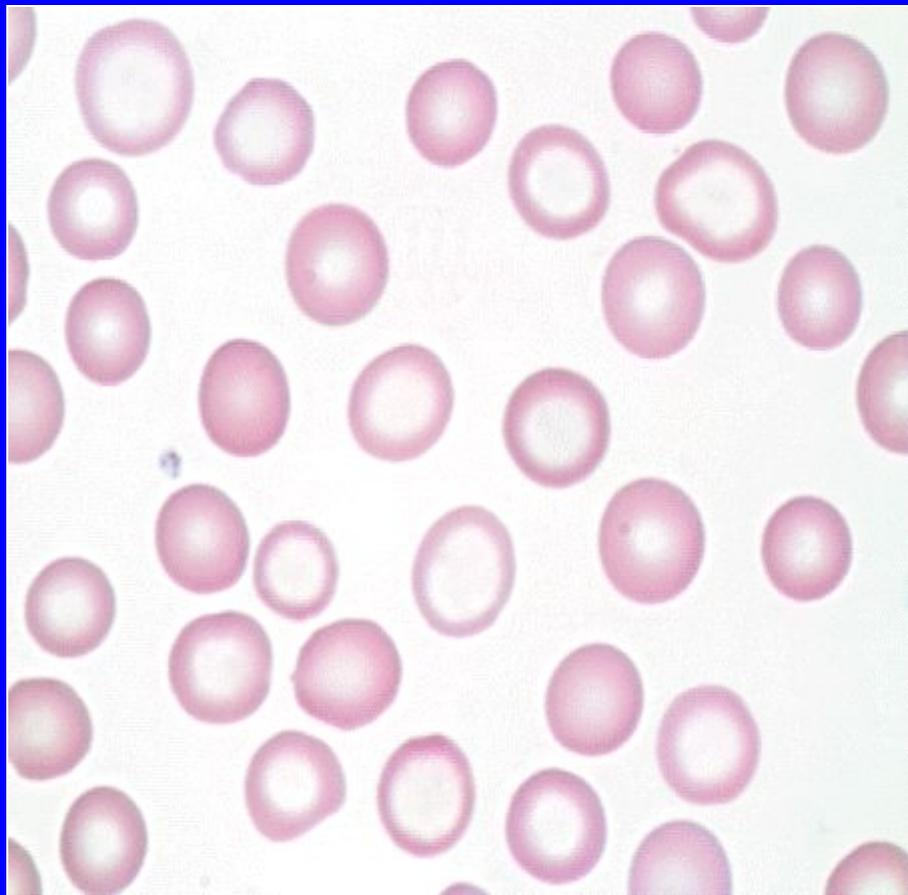
Картина периферической крови при ЖДА (гипорегенераторная фаза)

RBC	$3.47 \times 10^{12}/\text{л}$
Hb	67 г/л
MCV	74.1 fl
MCH	19.3 пг
MCHC	261 г/л
RDW	28.1 %



**Гипохромия,
смешанный
анизоцитоз
эритроцитов.**

Периферическая кровь при ЖДА



СИДЕРОАХРЕСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Сидероахрестические анемии – это анемии, связанные с нарушением активности ферментов, которые участвуют в синтезе порфиринов, входящих в состав гема. В результате нарушения образования протопорфирина железо не включается в структуру гема и фактически не используется на нужды гемопоеза («ахрезия» - неиспользование). При этом общие запасы железа в организме нормальные или даже избыточные, оно откладывается в различных органах и тканях (печени, поджелудочной железе и т.д.), вследствие чего развивается гемосидероз внутренних органов.

Удельный вес их в структуре гипохромных анемий невысок, тем не менее, верификация сидероахрестической анемии и дифференциальная диагностика с ЖДА имеет важное практическое значение. Ошибочный диагноз ЖДА обычно влечет за собой назначение препаратов железа, которые в данной ситуации не только не оказывают эффекта, но еще больше перегружают им ткани и органы.

Сидероахрестические анемии могут быть врожденными (наследственными) и приобретенными.

Схема синтеза гема



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИДЕРОАХРЕСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Наследственные нарушения синтеза порфиринов выявляется редко, преимущественно у мужчин, так как наследование сцеплено с X-хромосомой. Еще реже встречается другая форма болезни, наследуемая аутосомно-рецессивно, она может наблюдаться и у женщин.

Чаще причиной заболевания является нарушение синтеза δ -аминолевулиновой кислоты – в значительной части анемии у мужчин и во всех случаях заболевания женщин, реже – дефицит фермента гемсинтетазы.

Клинические проявления заболевания

У большинства с детства обнаруживается гипохромная анемия, нарастающая с годами. Появляются клинические признаки отложения железа в тканях: при отложении в печени — картина цирроза; в поджелудочной железе — сахарного диабета; накопление железа в яичках приводит к развитию евнухоидизма; в надпочечниках — к надпочечниковой недостаточности; в мышце сердца — к недостаточности кровообращения. У части больных выявляется темная окраска кожи. В некоторых случаях у больных развивается острый лейкоз.

Изменения в крови

1. Содержание Hb и эритроцитов постепенно снижается: в юности анемия бывает сравнительно небольшой — Hb 80-90г/л, в более зрелом возрасте — выраженной — Hb 50-60г/л.
2. Цветовой показатель снижен, в тяжелых случаях до 0,4-0,6.
3. Содержание ретикулоцитов нормальное или снижено.
4. В мазке крови — отмечается гипохромия эритроцитов, их анизоцитоз, пойкилоцитоз, может выявляться небольшая мишеневидность.
5. Количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула нормальны до тех пор, пока не развиваются тяжелые изменения со стороны печени.

6. Биохимические показатели:

- содержание ЖС значительно повышено;
- ОЖСС снижена;
- коэффициент насыщения трансферрина достигает 100%;
- содержание ферритина в сыворотке крови повышено;
- содержание протопорфирина в эритроцитах снижено.

Костный мозг характеризуется резким раздражением красного ростка, увеличением количества базофильных нормобластов и уменьшением числа гемоглобинизированных форм. При специальной окраске выявляется большое количество сидеробластов, в которых гранулы железа кольцом окружают ядро – кольцевидных сидеробластов, так как железо откладывается в митохондриях, а не в цитоплазме (как в норме).

ПРИОБРЕТЕННЫЕ СИДЕРОАХРЕСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Приобретенные сидероахрестические анемии могут быть первичными (идиопатическими) и вторичными, развивающимися при приеме некоторых медикаментов (изониазид, ПАСК, хлорамфеникол, циклосерин и др.), алкогольной интоксикации, что приводит к дефициту витамина В₆, а также при отравлении свинцом.

АНЕМИИ ПРИ СВИНЦОВОМ ОТРАВЛЕНИИ (САТУРНИЗМЕ)

Развиваются при попадании в организм большого количества свинца в виде растворимой соли.

Важнейшие производства, где могут наблюдаться отравления свинцом, это добыча свинцовых руд, выплавка свинца, аккумуляторное, кабельное, полиграфическое производство, производство белил, сурика, глета, дроби, пуль, плавка баббита и заливка баббитом подшипников, свинцовая пайка водородным пламенем, малярные работы со свинцовыми красками, работа с инсектофунгицидами, содержащими свинец. За рабочими, имеющими контакт со свинцом, ведется тщательное наблюдение, поэтому в настоящее время тяжелые профессиональные отравления свинцом встречаются крайне редко.

Чаще наблюдаются случаи бытового отравления свинцом при употреблении пищи из глиняной посуды кустарного производства - для улучшения внешнего вида посуды в состав глазури вводится свинцовый сурик или глет. Описаны случаи отравления свинцом детей, которые берут в рот окрашенные свинцовыми красками предметы, газеты.

Патогенез анемии, связанной со свинцовым отравлением

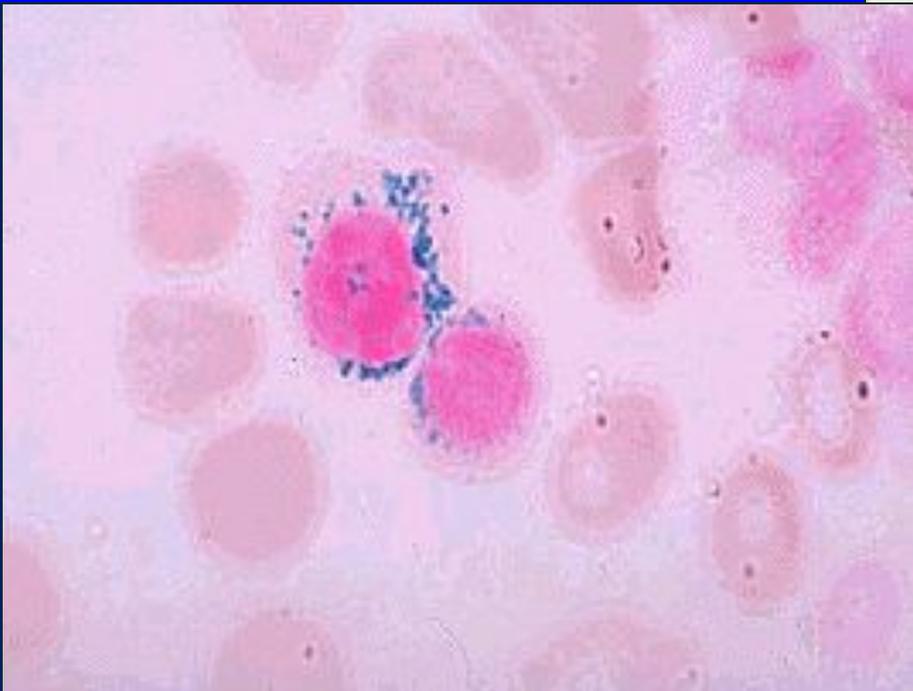
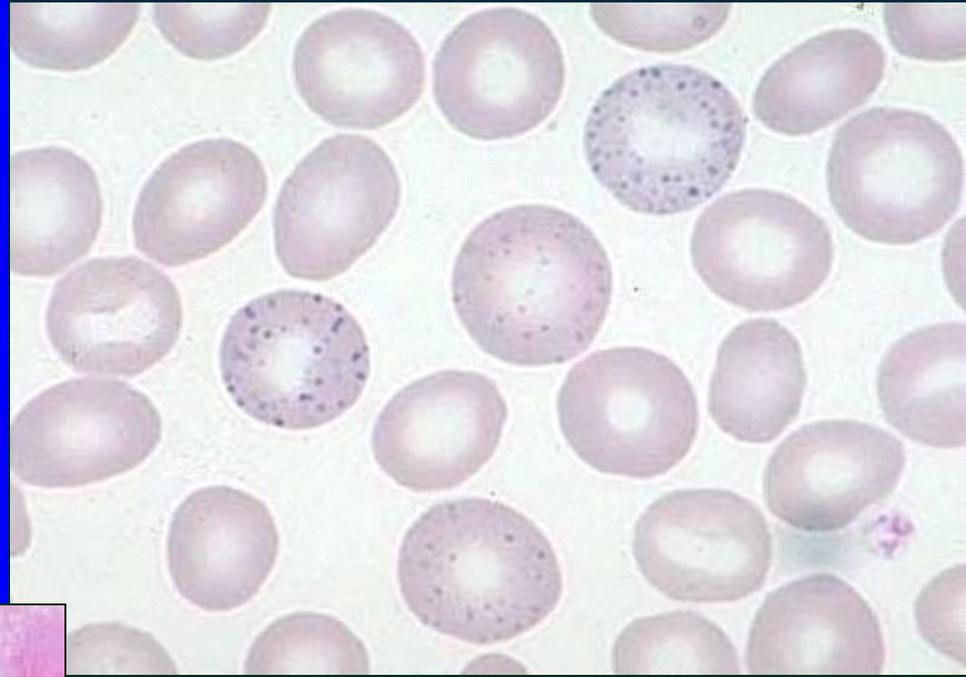
- **Блокада сульфгидрильных групп в активных центрах 2-х ферментов, участвующих в синтезе гема: дегидратазы АЛК и феррохелатазы**
- **Нарушение синтеза гема → увеличение содержания железа в сыворотке → отложение его в органах**
- **Снижение скорости синтезе α -глобиновых цепей**
- **Снижение активности К-На-АТФ-азы → снижение концентрации K^+ в эритроцитах → гемолиз эритроцитов**

Анемия, связанная со свинцовым отравлением

- Поражение нервной системы - астенизация, головная боль, головокружение, синдром двигательного полиневрита, тетрапарезы ;
- Поражение ЖКТ - снижение аппетита, свинцовые колики;
- **Изменения со стороны крови :**
 - гипохромная анемия, базофильная пунктация эритроцитов, ↑ ретикулоцитов, ↑ количества эритрокариоцитов, появление кольцевидных сидеробластов;
 - ↑ сывороточного железа, ↓ОЖСС, ↑ δ -АЛК в моче.

В костном мозге увеличено количество эритрокариоцитов, среди которых преобладают базофильные нормоциты. Много сидеробластов с кольцевидным расположением гранул железа.

**Базофильная пунктация
эритроцитов
периферической
крови**



*Кольцевидные
сидеробласты*

АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА В₆

Витамин В₆ является коферментом пиридоксальфосфата, контролирующего ряд ферментативных реакций синтеза порфиринов. Суточная потребность в витамине В₆ составляет 1 мг. Она легко покрывается как за счет пищевых веществ, так и за счет биосинтеза витамина в кишечнике. Дефицит витамина В₆ отмечается редко, может развиваться у грудных детей, находящихся на несбалансированном искусственном вскармливании или при состояниях, сопровождающихся повышенной потребностью в витамине В₆, которая наблюдается при применении препаратов группы изоникотиновой кислоты (антитуберкулезные препараты). Описаны случаи развития сидероахрестической анемии у больных с карциномой кишечника.

Изменения в крови

Анемия гипохромная.

При исследовании мазков крови выявляется гипохромия, эритроцитов, анизоцитоз со склонностью к микроцитозу, но анемия может носить и нормоцитарный характер.

Пойкилоцитоз эритроцитов.

Содержание ретикулоцитов в крови часто снижено.

Биохимические показатели:

- содержание ЖС увеличено
- высокий уровень ферритина в крови.
- повышена экскреция железа с мочой после введения десферала

В костном мозге резкое раздражение красного ростка, большое количество кольцевидных сидеробластов.

После введения витамина В₆ отмечается ретикулоцитарный криз с последующей нормализацией показателей крови.

Рекомендуется:

- для профилактики сидероахрестической анемии при лечении противотуберкулезными препаратами в комплексе применять витамин В₆.
- у каждого больного сидероахрестической анемией, развившейся в зрелом возрасте, необходимо исключить карциному кишечника.

Анемии хронических заболеваний

- Инфекционно-воспалительные процессы (острый и хронический пиелонефрит, бактериальный эндокардит, туберкулез, нагноительные заболевания легких, вирусный гепатит)
- Неинфекционно-воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, болезнь Крона, саркоидоз)
- Первичные и метастатические опухоли



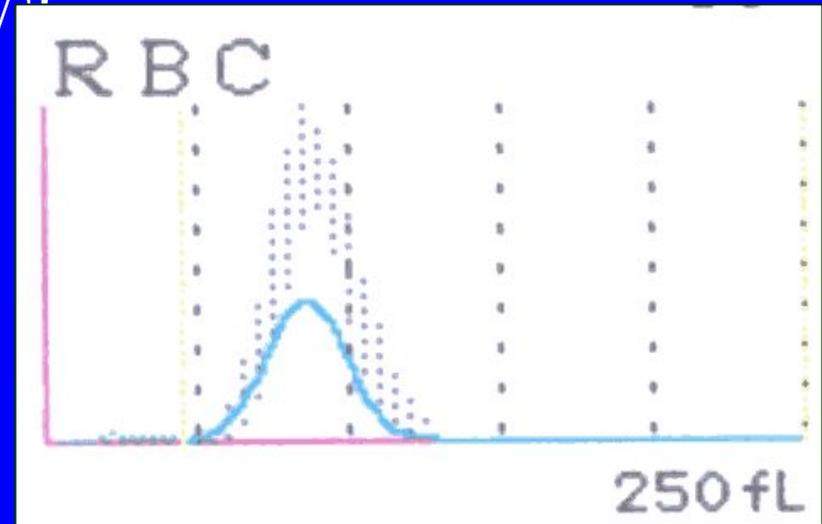
8. Биохимические показатели:

- содержание ЖС нормальное или умеренно снижено;
- коэффициент насыщения трансферрина железом снижен;
- уровень эритропоэтина в сыворотке крови снижен, реже – нормальный;
- повышено содержание в сыворотке крови ИЛ-1 и ФНО-а.

В костном мозге цитологическая картина, как правило, не изменена; иногда замедлено созревание эритрокариоцитов. Повышено количество сидеробластов.

Картина периферической крови больного с ХПН

RBC	$1.86 \times 10^{12}/\mu$
Hb	54 г/л
MCV	94.1 fl
MCH	32.1 пг
MCHC	331 г/л
RDW	14.1



Дифференциальная диагностика ЖДА и АХЗ

	RBC	Hb	MCV	MCH	MCHC	RDW	Ретикулоциты	Эритрокариоты к/м	Fe сыворотки	Трансферрин	Насыщение трансферрина	Ферритин	ИЛ-1	ФНО (TNF)
ЖДА регенераторная стадия	N	↓	↓	↓	↓	↓	N	↑	↓	↑	↓	↓	N	N
ЖДА гипорегенераторная стадия	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓	N	N
Анемия хронических заболеваний	↓	↓	N	N	N	N	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↑

МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ

Мегалобластные анемии – это анемии, обусловленные нарушением синтеза ДНК и характеризующиеся мегалобластическим типом кроветворения.

Мегалобластные анемии развиваются:

- при дефиците витамина В₁₂;
- при дефиците фолиевой кислоты;
- при некоторых редких наследственных ферментопатиях.

Частота витамин В₁₂-дефицитной анемии увеличивается с возрастом и составляет в молодом возрасте - 0,1%, в пожилом - до 1%, после 75 лет - у 4% населения. Статистически установлено, что в России заболеваемость витамин В₁₂-дефицитной анемией в 100 раз ниже мирового уровня, что, по-видимому, связано с частым применением витамина В₁₂ при различных заболеваниях, прежде всего нервной системы.

ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В₁₂

1. Отсутствие поступления с пищей при строго вегетарианской диете. Однако, учитывая суточную потребность в витамине В₁₂ - 5 мкг и достаточный запас в организме - 5 мг, полное его истощение может наступить лишь через 1000 дней.
2. Нарушение секреции трипсина, который разрушает протеин пищи, имеющий большее сродство к витамину В₁₂, чем внутренний фактор.
3. Отсутствие секреции внутреннего фактора (ВФ):
 - а) при атрофии слизистой оболочки желудка;
 - б) при токсическом воздействии на слизистую оболочку желудка, например алкоголя, особенно неразведенного спирта;
 - с) после гастроэктомии

4. Отсутствие всасывания комплекса витамин B_{12} - ВФ

- а) при поражении тонкой кишки, где комплекс витамин B_{12} - ВФ связывается со специфическими рецепторами на эпителиальных клетках, или при ее резекции;
- б) при выработке антител против париетальных клеток слизистой оболочки желудка или ВФ. Это пернициозная анемия Аддисона-Бирмера - генетически обусловленное аутоиммунное заболевание.
- в) при общем нарушении всасывания в кишечнике - при тропическом спру, муковисцидозе, целиакии;
- г) при изолированном нарушении всасывания витамина B_{12} , например при наследственно обусловленном синдроме Иммерслунд-Грэсбека, когда нарушение кишечного всасывания витамина B_{12} сочетается с поражением эпителия почечных канальцев с постоянной протеинурией и часто, с поражением эпителия кожи. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно.

5. Конкурентный расход витамина B_{12} :

- а) при инвазии широким лентецом в результате поглощения паразитом большого количества витамина B_{12} ;
- б) при множественном дивертикулезе тонкого кишечника, когда скапливающаяся в дивертикулах обильная кишечная микрофлора поглощает витамин B_{12} ;
- я) при «синдроме слепой петли» - после операции на тонком кишечнике и наложения анастомозов остаются участки, через которые не проходит пища, в этих местах скапливается кишечная микробная флора, поглощающая витамин B_{12} ;

6. Отсутствие белка-переносчика транскобаламина, осуществляющего транспорт витамина B_{12} к костному мозгу:

- а) при врожденной атранскобаламинемии;
- б) при выработке антител к транскобаламину.

Клинически дефицит витамина В₁₂ в организме характеризуется триадой признаков

1. Поражение кроветворения с развитием мегалобластной анемии.
2. Поражение пищеварительной системы — глоссит с глоссалгией, атрофия сосочков языка, появление афт на языке, у большинства больных резкое снижение желудочной секреции.
3. Поражение нервной системы у взрослых развивается фуникулярный миелоз, у детей отмечаются парестезии.

ФОЛИЕВО-ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Фолиевая кислота содержится в зеленых овощах и фруктах, печени, дрожжах. Суточная потребность в фолиевой кислоте составляет у детей 25-100 мкг, у взрослых – до 200 мкг. При беременности и лактации она увеличивается в 1,5-2 раза. До 80% поступившей в организм фолиевой кислоты всасывается в тонком кишечнике, в эпителий проходят ее биохимические превращения и связывания с транспортными белками, 1/3 фолиевой кислоты депонируется в печени, около 10 мкг в сутки экскретируется с мочой. Запасов фолатов в организме – около 10 мкг.

ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ В ОРГАНИЗМЕ

1. Недостаточное поступление фолиевой кислоты с пищей:

а) при недостаточном содержании фолатов в рационе питания, при полном отсутствии их в пище анемия развивается через 4 месяца;

б) при вскармливании новорожденных козьим молоком.

2. Нарушение всасывания фолиевой кислоты:

- a) при заболеваниях тонкой кишки или при ее резекции;
- b) при нарушении кишечного всасывания (синдром мальабсорбции);
- c) при длительном приеме медикаментов, являющихся антагонистами фолиевой кислоты — противосудорожные препараты, триметаприм, метатрексат, хлоридин, бактрим, триамтрен;
- d) при хроническом алкоголизме
- e) при наследственном дефиците ферментов, участвующих в обмене фолиевой кислоты.

3. Повышенная потребность в фолиевой кислоте:

- a) при резком усилении эритропоэза после гемолитических кризов;
- b) при беременности, особенно при плохом питании беременной, а также у женщин злоупотреблявших до беременности алкоголем;
- c) у детей раннего возраста, родившихся недоношенными, что связано с их интенсивным ростом, а также с увеличением экскреции фолиевой кислоты с мочой.

4. Истощение запасов фолиевой кислоты при заболеваниях билиарной системы (хронические гепатиты, циррозы, алкогольное поражение печени).

Изменения в крови

1. Снижение содержания эритроцитов выражено в большей степени, чем снижение концентрации Нв.
2. Цветовой показатель высокий.

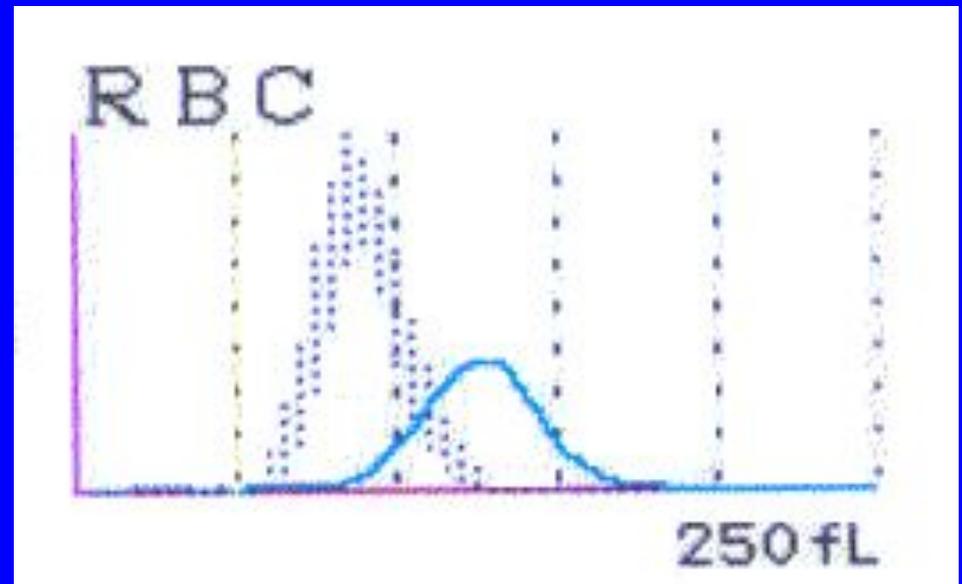
3. В мазке крови:

- гиперхромия эритроцитов;
- выраженный анизоцитоз с преобладанием макроцитов, мегалоцитов, встречаются единичные микроциты;
- выраженный пойкилоцитоз, встречаются шизоциты;
- могут обнаруживаться единичные мегалобласты, чаще оксифильные, реже полихроматофильные или базофильные;
- часто выявляются эритроциты с тельцами Жолли, базофильной пунктацией, реже с кольцами Кебота, пылинками Ванденрейха.

4. Количество ретикулоцитов в разгар заболевания снижено. Нарастание ретикулоцитоза свидетельствует о близкой ремиссии. Введение витамина В₁₂ при В₁₂-дефицитной анемии или фолиевой кислоты при фолиеводефицитной анемии сопровождается появлением на 4-5 день ретикулоцитарного криза.

Анализ периферической крови при B_{12} -дефицитной анемии

RBC	$2.45 \times 10^{12}/л$
Hb	100 г/л
MCV	123.7 fl
MCH	40.8 пг
MCHC	330 г/л
RDW	18.3 %



АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Апластические анемии – это анемии, связанные с недостаточностью костномозгового кроветворения и характеризующиеся трехростковым прекращением гемопоэза.

Экзогенные факторы

Химические – являются преобладающим в развитии АА. Главным образом это лекарственные средства: антибиотики, сульфаниламидные, антитериодные, противосудорожные, противоглистные препараты, производные пирозолона (анальгин, амидопирин). Из промышленных веществ – этилированный бензин, бензол и его производные, пары ртути.

Выделяют алиментарно-токсическую АА, связанную с употреблением перезимовавших в поле злаков, которые вследствие поражения плесневыми грибами содержат токсические вещества из группы кумаринов.

Физические – ионизирующая радиация, реже токи высокой частоты, вибрация, горячий воздух, искусственное освещение.

Инфекционные – установлено, что АА может развиваться после ангины, гриппа, инфекционного мононуклеоза, эпидемического паротита, гепатита А, С, при туберкулезе.

Эндогенные факторы

Эндокринные заболевания – гипотиреоз, гипопитуитаризм, нарушение функции яичников, вилочковой железы.

Гиперспленизм.

Психические стрессы, черепно-мозговые травмы.

Изменения в крови

1. Нормохромная анемия.
2. Содержание ретикулоцитов снижено.
3. В мазках крови даже при тяжелых формах АА анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов выражены незначительно, иногда отмечается микроцитоз. Полихроматофилы отсутствуют
4. Выраженная лейкопения за счет нейтропении без ядерных сдвигов, относительный лимфоцитоз. Абсолютное количество лимфоцитов чаще нормальное. Иногда уменьшено абсолютное число моноцитов. Могут обнаруживаться единичные молодые (чаще бластные) клетки

5. Количество тромбоцитов всегда снижено. Тромбоцитопения может достигать критических цифр. При выраженной тромбоцитопении развивается геморрагический синдром. Выявляется анизо- и пойкилоцитоз тромбоцитов.
6. СОЭ увеличена, часто значительно – до 30-50мм/час.
7. Гематокрит снижен.
8. Время кровотечения удлинено
9. Биохимические показатели:
 - содержание ЖС у большинства больных повышено;
 - коэффициент насыщения железом трансферрина близок к 100%;
 - уровень эритропоэтина значительно повышен.

Миелограмма: пунктат малоклеточный, снижено количество миелокариоцитов, в тяжелых случаях до полного исчезновения. Увеличено число лимфоцитов, плазматических, тучных клеток, ретикулярных клеток стромы. Содержание мегакариоцитов снижено, они могут полностью отсутствовать. Встречаются дегенеративные, гигантские мегакариоциты. Увеличено количество сидероцитов и сидеробластов даже при нормальном содержании ЖС.

При получении пунктата из очагов сохранившегося кроветворения миелограмма может быть нормальной. В этих случаях для уточнения диагноза проводится повторная пункция. Диагноз подтверждается трепанобиопсией.

Трепанобиопсия – важнейший элемент диагностики АА. При гистологическом исследовании трепанобиоптата выявляется замещение кроветворной ткани жировой. Если в норме соотношение гемопоэтической ткани и жировой в норме 1/1, то при АА преобладает жировая ткань. Отмечаются участки кровоизлияний, явления эритрофагацитоза, отложение гранул железа внутри- и внеклеточно.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Конституциональная апластическая анемия Фанкони

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, проявляется в возрасте 4-10 лет. Характеризуется тем, что признаки апластической анемии сочетаются с врожденными соматическими аномалиями развития – отсутствием или гипоплазией I пальца кисти, лучевой кости, аномалиями развития ребер, сердца, почек, микроцефалией, косоглазием и др.

Изменения со стороны крови и костного мозга аналогичны таковым при приобретенной АА. Считается, что особое значение для диагностики заболевания имеет высокий уровень фетального гемоглобина - до 43%, при норме 0,5-2%.

Анемия Эстрена-Дамешека

Заболевание встречается редко,
наследуется аутосомно-рецессивно.

Клинико-гематологическая картина
аналогична анемии Фанкони, но аномалии
развития отсутствуют.

Анемия Блекфена-Даймонда

Заболевание наследуется аутосомно-доминантно или рецессивно, проявляется в первые недели или месяцы жизни. Наряду с прогрессирующей анемией часто встречаются врожденные аномалии развития скелета, мочевых путей, сердца, карликовость. Постепенно у больных развивается гемосидероз внутренних органов. Геморрагический синдром отсутствует.

Изменения в крови:

- тяжелая нормохромная арегенераторная анемия: содержание Гб может быть ниже 20г/л, эритроцитов менее $1,0 \times 10^{12}/л$, ретикулоцитов – 0-2‰;
- СОЭ повышена до 80 мм в час;
- количество лейкоцитов и тромбоцитов нормальное.

Изменения в костном мозге: количество эритрокариоцитов снижено. Лейко-эритробластический коэффициент от 6:1 до 20:1 и более. Выявляются морфологические изменения эритрокариоцитов в виде многодольчатости и деформации ядер, нарушения гомоглобинизации. Повышено количество лимфоидных клеток

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гемолитические анемии (ГА) - это анемии, обусловленные усиленным разрушением эритроцитов - гемолизом. ГА различаются по механизму развития гемолиза, внутриклеточный или внутрисосудистый; течению заболевания: скорость развития анемии может варьировать от нескольких минут или часов до нескольких дней, носить постоянный или рецидивирующий характер; методом диагностики и лечения.

К ГА с внутриклеточным механизмом гемолиза относятся:

1. наследственная мембранопатия эритроцитов (микросфероцитоз – болезнь Минковского-Шоффара, эллиптоцитоз, стоматоцитоз, акантоцитоз);
2. врожденные ферментопатии эритроцитов (кроме дефицита Г-6-ФД);
3. наследственная гемоглобинопатии (талассемии, серповидно-клеточные анемии);
4. иммунные ГА, кроме гемолизиновой формы аутоиммунной ГА;
5. анемии при гиперспленизме.

Внутриклеточный гемолиз

Анемия	Нормохромная нормоцитарная (MCV=N, MCH=N, MCHC=N) Увеличена селезенка
Ретикулоциты	Более 1,2% Гиперплазия эритроидного ростка костного мозга
Желтуха	Повышен непрямой билирубин Увеличен стеркобилин кала Увеличены уробилиноиды мочи Увеличена печень

К ГА с внутрисосудистым механизмом гемолиза относятся:

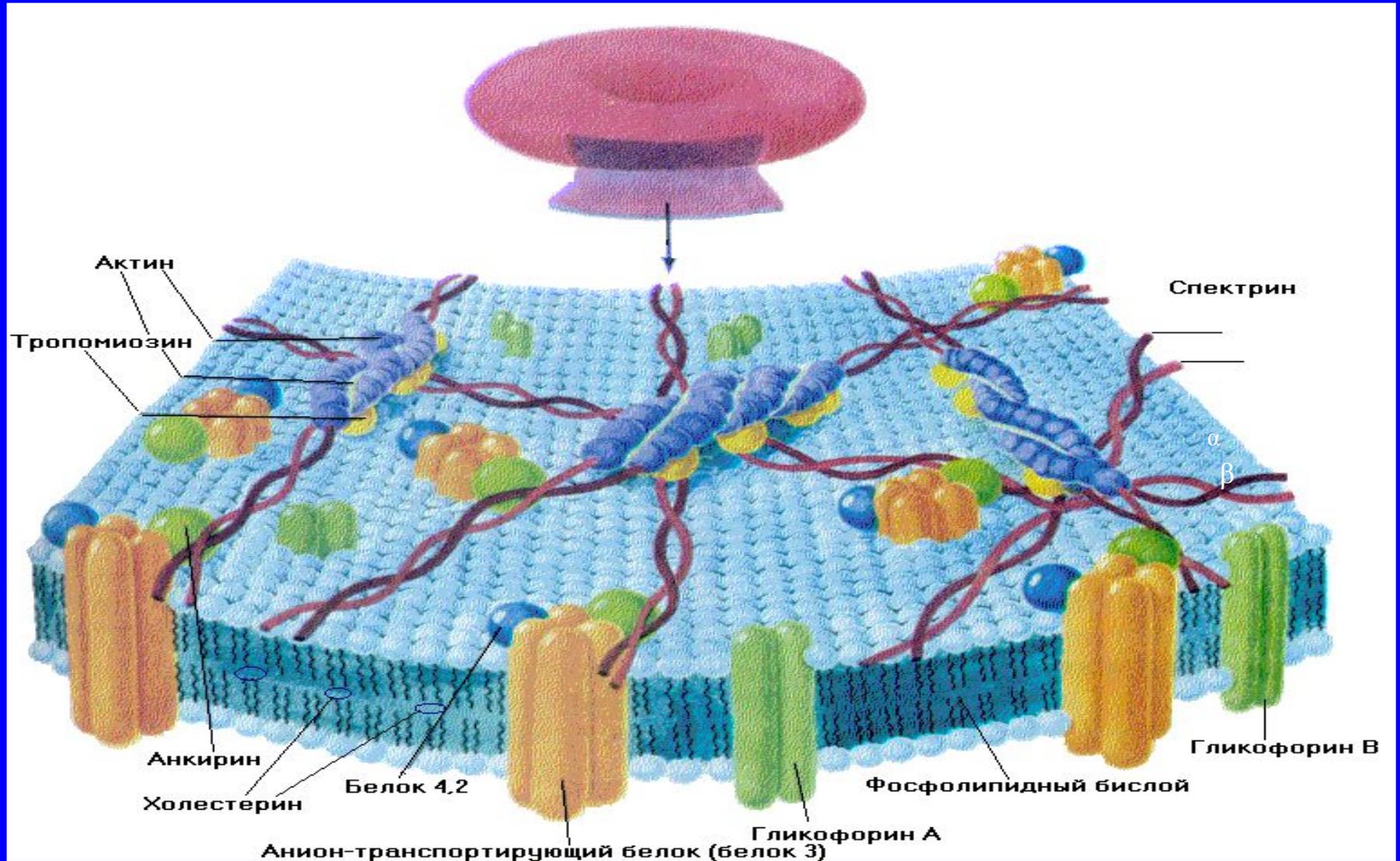
1. врожденная ГА, с дефицитом Г-6-ФД (фавизм);
2. пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели);
3. гемолизиновая форма аутоиммунной ГА;
4. приобретенные неиммунные ГА: микроангиопатические, обусловленные механическим повреждением эритроцитов при протезировании сосудов или клапанов сердца, стенозе аортального клапана, злокачественной гипертензии, ДВС-синдроме, гемолитико-уремическом синдроме, гемангиомах; токсические — при отравлении гемолитическими ядами: уксусной кислотой, пчелиным, змеиным; при разрушении эритроцитов — паразитоми (малярия).

Внутрисосудистый гемолиз

Анемия	Нормохромная нормоцитарная (MCV=N, MCH=N, MCHC=N) Увеличена селезенка
Ретикулоциты	Более 1,2% Гиперплазия эритроидного ростка костного мозга
Гемоглобинурия	Моча темно-красная, черная Белок значительно повышен Проба на кровь резко положительна В осадке эритроцитов нет, гемосидерин
Свободный гемоглобин плазмы	Более 3 мг/100мл(ОБЫЧНО ОКОЛО 100 мг/100мл)

В стернальном пункте: резкая гиперплазия эритроидного ростка; на высоте гемолитического криза, если возникает относительная недостаточность фолиевой кислоты, появляются признаки мегало - бластического кроветворения.

Структура мембраны эритроцитов

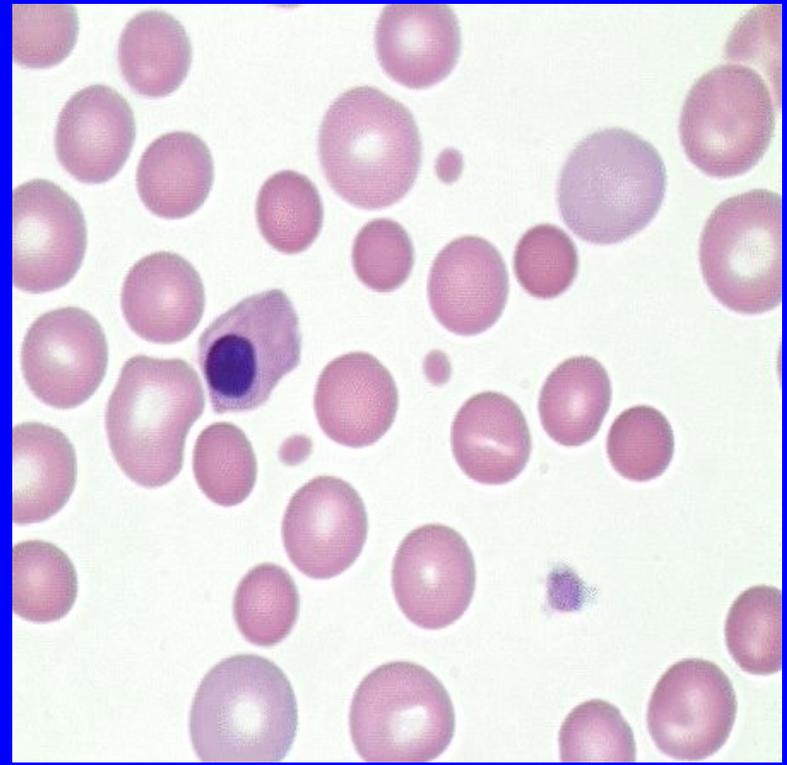
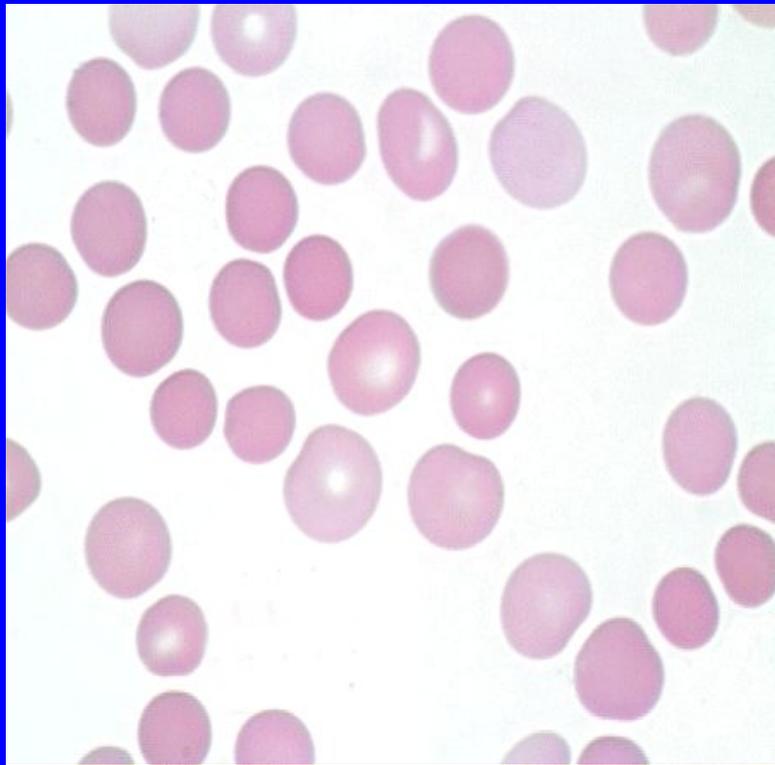


**Наследственные гемолитические анемии,
связанные с нарушением структуры
мембраны эритроцитов (мембранопатии)**

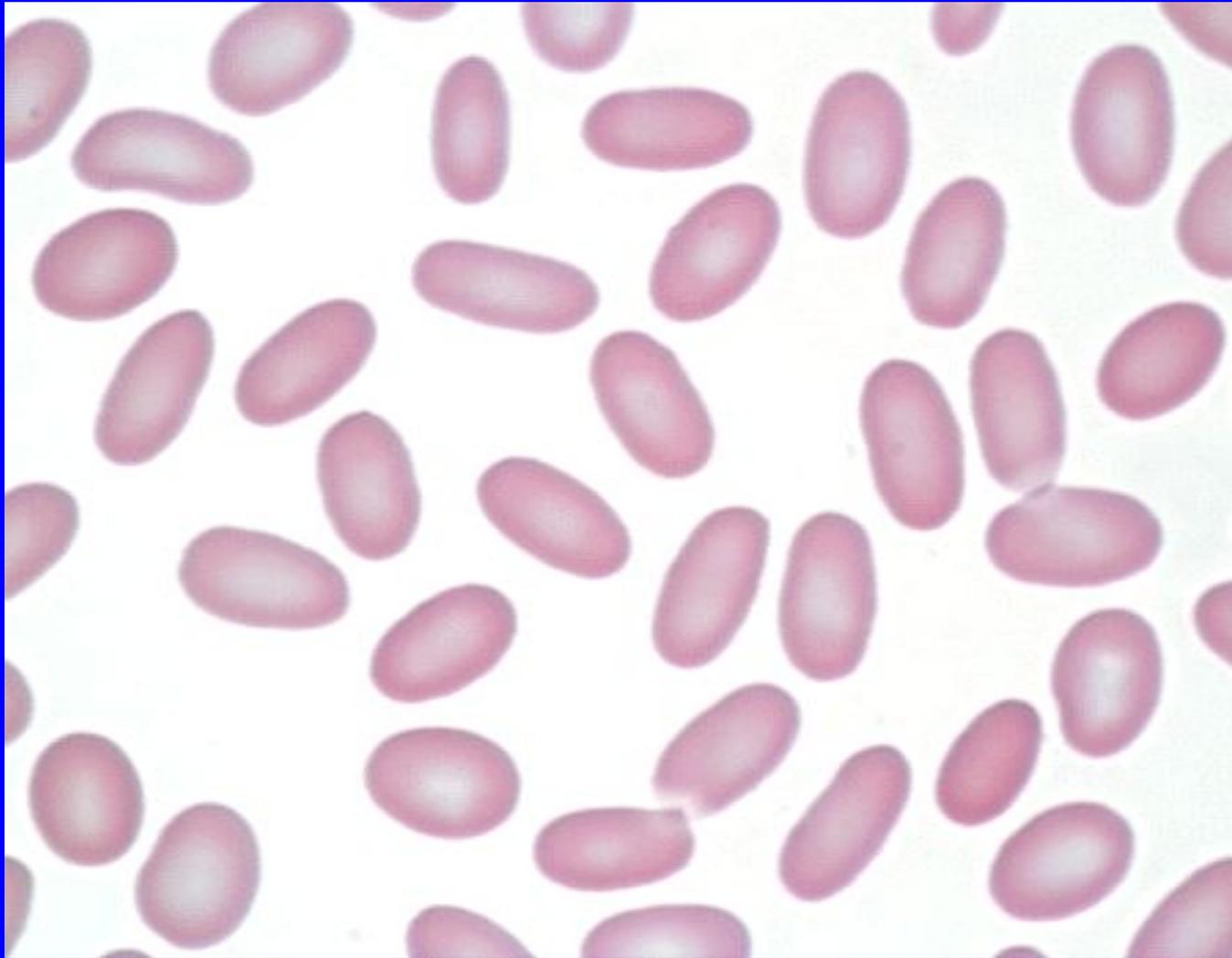
Мембранные дефекты (наследственный сфероцитоз, эллиптоцитоз) – дефект Na^+ - K^+ -АТФазы → набухание эритроцитов → осмотически нестойкие → гемолиз в селезенке

- микросфероцитоз (б-нь Минковского-Шоффара) – снижение осмотической резистентности
- овалоцитоз – снижение осмотической резистентности
- стоматоцитоз – нарушение белковой структуры мембраны (Na активно поступает в клетку)
- акантоцитоз, эхиноцитоз - дефект липидной части мембраны при α - β -липопротеинемии

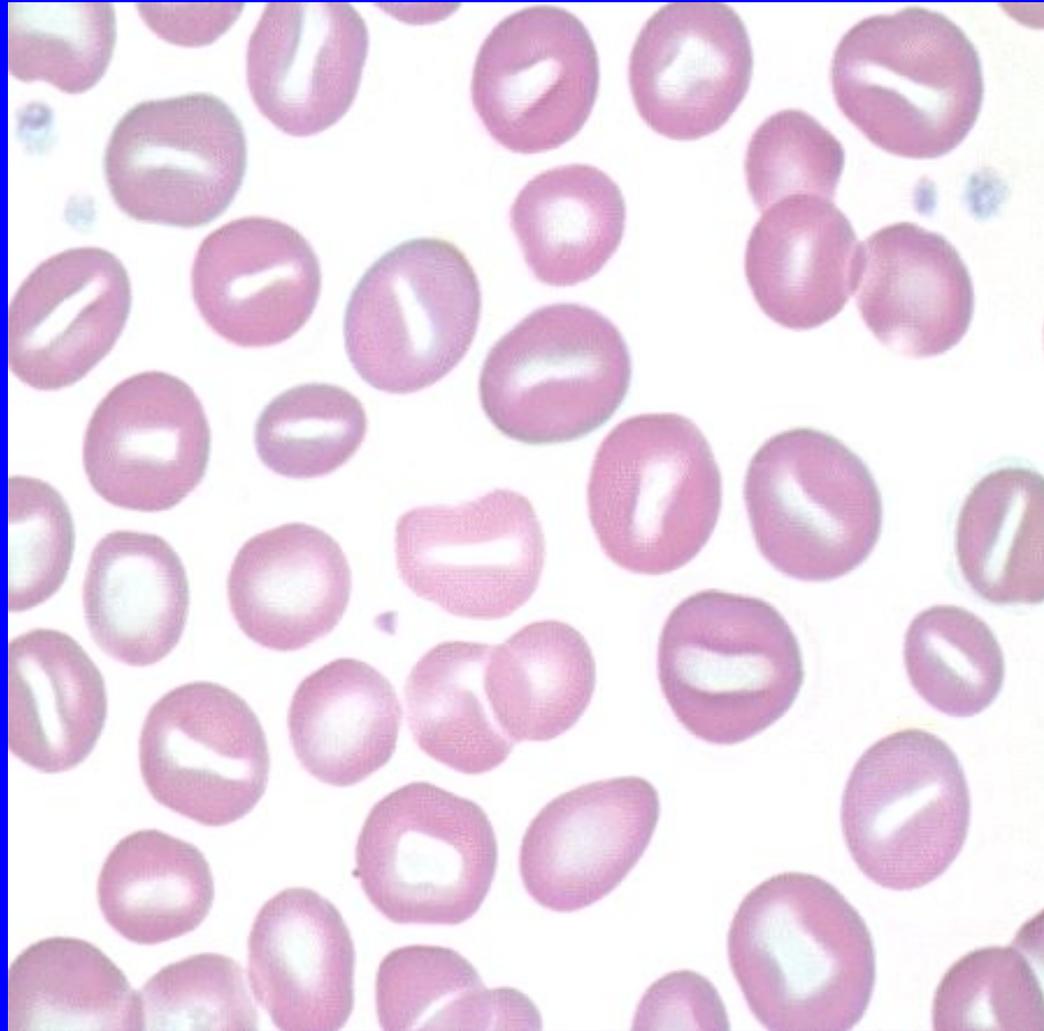
Наследственная микросфероцитарная



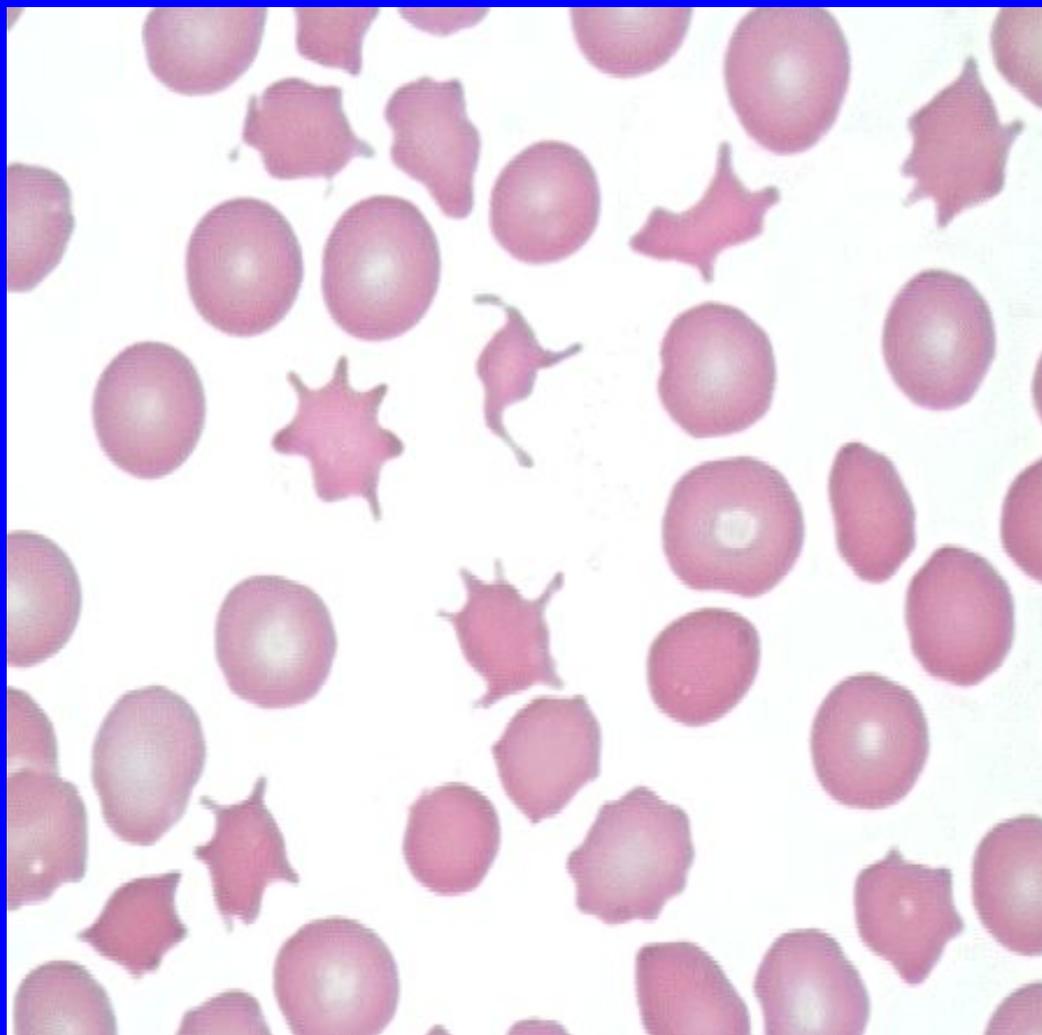
Наследственный овалоцитоз



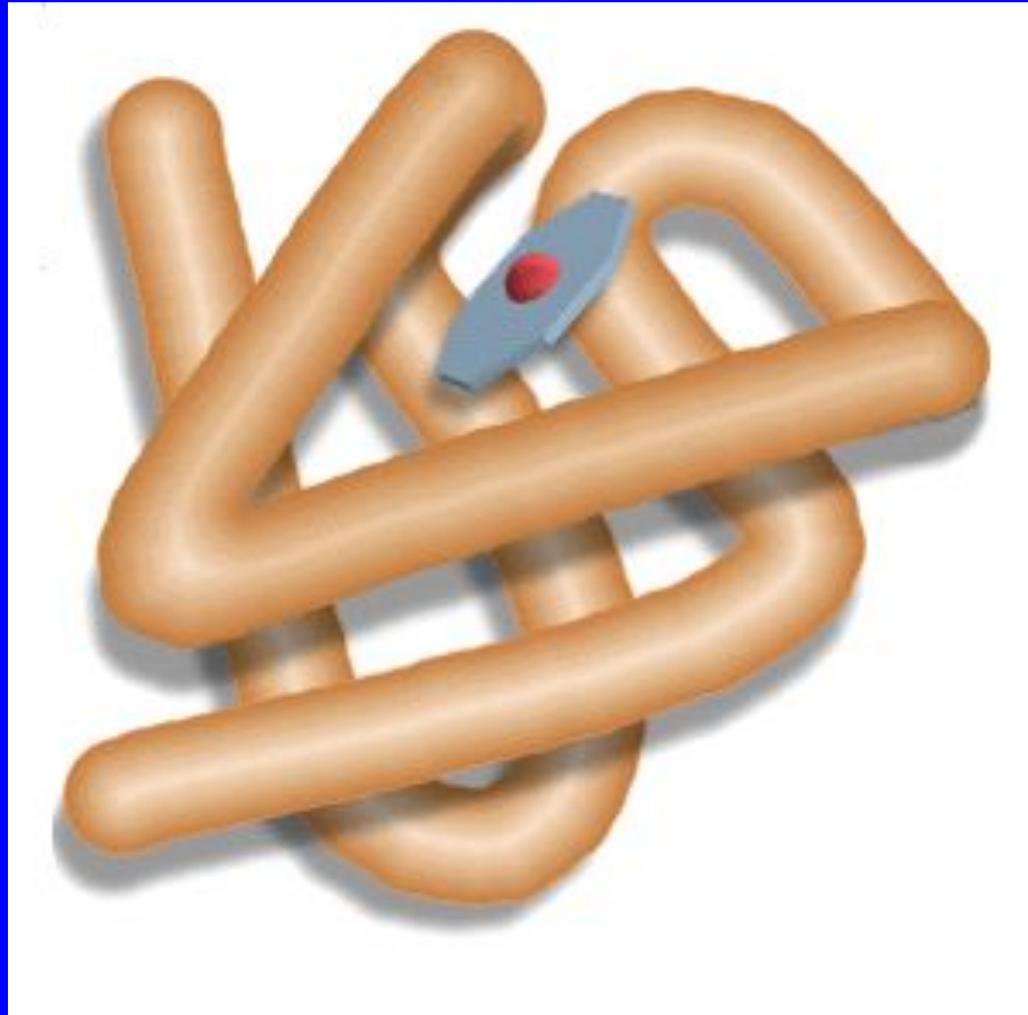
Наследственный стоматоцитоз



Акантоцитоз



Структура гемоглобина



Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением структуры или синтеза гемоглобина (гемоглобинопатии)

- Талассемии (количественные гемоглобинопатии)
- Гемоглобинопатии (известно более 300 заболеваний, обусловленных точечными мутациями генов глобина)
- Серповидноклеточная анемии (полимеризация HbS деформация эритроцита хронический гемолиз;
- HbC, HbE, HbO и смешанные формы – синдром «серповидноклеточной анемии» (менее тяжелые)

Талассемии

- α -талассемия – дефект синтеза α -цепи (отсутствует мРНК в гене α -цепи глобина). Выделено 4 гена в зависимости от нарушения, выделяют 4 типа (от бессимптомного течения до внутриутробной гибели плода);
- β -талассемия – отсутствие или нарушение строения β -цепи (мРНК мало или дефектная). Выделяют 2 вида:
 - гомозиготная – большая талассемия, анемия Кули (тяжелое течение, больные трансфузионнозависимые);
 - гетерозиготная – малая талассемия (легкая форма, с редкими кризами)

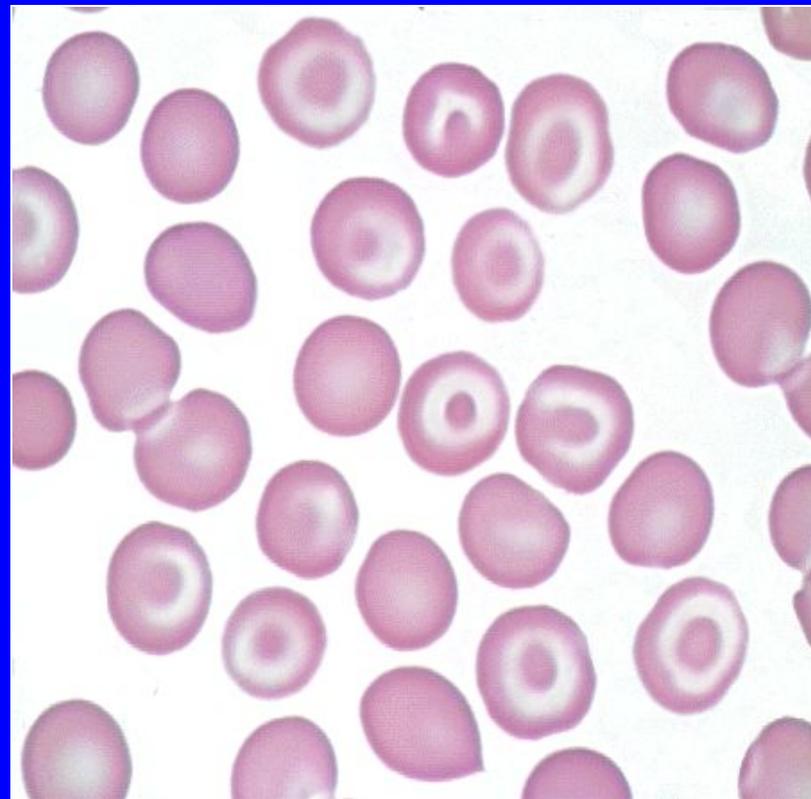
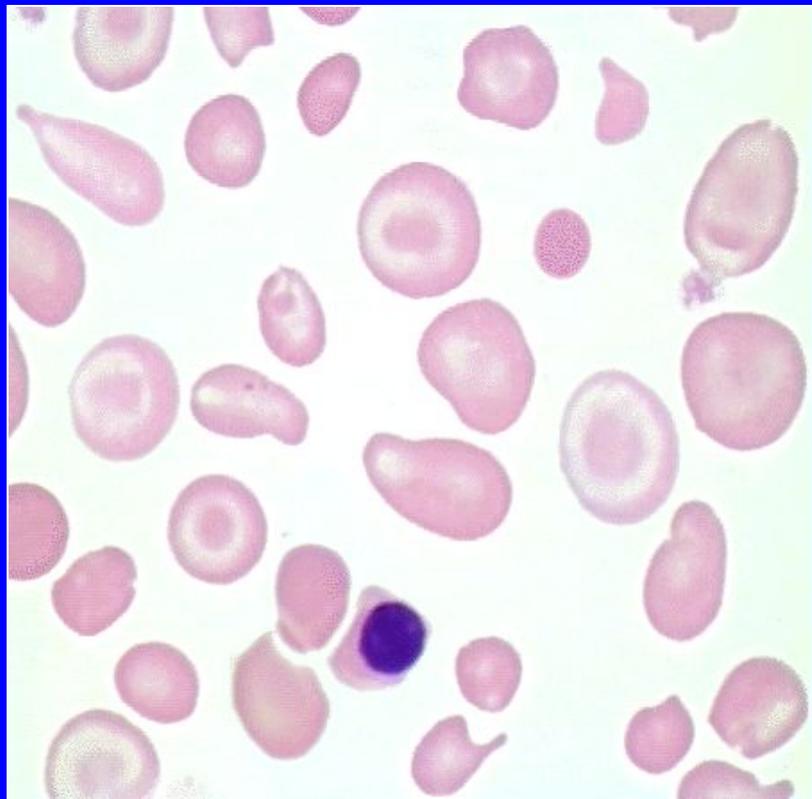
Диагностика: высокое содержание HbF и HbA₂

При количественных гемоглобинопатиях (таласемиях) отмечается снижение синтеза определенной цепи глобина, приводящее к нарушению баланса количества различных цепей глобина, при этом структура цепей не нарушена. В крови больных талассемией обнаруживаются гипохромные мишеневидные эритроциты, повышено содержание HbF до 90% (в норме 0,5-2%) и HbA₂ более 3,5% (при норме 1,5-3,5%).

Диагностика ГА, обусловленных гемоглобинопатиями, основана:

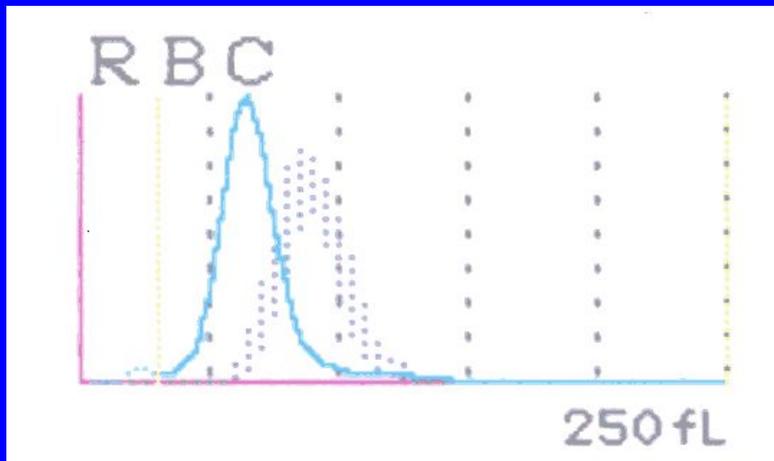
- a) на исследовании эритроцитов в мазках крови при световой микроскопии и выявлении их характерных морфологических изменений;
- b) на выявлении аномальных форм Hb при его электрофоретическом исследовании.

Талассемия



Картина периферической крови при β -талассемии

RBC	$4.93 \times 10^{12}/л$
Hb	99 г/л
MCV	63.5 fl
MCH	20.3 пг
MCHC	316 г/л
RDW	18.1 %

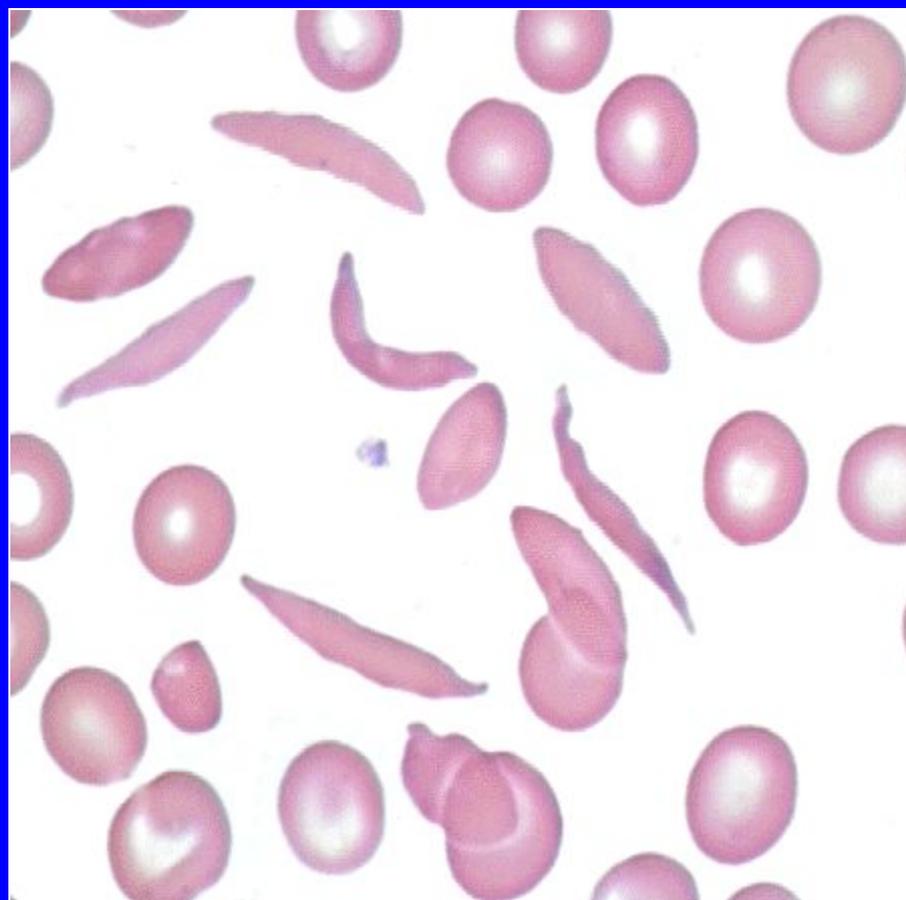


Гемоглобинопатии могут быть структурными, когда нарушается структура Hb – при серповидно-клеточной анемии вместо HbA в эритроцитах присутствует HbS, в котором в 6 положении β -цепи глутаминовая кислота заменяется на валин. Это приводит к изменению свойств Hb. HbS имеет меньшую электрофоретическую подвижность, менее растворим, чем HbA. Выпадая в осадок и превращаясь в гель, он изменяет форму эритроцита. Серповидные эритроциты не могут проходить через капиллярное русло и разрушаются.

Качественные гемоглибинопатии

**Серповидно-
клеточная
анемия**

(HbS)



Наследственные гемолитические анемии, связанные, с дефицитом ферментов эритроцитов (энзимопатии)

- Дефекты ферментов мембраны и цитоплазмы
 - дефицит Г6ФДГ (более 100 подтипов заболевания) – острые кризы
 - дефицит пируваткиназы
 - дефицит глутатионредуктазы

Диагностика ГА этой группы основана на исследовании активности ферментов эритроцитов.

При дефиците Г-6-ФД имеет место внутрисосудистый гемолиз, для которого характерно наличие свободного гемоглобина в плазме крови. Поэтому сыворотка крови больных при стоянии приобретает коричневый цвет за счет образования метгемоглобина. Моча может окрашиваться в черный цвет за счет выделяющегося гемоглобина, метгемоглобина, гемосидерина, уробилина. При специальной суправитальной окраске (нильским синим, метиловым фиолетовым или кристалл-виолетом) в эритроцитах обнаруживаются тельца Гейнца - Эрлиха.

Приобретенные гемолитические анемии

- ГА, обусловленные воздействием АТ
- Болезнь Маркиафавы-Микели
(параоксизмальная ночная
гемоглобинурия)
- ГА, связанные с механическим
повреждением эритроцитов.

Иммунные гемолитические анемии – это группа заболеваний, при которых эритроциты крови или эритрокариоциты костного мозга разрушаются антителами, образовавшимися в организме или поступившими извне.

Иммунные ГА делятся на 4 группы.

Изоиммунные ГА:

- а) гемолитическая анемия плода и новорожденного – заболевание, связанное с антигенной несовместимостью эритроцитов матери и плода чаще по резус-фактору и группе крови;
- б) посттрансфузионные ГА, связанные с переливанием несовместимых эритроцитов донора, которые разрушаются имеющимися у реципиента антителами.

2. Трансиммунные ГА – связаны с разрушением эритроцитов плода антителами, поступающими через плаценту от матери, страдающей аутоиммунной ГА, в кровь плода, имеющего те же антигены, что и у матери.
3. Гетероиммунные ГА – обусловленные выработкой антител к чужеродным антигенам:
 - а) при фиксировании лекарств (ПАСК, феноцетин, пенициллин) на поверхности собственных неизменных эритроцитов;
 - б) при фиксировании вирусов на поверхности собственных неизменных эритроцитов;
 - с) при изменении антигенной структуры собственных эритроцитов под воздействием лекарств, вирусных инфекций и других факторов.
4. Аутоиммунные ГА – обусловленные выработкой антител к собственным неизменным антигенам эритроидных клеток.

Аутоиммунные гемолитические анемии

Аутоиммунные ГА – сравнительно часто встречающееся заболевание.

Регистрируется с частотой 1 случай на 75000-80000 населения в год.

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА)
подразделяются:

А. По принципу клеточной направленности:

- АИГА с антителами к антигенам эритрокариоцитов костного мозга;
- АИГА с антителами к антигенам эритроцитов периферической крови;

В. По принципу связи с другими заболеваниями:

- идиопатические АИГА;
- симптоматические АИГА – при острых и хронических лимфолейкозах, миеломной болезни, лимфогранулематозе, тимоме, системной красной волчанке, хроническом гепатите, неспецифическом язвенном колите, инфекционном мононуклеозе и пр.

С. По серологическому принципу:

□ АИГА, связанные с неполными тепловыми агглютинидами;

□ АИГА, связанные с тепловыми гемолизинами;

□ АИГА, связанные с полными холодowymi агглютинидами;

□ АИГА, связанные с двухфазными холодowymi агглютинидами.

Диагноз АИГА основывается на выявлении аутоантител при проведении пробы Кумбса.

При помощи прямой пробы Кумбса определяют антитела, фиксированные на эритроцитах – антиглобулиновые антитела вступают во взаимодействие с иммуноглобулинами эритроцитов и вызывают их агглютинацию. Положительная прямая проба Кумбса отмечается у большинства больных АИГА, ее выраженность тесно коррелирует с количеством IgG, фиксированного на эритроцитах.

Отрицательная проба Кумбса не исключает диагноз АИГА и может быть следствием недостаточного количества антител (менее 500 молекул IgG на эритроците) при нетяжелом хроническом течении заболевания, при обострении, когда после гемолитического криза многие эритроциты разрушены, при гормональной терапии. Кроме того, недостаточное отмывание эритроцитов при выполнении пробы приводит к тому, что на поверхности эритроцитов остаются сывороточные иммуноглобулины, нейтрализующие антиглобулиновую сыворотку; часть антител с поверхности эритроцитов может теряться в процессе отмывания.

Непрямая проба Кумбса, выявляет антиэритроцитарные антитела, циркулирующие в сыворотке крови, не имеет большого значения для диагностики АИГА. Она положительна у большинства лиц, которым длительно применялись гемотрансфузии.

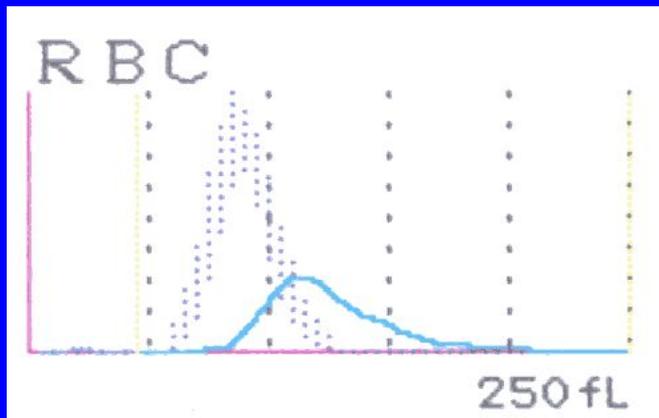
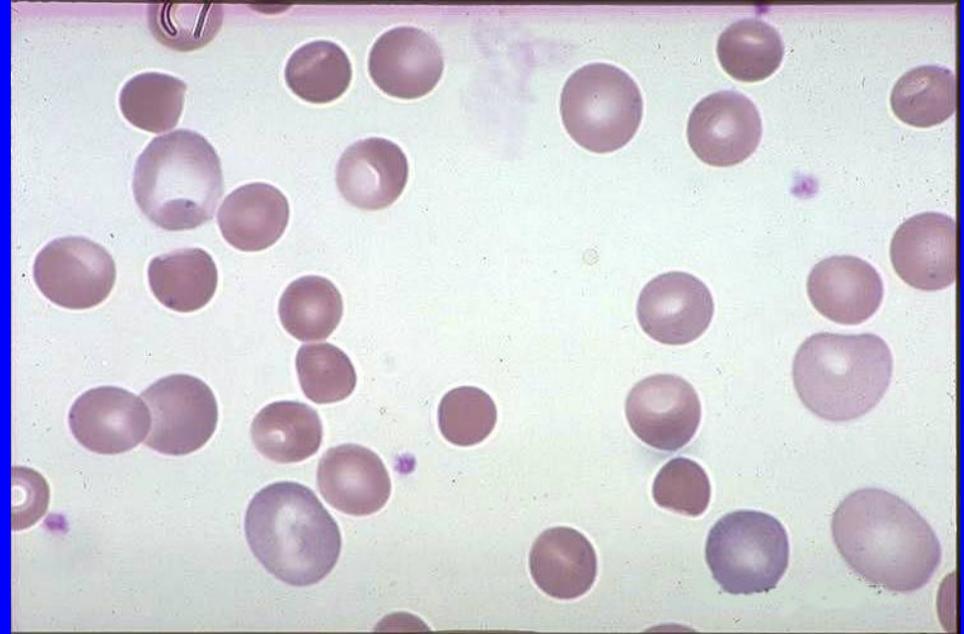
Более чувствительной является агрегат-гемагглютинационная проба. Ее чувствительность выше чувствительности пробы Кумбса в 64-128 раз. Значительно более чувствительный анти-антиглобулиновый вариант агрегат-гемагглютинационной пробы – в 1000 раз превышает чувствительность пробы Кумбса. Однако, из-за трудоемкости эти методы редко применяются в клинической практике.

Установлено, что от класса иммуноглобулинов может зависеть острота гемолиза, место преимущественной деструкции эритроцитов. При одновременном участии в патологическом процессе нескольких классов иммуноглобулинов отмечается усиление гемолиза. Использование иммуноферментного анализа позволяет выявить иммуноглобулины на поверхности эритроцитов, определить их класс и тип, оценить их количество. В настоящее время применяется гелевый тест, аналогичный пробе Кумбса, но более чувствительный. Метод не требует отмывания эритроцитов, так как гель разделяет эритроциты и плазму.

При гемолизиновой форме АИГА сыворотка крови больного вызывает гемолиз эритроцитов донора, в крови обнаруживаются гемолизины, имеются признаки внутрисосудистого гемолиза.

Анализ периферической крови при аутоиммунная гемолитической анемии (АИГА)

RBC	$2.12 \times 10^{12}/л$
Hb	82 г/л
MCV	121.7 fl
MCH	38.7 пг
MCHC	318 г/л
RDW	17.7 %



смешанный выраженный
анизоцитоз эритроцитов,
сфероцитоз

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели)

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели) это заболевание, обусловленное соматической мутацией рiг-А-антигена гемопоэтических клеток, ответственного за синтез гликозилфосфатидилинозитолового якоря, фиксирующего молекулы клеточных мембран. В результате появляется патологический клон эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, отличающихся нарушением липидного состава мембран. Это приводит к исчезновению с поверхности клеток GPI связанных белков, часть которых инактивируют комплемент, адсорбированный клетками, и клетки становятся гиперчувствительными к воздействию нормальных компонентов плазмы, в первую очередь к C₃-компоненту комплемента.

Заболевание характеризуется ночными кризами внутрисосудистого гемолиза, сопровождающимся выделением мочи черного цвета из-за присутствия в ней гемоглобина и гемосидерина. Типичным симптомом является появление темной мочи в утренние часы.

Криз может быть спровоцирован инфекцией, вакцинацией, терапией препаратами железа, стимуляторами гемопоэза (витамином В₁₂), длительной ходьбой, переутомлением, иногда менструациями, беременностью.

Для пароксизмальной ночной гемоглобинурии характерны изменения в органах кроветворения: вначале отмечается гиперплазия красного и, нередко, мегакариоцитарного ростков, по мере прогрессирования болезни кроветворная активность костного мозга снижается, могут возникать регенераторные кризы, в конечной стадии заболевания развивается выраженная диффузная гипоплазия костного мозга.

Лабораторные признаки пароксизмальной ночной гемоглобинурии

1. Анемический синдром обычно выражен незначительно. В период обострения содержание Нб может снижаться до 30-50 г/л.
2. В начале анемия носит нормохромный характер, но при длительной гемоглобинурии и гемосидеринурии развивается железодефицитное состояние и анемия становится гипохромной.
3. В мазке крови отмечается анизоцитоз со склонностью к макроцитозу, реже анемия носит нормоцитарный характер; пойкилоцитоз; в начале заболевания эритроциты нормохромные, по мере его развития нарастает их гипохромия; полихроматофилия, могут встречаться нормобласты.

4. Ретикулоцитоз равнительно небольшой – 20-40‰ (2-4%), не соответствующий степени анемии. В период арегенераторных кризов отмечается ретикулоцитопения.
5. Выявляется почти постоянная лейкопения с нейтропенией, относительный лимфоцитоз, периодически наблюдается моноцитоз, эозинофилия, базофилия.
6. Тромбоцитопения от небольшой до значительной (ниже 30г/л).
7. Биохимические показатели:
 - в период криза в сыворотке повышен уровень непрямого билирубина, выявляется свободный гемоглобин, снижено содержание гаптоглобина;
 - в моче выявляется гемоглобин, гемосидерин.

Специальные методы исследования

- a) Положительный кислотный тест (проба Хема) – эритроциты больного в свежей подкисленной человеческой сыворотке подвергаются гемолизу, нормальные эритроциты – нет.
- b) Положительная сахарозная проба (тест Хартмана) – при добавлении сахарозы к одногруппной донорской сыворотке эритроциты больного быстро гемолизуются, нормальные эритроциты – нет.

Костный мозг вначале заболевания гиперклеточный за счет увеличения количества эритроидных клеток, нередко повышено число мегакариоцитов. При прогрессировании заболевания уменьшается количество эритрокариоцитов, мегакариоцитов, элементов лейкопоэза, отмечается задержка их созревания на стадии миелоцита. В конечной стадии выявляется панцитопения.

Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов

Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов – могут развиваться при протезировании сосудов или клапанов сердца, стенозе аортального клапана, злокачественной гипертензии, ДВС-синдроме, гемолитико-уремическом синдроме, гемангиомах, длительной ходьбе с грузом (маршевая гемоглобинурия).

Диагностика этой группы анемий основывается на выявлении признаков внутрисосудистого гемолиза (наличие свободного гемоглобина в плазме крови, гемоглобиноурии, гемосидеринурии) и появлении в крови фрагментированных, треугольных эритроцитов, шизоцитов.

Механический гемолиз

Шлемовидные
эритроциты

