

ЛЕКЦИЯ 5

АНЕМИИ.

Анемии в результате
нарушения эритропоэза

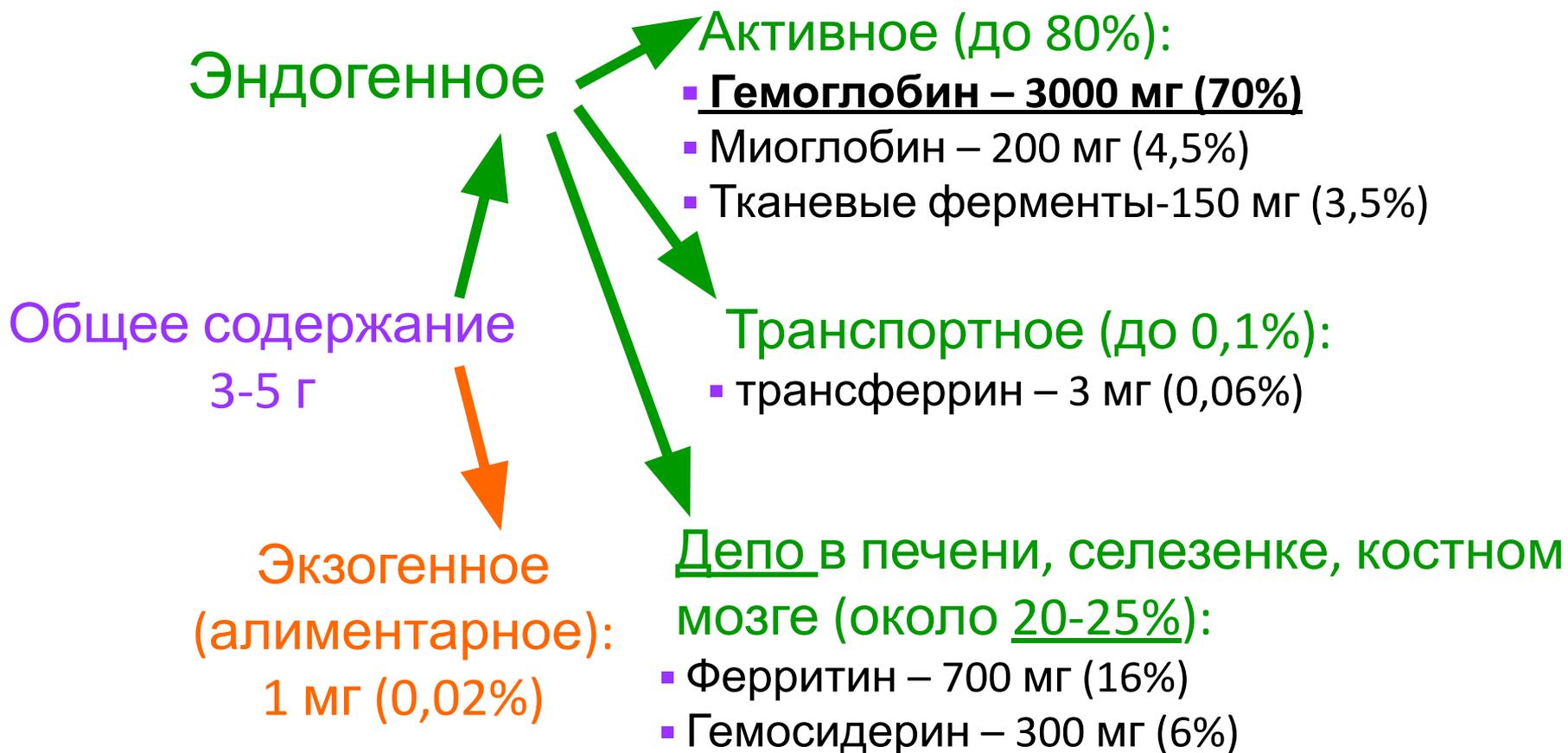
По патогенезу анемии :

- 1) **постгеморрагические** – в результате кровопотери;
- 2) **гемолитические** – в результате усиленного разрушения эритроцитов;
- **3) анемии в результате нарушения эритропоэза**
 - 3.1) железodefицитные
 - 3.2) анемии связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов (сидеробластные)
 - 3.3) анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК, РНК (мегалобластные)
 - 3.4) анемии связанные с угнетением пролиферации клеток костного мозга (гипопластические, апластические)
 - 3.5) анемии вызванные вытеснением кроветворной ткани костного мозга опухолевой тканью (метапластическая)

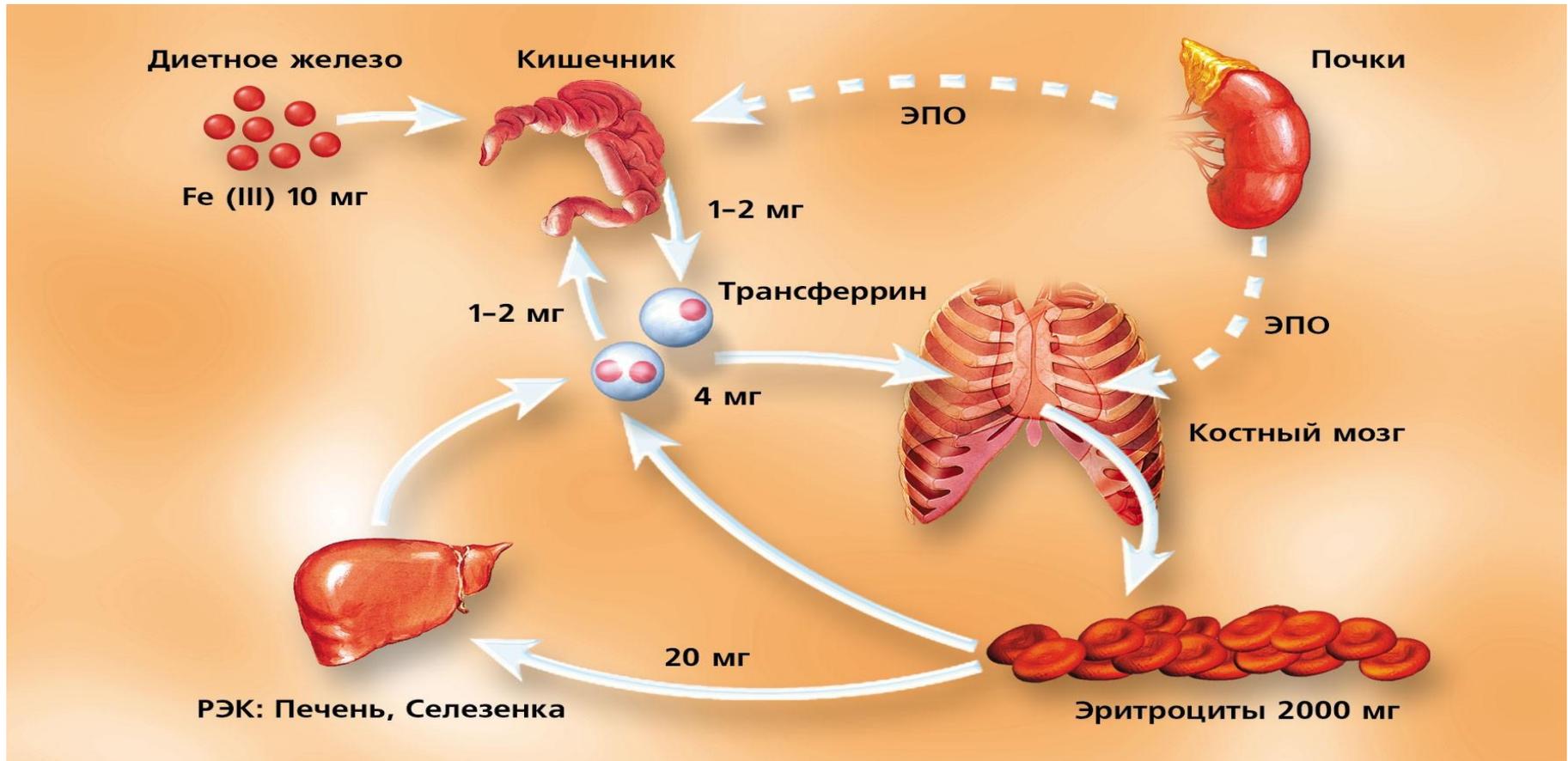
Железодефицитные анемии

- Железодефицитные анемии (ЖДА) – гематологический синдром, характеризующийся нарушением синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа и проявляющийся анемией и сидеропенией.
- снижается содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо.
- В результате этого нарушается образование Hb и белков содержащих железо, а в дальнейшем и эритроцитов, возникает гипохромная анемия и трофические

Содержание и распределение железа в организме



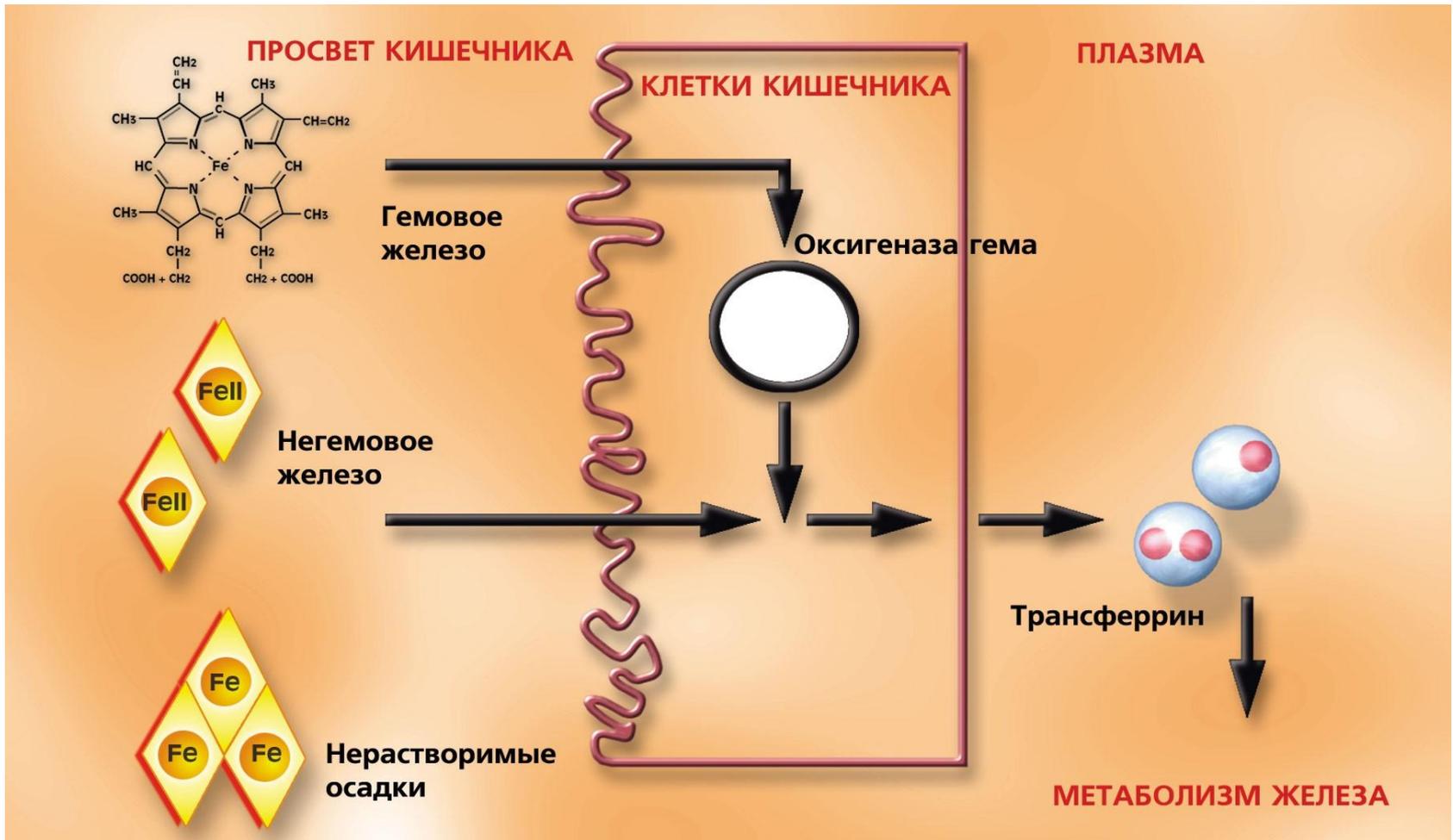
Обмен железа



ЭПО: Эритропоэтин; РЭК: Ретикулоэндотелиальные клетки.

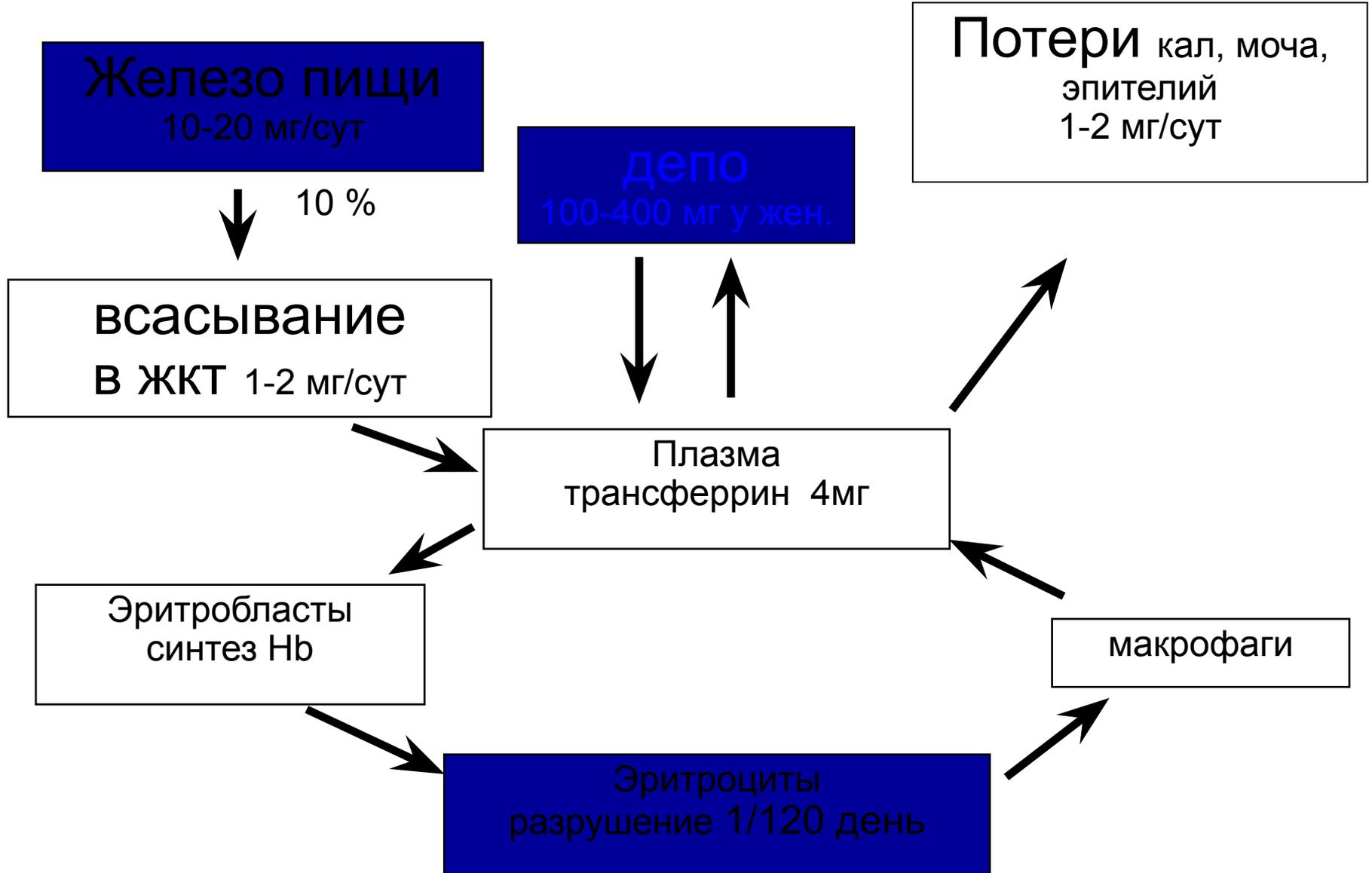
Метаболизм железа в организме представляет один из самых высокоорганизованных процессов, при котором практически все железо, высвобождающееся при распаде гемоглобина и других железосодержащих белков, вновь утилизируется. Поэтому, несмотря на то, что ежедневно абсорбируется и выводится лишь очень малое количество железа, его метаболизм в организме очень динамичный

Всасывание железа



Всасывание гемового и негемового железа.
Принципы всасывания гемового и негемового железа из пищи

Метаболизм железа



↓ поступление

С пищей от 10 до 20 мг железа

10%

всасывается

- Двенадцатиперстная кишка
- Верхние отделы тонкой кишки

↓
Физиологические потери

0,6 мг



- пот
- слущивание эпителия кожи, слизистой оболочки кишечника

1,8 -2,0 мг



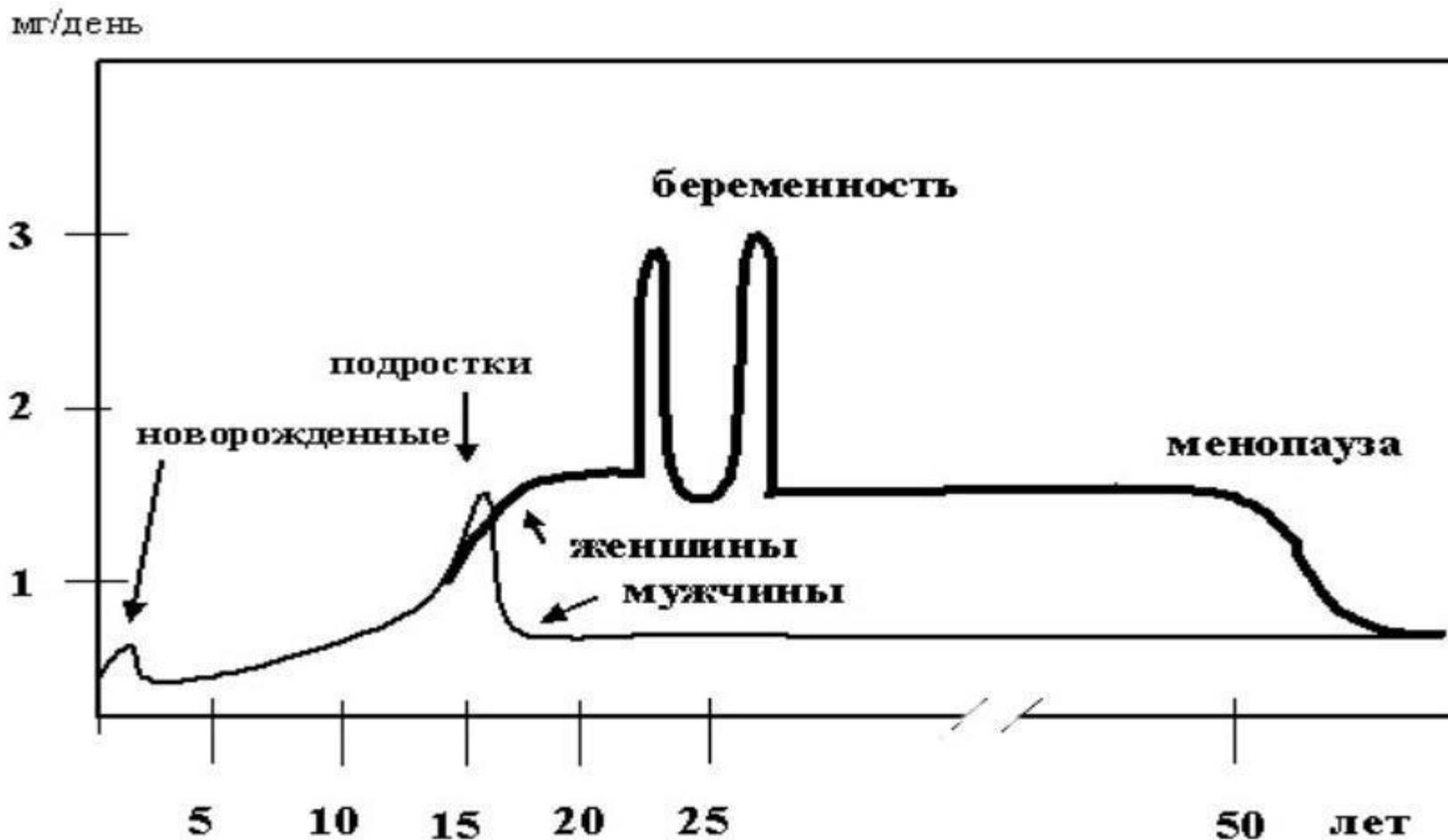
+ циклические менструальные потери

□ Потребности в железе
железа

□ Потери

– Обычная:	1 - 2 мг/сут	1 - 2 мг/сут
– менструирующие:	2,4 мг/сут	20 мг Fe/мес
– меноррагия :	3,5 мг/сут	40 мг Fe/мес
– беременность :	6 мг/сут	800 мг/период
– лактация : молоком	3 мг/сут	1мг/сут с
– подростки :	2 - 4 мг/сут	

Потребности в железе мужчин и женщин в различном возрасте



Резюме. Железо В

- **Железо в гемоглобине** – 60-65% от всего уровня железа.
- **Железо запасов (20-30%):**
 - 1) Ферритинин – водорастворимый комплекс гидроокиси железа и белка.
 - 2) Гемосидерин – нерастворимый в воде белок, по составу близок к ферритинину, но содержит больше железа.

Железо запасов содержится в печени, селезенке, костном мозге.

Ферритинин – лабильный фонд запаса железа, а гемосидерин стабилен, поэтому при необходимости восполнить эритропоэз после массивной кровопотери –используется железо ферритинина, а железо гемосидерина сохраняется до крайней необходимости.

- **Железо трансферрина (0,5-1%).** Трансферрин – это β 1-глобулин, обладающий большим сродством к железу. Он связывается с железом поступающим в кровь из пищи и доставляет его в депо.
- **Тканевой фонд** – железо ферментов, миоглобина составляет 1%.

Резюме. Обмен железа.

- В организме взрослого человека содержится 3 - 4 г железа, из которых только около 3,5 мг находится в плазме крови.
- Источниками железа при биосинтезе железосодержащих белков служат железо пищи и железо, освобождающееся при постоянном распаде эритроцитов в клетках печени и селезёнки.
- В суточном количестве пищи обычно содержится 15 - 20 мг железа, а всасывается только около 10% этого количества. Организм взрослого человека теряет около 1 мг железа в сутки.

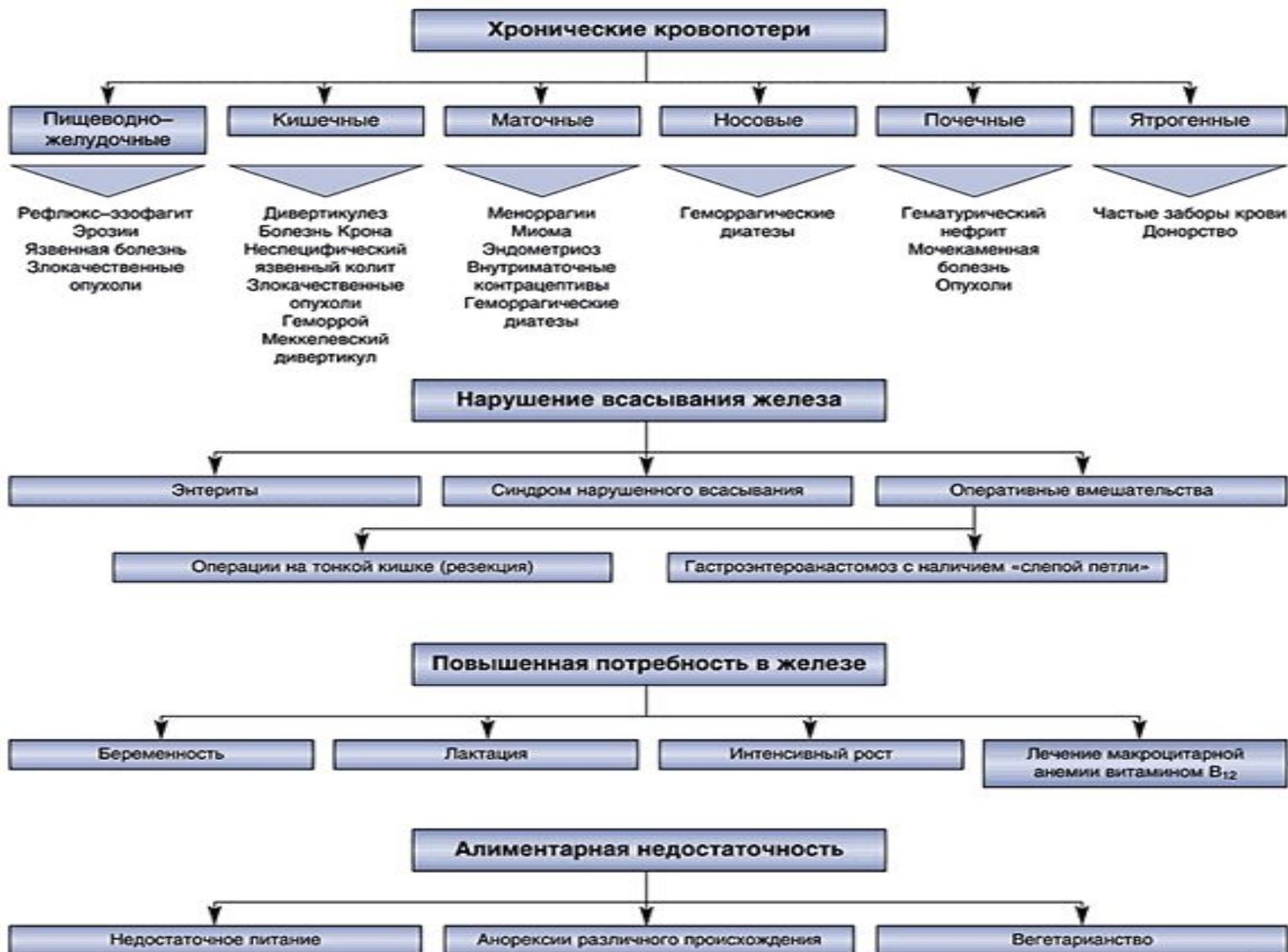
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЖДА

- ✓ По данным ВОЗ, анемией страдают **2 млрд** жителей Земли,
- ✓ **80–90%** анемий связано с **дефицитом железа** (железодефицитные синдромы),
- ✓ **а более половины является железодефицитной анемией (ЖДА)**
- ✓ **В России** железодефицитная анемия выявляется у **6 - 30%** населения.
- ✓ **20 — 30 % женщин** детородного возраста наблюдается **скрытый дефицит железа**, у **8 — 10 %** обнаруживается **железодефицитная анемия**. Основной причиной возникновения гипосидероза у женщин, кроме беременности, являются патологическая менструация и маточные кровотечения.
- ✓ Второе место по частоте среди факторов, вызывающих развитие постгеморрагической железодефицитной анемии, занимают **кровопотери из пищеварительного канала**, которые часто имеют скрытый характер и трудно диагностируются. **У мужчин это вообще основная причина возникновения**

Этиология железодефицитных анемий

Результат дисбаланса железа, когда темпы его пополнения извне отстают от затрат.

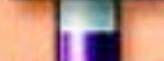
- 1. кровопотери (хронические), особенно длительные, постоянные, хотя и незначительные (во время менструаций, лактации, кровопотери из ЖКТ, у доноров постоянно сдающих кровь).
- 2. нарушение всасывания железа при энтеритах, ферментопатиях, резекции участков тонкого кишечника, синдроме нарушенного всасывания, целиакии, хронических заболеваниях ЖКТ
- 3. алиментарный путь (недостаток в рационе).
- 4. повышенная потребность или повышенный расход. У беременных, при лактации, у детей и подростков.
- 5. при хронических очагах инфекции происходит перераспределительный дефицит железа. Оно накапливается в очагах воспаления, опухолевой ткани..



Патогенез ЖДА

- ✓ Организм только **в незначительной степени** может регулировать поступление железа из пищи и не контролирует его расходование.
- ✓ Дефицит железа развивается, когда человек теряет его более 2,0 мг в сутки.
- ✓ **три формы железодефицитных состояний:**
 - **Прелатентный дефицит железа** – когда *опустошаются тканевые депо* железа, а уровень транспортного и гемоглобинового фондов сохраняется. Клинических проявлений эта стадия не имеет.
 - **Латентный (скрытый) дефицит железа** – когда *снижается содержание депонированного и транспортного железа*. Снижается активность железосодержащих ферментов, но уровень гемоглобина остается нормальным.
 - **Железодефицитная анемия.**

Стадии Развития ЖДА.

	Норма	Сниженные запасы железа	Железо-дефицитный эритропоэз	Железо-дефицитная анемия
Депозит железа				
Транспортное железо				
Железо эритронов				
Депозит костного мозга	2-3 +	0 следы	0	0
ЖСС трансферрина (мкмоль/л)	50-65	65	>70	>75
Ферритин сыворотки (мкг/л)	100±60	<20	10	<10
Железо сыворотки (мкмоль/л)	20±10	<20	<11	<7
Насыщение трансферрина (%)	35±15	<30	<15	<10
Протопорфирин эритронов	0,28-0,9	0,28-0,9	>1,5	>3,0
Эритроциты	Норма	Норма	Норма	Гипохромные Микроцитарные

Патогенез ЖДА

- Следствием дефицита железа является, прежде всего, **угнетение синтеза гемоглобина и нарушение кислородтранспортной функции эритроцитов**. Снижается активность железосодержащих и железозависимых ферментов. Поскольку железо входит в состав цитохрома С и цитохромоксидазы, **подавляется тканевое дыхание и образование энергии**. Снижается резистентность эритроцитов к действию окислителей. Это объясняется **частичной инактивацией антиоксидантной системы**, компонентами которой являются железосодержащие ферменты (каталаза).

Клинические проявления ЖДА

- 1. **Анемический синдром**
обусловленный гипоксией органов
и тканей

- 2. **Сидеропенический синдром**

Синдром связанный с дефицитом
железа и нарушением трофики
тканей.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Клинические проявления

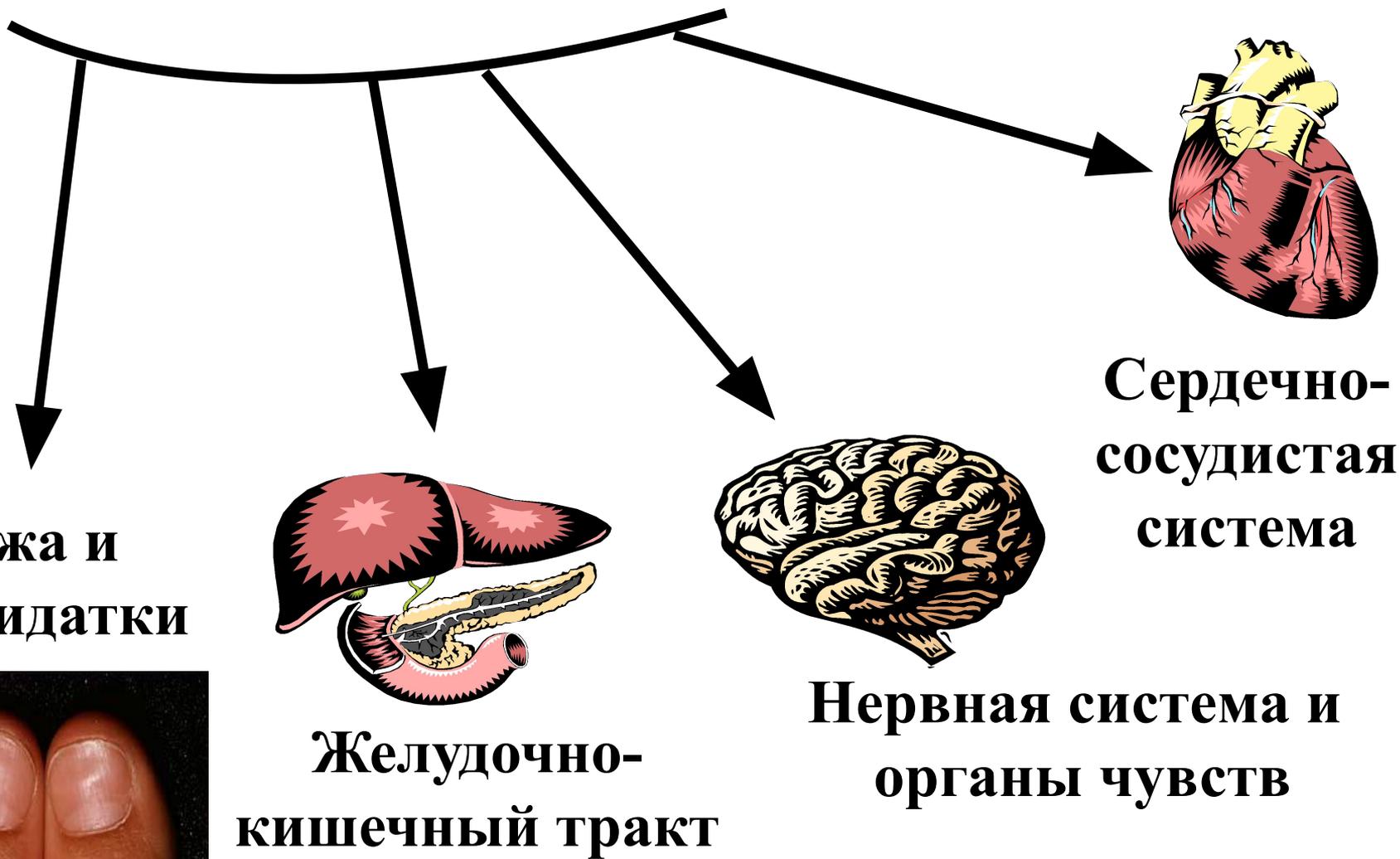
• *1. Анемический синдром:*

- – слабость;
- – утомляемость;
- – головокружение;
- – шум в ушах;
- – одышка;
- – сердцебиение (тахикардия);
- – учащение приступов стенокардии у больных ИБС;
- – бледность кожных покровов;
- – систолический шум во всех точках аускультации сердца

• *2. Сидеропенический синдром:*

- – извращение вкуса и запаха (поедание глины, льда, мела)
- – жжение в языке, глоссит или атрофия слизистой ротовой полости из-за дефицита цитохромоксидазы (географический язык);
- – дисфагия;
- – изменение кожи (сухость и трещины кожи, ломкость ногтей и волос), ;
- – койлонихии
- болезненные трещины в уголках рта

Сидеропения



Клинические проявления железодефицитной анемии.

**Бледность кожных
покровов**



Заеды.



**СЛАБОСТЬ, БЛЕДНОСТЬ
КОЖНЫХ ПОКРОВОВ**



Географический язык



Железодефицитная анемия



ГЛОССИТ



Изменения ногтей при сидеропении

- Вогнутые, истонченные, ломкие

КОЙЛОНИХИИ



ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

лабораторные признаки (периферическая кровь)

- 1. Снижение уровня гемоглобина,
 - уменьшение числа эритроцитов
- 2. Гипохромия (Низкий цветовой показатель ($<0,85$)
 - снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците менее 27 пг
- 3. Микроцитоз (снижение среднего объема эритроцита менее 0,8 фл)
 - 4. Анизоцитоз
- 5. Пойкилоцитоз
- 6. Критерии дефицита железа:
 - – железо сыворотки $< 12,5$ мкмоль/л;
 - – общая железосвязывающая способность сыворотки $> 71,6$ мкмоль/л;
 - – насыщение трансферрина менее 20%
 - - снижение ферритина сыворотки (<12 мкг/мл)

Лабораторная диагностика ЖДА

ОАК:

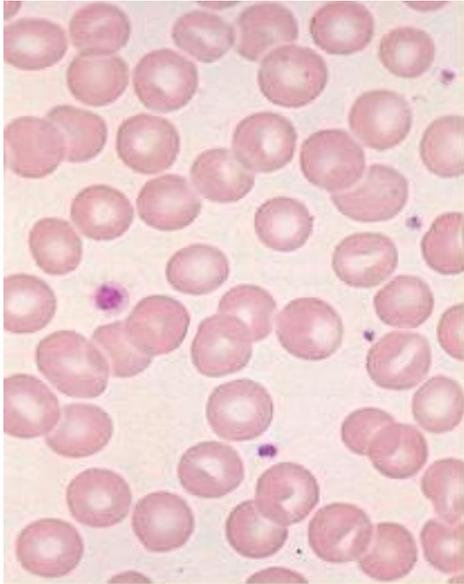
Гипохромная микроцитарная нормо- или гипорегенераторная анемия :

- ✓ эритроциты уменьшаются в размерах (микроцитоз) и уменьшается их насыщенность гемоглобином
- ✓ аннулоциты (эритроциты с отсутствием гемоглобина в центре, в виде колец),
- ✓ эритроциты неодинакового размера и формы (анизоцитоз и пойкилоцитоз).
- ✓ эритробласты (при тяжелых анемиях)
- ✓ **НО! Количество ретикулоцитов не изменено!!!**
- ✓ Осмотическая резистентность эритроцитов неизменена или повышена
- **Лейкоциты: имеют тенденцию к снижению.**
Лейкоцитарная формула не изменена
- **Тромбоциты в норме** , но при кровотечении количество их повышено

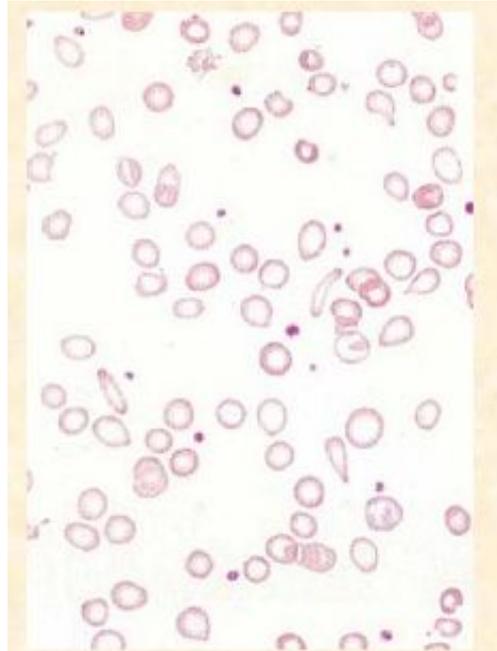
Патоморфология ЖДА. Костный МОЗГ

- гиперплазия эритроидного ростка, нарушение созревания клеток эритроидного ряда – преобладают базофильные эритробласты и микрогенерации нормобластов.
- Выявляется реже снижение или полное отсутствие запасов железа в стромальных и макрофагальных элементах костного мозга, а также резкое уменьшение количества сидеробластов.

Гематологический синдром ЖДА

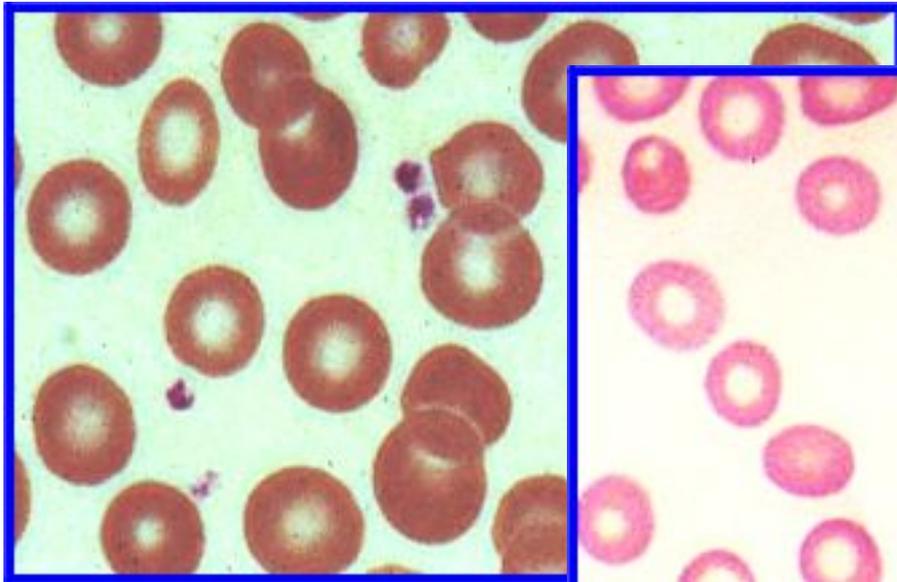


Нормальные эритроциты

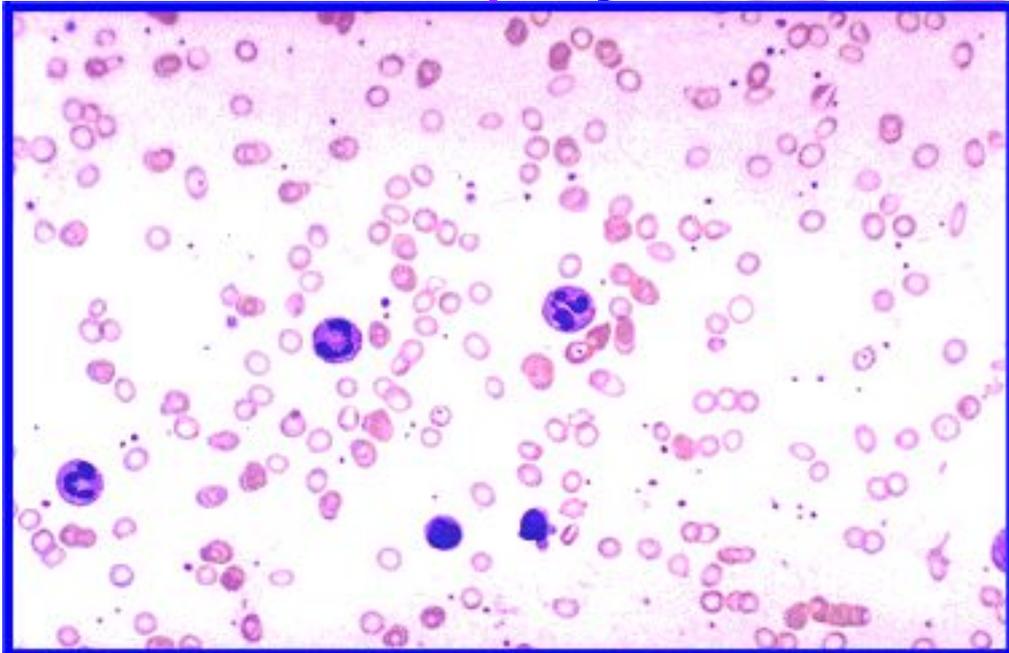
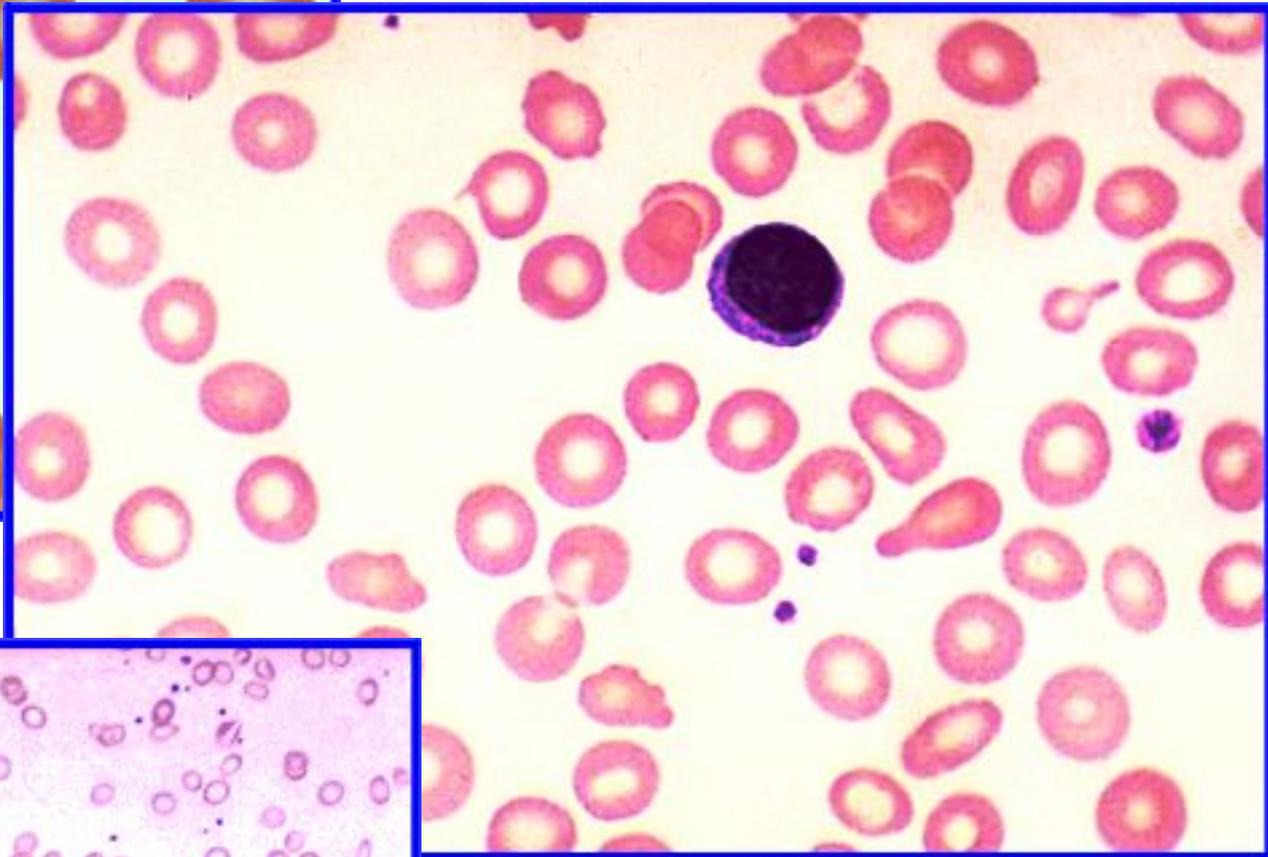


Гипохромные ЭР

- **Микроцитоз;**
- **Гипохромия**
эритроцитов (Hb от 100 до 20 г/л);
- **Снижено количество**
эритроцитов до 2,0 Т/л



норма



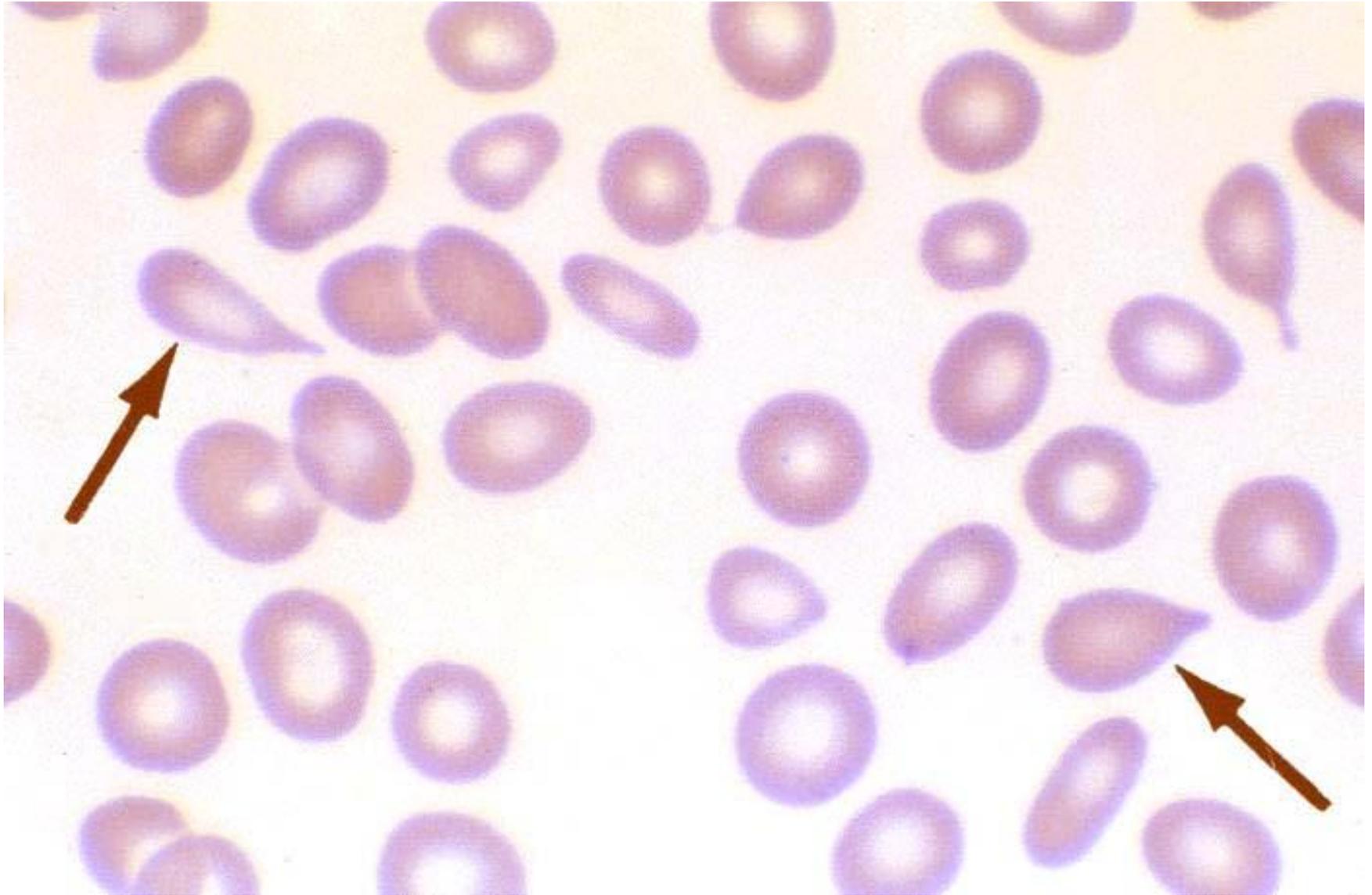
**железодefицитная
анемия**

Гипохромия (анулоциты)

Анизоцитоз (микроциты)

Пойкилоцитоз (шизоциты)

Пойкилоцитоз - изменение формы Эр



Железодефицитная анемия

- **Трансферрин** — белок в плазме крови, основной переносчик **железа**.
- **Норма трансферрина** в сыворотке крови — 2,0—4,0 г/л.
- **Повышенный трансферрин** — симптом **дефицита железа** (предшествует развитию железододефицитной анемии в течение нескольких дней или месяцев).

Коэффициент насыщения трансферрина (КНТ).

Он отражает отношение между уровнем железа сыворотки и способность железа связываться:

$$\text{КНТ} = \frac{\text{Сывороточное железо}}{\text{ОЖСС}} * 100.$$

В норме 1/3 всего железа связана с трансферрином.

В норме КНТ- 30-35%.

Железо сыворотки по методу Henry:

- ✓ В норме 12,5-30,4 мкмоль /л
- ✓ При дефиците железа: 1,8-5,4 мкмоль /л

Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) или общий трансферрин сыворотки **увеличивается**

(в норме 1,7-4,7 мг/л или 30,6-84,6 мкмоль /л)

Железодефицитная анемия

- **Ферритин** — основной показатель запасов **железа** в организме.
- **Норма содержания ферритина в крови** для взрослых **мужчин** — 20 - 250 мкг/л. Для **женщин норма** - 10 — 120 мкг/л.
- **Низкий ферритин** — следствие **дефицита железа** (железодефицитной анемии).

Лабораторные показатели ЖДА (ВОЗ)

- Нв – <110 г/л (Д< 6 лет); <120 г/л (Д> 6 лет);
- ✓ беременные – не менее 110 г\л
- Сывороточное Fe – < 12,0 мкмоль\л
- ОЖСС – > 69 мкмоль\л
- Насыщение трансферрина Fe - < 17%
- Ретикулоциты – 0,2 - 1,2 %

Лечение железодефицитных анемий

- 1) Устранение причины анемии**
- 2) Заместительная терапия препаратами железа**
- 3) Диета с высоким содержанием железа (мясо, печень)**
- 4) Трансфузии эритроцитарной массы (при тяжелой анемии или перед операцией).**

Главные постулаты о лечении ЖДА:

1. возместить дефицит железа только с помощью диетотерапии без препаратов железа невозможно;
2. терапия ЖДА должна проводиться преимущественно пероральными препаратами железа;
3. терапия ЖДА не должна прекращаться после нормализации уровня гемоглобина;
4. гемотрансфузии при ЖДА должны проводиться только по жизненным показаниям.

- **Анемии связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов (сидеробластные)**

Анемии связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов (сидеробластные)

- группа гипохромных анемий, при которых содержание железа в организме и его запасы в депо находятся в пределах нормы или даже повышены, однако включение железа в молекулу гемоглобина (в силу различных причин) нарушено, в связи с чем железо не используется для синтеза гема.
- в организме содержится много железа, но оно эффективно не используется для эритропоэза из-за ферментативных нарушений синтеза и обмена порфиринов или нарушения связывания железа с протопорфирином, что ведет, в свою очередь, к нарушению образования гема в эритробластах костного мозга. Количество железа при этом повышено, оно накапливается в цитоплазме эритроидных клеток (**сидеробластов**) и в тканях (**гемосидероз**).

СИДЕРОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ. КЛАССИФИКАЦИЯ

□ **Наследственные**

1. Сцепленные с X-ромосомой
2. Наследуемые по аутосомно-доминантному типу
3. Наследуемые по аутосомно-рецессивному типу

□ **Приобретенные**

1. Идиопатические
 2. Ассоциированные с гематологическими опухолями и химиотерапией
- Обратимые, ассоциированные с
1. алкоголизмом
 2. некоторыми медикаментами (изониазид, левомицетин)
 3. дефицитом меди
 4. свинцовой интоксикации

Сидеробластные анемии

- **Этиология и патогенез.** Свинцовое отравление возникает у лиц работающих в промышленности связанной с производством или использованием свинца. Но чаще наблюдается бытовое отравление свинцом связанное с употреблением продуктов хранящихся в лужений или глиняной посуде кустарного производства, покрытой глазурью, содержащей соединения свинца. Свинцовые интоксикации возможны также у маленьких детей, берущих в рот окрашенные свинцовыми красками предметы, гипс, штукатурку, газеты. Проникая в организм, свинец блокирует тиоловые группы различных ферментов, в том числе участвующие в синтезе порфиринов и гема. Свинец вызывает также повреждение рибосом, а также связывается с белками клеточных мембран.

Лабораторная диагностика СБА

Микроцитарная

$MCV < 75$ фл

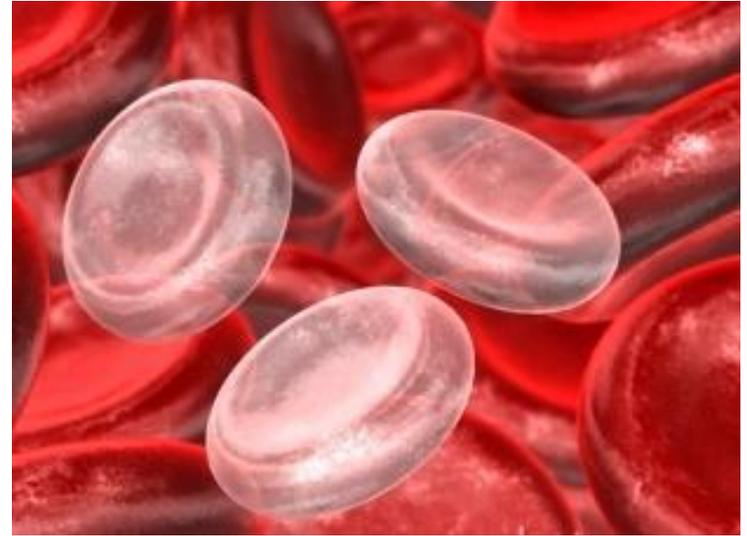
Гипохромная

$MCH < 24$ пг

$MCHC < 30$ г/л

Норморегенераторная

Rt 0,5 - 1%



Повышенный уровень сывороточного железа, снижение уровня порфиринов, нормальное или повышенное содержание ферритина в сыворотке;

Клиника. Поражаются органы кроветворения, пищеварительная, нервная, сердечно-сосудистая система.

Ошибочная диагностика ЖДА у больных с СБА влечет за собой неоправданное назначение препаратов железа, которые в данной ситуации не только не оказывают эффекта, но еще больше «перегружают» запасы железа в депо.

Клинические рекомендации ведения больных сидероахрестическими анемиями:

- **коррекция основного патологического процесса** (отмена подозреваемого медикамента, ЭДТА при свинцовой интоксикации и др.);
- назначение пиридоксина при некоторых формах (наследственных);
- назначение десфероксиамина при высоком уровне сывороточного железа;
- трансфузии эритроцитов по строгим показаниям (выраженная анемия у больных с сопутствующей патологией);
- **противопоказание к назначению препаратов железа.**

- **анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК, РНК (мегалобластные)**

Мегалобластные анемии

- **Группа наследственных и приобретенных анемий, характерным признаком которых является присутствие в к/м мегалобластов.**
- **В12- (пернициозная) и фолиеводефицитная анемии**
- **При мегалобластных анемиях нарушается синтез нуклеиновых кислот в результате дефицита витамина В12 (цианокобаламин) или фолиевой кислоты.**

Распространенность

- Витамин В12 -дефицитные анемии относятся к редким заболеваниям, особенно в детском, юношеском и молодом возрасте.
- ✓ **7-10** человек на **100 тыс.** населения,
- ✓ однако для лиц **старше 40 лет** она возрастает **до 25 на 100 тыс.**,
- ✓ **после 60 лет** встречается у каждого **50-го** человека,
- ✓ **после 70 лет** - у каждого 15-го (**около 7%**).

Этиология и патогенез. Мегалобластные анемии.

Дефицит витамина В12 возникает в результате трех причин:

- отсутствия внутреннего фактора Кастла,
- поражения тонкого кишечника
- конкурентного поглощения витамина глистами и кишечной флорой.

В12 содержится только в продуктах животного происхождения (мясо, печень, молоко, яйца).

В организме содержится 4 мг запаса витамина В12, которого хватает на 4

Этиология и патогенез. В12-дефицитная анемия.

- **Внутренний фактор Кастла** – это гликопротеид, который секретируется париетальными клетками желудка и обеспечивает всасывание витамина В12 в кишечнике. Он соединяется с витамином в один комплекс, который связывается с рецепторами подвздошной кишки.
- Всасывание витамина идет медленно, а в случае недостаточности фактора Кастла этот процесс еще больше затрудняется.

Этиология и патогенез.

В12-дефицитная анемия.

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

Этиология и патогенез. В12-дефицитная анемия.

- **Всасывание витамина В12 всегда нарушено у больных с хроническим энтеритом или резекцией тонкой кишки.**
- **Всасывание фолиевой кислоты задерживается, кроме того, у лиц, которые употребляют противосудорожные препараты, - дифенин, люминал.**
- **За витамин В12 конкурирует кишечная микрофлора. Поглощает витамин В12 также лентец широкий.**

Причины дефицита витамина В₁₂

1. Недостаточное содержание В₁₂ в пище.
2. Нарушение всасывания:
 - a) нарушение синтеза гастромукопротеина :
 - атрофический гастрит дна желудка;
 - аутоиммунные реакции с продукцией антител к париетальным клеткам желудка и гастромукопротеину;
 - гастрэктомия (после резекции желудка период полувыведения В₁₂ – 1 год; после гастрэктомии признаки дефицита В₁₂ возникают через 5-7 лет);
 - рак желудка;
 - врожденная недостаточность гастромукопротеинов;
 - b) нарушение всасывания В₁₂ в тонком кишечнике;
 - заболевания тонкого кишечника, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции (хронический энтерит, целиакия, спру, болезнь Крона)
 - резекция подвздошной кишки;
 - рак тонкого кишечника;
 - врожденное отсутствие рецепторов к комплексу витамина В₁₂ + гастромукопротеин в тонком кишечнике;
 - c) конкурентный захват витамина В₁₂;
 - инвазия широким лентецом;
 - резко выраженный дисбактериоз кишечника.
3. Снижение продукции в печени транскобаламина-2 и нарушение транспорта витамина В₁₂ в костный мозг (при циррозе печени).

Этиология и патогенез. В12-дефицитная анемия.

- В12 является коферментом ферментативных систем, синтезирующих пиримидиновые и пуриновые основания, т.е. участвует в синтезе ДНК и РНК.
- При **дефиците В12 нарушается синтез ДНК** в клетках и обычное для здоровых людей нормобластическое кроветворение.
- Оно трансформируется в **мегалобластическое кроветворение**, которое в норме бывает только во внутриутробном развитии плода.
- При дефиците В12 нарушается также обмен жирных кислот, **накапливается метилмалоновая кислота**, которая является продуктом обмена жирных кислот, обладает токсичностью, особенно для оболочек нервных клеток.

Обмен витамина В₁₂ (цианкобаламина)

Поступление **В12** с пищей (суточная потребность в нем 1 мкг)
+
Внутренний фактор Кастла в желудке (гастромукопротеин)

Всасывается в подвздошной кишке

В крови В12 + транскобаламин-2

Портальная вена

Метилкобаламин

Фолиевая к-та

Тетрагидрофолиевая к-та

Синтез ДНК

Нормальное кроветворение

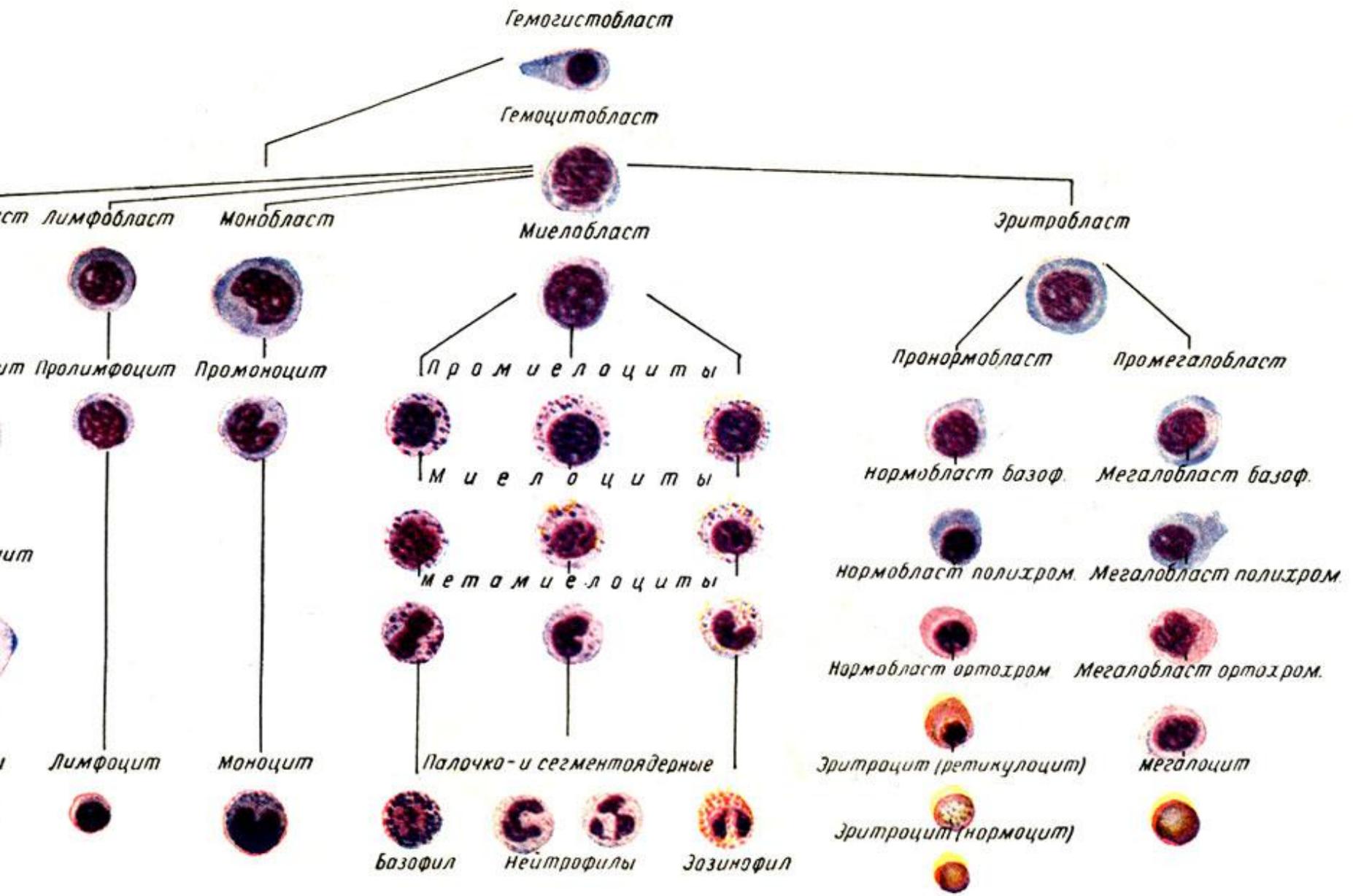
Печень (депо В12)

5-дезоксаденозилкобаламин

Метилмалоновая к-та (токсичная)
+ пропионовая к-та

Янтарная кислота

Обмен жирных кислот



Основные патогенетические звенья развития B_{12} -дефицитной анемии

Нарушение синтеза ДНК в кроветворных клетках,
главным образом, эритроблестах

Нарушение клеточного деления

Эмбриональный тип кроветворения (мегалобластный)

Мегалобласты редко вызревают до мегалоцитов из-за гемолиза их в костном мозге и не обеспечивают кроветворную функцию (увеличение содержания неконъюгированного билирубина, уробилина, стеркобилина, м.б. повышение сывороточного железа с гемосидерозом внутренних органов)

Ядро клетки медленно созревает, в протоплазме повышенное содержание Нв – гиперхромия (тельца Жолли, кольца Кебота), гиперсерментоядерность нейтрофилов

В12-дефицитная анемия.

Клиника. Чаще встречается у пожилых людей.

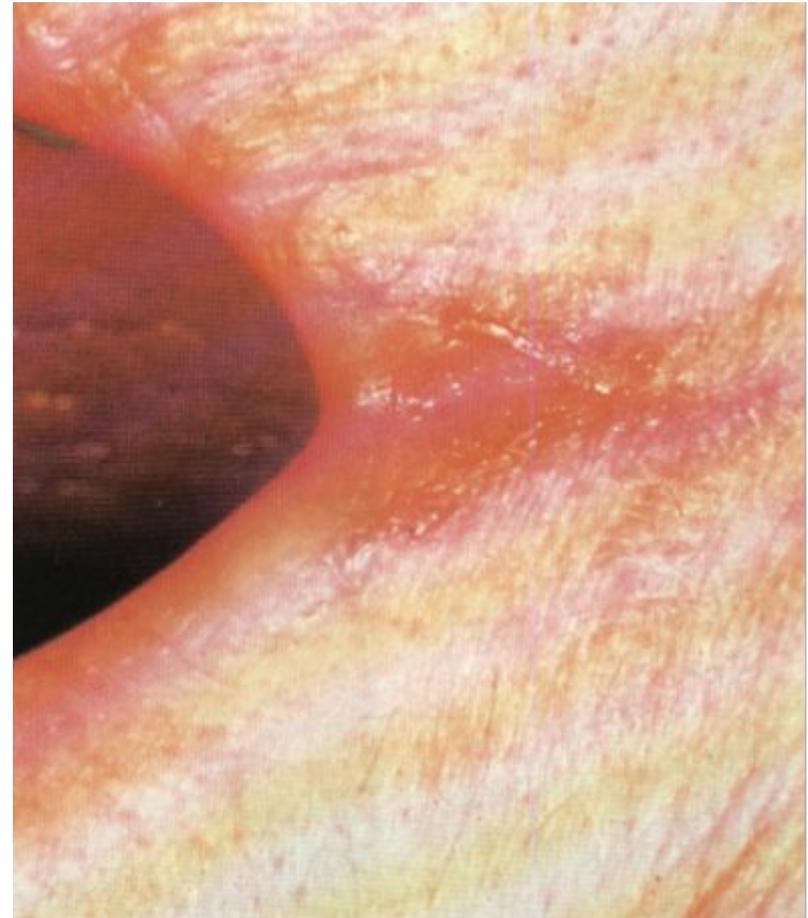
Проявляется 3 основными синдромами:

- 1) макроцитарно-мегалобластной анемией
- 2) атрофическими изменениями ЖКТ
- 3) изменениями со стороны нервной системы (фуникулярный миелоз, невриты, психозы).

Мегалобластная анемия



Глоссит –увеличенный малиновый язык, лакированный язык, болезненный, чувствительный к горячему и кислому



Ангулярный хейлит

В12-дефицитная анемия.

Лабораторная диагностика

Решающее значение имеют исследование крови и к/м.

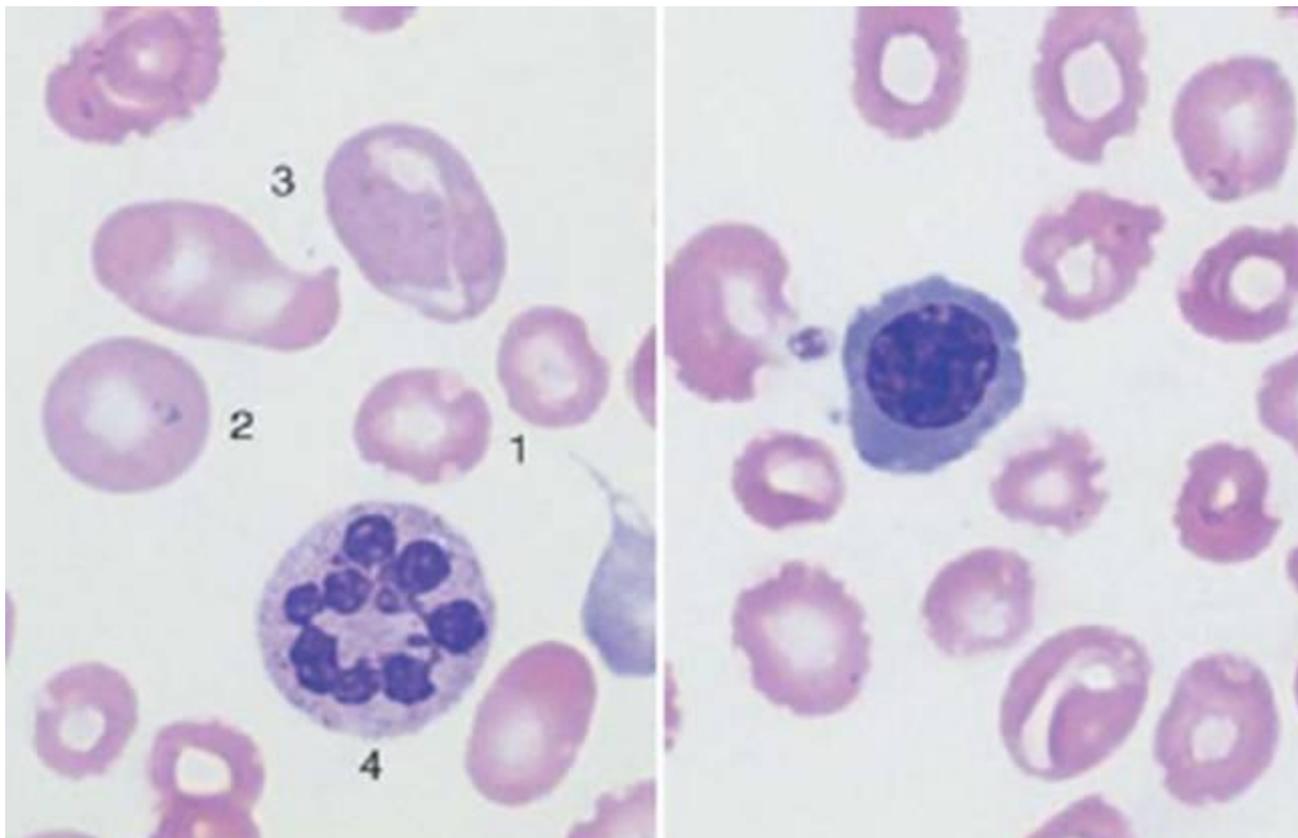
- **Картина ПК**: резко выраженная гиперхромной анемией (ЦП >1).
- В мазке - эритроциты больших размеров, эритроциты с тельцами Жолли (остатками ядра) и ядерной оболочки (тельца Кебота), эритроциты с базофильной пунктацией, насыщенные гемоглобином макроциты и мегалоциты, анизоцитоз и пойкилоцитоз.
- Встречаются эритрокариоциты, а в тяжелых случаях и мегалобласты.
- **Количество лейкоцитов снижено.** Относительный лимфоцитоз. Характерен сдвиг лейкоцитарной формулы вправо – появляются крупные сегментированные нейтрофилы с полисегментированным ядром. Среди нейтрофилов встречаются атипичные гигантские клетки с гиперсегментированным ядром (до 10 сегментов).
- Количество тромбоцитов нередко снижено.
- **Картина костного мозга**: эритропоэз по мегалобластному типу. Ядра многих мегалобластов дегенеративно изменены.

Основные дифференциальные критерии V₁₂-дефицитной анемии

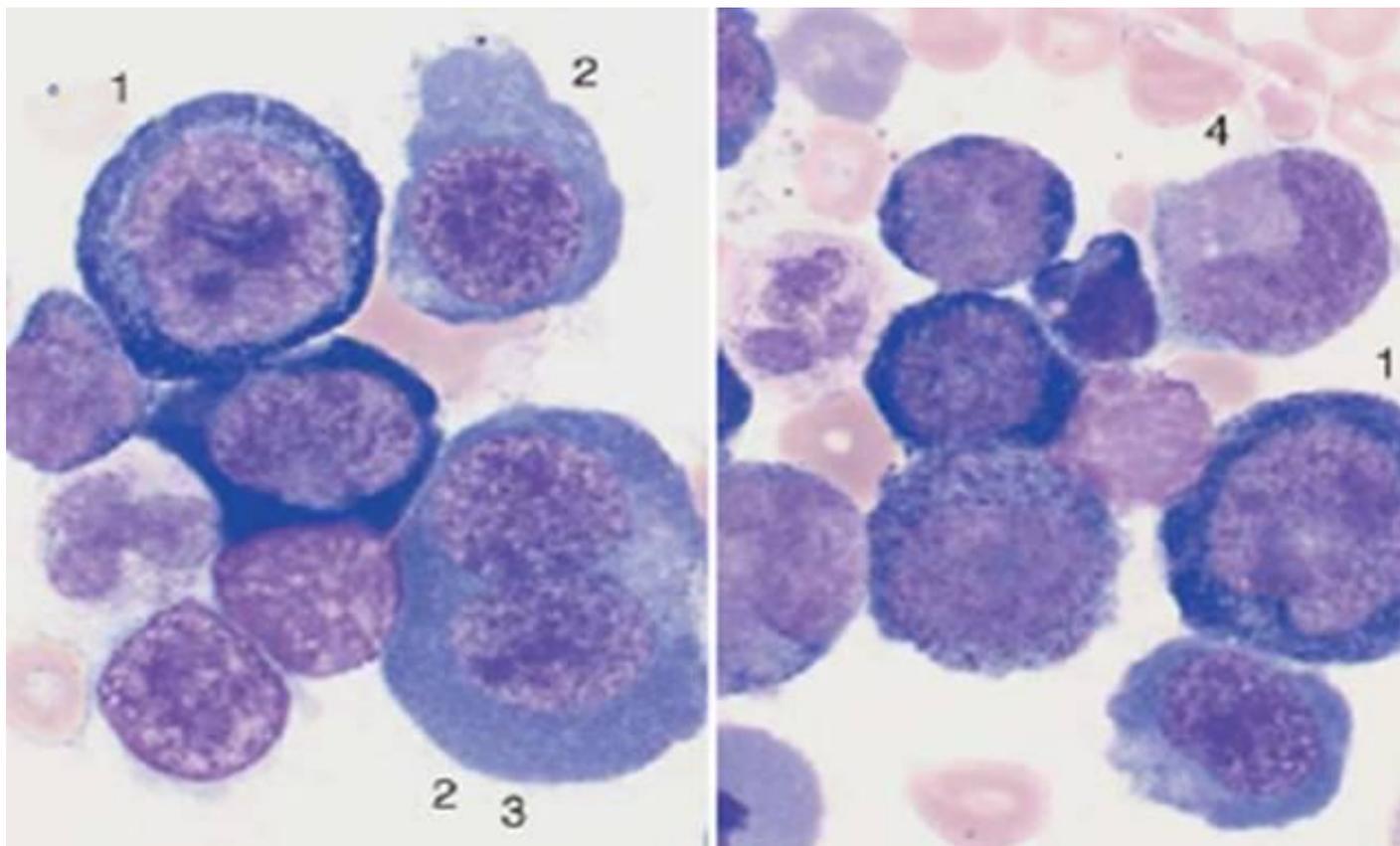
Гематологический синдром :

- гиперхромная анемия (ЦП выше 1,1-1,3);
- анизоцитоз (мегалоцитоз), пойкилоцитоз, базофильная зернистость, кольца Кебота, тельца Жолли;
- трехростковая цитопения;
- гиперсегментарный нейтрофилез;
- мегалобластный тип кроветворения (по данным стеральной пункции);
- снижение V₁₂ в крови меньше 200

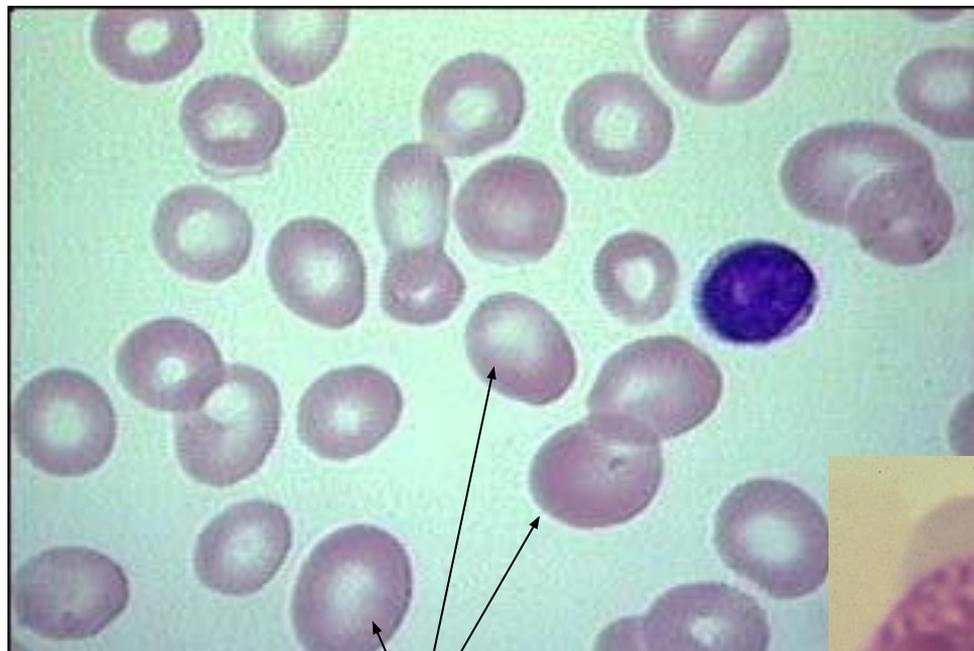
Мегалобласты в крови



Мегалобласты в костном мозге

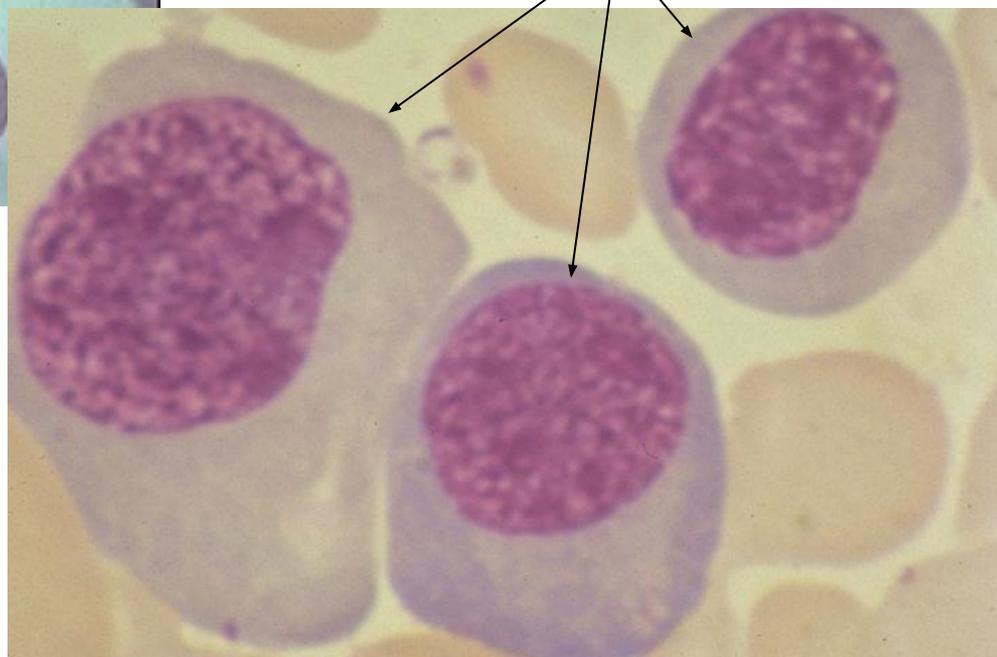


МЕГАЛОБЛАСТНАЯ АНЕМИЯ

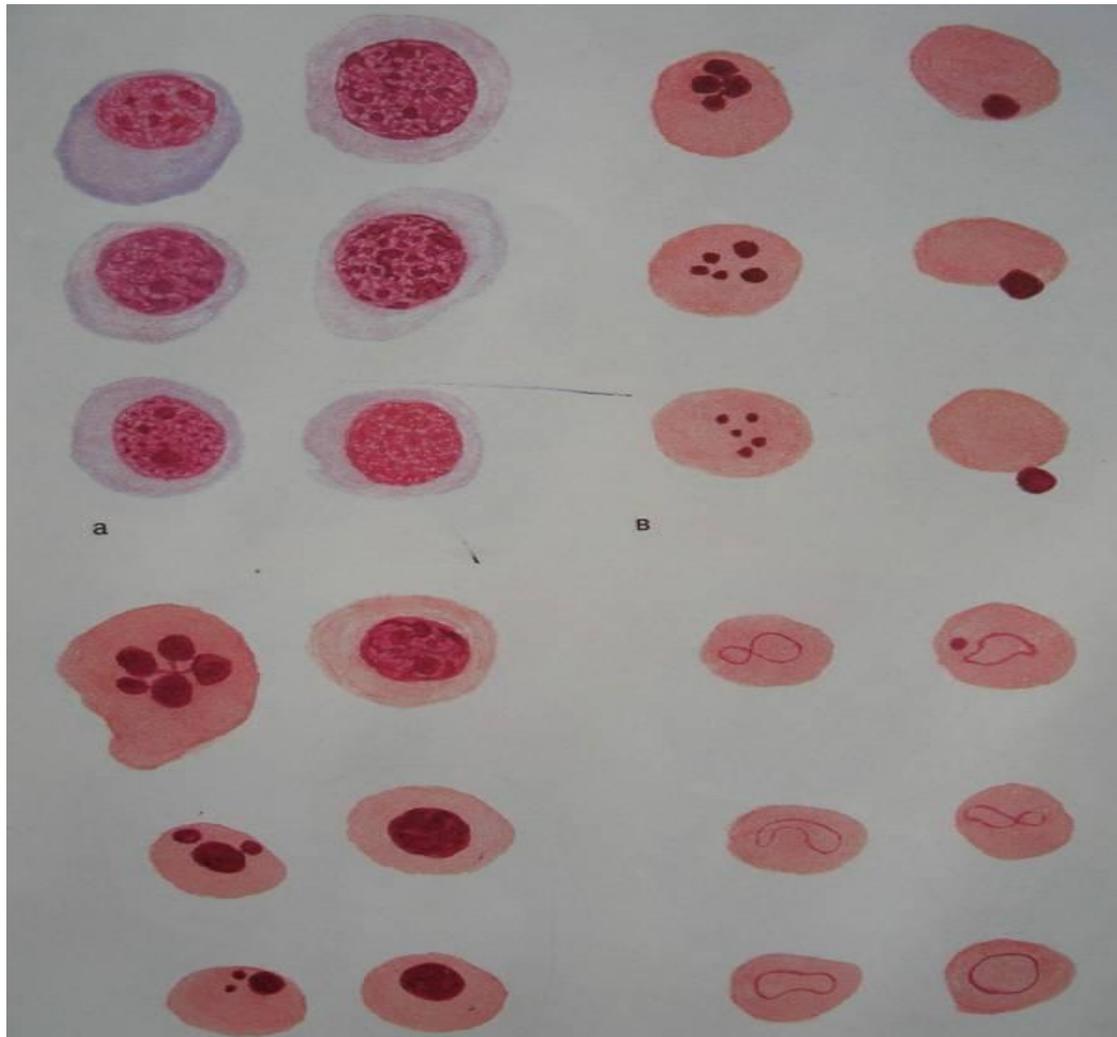


макроциты

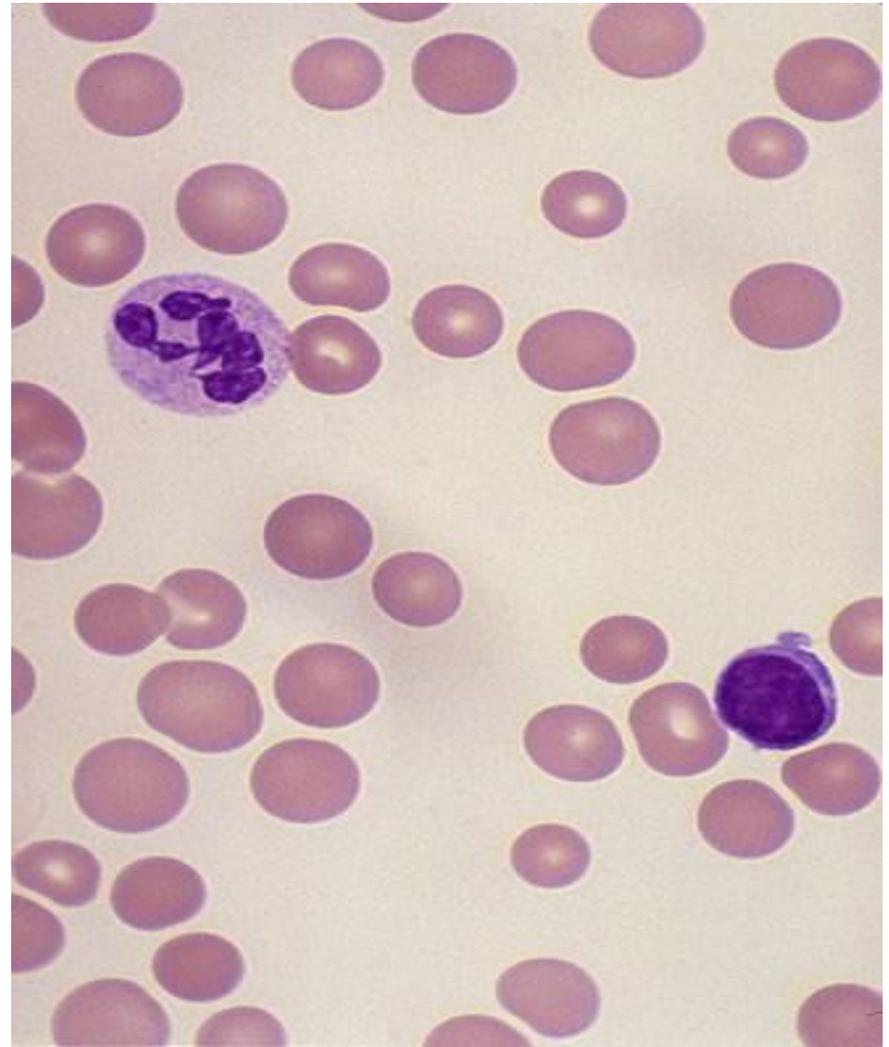
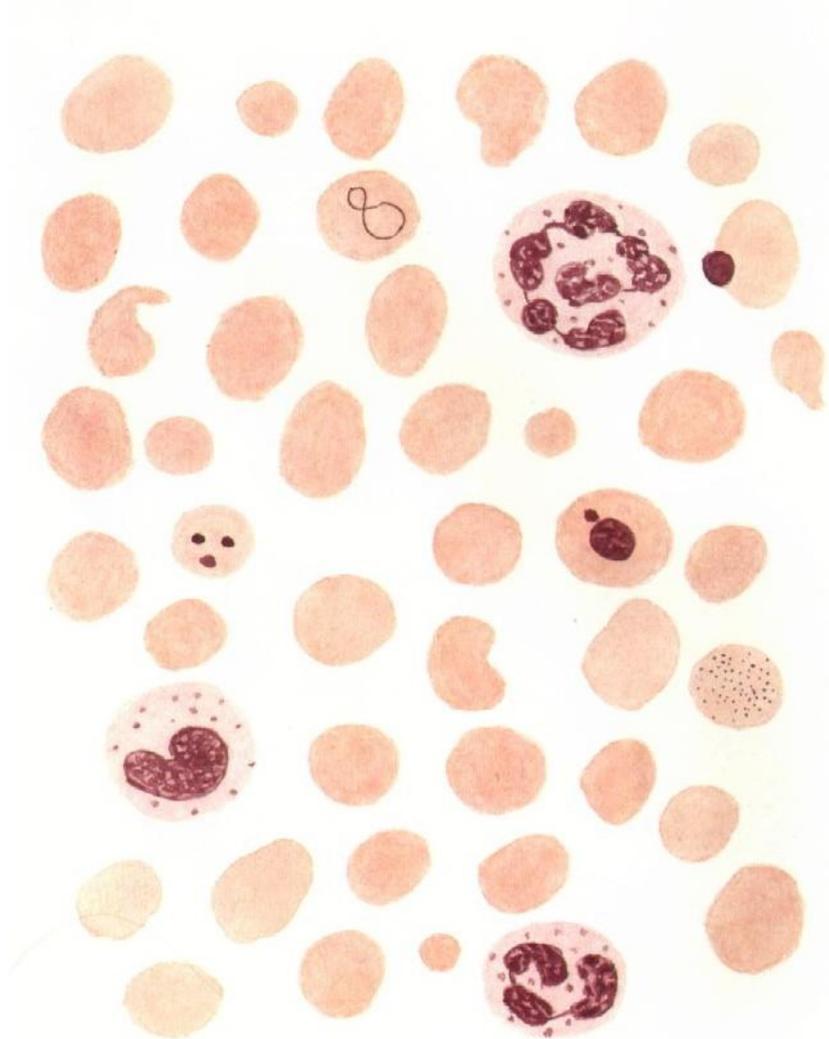
мегалобласты



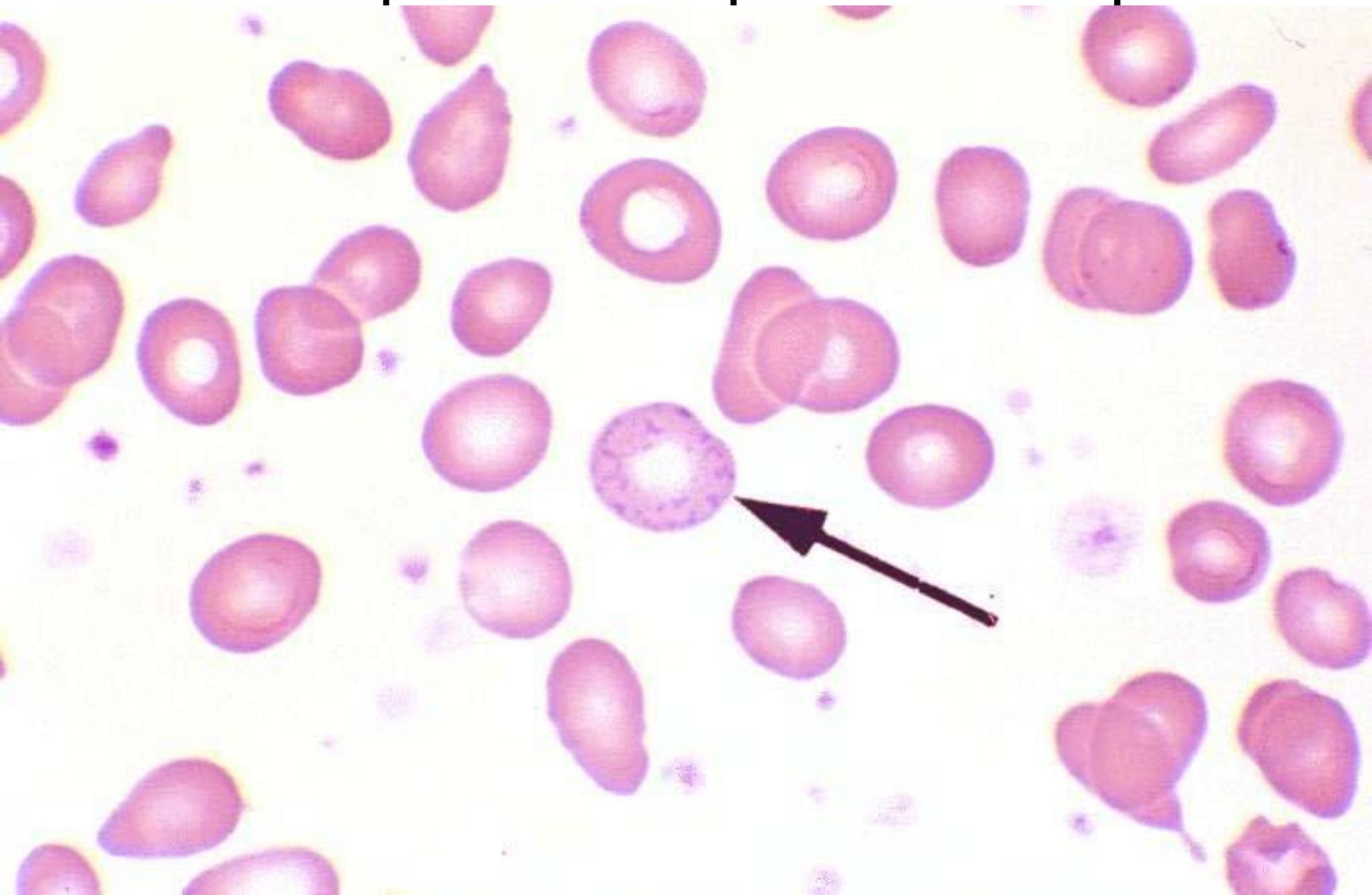
Тельца Жоли и кольца Кебота



Картина периферической крови при B12-дефицитной анемии



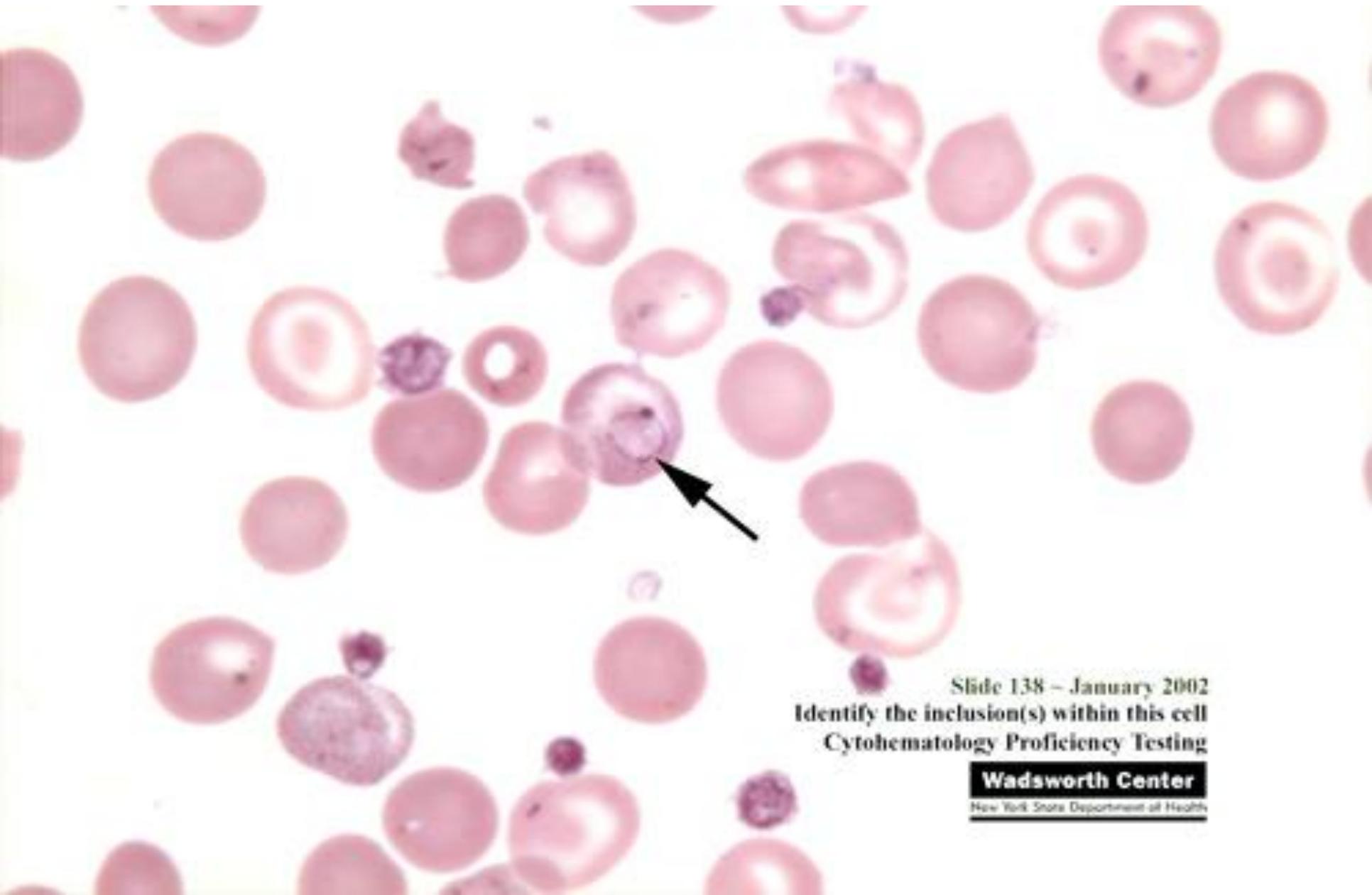
Базофильная зернистость Эр.



Тельца Жолли



Кольца Кебота



Slide 138 ~ January 2002
Identify the inclusion(s) within this cell
Cytohematology Proficiency Testing

Wadsworth Center

New York State Department of Health

В12-дефицитная анемия.

- **Лечение.** Больных лечат витамином В12. На 3-4 день от начала лечения начинает увеличиваться количество ретикулоцитов в крови, макс подъем 5-7 дни (ретикулоцитарный криз). Это хороший прогностический признак. Если введение препаратов В12 неэффективно, то значит диагноз поставлен неверно.

Фолиеводефицитная анемия

- Фолиевая кислота необходима для синтеза НК. Содержится в продуктах животного и растительного (свежие овощи, салат) происхождения . При нагреве она разрушается
- Запас ФК в организме рассчитан на 2-3 мес
- Дефицит развивается при недостаточном поступлении **у недоношенных детей, наблюдается при поносе, кишечных инфекциях, резекции кишечника, алкоголизме**, может развиваться во время беременности.
- При дефиците фолиевой кислоты развивается **мегалобластная анемия**. Клинические проявления выражены слабее, чем при В12.
- Картина крови, как при В12- дефицитной анемии.
- Бледных пятен препаратом фолиевой кислоты

АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Причины:

- -инфекционные заболевания (туберкулез, абсцесс легкого, остеомиелит, пневмония, инфекционный эндокардит)
- -неинфекционные заболевания (ревматоидный артрит, СКВ, саркоидоз, болезнь Крона)
- -злокачественные новообразования (лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, лейкозы, множественная миелома)

Нозологические формы, сопровождающиеся развитием АХЗ

1. Инфекции (туберкулёз, бронхоэктатическая болезнь, эндокардиты, бруцеллёз);
2. Злокачественные опухоли;
3. Системные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит РА, СКВ);
4. Хронические заболевания печени, кишечника (болезнь Крона)
5. Болезни почек, сопровождающиеся ХПН

Патогенез АХЗ

- *1) Нарушение метаболизма железа*

эндогенное железо задерживается в макрофагах и не поступает в созревающие эритроидные клетки костного мозга

- *2) Супрессия эритропоэза;*

- *3) Неадекватная продукция Эпо;*

- *4) Гемолитический процесс;*

Принципы коррекция АХЗ

- Лечение основного заболевания;
- Назначение эритропоэтина (150-500 МЕ/кг 2-3 раза в неделю);
- Трансфузии эритроцитарной массы;
- Назначение витаминов группы В;

Апластические анемии (АА)

- Заболевания характеризующиеся глубоким угнетением костномозгового кроветворения, снижением пролиферации и задержкой созревания клеток костного мозга с развитием наряду с анемией также лейко- и тромбоцитопении.
- АА может протекать как с угнетением 3 ростков гемопоэза, так и одного (угнетение эритропоэза) – парциальная красноклеточная аплазия.

Одноростковая аплазия костного мозга

- агранулоцитоз,
- парциальная красноклеточная
аплазия,
- амегакариоцитарная
тромбоцитопения

Апластическая анемия

- **Этиологии и патогенез. Повреждаются клетки – предшественники миелопоэза.**
- **1) Приобретенная АА**
- Апластическая анемия может развиваться при воздействии ряда миелотоксических факторов: ионизирующего излучения, химических веществ – бензола, солей золота, мышьяка; лекарственных средств – левомецетина, метотрексата, циклофосфана и др.
- В ряде случаев аутоиммунный механизм.
- 2) Более чем у половины больных не удается выявить какие-либо причинные факторы – это так называемая **идиопатическая апластическая анемия**.
- 3) Существует и **наследственная** форма апластической анемии – анемия Фанкони.

Апластическая анемия

- **Клиника.**
- Анемический синдром (слабость, вялость, головокружение, обмороки),
- геморрагический синдром (петехиально-пятнистый тип кровоточивости),
- инфекционный синдром (при наличии нейтропении).

Апластическая анемия

- **Лабораторные данные.** Выраженная анемия (концентрация гемоглобина может падать до 20 – 30 г/л), лейкопения (нейтропения с относительным лимфоцитозом) и тромбоцитопения.
- Анемия чаще нормохромная и макроцитарная, СЭО ускорена, число ретикулоцитов снижено.
- Иногда отмечается повышение уровня фетального гемоглобина (HbF составляет до 15% от общего гемоглобина) и эритропоэтина (поскольку продукция эритроцитов резко снижена, то либо существует ингибитор эритропоэтина, либо костный мозг к нему нечувствителен).
- При биопсии костного мозга получают малое количество ядросодержащих клеток (миелокариоцитов) или они совсем отсутствуют, отмечают замещение гемопоэтической ткани жировой тканью.

Апластическая анемия

- **Лечение и прогноз.** При быстром прогрессировании болезни смерть может наступить через несколько месяцев, при хроническом течении происходит смена обострения и ремиссий. Иногда - полное выздоровление.
- Лечение направлено на коррекцию цитопенического синдрома и костномозговой недостаточности и борьбу с осложнениями. Вначале отменяют все лекарственные средства, которые могут быть причастны к развитию анемии.
- Проводят заместительные трансфузии эритроцитов, при выраженной тромбоцитопении и геморрагиях – переливания тромбоцитарной массы.
- Наиболее перспективным методом лечения - трансплантация аллогенного костного мозга.

АНЕМИЯ ФАНКОНИ – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся врожденными аномалиями (пигментацией кожи, гипоплазией почки или селезенки, гипоплазией лучевой кости или большого пальца руки, микроцефалией, отставанием умственного развития), прогрессирующей гипоплазии костного мозга с развитием панцитопении и высоким риском развития острого лейкоза, миелодиспластического синдрома или опухолей.

В основе мутации генов FANС (репарации ДНК).

Внешний вид больного анемией Фанкони



Миелодиспластический синдром

- **Миелодиспластический синдром (МДС)** – группа биологически и клинически гетерогенных **клональных** заболеваний кроветворной ткани, характеризующихся неэффективным гемопоэзом, морфологическими (диспластическими) изменениями в клетках костного мозга без существенного уменьшения их количества и снижением числа клеток в периферической крови **за счет активации апоптоза**.
- Общим для этой группы заболеваний является **высокий риск развития у больных острого миелобластного лейкоза**.
- В основе патогенеза МДС лежит воздействие повреждающих факторов на полипотентную стволовую клетку, приводящее к появлению в ней генетических аномалий.

Клиническая картина МДС

- одно-, двух-, трехростковая цитопения. Как правило доминирует анемический синдром, реже встречается геморрагический синдром и инфекционные осложнения.
- При диагностике хромосомные аномалии обнаруживаются у 40-70 %.
- К наиболее часто встречающимся цитогенетическим аномалиям относятся del(5q), -7 и +8

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дифференциальный диагноз анемий



Морфологические варианты анемии

<i>Микроцитарная</i>	<i>Нормоцитарная</i>	<i>Макроцитарная</i>
<i>MCV < 75 фл</i>	<i>MCV 75-95 фл</i>	<i>MCV > 95 фл</i>
<i>Гипохромная</i>	<i>Нормохромная</i>	<i>Гиперхромная</i>
<i>MCH < 24 пг</i>	<i>MCH 24-34 пг</i>	<i>MCH > 34 пг</i>
<i>MCHC < 30 г/л</i>	<i>MCHC 30-38 г/л</i>	<i>MCHC > 38 г/л</i>

Дифференциальный диагноз анемии в зависимости от количества ретикулоцитов

Повышение числа ретикулоцитов	Понижение числа ретикулоцитов
Регенераторные анемии $Rt = 1,5-5\%$	Гипо/арегенераторные анемии $Rt < 0,5\%$
Гиперрегенераторные анемии $Rt > 5\%$	Ретикулоцитоз не соответствует тяжести анемии
<ul style="list-style-type: none">• Мембранопатии эритроцитов;• Ферментопатии эритроцитов;• Гемоглобинопатии;• Промежуточная форма талассемии;• ТМАГА;• АИГА	<ul style="list-style-type: none">• В12/фолиево-дефицитная анемия;• Апластическая анемия;• ЖДА 3 степени;• ВДА;• Большая форма талассемии;• СБА;• ТНГ

Гипохромная микроцитарная анемия

Уровень сывороточного железа

Снижен

Ферретин в сыворотке

Снижен

Fe-дефицитная анемия

В норме или повышен

хронический заболевание

В норме

Электрофорез гемоглобина

Талассемия или гемоглобинопатия

Повышен

Повышение уровня сидеробластов в костном мозге

Сидеробластная анемия

Нормоцитарная нормохромная анемия

Уровень ретикулоцитов в
периферической крови

Повышен

Анамнез, клинические и
инструментальные данные,
уровень билирубина и
фракций

Постгеморрагическая

Гемолитическая

Эндокринные
заболевания

Заболевания
почек

Заболевания
печени

Негативный
скрининг

В норме или
снижен

Исключения
заболеваний
эндокринной системы,
почек и печени

Сывороточное
железо



Макроцитарная анемия

Морфология крови и костного мозга

Мегалобластический эритропоэз

Клинические данные, уровень витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в сыворотке крови

Дефицит
витамина
а
В₁₂

В₁₂-
дефицитная
анемия

Нет
дефицита
витамина В₁₂

Мальабсорбация,
обусловленная
медикаментами,
заболеваниями
кишечника

Дефицит
фолиевой
кислоты

Пищевой
дефицит
Беременность
Медикаменты
Резекция тощей
кишки
Ряд
заболеваний
крови

Немегалобластический эритропоэз

Уровень ретикулоцитов

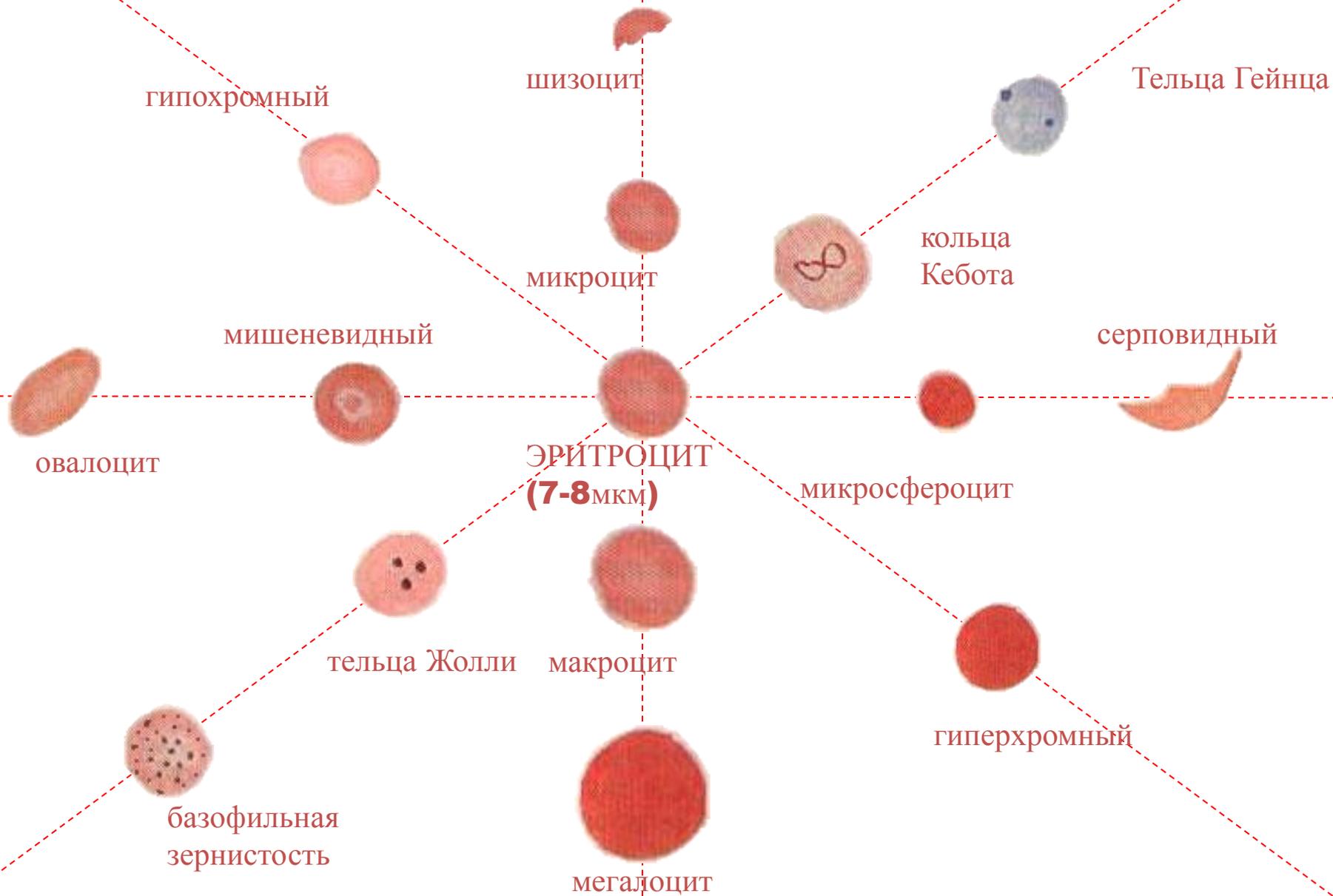
Повышен

Кровотече
ние
Гемолитичес
кая анемия

В норме или
снижен

Алкоголизм
Болезни печени
Гипотиреоз
Апластическая
анемия
Миелодиспласт
ические
синдромы

Дегенеративные формы эритроцитов



тест

- Гемограмма № 3
 - Эритроциты 1.0×10^{12} /л
 - Гемоглобин 50 г/л
 - Цв. показатель 1.5
 - Лейкоциты: 4.0×10^9 /л
 - Базофилы 0 %
 - Эозинофилы 3 %
 - Палочко/яд. 3 %
 - Сегменто/яд. 50 %
 - Лимфоциты 42 %
 - Моноциты 5 %
 - Ретикулоциты 0,1 %
 - СОЭ 60 мм/час
 - Тромбоциты 160×10^9 /л

Примечание: Макроцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз, тельца Жолли и кольца Кебота. Единичные мегалобласты. Присутствуют гиперсегментированные нейтрофилы.

ОТВЕТ

- Гемограмма № 3
 - Количество эритроцитов резко снижено по сравнению с нормой (норма в среднем от 3.7 до 4.7×10^{12} /л).
 - Уровень гемоглобина упал более чем на 50% (норма (120-140 г/л).
 - Цветовой показатель выше единицы (норма 0.86-1.05), что свидетельствует о гиперхромии эритроцитов.
 - Скорость оседания эритроцитов резко увеличена (норма в среднем от 1 до 15 мм/час).
 - Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула не изменены.
 - Обратимся к примечанию. В мазке крови наличествуют эритроциты разных размеров (анизоциты) и разных форм (пойкилоциты), а также присутствуют клетки-маркеры В12 – фолиево - дефицитной анемии (тельца Жолли и кольца Кебота).
 - Учитывая данные гемограммы и примечания можно утверждать, что у больного В12 – фолиево – дефицитная, гиперхромная анемии.