

Патофизиология красной крови



Эритрон – популяция всех клеток эритроидного ряда, находящихся на разных стадиях своего жизненного пути

Эритрон (по Каслу) - система взаимосвязанных органов эритропоэза, периферической крови, органов эритродиэреза и нейро-гуморальных механизмов их регуляции

Каждую секунду образуется и разрушается 2 миллиона эритроцитов

СХЕМА ЭРИТРОНА



В регуляции эритропоэза участвуют иммунные, эндокринные и нервные механизмы.

- На эритропоэз влияют наследственность и факторы внешней среды.
- Нормальный эритропоэз возможен, если в организме есть в достаточном количестве аминокислоты, железо, витамины B1, B2, B6, B12, C, фолиевая кислота, микроэлементы Co, Cu, и др. вещества.
- Активируют эритропоэз – эритропоэтиноген, синтезирующийся в печени, эритрогенин юкстагломерулярного аппарата почек, местный гормон эритропоэза – эритропоэтин.
- Стимулируют выработку эритропоэтина - АКТГ, кортикостероиды, соматотропный гормон, андрогены, пролактин, вазопрессин, тироксин, инсулин.
- Угнетают эритропоэз – эстрогены, глюкагон.

Увеличение абсолютного размера эритрона -

эритроцитоз (полицитемия)

это состояние с повышенным количеством гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови.

Гематокрит при этом также повышен.

Два вида эритроцитозов:

- Первичные (самостоятельные формы болезни):
 - ✉ эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза),
 - ✉ «семейные» (наследуемые) эритроцитозы.
- Вторичные (симптомы других болезней или процессов):
 - ✓ абсолютные (вследствие усиления эритропоэза и/или выход эритроцитов в сосудистое русло из костного мозга);
 - ✓ относительные : а) гемо-концентрационные (гиповолемические), б) перераспределительные

Болезнь Вакеза

- Относится к числу хронических лейкозов.
- Причины: канцерогенные агенты различного характера.
- В основе механизма развития эритроцитоза: неограниченная пролиферация клетки - предшественницы миелопоза
- Наряду с увеличением количества эритроцитов отмечается лейкоцитоз со сдвигом влево и тромбоцитоз (полицитемия !!).

Вторичные абсолютные эритроцитозы

Причина – **повышенное образование эритропоэтина.**

- Наиболее часто к этому приводят:
- Общая хроническая гипоксия любого генеза. Гипоксия стимулирует продукцию эритропоэтина. Эритроцитоз обязательный симптом экзогенной и эндогенной гипоксии. При гипоксии эритроцитоз носит адаптивный характер.
- Локальная ишемия почки (обеих почек), реже печени, селезенки (при кистах, отеке, стенозе артерии).
- Опухолевый рост, сопровождающийся продукцией эритропоэтина (новообразования почки, печени, селезенки).
- **Проявления в периферической крови: числа эритроцитов и их предшественников ретикулоцитов. В отличие от эритремии, эритроцитозы обычно не сопровождаются тромбоцитозом и лейкоцитозом!!**

Вторичные относительные эритроцитозы

- Характеризуются увеличением количества эритроцитов в единице объема крови без активации их продукции в костном мозге и без повышения их абсолютного числа в крови.

Наиболее частыми причинами развития являются:

- Снижение объема плазмы крови (гемоконцентрация) при потере организмом жидкости (диарея, рвота, плазморрагия) развитие полицитемической гиповолемии;
- Выброс в циркулирующую кровь эритроцитов из депо (при стресс-реакции, острой гипоксии, гиперкатехоламинемии) с развитием полицитемической гиперволемии.

Уменьшение общего объема эритронов, с понижением содержания эритроцитов и (или) гемоглобина в единице объема крови называется ***анемией (малокровием)***

- 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.

число эритроцитов < 4, 0 млн/мкл Hb<130 г/л, Ht<39 %, Hb<130 г/л, Ht<39 %

У женщин:

число эритроцитов < 3,8 млн/мкл, Hb<120г/л, Ht<36%

У беременных: Hb<110, Ht<33%

Критерии ВОЗ

У мужчин:

число эритроцитов < 4, 0 млн/мкл Hb<130 г/л, Ht<39 %, Hb<130 г/л, Ht<39 %

У женщин:

число эритроцитов < 3,8 млн/мкл, Hb<120г/л, Ht<36%

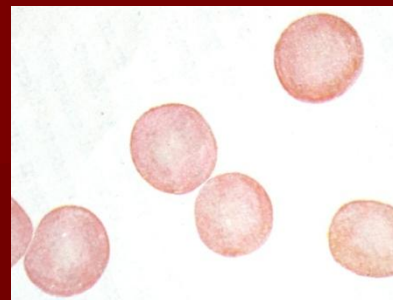
У беременных: Hb<110, Ht<33%

Классификации анемий, основанные на различных принципах.

По этиологии	- Наследственные - Приобретенные
По патогенезу (классификация Кончаловского)	- Постгеморрагические - Гемолитические - Вследствие нарушения кровообразования
По типу кроветворения	- Нормобластические - Мегалобластические
По способности костного мозга к регенерации	- Регенераторные - Гипо- - Гиперр- - Арегенераторные

По цветовому
показателю

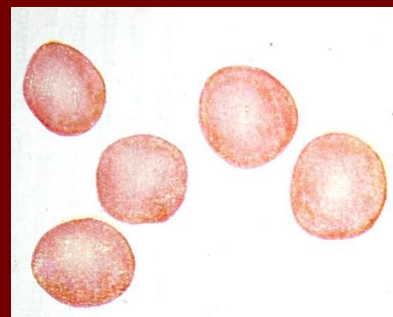
- Нормохромные



- Гипохромные



- Гиперхромные

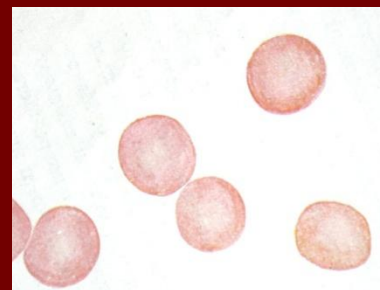


По размеру

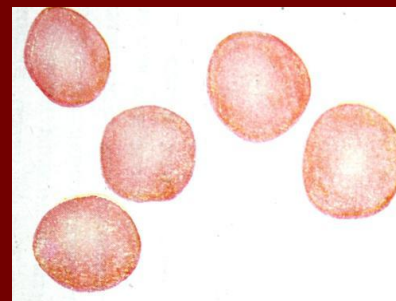
- Микроцитарная



- Нормоцитарная

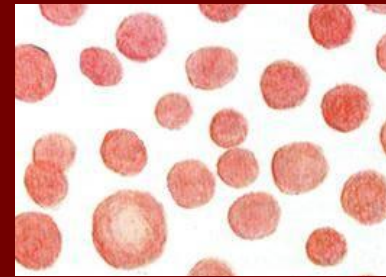
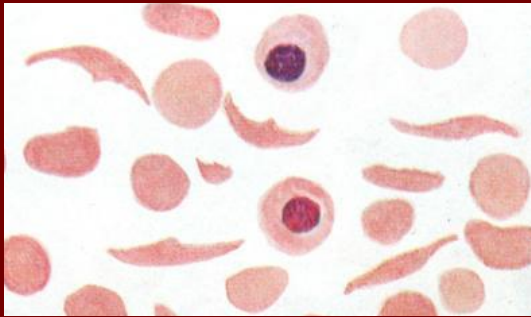


- Макроцитарная

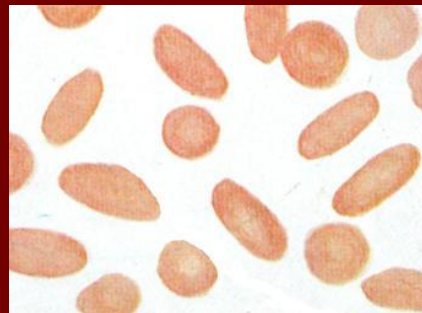


По морфологии

- Серповидноклеточная - Микросфероцитарная



- Овалоцитарная и др.



По степени тяжести

- Легкая
- Средняя
- Тяжелая

По клиническому
течению

- Острые
- Хронические

Классификация анемий по патогенезу:

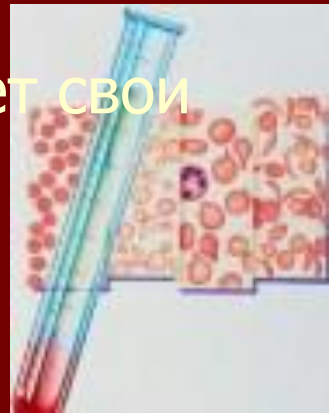
- от потери крови при кровотечениях (*постгеморрагическая*);
- при превышении темпов разрушения эритроцитов над гемопоэзом (*гемолитическая*);
- при недостаточном эритропоэзе (*дизэритропоэтическая*).

Анемия – это синдром

**С точки зрения патофизиологии,
анемия – это форма гемической
гипоксии**

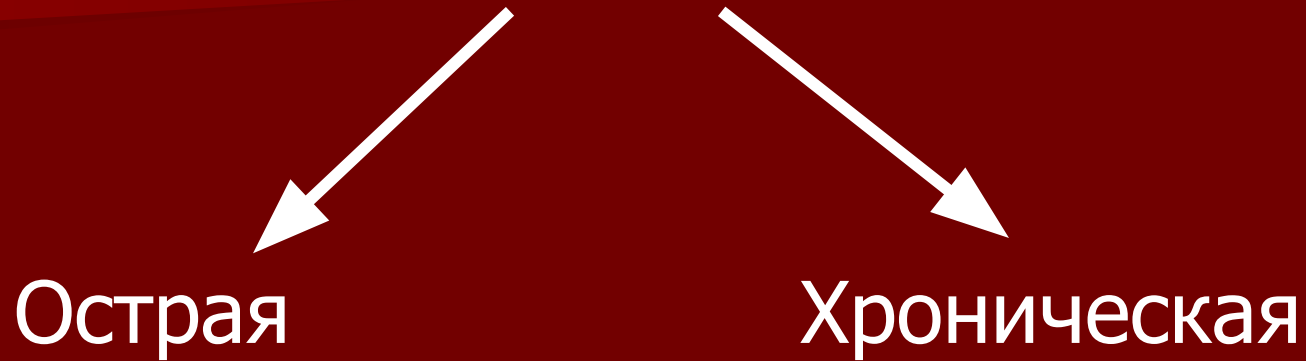
Клинические проявления анемии

- Отсутствие симптомов -удовлетворительное состояние при компенсированных, хронических анемиях
 - Усталость, одышка, плохая переносимость физических нагрузок
 - Головная боль, головокружение, шум в ушах
 - Анорексия, расстройство пищеварения, дисфагия
 - Раздражительность, нарушения сна, затруднение концентрации внимания
 - Аменорея, импотенция
 - Бледность кожных покровов и слизистых
 - Тахикардия, усиление сердечного толчка, «шум потока крови»
 - Спленомегалия
 - Задержка психомоторного развития у детей
 - Атрофический глоссит (у пожилых)
-
- Кроме общего для всех анемий циркуляторно-гипоксического синдрома, каждая анемия имеет свои специфические признаки.



Анемии в результате кровопотери (постгеморрагические)

Постгеморрагическая анемия



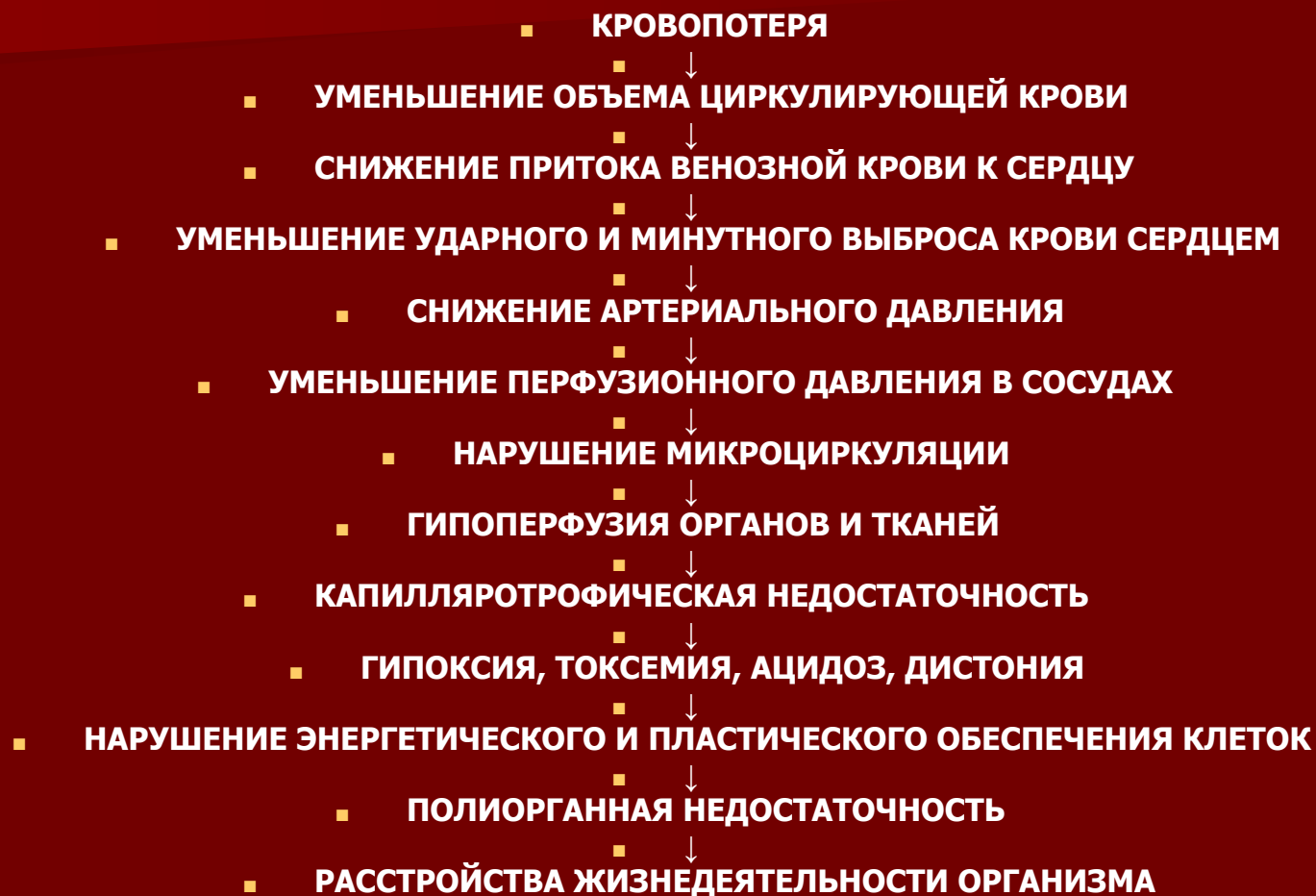
Этиология острой постгеморрагической анемии

Острое кровотечение в объеме от
5 мл/кг массы тела и выше.

Исход кровопотери зависит:

- От объема потерянной крови
- От скорости кровопотери
- От соотношения активности факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем организма
- От реактивности организма
- От исходного состояния
- От «приобретенного опыта»

Механизм развития расстройства жизнедеятельности организма при острой кровопотери (по Л. Ф. Литвицкому)



Адаптация организма к острой кровопотере

- Сосудисто-рефлекторная фаза
- Гидремическая фаза (аутогемодилюция)
- Фаза костномозгового кроветворения

Сосудисто-рефлекторная фаза



Гидремическая фаза (аутогемодилюция)

- Ограничение выведения воды (активация альдостерона, АДГ)
- Усиленное поступление тканевой жидкости в кровоток
- Спазм трабекул селезенки



Восстановление ОЦК

Фаза костномозгового кроветворения



Этиология хронической постгеморрагической анемии

- многократные повторные кровотечения
в небольших объемах

Основное звено патогенеза данной
анемии - глубокий железодефицит

Патогенез железодефицита



**Анемии вследствие
ускоренного разрушения
эритроцитов —
гемолитические**

**При «гемолитической анемии»
имеет место стойкое или
массированное преобладание
разрушения эритроцитов над их
формированием**

Гемолитические анемии



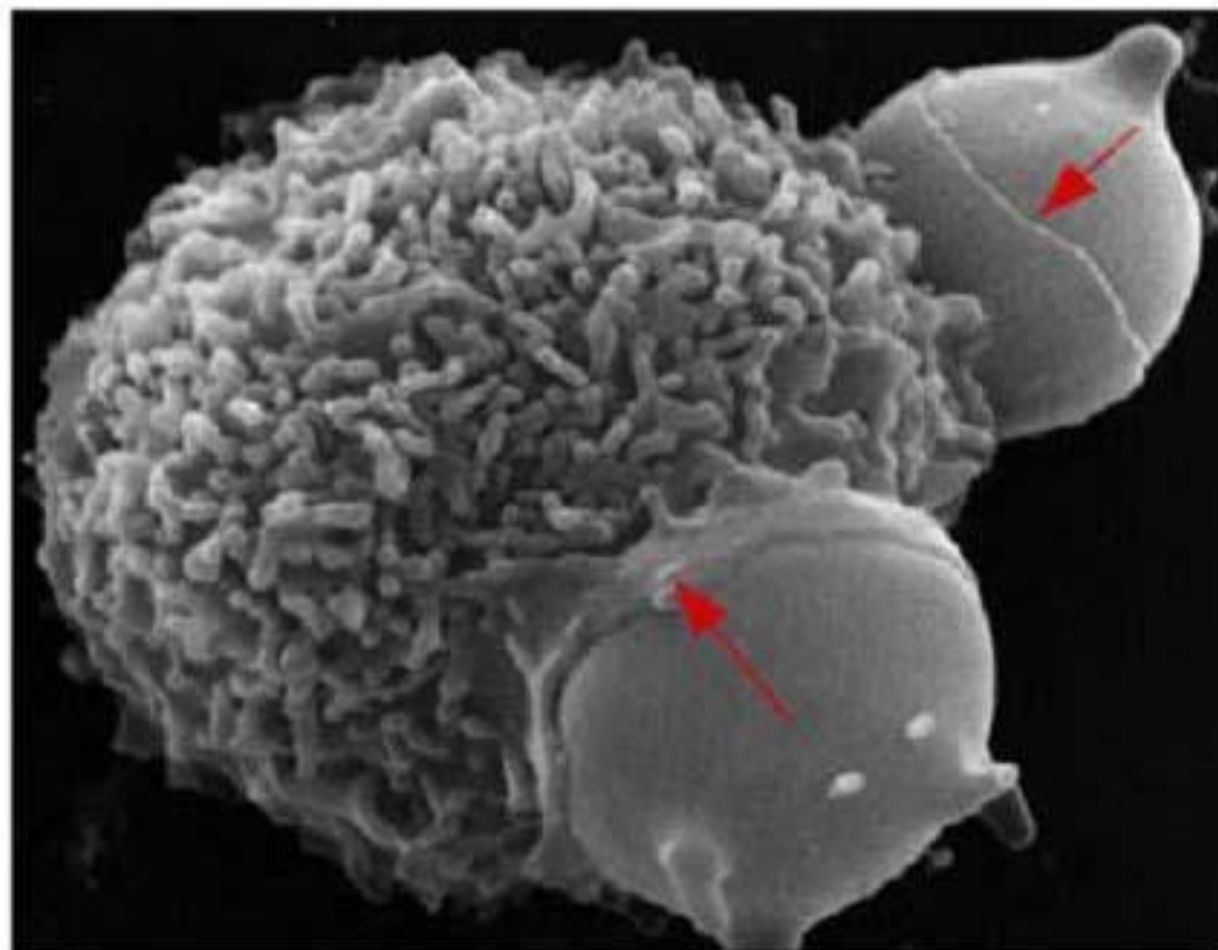
Внутрисосудистый гемолиз:

- появление аутоантител к собственным эритроцитам организма (аутоиммунные);
- воздействию изоиммунных антител (переливание несовместимой крови, гемолитическая болезнь новорожденных);
- лекарственных веществ (сульфаниламиды и пр.);
- механическом повреждении эритроцитов (протезирование клапанов сердца, маршевая гемоглобинурия и пр.);
- вирусных инфекциях;
- действии химических и физических факторов (соли свинца, яды змей, ожоги, ультрафиолетовое облучение и пр.).

Внесосудистый гемолиз:

когда эритроциты изначально несут аномалию или повреждены, при этом они становятся менее способными к деформациям

Селезенка. Фагоцитоз эритроцита макрофагом



Красные стрелки указывают на кромку тонких выпячиваний мембраны - псевдоподий, которые макрофаги вытягивают вперед, чтобы поглотить клетку.

5 μm

Сравнительная характеристика внутриклеточного и внутрисосудистого гемолиза (Долгов В.В., Луговская С.А., 2001)

Признаки гемолиза	Внутрисосудистый	Внесосудистый
Локализация гемолиза	Сосудистая система	РЭС
Патогенетический фактор	Гемолизины, энзимопатия эритроцитов	Аномалия формы эритроцитов
Гепатоспленоменалия	Незначительная	Значительная
Морфологические изменения эритроцитов	Анизоцитоз	Микросфероцитоз, овалоцитоз, мишеневидные, серповидноклеточные и др.
Локализация гемосидероза	Канальцы почек	Селезенка, печень, костный мозг
Лабораторные признаки гемолиза	Гемоглобинемия, гемоглобинурия, гемосидеринурия, гипербилирубинемия, повышение стеркобилина в кале и уробилина в моче	Гипербилирубинемия, повышение стеркобилина в кале и уробилина в моче

Желтушное окрашивание кожи и слизистых





facies hemolytica



Белковозависимые мембранопатии

- **Врожденная микросфероцитарная гемолитическая анемия** (*болезнь Минковского-Шоффара*)

Патогенез: дефект белков цитоскелета эритроцита
(*спектрина, анкерина, белка третьей полосы, протеина 4,2*)

эритроцит превращается в микросфероцит уменьшен срок жизни эритроцита

Клинически проявляется синдромом гемолитической анемией, желтухой, спленомегалией

Заболеваемость в Европе - 1:5000

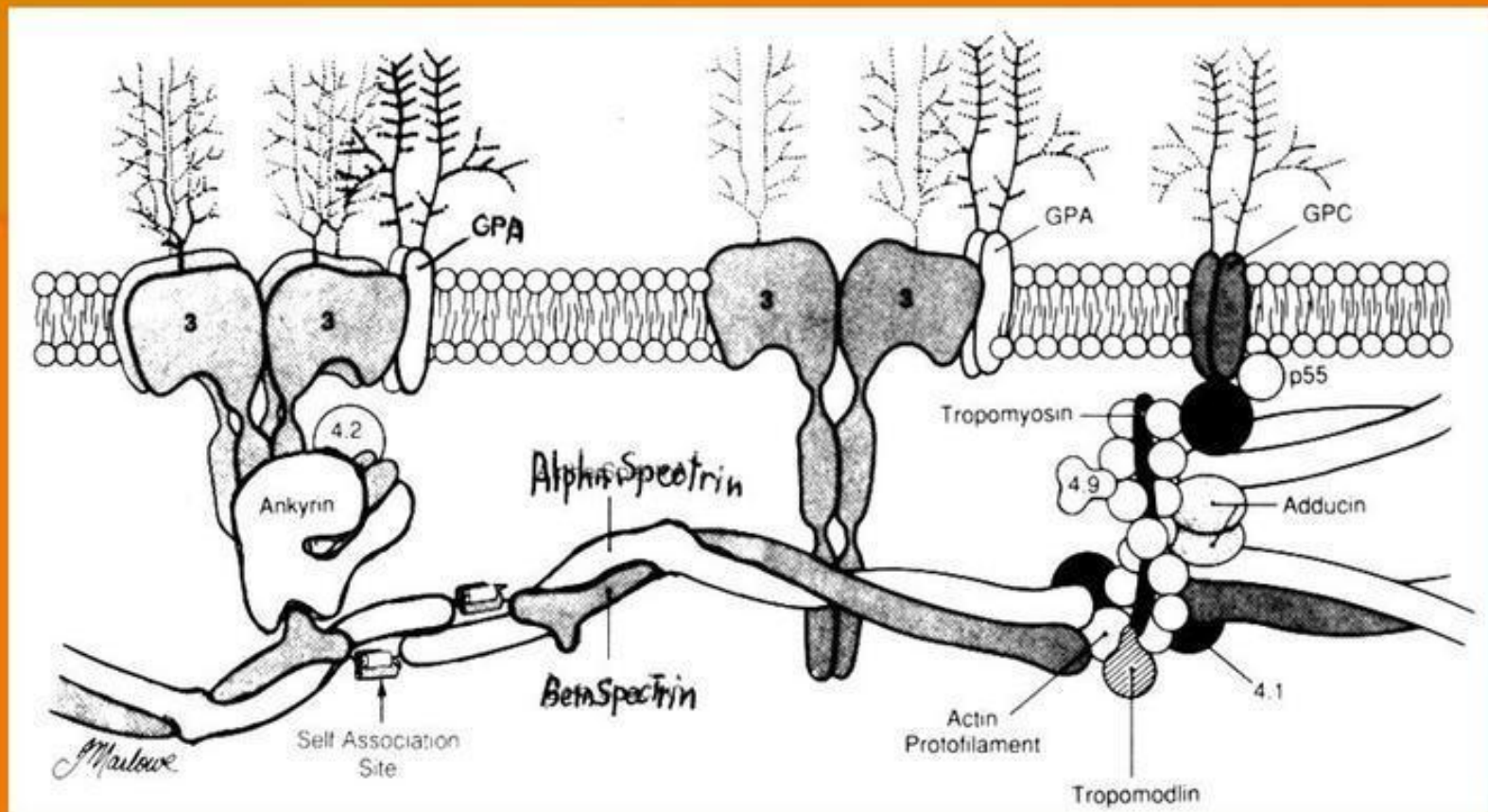
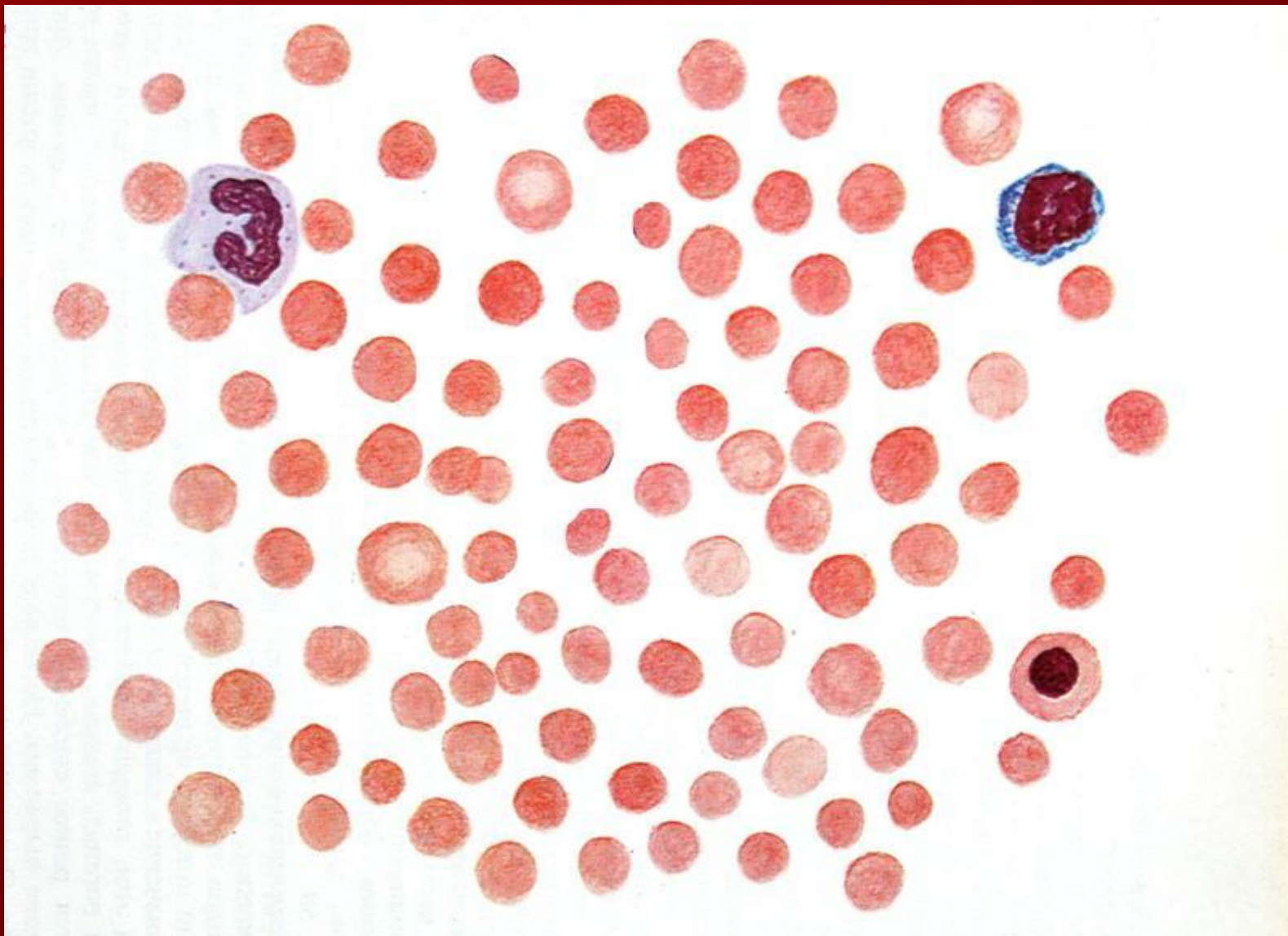


Схема мембраны эритроцитов:

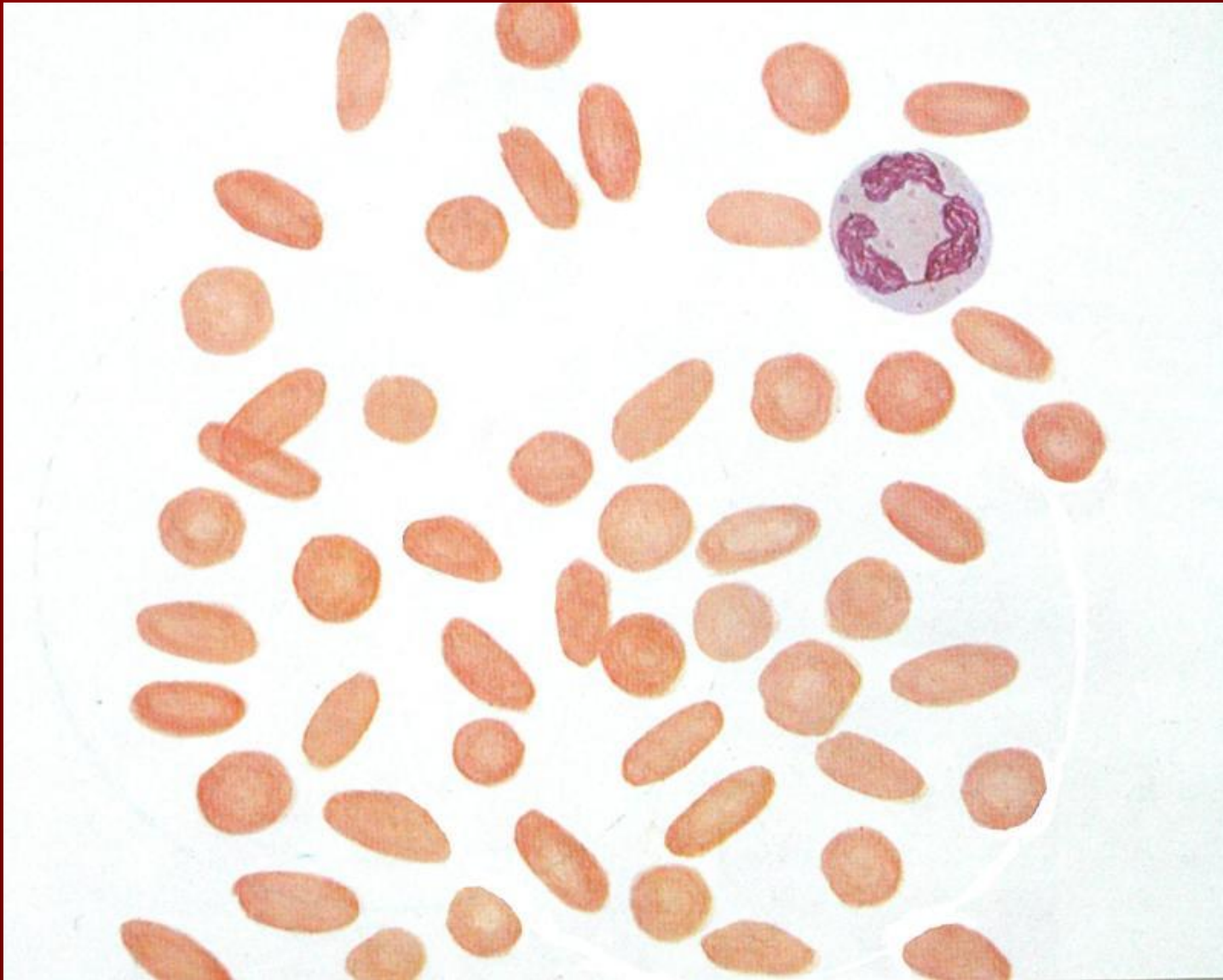
двуслойная оболочка из фосфо- и гликолипидов и холестерина,
пронизанная белковыми каналами и рецепторами



Картина крови при наследственной
микросфероцитарной гемолитической анемии

- **Эллиптоцитоз** или **овалоцитоз** – *дефект структуры подмембранного белка 4,1* - изменение формы и укорочение жизни эритроцитов

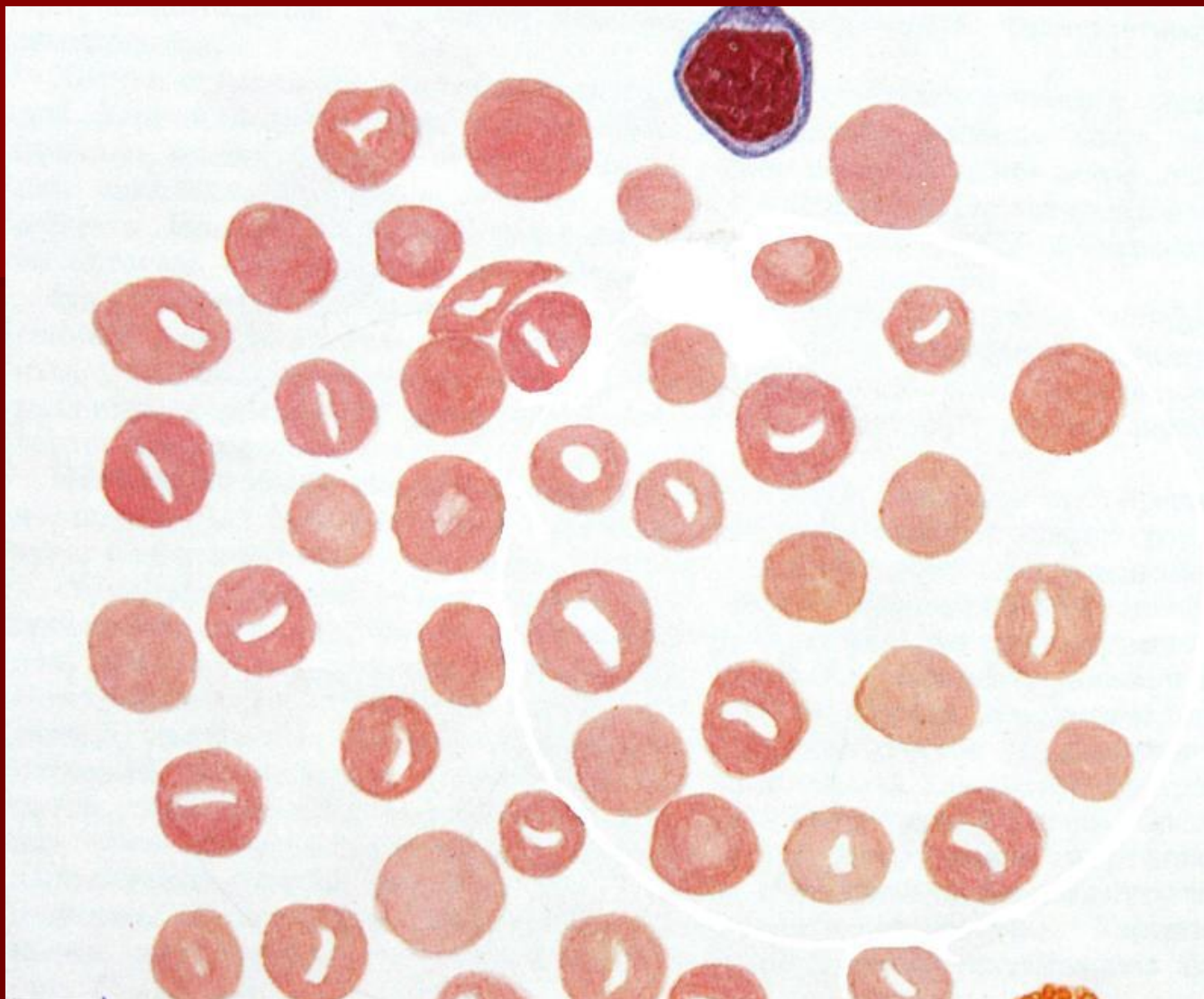
Течение в подавляющем большинстве случаев (95%) бессимптомное.



Кровь при овалоклеточной гемолитической анемии

- **Стоматоцитоз** - наследственное отсутствие на эритроцитах белка, несущего **резус-антиген** (*Rh*-нуллеры), а также редкие наследственные дефекты катионной проницаемости мембран эритроцитов - срок жизни эритроцитов при этом укорачивается.

Стоматоцитоз может быть приобретенным – при алкоголизме, холелитиазе, отравлениях лекарствами.



Стоматоцитоз

Липидозависимые мембранопатии

Акантоцитоз - при
абеталипопротеинемии (резкое
снижение в крови холестерина,
фосфолипидов, лецитина)

Продолжительность жизни эритроцитов
укорачивается.



Акантоцитоз

Гемоглобинопатии (гемоглобинозы)

**Это наследственные аномалии,
связанные с нарушениями структуры
глобина.**

- ✓ Преимущественно в тропических и субтропических регионах мира
- ✓ В популяции до 240 млн.
- ✓ Клинически значимые – 100 млн.
- ✓ Ежегодно рождается и умирает около 200 тыс.

Нормальный гемоглобин взрослого представлен тремя фракциями:

- Hb A – на 97 %;
- Hb A2 – около 2 %;
- Hb F – около 1 %.

Две основные группы наследственных нарушений выработки гемоглобина:

Качественные – *одиночные
аминокислотные замены в структуре
глобина*

Количественные (талассемии) –
*уменьшение выработки глобиновых
цепей одного или более типов.*

Качественные гемоглобинопатии

(S, C, D, E, G и т.д.)

Это точечные мутации, ведущие к замещению одной или нескольких аминокислот в одной из полипептидных цепей глобина, или к выпадению аминокислот, или к их «вставке» в нормальную последовательность цепи.

- **Серповидно-клеточная врожденная гемолитическая анемия**

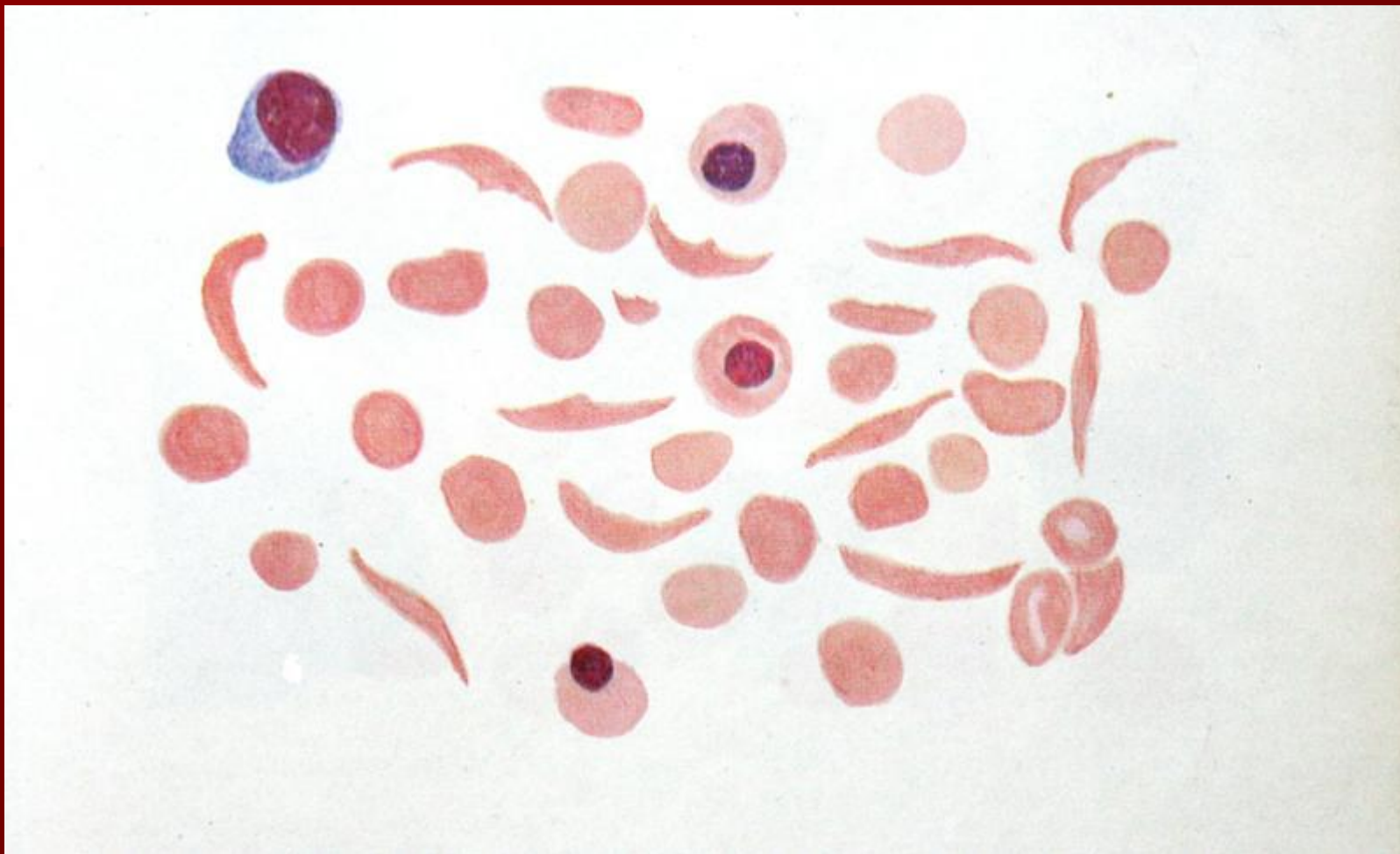
При замещении глутаминовой кислоты валином в 6 положении синтезируется **гемоглобин S**

дезоксигенированный гемоглобин S в 50 раз менее растворим, чем гемоглобин A.

происходит образования внутри эритроцита геля и серповидного изменения формы эритроцитов.

Этиопатогенез СКА





Серповидноклеточная анемия



Язва голени при серповидноклеточной анемии

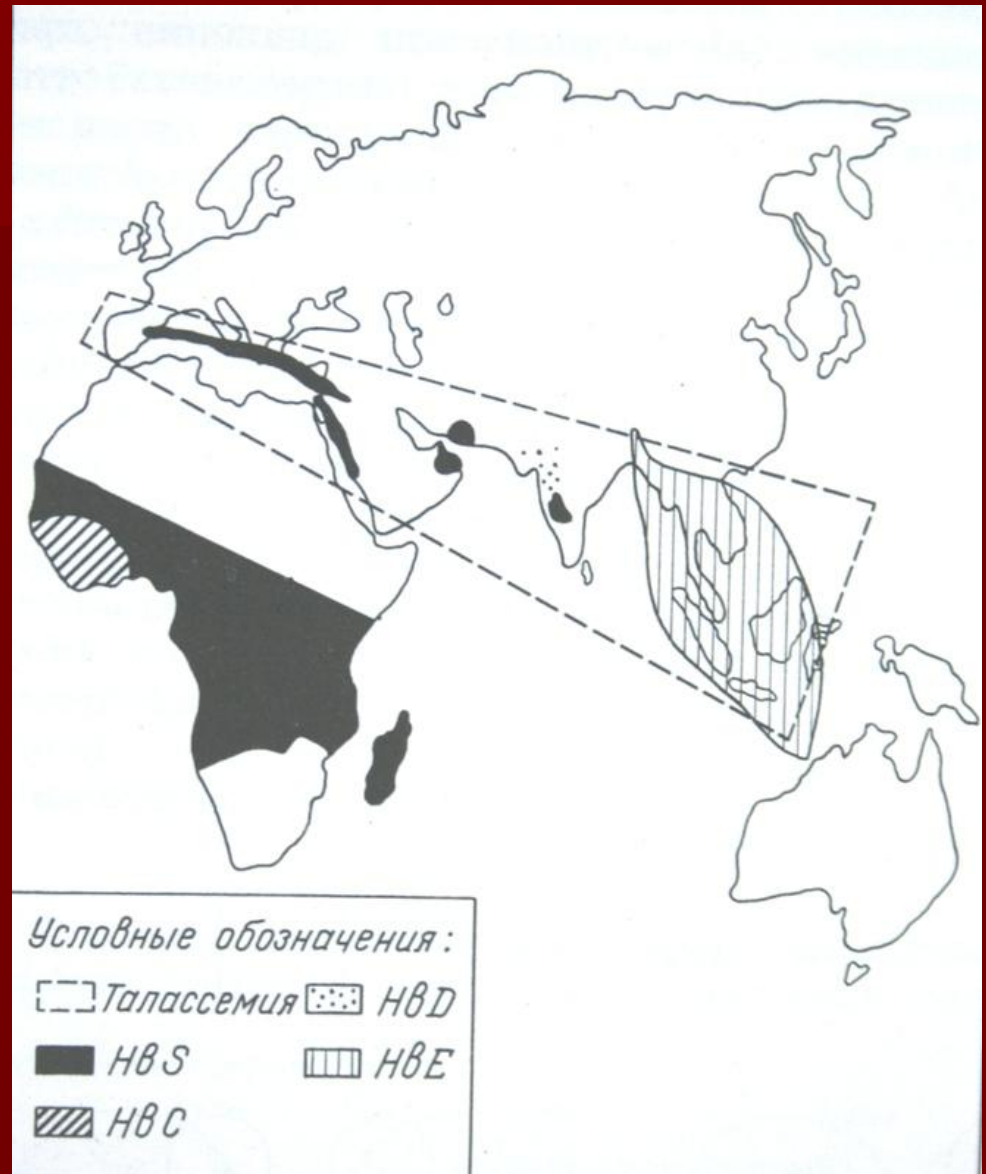
Талассемии

нарушение гетерополимеризации цепей гемоглобина, приводящее к дефициту гемоглобина А.

Эритроциты образуют гемоглобины, полностью или частично лишенные **α - цепей**, либо **β -цепей**.

Соответственно, различают **α -талассемии** и **β -талассемии**.

Распространение наиболее важных гемоглобинозов в восточном полушарии



При альфа-талассемии **α -цепи**,
входящие в состав **HbA₁ (2 α 2 β)**,
HbA₂ (2 α 2 σ), **HbF (2 α 2 γ)**
заменяются в пренатальный период
на **γ -цепи (Hb Barts – 4 γ)**, в
постанальном периоде происходит
замена на **β -цепи** и возникает
тетрамер **β (HbH - 4 β)**.

**По степени тяжести и составу
гемоглобина выделяют следующие
формы α -талассемии:**

Thalassemia major – у гомозигот, при наличии 80–90% Hb Barts

Thalassemia intermedia – представляет собой гемоглобинопатию H (HbH)

Thalassemia minor – легкая форма, Hb Barts не более 5%

Thalassemia minima – не имеет клинических симптомов, выявляется лабораторно, как носительство Hb Barts до 2 %

При **β -талассемиях** наблюдается
снижение вплоть до полного отсутствия
синтеза **β -цепей** при нормальном
синтезе **α -цепей**. Идет избыточный
синтез **HbA₂ ($2\alpha 2\sigma$)**, **HbF ($2\alpha 2\gamma$)**.



Талассемия

Ферментопатии (энзимопатии)

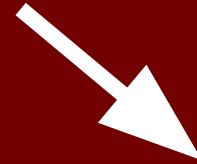
Гемолитические анемии, вызванные
ферментативными дефектами
эритроцитов

- **Дефицит ферментов гликолиза**
(фосфоглицерокиназы,
2,3-дифосфоглицеромутазы,
фосфофруктокиназы, гексокиназы,
пируваткиназы, альдолазы и др.);
- **Дефицит ферментов системы глутатиона**
(глутатионсинтетазы, глутатионредуктазы,
глутатионпероксидазы эритроцитов);
- **Дефицит ферментов пентозофосфатного цикла** (Недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы)

Приобретенные (экзоэритроцитарные) гемолитические анемии



Иммунозависимые



Неиммунозависимые

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ (иммунные)

- **ИЗОИММУННЫЕ (аллоиммунные)** – проникновение в организм больного антител против антигенов эритроцитов или эритроцитов, при гемолитической болезни новорожденного, трансфузии крови несовместимой по ABO, Rh или др. системам
- **ТРАНСИММУННЫЕ** – связаны с антителами матери, страдающей аутоиммунной анемией, проникающие к ребенку через плаценту
- **ГЕТЕРОИММУННЫЕ /гаптеновые/** - антитела на новый антиген в результате фиксации на поверхности эритроцитов медикамента /пенициллины, сульфаниламиды/
- **АУТОИММУННЫЕ** – антитела против собственного неизмененного антигена

Аутоиммунные гемолитические анемии

Главным звеном патогенеза аутоиммунных гемолитических анемий служит механизм *цитотоксических аутоаллергических реакций*

Аутоиммунные гемолитические анемии могут быть:

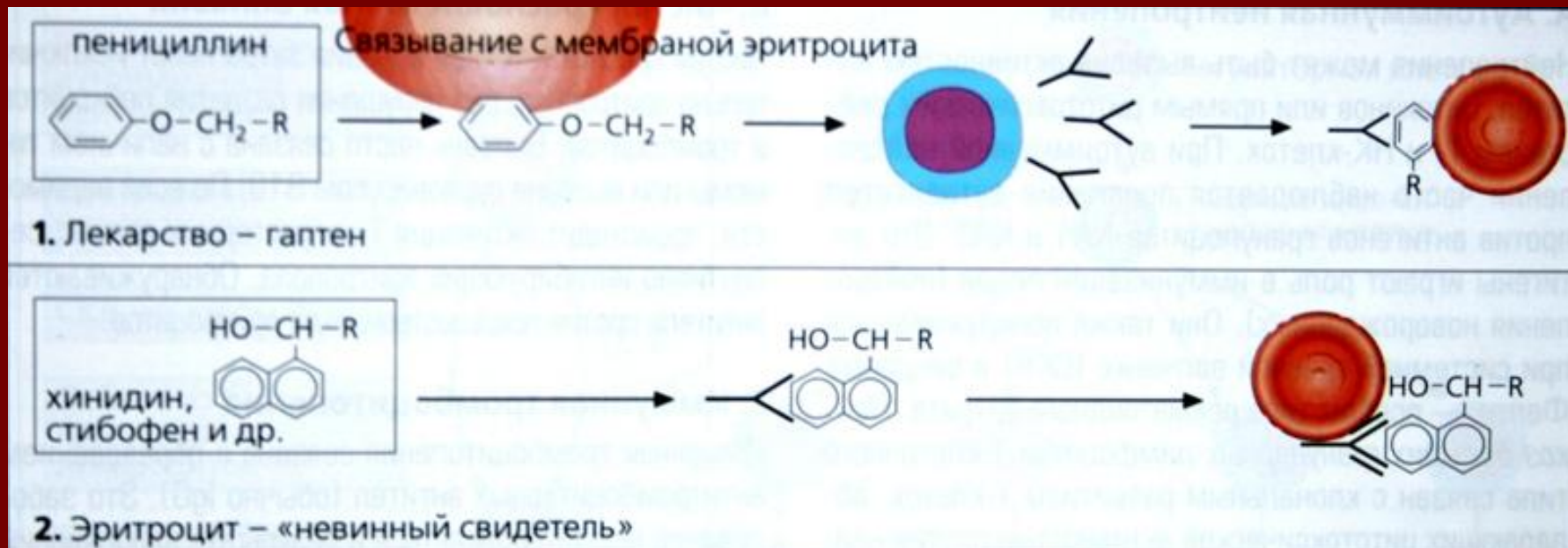
Первичными - вследствие растормаживания аутореактивных механизмов и развития аутоаллергии.

Вторичными - осложняют какие-либо системные заболевания (хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь, ИДС, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.)

Гетероиммунные гемолитические анемии

Некоторые низкомолекулярные вещества (в том числе – лекарства), обладая аффинностью к мембране эритроцитов, способны сами стать иммуногенными и вызвать образование антител и последующее развитие гемолитической анемии как **гаптены**, образование гаптен-антител возможно в результате фиксации на поверхности эритроцитов вирусов, бактерий.

Гемолиз, вызванный приемом лекарств



Изоиммунные (аллоиммунные) гемолитические анемии

Эритроциты одного индивида разрушаются при
посредстве антител другого индивида.

К ним относятся две клинически значимых
анемии:

при переливании несовместимой крови, когда
доно́рские эритроциты лизируются под
действием антител реципиента,

при гемолитической болезни новорожденных,
когда эритроциты плода лизируются
материнскими антителами, пересекающими
плацентарный барьер.

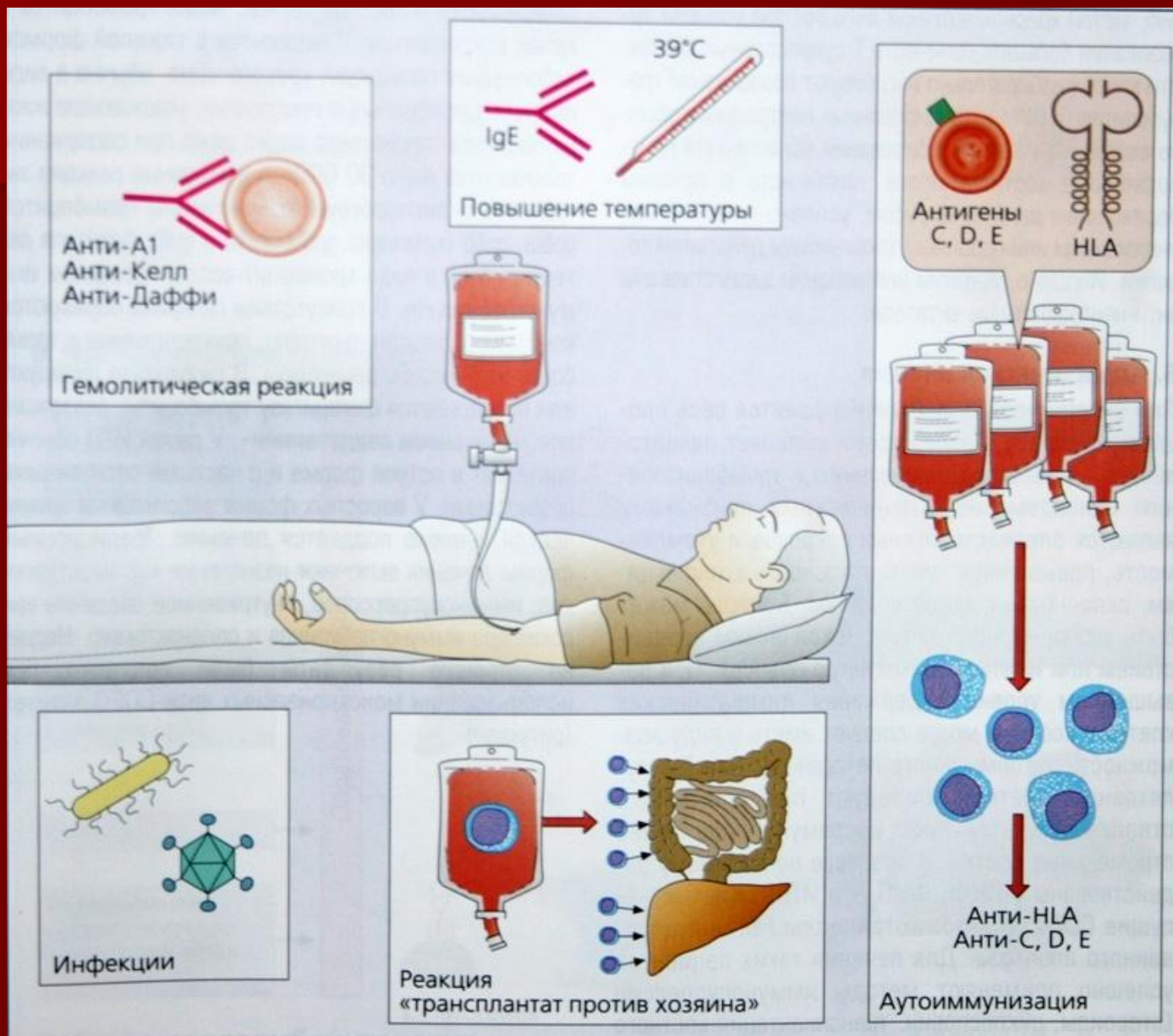
Правило Янского

В переливаемой крови не должно быть агглютиногенов, соответствующих агглютиниnam реципиента.

Rh–система включает три разных аллеля Dd, Cc, Ee.

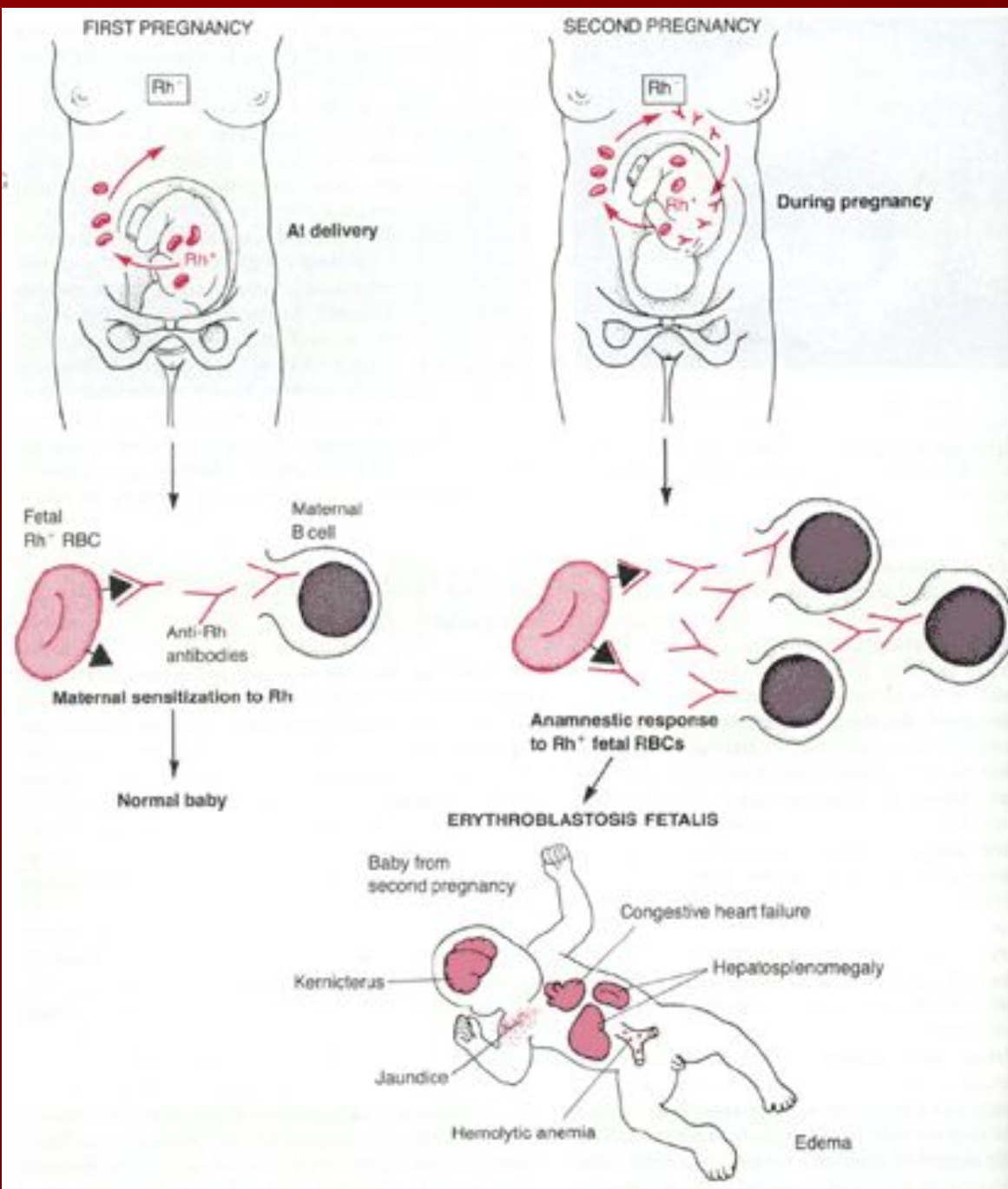
Кроме групповых антигенов и резус фактора существуют и другие антигенные системы эритроцитов: MNS, Kell, Duffy, Kidd, Levis, P, York, Xq, I, Chido и другие.

Реакции на переливание крови



Гемолитическая болезнь новорожденных

Ответа резус-отрицательной матери на
антигены резус-положительного плода.



Гемолитическая болезнь новорожденных

Трансиммунные гемолитические анемии

- АТ попадают от матери к плоду через плаценту и направлены против общего АГ эритроцитов матери и плода.

(Аутоиммунная гемолитическая анемия у матери).

Неиммунозависимые гемолитические анемии

Вызваны физическими гемолизирующими воздействиями, химикатами-гемолизантами, биологическими факторами, разрушающими эритроциты.

Спасибо за внимание

