

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ
«ТЮМЕНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ КОЛЛЕДЖ»

ПМ 02. Проведение лабораторных гематологических исследований

Лекция № 12.
**Анемии, обусловленные
нарушением кроветворения**

Предмет: МДК 02.01 Теория и практика
лабораторных гематологических
исследований

Преподаватель теории и практики
лабораторных исследований
Пляшкова Светлана Анатольевна

■ **Гипохромные анемии:**

- Железодефицитная анемия
- Анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов

■ **Нормохромные анемии:**

- Анемии хронических заболеваний
- Анемия при хронической почечной недостаточности
- Апластические анемии
- Анемии при опухолевых и метастатических поражениях костного мозга

■ **Мегалобластные анемии:**

- Анемии, обусловленные дефицитом витамина В₁₂
- Фолиеводефицитные анемии

Анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов

- Характерно насыщение организма железом, т. е. железонасыщенные анемии.

Механизм развития:

- недостаточная или аномальная утилизация внутриклеточного железа при синтезе гемоглобина.
- нормальное или повышенное содержание железа в митохондриях эритрокариоцитов.

Причины:

- наследственные нарушения синтеза порфиринов (чаще у мужчин, сцеплено с X-хромосомой);
- отравление свинцом;
- недостаточность витамина В₆.

- Дефект синтеза δ-аминолевулиновой кислоты → нарушение образования протопорфирина (циклические пигменты, участвуют в синтезе гема) → невозможность связывания железа эритрокариобластами → накопление его в организме.

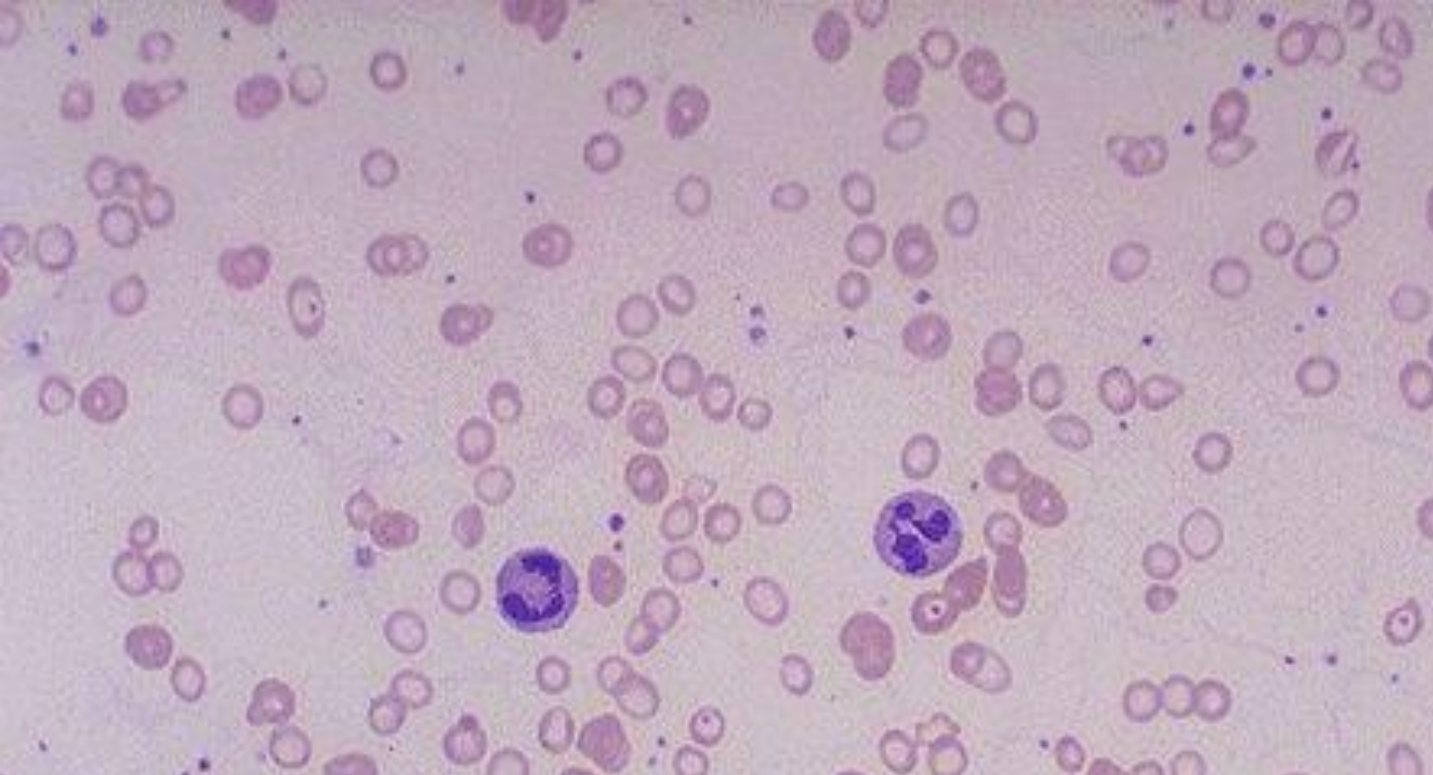
Гемосидероз органов

- Перегрузка железом печени - развитие цирроза;
- поджелудочной железы - сахарный диабет;
- накопление железа в яичках – евнухоидизм;
- в надпочечниках – надпочечниковая недостаточность.

Признаки сидероахрестической анемии

В сыворотке крови:

- ↑↑↑ железа до 100 мкмоль/л;
- ↑↑↑ ферритина (белок запаса железа);
- ↑↑↑ насыщение трансферрина железом почти на 100% (транспортный белок, переносит железо от энтероцитов в красный костный мозг к эритрокариобластам).
- Содержание протопорфирина в эритроцитах снижено до 3 – 9 мкмоль/л (норма 18 – 90 мкмоль/л);
- копропорфирин повышен до 60 – 75 мкмоль/л (норма до 12 мкмоль/л).
- Содержание δ-аминолевулиновой кислоты и копропорфирина в моче нормальное.



В общем анализе крови:

- гипохромия эритроцитов;
- анизоцитоз, пойкилоцитоз;
- количество ретикулоцитов в норме или незначительно снижено;
- отдельные мишеневидные эритроциты;
- количество гемоглобина 80 – 90 г/л, со временем постепенно падает до 50 – 60 г/л.

В костном мозге:

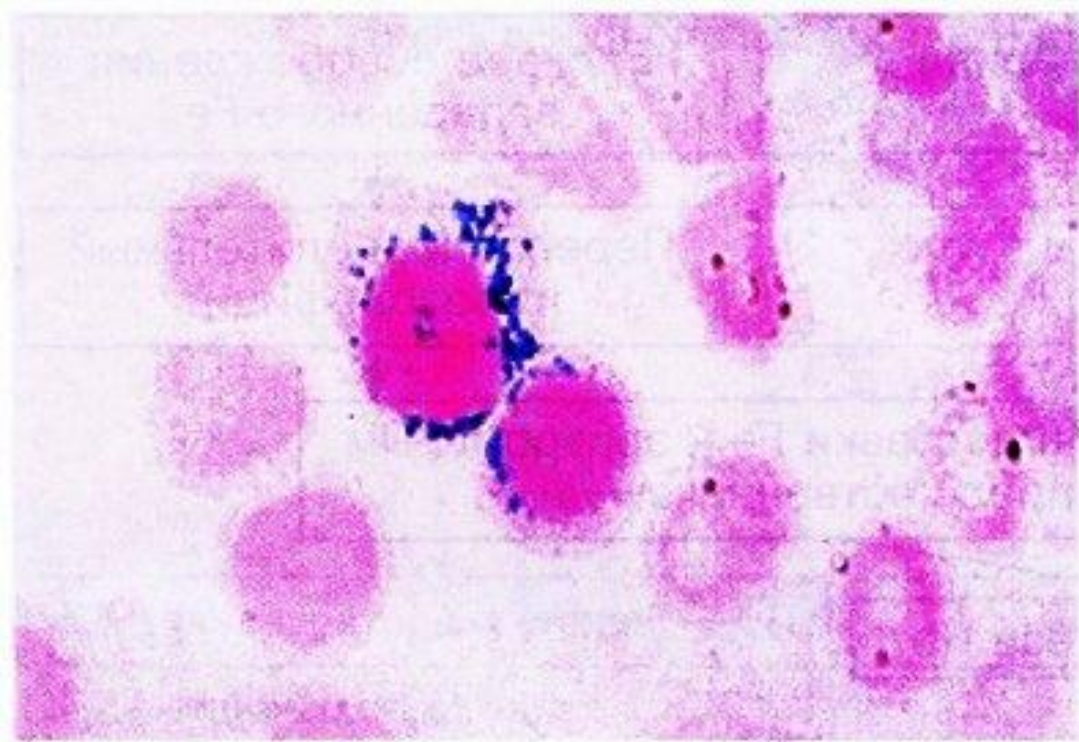
- гиперплазия эритроидных клеток;
 - увеличен процент базофильных, полихроматофильных и снижено количество оксифильных эритрокариоцитов;
 - выявление кольцевидных сидеробластов при окраске берлинской лазурью – накопление не утилизированного железа в митохондриях эритрокариоцитов.
-
- Неэффективный эритропоэз – относительная или абсолютная ретикулоцитопения.



Анемия при свинцовом отравлении

• Свинец блокирует синтез гема, снижает скорость синтеза глобина. Нарушается включение железа в молекулу протопорфирина, увеличивается содержание железа в сыворотке и отложение его в тканях.

Внешние признаки – землистая бледность кожи с сероватым оттенком (анемия, спазм сосудов, отложение в коже порфиринов), **лиловая кайма на деснах.**



- **В костном мозге** -
↑↑↑ кольцевидных
сидеробластов.

Отравление свинцом. Костный мозг. Кольцевидные сидеробласты. ×900.

- **В периферической крови** ↓ гемоглобина до 50 – 60 г/л, эритроциты с выраженной гипохромией, анизопойкилоцитоз, базофильная пунктация эритроцитов.
- **Характерный биохимический признак свинцового отравления:** ↑ концентрации в моче δ-аминолевулиновой кислоты и копропорфирина, в эритроцитах повышено содержание протопорфирина.

Анемии хронических заболеваний (АХЗ)

- Сопровождают инфекционные, ревматические и опухолевые заболевания.
- Это **нормохромные** анемии.
- АХЗ занимают второе место после ЖДА.

Патогенез

- Железо в организме переходит в депо, накапливается в макрофагах в виде **ферритина**.
- Перенос железа из клеточного ферритина к трансферрину нарушен → **снижение уровня сывороточного железа** → функциональный дефицит железа → снижение доставки железа к эритрокариоцитам костного мозга → нарушение эритропоэза и развитие анемии.
- Активация макрофагов → секреция провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1) → ингибирование синтеза ЭПО (эритропоэтин).

- **Костный мозг:** количество эритрокариоцитов – **N** или ↓, содержание сидеробластов **N** или ↑.
- **Периферическая кровь:** анемия нормохромная нормоцитарная, реже умеренно гипохромная.
- Количество ретикулоцитов **N** или ↓.
- **В сыворотке крови:**
 - ↓ сывороточного железа;
 - ↓ ОЖСС (общая железосвязывающая способность трансферрина);
 - ↓ трансферрина, НТЖ (насыщение трансферрина железом);
 - ↑ содержания сывороточного ферритина.

Дифференциальная диагностика АХЗ и железодефицитной анемии

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

Анемия при хронической почечной недостаточности

- Характерен неэффективный эритропоэз.
- Содержание эндогенного эритропоэтина снижено (норма 6 - 25 МЕд/мл).
- **Причины анемии:** дефицит эндогенного эритропоэтина, укорочение продолжительности жизни эритроцитов, токсическое влияние на мембраны эритроцитов продуктов азотистого обмена, кровопотери (дефект тромбоцитов).
- **Эритропоэтин** (фактор роста) регулирует продукцию эритроцитов и предотвращает апоптоз предшественников эритропоэза на поздних стадиях развития.
- **В периферической крови:** нормохромная нормоцитарная, реже гипохромная микроцитарная анемия.
- Количество ретикулоцитов **N** или незначительно ↓.

Апластические анемии

■ Заболевания, характеризующиеся резким угнетением костномозгового кроветворения, торможением процессов пролиферации и дифференцировки клеточных элементов с развитием глубокой панцитопении в периферической крови.

Апластические анемии

```
graph TD; A[Апластические анемии] --> B[Приобретенные]; A --> C[Наследственные]; B --> B1[Лекарственные]; B --> B2[Иммунные]; B --> B3[Химическое отравление]; C --> C1[анемия Фанкони]; C --> C2[анемия Даймонда-Блэкфана];
```

Приобретенные

Лекарственные

Иммунные

Химическое отравление

Наследственные

анемия Фанкони

анемия Даймонда-Блэкфана

Приобретенные апластические анемии

Этиологический фактор:

- лекарственные препараты (антибиотики, сульфаниламидные, антитиреоидные, противосудорожные, противотуберкулезные, противодиабетические препараты и др.)
- химические соединения - бензол и его производные, этилированный бензин.
- Иммунная агрессия по отношению к собственному гемопоэзу.
- Недостаточность костного мозга, обусловлена дефектностью стволовых клеток, в которых снижена колониобразующая способность клеток-предшественников гемопоэза.

Клиническая картина: анемический и геморрагический синдром.

- Угнетение нормального кроветворения, гипоксия тканей и органов (одышка, тахикардия, слабость, головокружение) и резкая тромбоцитопения (кровоподтеки, петехии, носовые кровотечения, меноррагии и другие кровотечения).
- Выраженная нейтропения → пневмония, отит, синусит, пиелит и другие воспалительные процессы, возможен сепсис.

Костный мозг.

- ↓↓ миелокариоцитов.
- Бластные клетки в **N**.
- Относительное ↑ лимфоцитов, плазматических клеток (до 10-12%).
- Встречаются макрофаги, липофаги.
- Абсолютное ↓↓ эритрокариоцитов и нарушение их дифференцировки.
- ↑↑↑ сидеробластов и сидероцитов.
- ↓↓↓ мегакариоцитов.
- В местах опустошения активный костный мозг замещается жировой тканью.

Периферическая кровь: выраженная нормохромная анемия.

- Концентрация Hb ↓ до 25 – 80 г/л.
- Количество эритроцитов ↓ до 0,7 – 2,5 x 10¹²/л, умеренный анизоцитоз с макроцитозом, пойкилоцитозом.
- Ретикулоциты: 0,3 - 0,9%, при гемолизе 4 - 5%.
- Лейкопения до 2,5 – 0,55 x 10⁹/л с абсолютной нейтропенией (8 – 40%) и относительным лимфоцитозом.
- В случае присоединения инфекции может наблюдаться сдвиг влево до миелоцитов.
- Резко выражена тромбоцитопения 2,0 - 25,0 x 10⁹/л, иногда в мазках периферической крови тромбоциты отсутствуют.
- Ускорена СОЭ.
- В эритроцитах выявляется значительное содержание фетального гемоглобина, что объясняют компенсаторной реакцией организма на развивающуюся гипоксию.

Наследственные гипопластические анемии

- Эти формы заболевания у детей составляют около 25% всех вариантов АА и чаще встречаются у мальчиков.

Конституциональная апластическая анемия Фанкони - аутосомно-рецессивное заболевание, характеризуется врожденными соматическими аномалиями и прогрессирующей костномозговой недостаточностью. Выявляется в возрасте 4 - 10 лет. Длительность жизни в среднем составляет около 7 лет.

- Прогрессирующая гипоплазия костного мозга с развитием панцитопении.

- Высокий риск трансформации в острый миелоидный лейкоз.

- Врожденные аномалии развития - аплазия или гипоплазия большого пальца руки, отсутствие лучевой кости, аномалия развития ребер, микроцефалия, косоглазие, птоз, миопия, врожденные пороки сердца, почек и др.

- Характерна бронзовая пигментация, как следствие нарушения меланинового обмена в результате усиления секреции АКТГ.

- Часто регистрируются трофические нарушения кожи, ногтей и зубов.

A



Аплазия большого пальца кистей рук

Косоглазие, птоз



Наследственная парциальная гипопластическая анемия Даймонда-Блэкфана

- Врожденное заболевание с отсутствием эритроидных клеток в костном мозге. Частота – 5 – 7 случаев на 1 млн населения в год.
- Анемия выявляется на 1 - 3 месяце жизни. Черепно-лицевые аномалии или аномалии строения большого пальца и отставание больных в росте.
- Эритрокариоциты в виде мелких клеток с пикнотичными ядрами и скудной цитоплазмой.
- **Периферическая кровь:** нормохромная анемия, ретикулоцитопения.
- Анизоцитоз с макроцитозом, пойкилоцитоз.
- Число лейкоцитов нормальное, возможна нейтропения. В лейкоцитарной формуле иногда выявляется эозинофилия.
- Количество тромбоцитов нормальное или увеличенное, реже сниженное.
- Уровень эритропоэтина сыворотки крови значительно повышен.



Tripthalangeal Thumb (TPT)

Анемии при опухолевых и метастатических поражениях костного мозга

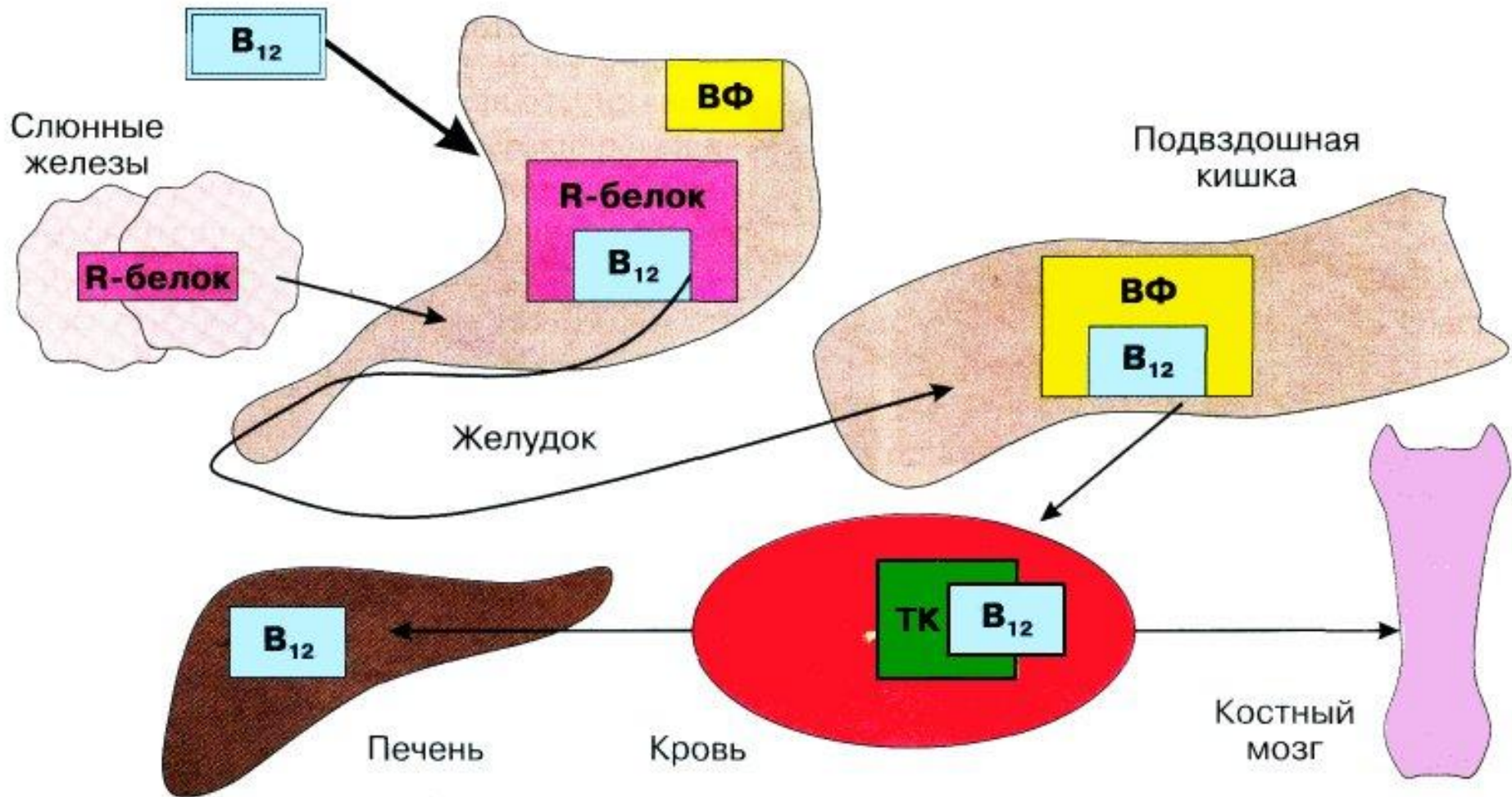
- Поражение костного мозга при опухолях приводит к угнетению кроветворения, что сопровождается развитием анемии.
- Чаще анемия нормохромная нормоцитарная, количество ретикулоцитов повышено, развивается панцитопения.
- **Периферическая кровь:** анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихроматофилия, встречаются эритрокариоциты.
- В лейкоцитарной формуле левый сдвиг до миелоцитов.
- При исследовании костного мозга выявляются комплексы опухолевых клеток.

Мегалобластные анемии

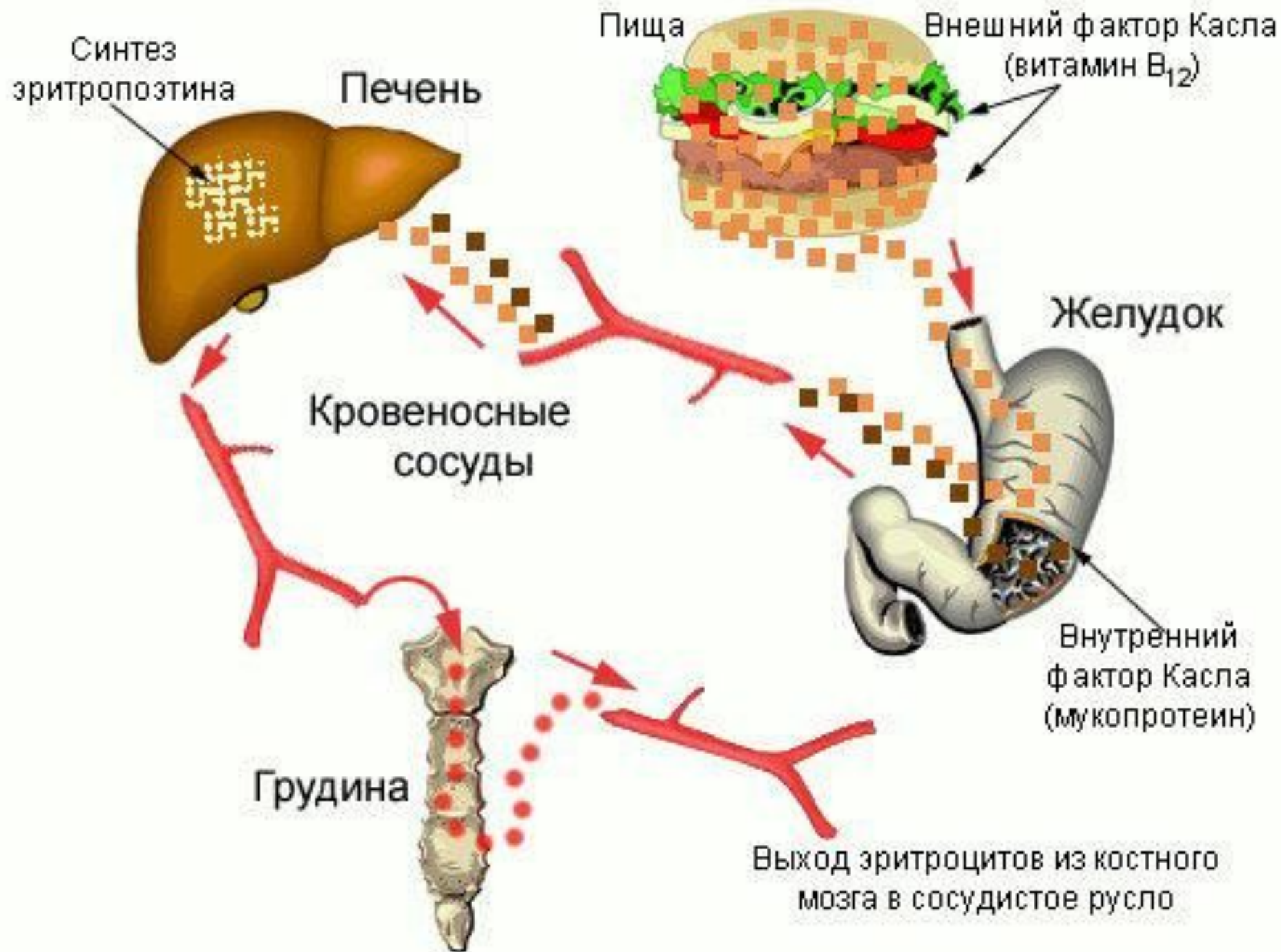
Анемия, обусловленная дефицитом витамина В₁₂

- Запас в организме взрослого человека 2 – 5 мг.
- Суточная потребность – 0,003 мг.
- Недостаток витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты приводит к замедлению синтеза ДНК, деления клетки, появлению **мегалобластного типа кроветворения в костном мозге.**
- Могут быть наследственными и приобретенными.
- Нарушение синтеза ДНК при дефиците В₁₂ проявляется во всех ядродержащих клетках, но в первую очередь сказывается на гемопоэзе, так как гемопоэтические клетки чаще делятся.

- В₁₂ участвует в обмене жирных кислот.
- При распаде жирных кислот образуется пропионовая кислота, в процессе метаболизма которой синтезируется *метилмалоновая кислота*.
- При участии В₁₂ она превращается в янтарную кислоту.
- При недостатке В₁₂ нарушается синтез жирных кислот, результатом которого являются *неврологические расстройства*.
- В₁₂ (кобаламин) содержится в мясе, яйцах, сыре, молоке, особенно много его в печени и почках. В пище он связан с белком.
- При всасывании В₁₂ освобождается от белков пищи в желудке или в кишечнике и связывается с R-белком, вырабатываемым слюнными железами.
- Под влиянием протеаз панкреатического секрета комплекс RВ₁₂ разрушается и высвобождается В₁₂.



Перенос витамина В₁₂ в организме. После освобождения от пищевого белка витамин В₁₂ связывается с R-белком слюны, а затем с внутренним фактором (ВФ), вырабатываемым слизистой желудка. Комплекс ВФ-В₁₂ абсорбируется через специфические рецепторы в подвздошной кишке. В кровотоке В₁₂ переносится специализированным белком, называемым транскобаламином (ТК). Конечными этапами переноса В₁₂ являются гемсинтезирующие клетки, больше всего его требуется в костном мозге и печени.



Причины развития дефицита витамина В₁₂

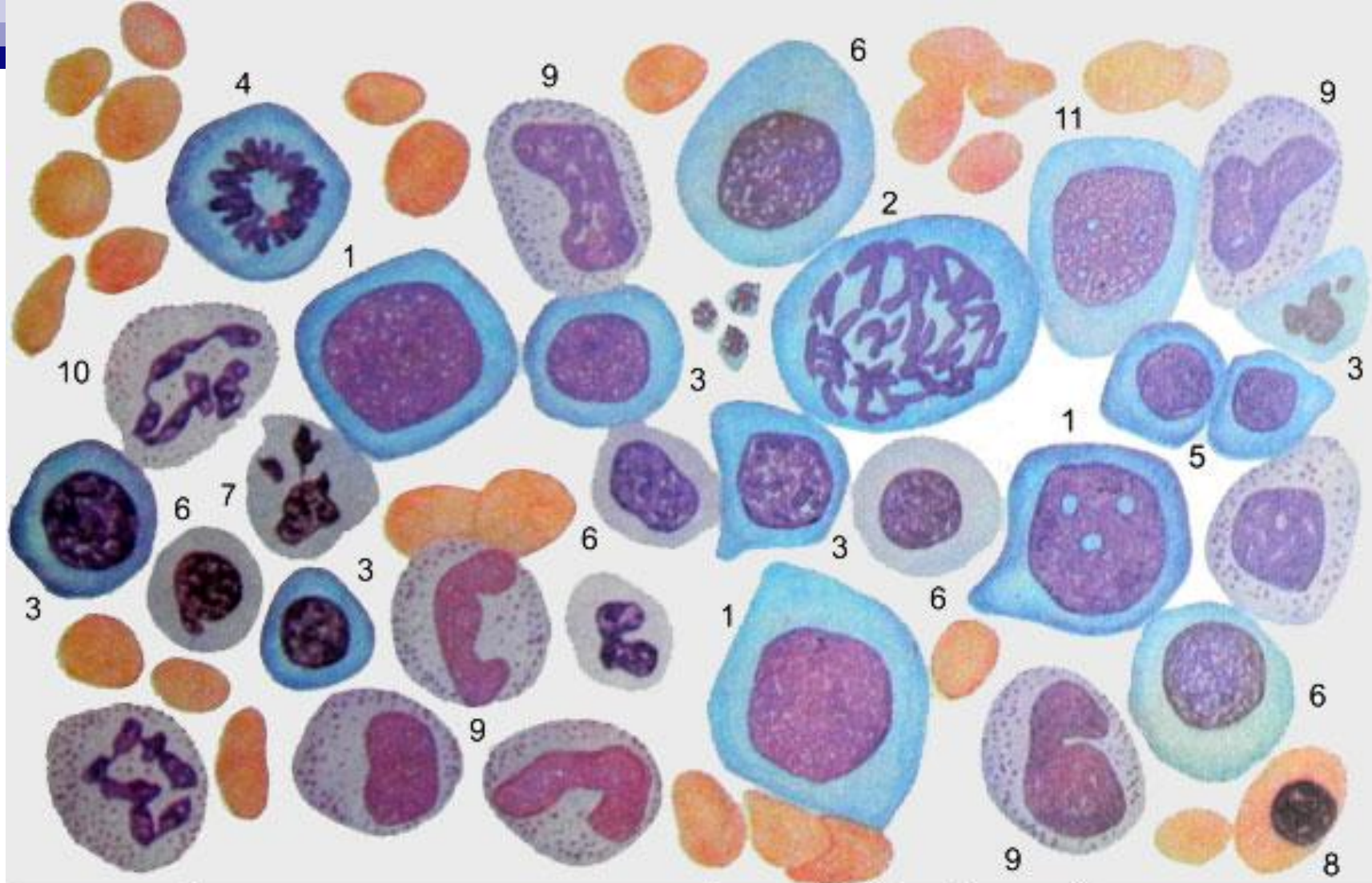
- Нарушение всасывания:
 - Отсутствие внутреннего фактора Касла (атрофический гастрит, резекция желудка, облучение желудка).
 - Поражение тонкого кишечника (энтерит, резекция тощей кишки, целиакия, полипоз, рак, синдром Имерслунд-Гресбека)
- Недостаточное поступление с пищей.
- Конкурентное потребление:
 - Широкий лентец (дифиллоботриоз).
 - Патологическая микрофлора при наличии дивертикулеза или "слепой петли».
- Повышенная утилизация витамина В₁₂:
 - Злокачественные новообразования.
 - Гипертиреоз
- Наследственный дефицит транскобаламина II.

Клиническая картина

- Поражение системы кроветворения, нервной системы, желудочно-кишечного тракта.
- Утомляемость, слабость, сердцебиение, одышка. Легкая желтушность склер. Боли и жжение в языке (глоссит).
- Гепато- или спленомегалия. Желудочная секреция снижена (Ахилия), неустойчивый аппетит, отвращение к пище, диспепсия.
- **Неврологические расстройства:** дегенеративные изменения нервных волокон в спинном мозге и периферических нервах.
- Ватность ног, ощущение ползания мурашек, онемение пальцев, нарушение чувствительности в конечностях, ощущение постоянного холода в ногах. Мышечная слабость, атрофия мышц.
- В тяжелых случаях - арефлексия, стойкие параличи ног, нарушения функции тазовых органов.
- Возможны судорожные припадки, галлюцинации, ослабление памяти, ориентации в пространстве, расстройства психики, психозы с депрессивными или маниакальными состояниями.
- Тяжелое осложнение - пернициозная кома (ишемия головного мозга из-за анемии).

Костный мозг

- Мегалобластический тип кроветворения, неэффективный эритропоэз.
- Гиперклеточность за счет крупных эритробластов. Соотношение лейко/эритро 1:2 - 1:3 (норма 3:1 - 4:1).
- Преобладание промegalобластов и базофильных мегалобластов создает картину "синего" костного мозга.
- Дегенеративные изменения в ядрах клеток, уродливость, кариорексис, митозы.
- Из мегалобластов образуются мегалоциты и макроциты.
- Увеличение размеров миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов.
- Количество мегакариоцитов обычно нормальное, в тяжелых случаях уменьшается.
- В мегакариocyтах может нарушаться отшнуровка тромбоцитов.
- Гемолиз эритрокариocyтов (неэффективный гемопоэз) и короткая продолжительность жизни мегалоцитов приводит к повышению уровня непрямого билирубина.

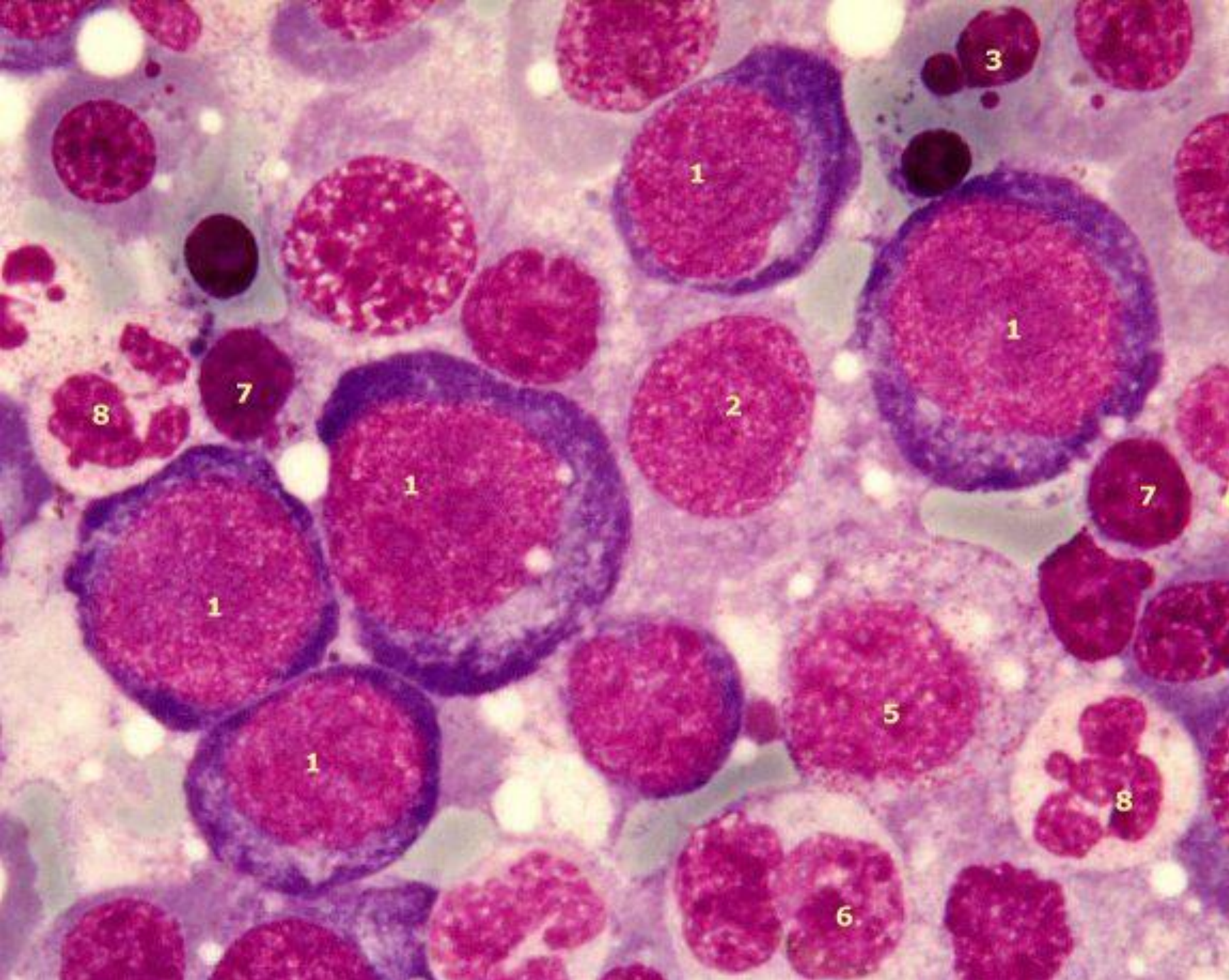


Картина костного мозга при мегалобластной В12-дефицитной анемии

1 - промегалобласт; 2 - промегалобласт в состоянии митоза; 3 - базофильный мегалобласт; 4 - базофильный мегалобласт; 5 - базофильный нормоцит;

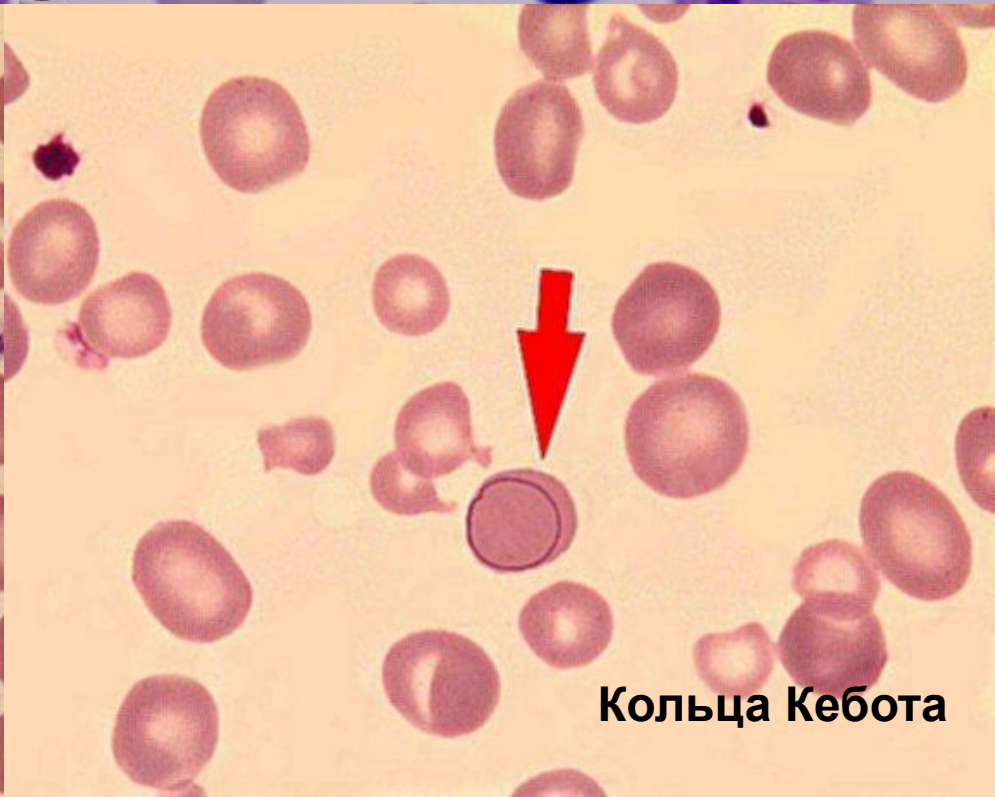
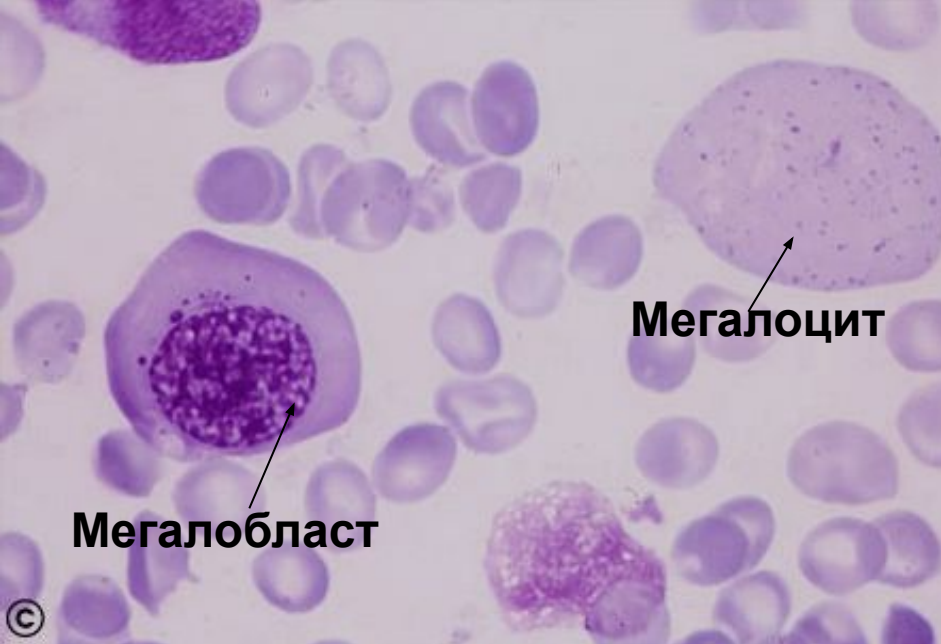
6 - полихроматофильный мегалобласт; 7 - полихроматофильный мегалобласт с почкующимся ядром; 8 - оксифильный мегалобласт; 9 - гигантский несегментированный нейтрофильный гранулоцит; 10 - гиперсегментированный нейтрофильный гранулоцит;

11 - ретикулярная клетка



Периферическая кровь: Макроцитарная гиперхромная анемия.

- Hb ↓↓↓ до 25 - 40 г/л. Эритроциты ↓↓↓ $1,0 - 1,5 \times 10^{12}/л$.
- Цветовой показатель **1,1 - 1,4**. MCV > 100 фл, MCH > 32 пг, MCHC N.
- Эр гиперхромные - **макроциты и мегалоциты, мегалобласты**.
- Анизоцитоз, пойкилоцитоз, **кольца Кебота, тельца Жолли**, базофильная пунктация, полихроматофильные Эр.
- Ретикулоциты в норме или ↓↓.
- Лейкопения, нейтропения с относительным лимфоцитозом, моноцитопения, возможны анэозинофилия или абазофилия.
- Гигантские **гиперсегментированные нейтрофилы** (количество сегментов > 5), иногда сдвиг влево до миелоцитов и метамиелоцитов.
- Тромбоцитопения умеренная, редко $<100 \times 10^9/л$, гигантские формы, функция не нарушена и геморрагический синдром наблюдается редко.
- СОЭ до 50 - 70 мм/ч.
- В сыворотке крови ↓↓↓ V_{12} (норма для взрослых 148 - 616 пмоль/л, старше 60 лет - 81 - 568 пмоль/л).



Фолиеводефицитные анемии

- У человека фолиевая кислота (ФК) содержится в количестве 5 - 10 мг. Суточная потребность – 50 - 100 мкг. Фолаты содержатся в печени, дрожжах, мясе, шпинате, шоколаде, сырых овощах и фруктах.
- ФК всасывается в ДПК и проксимальном отделе тощей кишки.
- В плазме крови она связывается с альбумином, β_2 -макроглобулином.
- Большая часть фолатов транспортируется в печень, небольшое количество экскретируется с мочой.
- Фолаты участвуют в синтезе аминокислот и нуклеиновых кислот (синтез пуриновых оснований), необходимых для образования ДНК.

Клиника

- Болеют чаще лица молодого возраста, беременные женщины.
- Бледность кожи с легкой субиктеричностью, тахикардия, слабость.
- Неврологическая симптоматика не свойственна, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта незначительны.

- У лиц, страдающих эпилепсией и шизофренией, дефицит фолиевой кислоты приводит к учащению приступов.

- Изменения в крови и костном мозге аналогичны B_{12} -дефицитной анемии.

- В сыворотке крови отмечается снижение уровня фолата (норма 6 - 20 нг/мл), концентрация его уменьшена и в эритроцитах (норма 160 - 640 нг/мл).

Причины развития дефицита фолиевой кислоты

- **Снижение содержания в пище:**

- Алкоголизм, голодание, "чай с бутербродами".
- Длительная кулинарная обработка пищи

- **Нарушение всасывания:**

- Хронический энтероколит, резекция тонкой кишки, диабетическая энтеропатия.
- Алкоголизм, целиакия, тропический спру, амилоидоз.
- Недоношенные дети, находящиеся на искусственном вскармливании

■ **Повышение потребности:**

- Беременность.
- Гемолитические анемии, лейкозы, рак, туберкулез, эксфолиативный дерматит, гипертиреоз

■ **Уменьшение запасов в печени:**

- Алкоголизм, цирроз, гепатоцеллюлярный рак

■ **Лекарственные препараты:**

- Цитостатики, контрацептивы, противосудорожные.

■ **Противотуберкулезные препараты**

Дифференциальная диагностика с B_{12} -дефицитной анемией

■ Отсутствие неврологических симптомов.

■ Нормальное содержание метилмалоновой кислоты.

■ Снижение концентрации фолиевой кислоты.

■ Нормальная концентрация витамина B_{12} .

■ При реакции с ализарином красным в костном мозге обнаруживаются желтые мегалобласты (при B_{12} -дефиците – мегалобласты и мегалоциты ярко-красные).

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



MAKE GIFS AT GIFSOUP.COM