

Цикл лекций «Типовые реактогенные изменения клеточного состава красной крови в условиях патологии» (к разделу «Патофизиология системы крови») для самостоятельной внеаудиторной работы студентов медицинских вузов

ЛЕКЦИЯ 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТИПОВЫХ РЕАКЦИЙ КРАСНОЙ КРОВИ НА ДЕЙСТВИЕ ПАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЭРИТРОЦИТОЗОВ

Моррисон В.В., Чеснокова Н.П., Невважай Т.А.,
Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н.

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздрава России», Саратов,
e-mail: morrison@sgmu.ru*

Периферическая кровь является чрезвычайно реактогенной системой, для которой характерны динамические изменения количественного и качественного состава форменных элементов в ответ на действие физиологических и патологических раздражителей.

Самой многочисленной популяцией клеток периферической крови являются эритроциты, суммарный объем которых превышает во много раз объем лейкоцитов и тромбоцитов.

В цикле лекций даны классификация, патогенез и гематологическая характеристика типовых нарушений со стороны красной крови различной этиологии.

Общая характеристика эритроцитозов и анемий

В условиях патологии возможны количественные и качественные изменения со стороны элементов красной крови, что приводит к выраженному нарушению их функциональной активности.

Среднее содержание эритроцитов в норме в крови у женщин варьирует в диапазоне от $3,7$ до $4,7 \cdot 10^{12}/л$, а у мужчин – от $4,5$ до $5,5 \cdot 10^{12}/л$. Количественные изменения эритроцитов могут проявляться в виде увеличения их содержания – эритроцитоза или уменьшения – эритропении (анемии). Изменение количества эритроцитов в периферической крови, как правило, является следствием комплексного воздействия ряда патогенетических факторов: нарушения нервной, гормональной, гуморальной регуляции эритропоэза, усиления распада эритроцитов в периферической крови или в мононуклеарно-фагоцитирующей системе, усиления процессов физиологического или патологического депонирования крови, а также следствием кровопотери.

Качественные изменения состава эритроцитов периферической крови могут проявляться в виде изменения формы эритроцитов, их размеров, появлением незрелых, малодифференцированных форм эритроцитарного ряда. Как известно, в условиях нормы у человека преобладают

в периферической крови, двояковогнутые, или дисковидные (дискоциты), эритроциты, имеющие в среднем размер $7,2-7,5$ мкм (нормоциты).

Качественные изменения эритроцитов периферической крови, подобно количественным сдвигам, могут явиться отражением дегенеративных изменений со стороны крови на фоне действия различных патогенных факторов или нарушений регенераторной активности костного мозга, могут быть признаками нарушений процессов кроветворения в костном мозге, кровопотери, гемолиза эритроцитов врожденной или приобретенной природы.

Патологическое состояние, характеризующееся выраженными изменениями размеров эритроцитов периферической крови, получило название анизоцитоза. Различают микроцитоз, когда размеры эритроцитов становятся менее $7-6$ мкм, макроцитоз – при увеличении размеров свыше $8-9$ мкм, мегалоцитоз, когда в периферической крови появляются гигантские эритроциты размерами $14-16$ мкм и более. Одной из разновидностей анизоцитоза являются карликовые эритроциты, имеющие диаметр размером $2-2,2$ мкм. Размеры эритроцитов являются одним из вспомогательных признаков, позволяющих дать дифференциальную диагностику заболеваний.

Состояние, характеризующееся изменением формы эритроцитов, – пойкилоцитоз. Подобно анизоцитозу, пойкилоцитоз отражает характер и интенсивность дегенеративных сдвигов со стороны элементов периферической крови. Изменения формы эритроцитов при различных видах патологии весьма разнообразны. Различают сфероцитоз, овалоцитоз акантоцитоз, стоматоцитоз, шизоцитоз, аннулоцитоз. В ряде случаев патологии в периферической крови появляются мишеневидные эритроциты, серповидноклеточные эритроциты, что нередко является признаком врожденных аномалий структуры гемоглобина.

В ответ на действие разнообразных патогенных факторов инфекционной и неинфекционной природы костный мозг может реагировать угнетением костномозгового кроветворения, когда в периферической крови снижается содержание ретикулоцитов и становится резко выраженным преобладание дегенеративных форм эритроцитов. В случае активации костномозгового кроветворения как одной из реакций адаптации, компенсации в ответ на действие альтеррирующего фактора в периферический кровоток начинают в избытке поступать из костного мозга

регенераторные, недостаточно зрелые элементы эритроцитарного ряда – ретикулоциты, а также нормоциты различной степени зрелости. Лишь при тяжелых формах патологии красной крови опухолевой природы в системный кровоток поступают малодифференцированные клетки костного мозга эритробласты.

Разнообразные сдвиги со стороны красной крови симптоматического характера, отражающие развитие патологических процессов или заболеваний, можно объединить в две основные группы:

1. Эритроцитозы.
2. Анемии.

Группа анемий нередко включает в себя и эритропении.

Эритроцитозы: классификация, этиология, механизмы развития

Эритроцитозы – состояния, характеризующиеся увеличением количества эритроцитов в единице объема крови свыше $4,7 \cdot 10^{12}$ /л у женщин и $5,5 \cdot 10^{12}$ /л – у мужчин.

В зависимости от этиологических факторов различают первичные эритроцитозы наследственной и приобретенной природы, включающие в себя, в частности, истинную полицитемию, или болезнь Вакеза, а также вторичные эритроцитозы, являющиеся симптомами разнообразных заболеваний или патологических состояний.

В зависимости от механизмов развития выделяют абсолютные эритроцитозы – состояния, характеризующиеся увеличением содержания эритроцитов в периферической крови в связи с активацией эритропоэза в костном мозге, а также относительные эритроцитозы, в основе которых лежит феномен сгущения крови при обычной интенсивности эритропоэза.

Первичные эритроцитозы. Наследственный семейный эритроцитоз – генетически обусловленная форма патологии, характеризующаяся увеличением содержания в периферической крови гемоглобина, эритроцитов, повышением вязкости крови, расстройствами микроциркуляции. Наследственный эритроцитоз включает группу заболеваний, в основе которых могут лежать различные патогенетические механизмы:

1. Образование аномальных гемоглобинов с повышенным сродством к кислороду; в настоящее время описано около 30 таких гемоглобинов.

2. Дефицит фермента дифосфоглицератмутаза и, соответственно, 2,3-дифосфоглицерата, что приводит к повышению сродства гемоглобина к кислороду, уменьшению отдачи его тканям, развитию гипоксии.

Аномальные гемоглобины с повышенным сродством к кислороду наследуются по аутосомно-доминантному типу. Повышенное сродство гемоглобина к кислороду связывают с заменой лишь одного аминокислотного остатка в молекуле гемоглобина.

При всех разновидностях наследственного эритроцитоза возникает выраженная гипоксия тканей, стимулирующая увеличение продукции эритропоэтина и активацию эритропоэза.

Выраженность клинических симптомов наследственного эритроцитоза варьирует и зависит от типа наследования. При аутосомно-доминантном типе наследования, характеризующемся повышением концентрации АТФ в эритроцитах, заболевание, как правило, протекает бессимптомно. Клинические проявления наиболее выражены при аутосомно-рецессивном типе наследования дефицита фермента дифосфоглицератмутаза, приводящего к дефициту 2,3-ДФГ и резкому увеличению степени сродства гемоглобина к кислороду. Симптоматика заболевания обусловлена развитием гипоксии, повышением вязкости крови, нарушением свертываемости крови. Наиболее частыми осложнениями являются тромбозы сосудов головного мозга и капиллярная кровоточивость. Больные жалуются на головную боль, утомляемость, боль в нижних конечностях, области сердца. В периферической крови выявляются эритроцитоз, увеличение содержания эритроцитов, повышение гематокрита, резкое замедление СОЭ.

Эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза) относится к числу хронических лейкозов, самостоятельная нозологическая форма патологии, не исключается возможность наследственной предрасположенности к данному заболеванию, поскольку описаны случаи болезни у родственников. Причинами эритремий, как и других заболеваний опухолевой природы, могут быть патогенные факторы физического, химического, биологического происхождения. В основе развития эритремий лежат неограниченная пролиферация клеток-предшественниц миелопоэза, усиление миелопролиферативного процесса в костном мозге, селезенке, а также в других органах и тканях. При этом имеет место активация эритропоэза, лейкопоэза, тромбоцитопоэза, что приводит к развитию полицитемии. Характерной особенностью эритремий является снижение уровня эритропоэтина в крови.

В периферической крови отмечаются эритроцитоз, ретикулоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, базофилия, моноцитоз, тромбоцитоз, увеличение содержания гемоглобина до 200 г/л, снижение цветового показателя в связи с отставанием процессов синтеза гемоглобина от интенсивности эритропоэза. В терминальной стадии патологии возникает подавление костномозгового кроветворения, что приводит к развитию панцитопении.

Клинические проявления эритремий обусловлены в основном увеличением вязкости крови, объема циркулирующей крови, расстройствами коагуляционного гемостаза. У больных отмечаются развитие гипертензии, переполнение кровью внутренних органов (плетора), на-

рушения микроциркуляции в виде замедления кровотока, стаза, турбулентного кровотока, тромбоза сосудов, геморрагий.

Вторичные эритроцитозы. Вторичные эритроцитозы не являются самостоятельными нозологическими формами патологии, это симптомы различных патологических процессов и заболеваний.

Как указывалось выше, различают абсолютные и относительные вторичные эритроцитозы.

Абсолютные эритроцитозы связаны с активацией эритропоэза в костном мозге под влиянием различных гормональных и гуморальных стимулирующих воздействий. Важнейшим стимулятором эритропоэза является эритропоэтин – гормон гликопротеиновой природы, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку эритропоэтинчувствительной клетки в морфологически распознаваемые элементы.

Впервые эритропоэтин был обнаружен в 1906 г. Карно и Дефландром. В настоящее время получен в чистом виде, ММ около 36000, существует в форме мономера, димера или комплекса обеих форм. Стимулирующим фактором избыточного освобождения эритропоэтина и соответственно развития абсолютного эритроцитоза является гипоксия. Синтез гормона в основном происходит в почках. Высказывается точка зрения, что в почках образуется неактивный предшественник эритропоэтина – эритрогенин, преэритропоэтин, который активируется при контакте с плазменным фактором α_2 – глобулиновой природы. Тем не менее, активная форма гормона может образовываться и в самих почках, в мозговом и корковом веществе при участии циклического 3-,5-АМФ, циклического ГМФ, почечных простагландинов.

Считают, что в норме печень не является местом синтеза эритропоэтина, однако в условиях патологии почек (при удалении почки, нарушении ее эндокринной функции) печень становится эритропоэтинсинтезирующим органом.

Следует отметить и возможность синтеза эритропоэтина в тканевых макрофагах, моноцитах крови.

Данные литературы убедительно свидетельствуют о возможности интенсификации синтеза эритропоэтина не только при разнообразных гипоксических состояниях, но и при опухолевом поражении печени и почек, что, естественно, может сопровождаться развитием симптоматического эритроцитоза.

Касаясь механизмов развития вторичных эритроцитозов, необходимо остановиться и на других гормональных стимуляторах эритропоэза, которыми являются гормоны аденогипофиза (АКТГ, ТТГ, ГТГ, СТТ).

Стимулирующим воздействием на эритропоэз обладают гипофизарный и плацентарный пролактин, тиреоидные гормоны, андрогены, причем усиление эритропоэза под влиянием

указанных гормонов возникает опосредованно за счет стимуляции продукции эритропоэтина. Тем не менее, очевидна возможность развития эритроцитоза при разнообразных эндокринопатиях, особенно при опухолевом поражении эндокринных желез, сопровождающемся усилением продукции гормонов – стимуляторов образования эритропоэтина почками.

Вторичные абсолютные эритроцитозы в зависимости от их значимости и патогенетических механизмов развития могут быть представлены как гипоксемические, или компенсаторные, и негипоксемические.

Гипоксемические эритроцитозы могут возникать при экзогенных гипоксических состояниях, а также при эндогенной гипоксии циркуляторного, гемического, тканевого характера. Компенсаторные гипоксемические эритроцитозы отмечаются при длительном пребывании в высокогорной местности, при хронической сердечной, легочной недостаточности, при метгемоглобинемии, карбоксигемоглобинемии. Эритроцитоз при гипоксических состояниях обеспечивает адаптацию организма к действию патогенного фактора, поэтому он и получил название компенсаторного.

Абсолютный негипоксемический эритроцитоз не имеет компенсаторной функции, обусловлен повышенной продукцией эритропоэтина при поражении почек: раке, поликистозе, стенозе почечной артерии, гидронефрозе, после операции пересадки почки. Вторичные негипоксемические эритроцитозы могут иметь место при опухолевом поражении печени, селезенки, болезни и синдроме Иценко – Кушинга, когда возникает стабильная гиперпродукция гормонов АКТГ и глюкокортикоидов.

Клинические проявления вторичных абсолютных эритроцитозов разнообразны, в значительной мере обусловлены особенностями этиологических факторов и основного заболевания. Тем не менее, общими признаками эритроцитозов являются умеренная полицитемическая гиперволемиа, увеличение вязкости крови и гематокрита, повышение артериального давления, развитие гипертрофии миокарда, расстройства микроциркуляции, наличие микротромбоза.

В периферической крови отмечаются эритроцитоз, ретикулоцитоз, в отличие от эритремии отсутствуют тромбоцитоз и лейкоцитоз.

Вторичные относительные эритроцитозы не связаны с активацией эритропоэза, возникают вследствие двух основных патогенетических факторов:

1. Сгущения крови (гемоконцентрации) при потере организмом жидкости (диарея, рвота, плазмопотеря при ожогах).
2. Выброса депонированной крови при стресс-реакциях, острой гипоксии.

В ряде случаев относительные эритроцитозы наблюдаются при артериальной гипертензии у лиц, злоупотребляющих алкоголем, у курильщиков.

Клинические проявления относительных эритроцитозов также в значительной мере определяются характером основного заболевания, особенностями этиологического фактора. При любых формах патологии не исключена возможность увеличения гематокрита в связи с нормоили гиповолемической полицитемией, а также развитием гипертензивных состояний.

Рекомендуемая литература

1. Владимирская Е.Б. Механизмы кроветворения и лейкогенеза. – М., 2007. – 152 с.
2. Гематология /Рукавицын О.А., Павлов А.Д., Моршак Е.Ф. [и др.] /под ред. О.А.Рукавицына. – СПб.: ООО «ДП», 2007. – 912 с.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Механизмы развития болезней и синдромов. – СПб.: «Элби-СПб», 2002.
4. Кардиология. Гематология / под ред. Николаса А. Буна, Ники Р. Колледжа и др. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. – 288 с.
5. Литвицкий П.Ф. Патифизиология: учебник. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 496 с.: ил.
6. Максимович Н.Е. и др. Патифизиология системы крови и гемостаза. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – 344 с.
7. Наглядная гематология / Под ред. проф. В.И. Ершова. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 116 с.: ил.
8. Нормальная физиология: учебник [Н.А. Агаджанян, Н.А. Барабаш, А.Ф. Белов и др.] / Под ред. проф. В.М. Смирнова. – 3-е изд. – М.: Издательский центр «Академия», 2010 г. – 480 с.
9. Патифизиология: учебник: в 2 т./под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд. – ГЭОТАР-Медиа, 2010. – Т.2. – 848 с.: ил.
10. Патифизиология: учебник, в 3 т.: [А.И. Воложин и др.]; под ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина. – М.: Издательский центр «Академия», 2006. – Т.2 – 256 с.: ил.
11. Патифизиология: курс лекций/ [Порядин Г. В. и др.]; под ред. Г. В. Порядина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 592 с.
12. Патифизиология крови. Пер. с англ.–М.– СПб.: «Изд-во БИНОМ» – «Невский Диалект», 2000. – 448 с., ил.
13. Физиология и патифизиология красной крови: учебное пособие / Н.П. Чеснокова, В.В. Моррисон, Е.В. Понукалина, Т.А. Невважай; под общ. ред. Н.П. Чесноковой. – Саратов.- Изд-во Саратов. мед. ун-та. – 2013. – 79 с.
14. Шифман Ф.Дж. Патифизиология крови. – М.: Изд-во БИНОМ, 2009. – 448 с.

ЛЕКЦИЯ 2. АНЕМИИ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ СДВИГОВ. ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Чеснокова Н.П., Невважай Т.А., Моррисон В.В.,
Бизенкова М.Н.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздрава России», Саратов,
e-mail: morrison@sgmu.ru

Анемии – состояния, характеризующиеся уменьшением содержания гемоглобина в общем объеме крови, а также как правило, и в единице объема крови.

Анемии следует отличать от гидремии, при которой абсолютное содержание гемоглобина в общем объеме крови не изменяется.

В большинстве случаев патологии анемии характеризуются и эритропенией, в связи с чем анемия может проявляться одновременным

уменьшением содержания в единице объема крови и гемоглобина, и эритроцитов.

Анемии в ряде случаев могут быть отнесены к самостоятельным нозологическим формам патологии, в других – являются лишь симптомом какого-то заболевания.

Касаясь механизмов развития и происхождения анемий, следует отметить, что они могут носить наследственный, врожденный характер, однако в большинстве случаев анемии являются вторичными, или приобретенными.

В зависимости от патогенеза выделяют три основные группы анемий:

1. Постгеморрагические (острые и хронические).
2. Гемолитические (врожденные и приобретенные).
3. Дизэритропоэтические, обусловленные нарушением костномозгового кроветворения.

В процессе установления патогенеза и проведения дифференциальной диагностики анемий используют нередко следующие показатели состояния периферической крови:

- цветовой показатель;
- размер и форму эритроцитов;
- наличие регенераторных форм.

В связи с этим принято различать следующие виды анемий:

1. Нормохромные (цветовой показатель 0,85-1,05).
2. Гиперхромные (цветовой показатель больше 1,05).
3. Гипохромные (цветовой показатель меньше 0,85).

Следует отметить, что в ряде случаев цветовой показатель дает возможность дать ориентировочную оценку происхождения анемии. Так, к числу гиперхромных анемий относятся В12-дефицитные, фолиеводефицитные анемии. Железодефицитные анемии, в частности постгеморрагические, гипохромные. В то же время метапластические, гемолитические анемии могут носить нормохромный характер.

В зависимости от регенераторной активности костного мозга выделяют следующие виды анемий:

1. Гиперрегенераторные.
2. Регенераторные.
3. Гипорегенераторные.
4. Арегенераторные (гипо-, апластические анемии).

Для гиперрегенераторных анемий характерно наличие ретикулоцитарных кризов, когда содержание ретикулоцитов в периферической крови может достигать нескольких процентов. При этом отмечается появление в периферической крови эритрокариоцитов. К категории гиперрегенераторных анемий относят некоторые формы гемолитических анемий, к числу гипорегенераторных – В12-дефицитные, фолиеводефицитные, железодефицитные анемии.