Лекція № 7

ТЕМА: АНЕМІЇ

1. Етіологія і класифікація анемій

Анемія, або **недокрів'я**, – патологічний стан, що характеризується зниженням концентрації гемоглобіну і в переважній кількості випадків числа еритроцитів в одиниці об'єму крові. При важких формах анемій в крові можуть з'являтися патологічні форми еритроцитів.

Етіологія анемій включає гострі та хронічні кровотечі, інфекції, запалення, інтоксикації (солями важких металів), глистяні інвазії, злоякісні пухлини, авітамінози, захворювання ендокринної системи, нирок, печінки, шлунка, підшлункової залози. Анемії часто розвиваються при лейкозах, особливо при гострих їх формах, при променевій хворобі. Крім того, велику роль відіграють патологічна спадковість та порушення імунної реактивності організму.

Загальними симптомами для всіх форм анемій, виникнення яких пов'язане з основною ланкою патогенезу недокрів'я – гіпоксією, є блідість шкірних покривів та слизових оболонок, задишка, серцебиття, а також скарги на запаморочення, головний біль, шум у вухах, неприємні відчуття в області серця, різка загальна слабкість і швидка втомлюваність. У легких випадках недокрів'я загальні симптоми можуть бути відсутні, так як компенсаторні механізми (посилення еритропоезу, активація функцій серцево-судинної та дихальної систем) забезпечують фізіологічну потребу тканин киснем.

Класифікація анемій. В основу існуючих класифікацій анемій покладені морфологію еритроцита, здібність кісткового мозку до регенерації, патологічні ознаки захворювання з урахуванням важливих етіологічних факторів.

За механізмом розвитку виділяють три основні види анемій: ***внаслідок крововтрати (постгеморагічні)***; ***внаслідок підвищеного гемолізу еритроцитів (гемолітичні)***; ***внаслідок порушення кровотворення***.

Морфологічними критеріями, що покладені в основу класифікацій анемій, є величини колірного показника (КП), середнього діаметра еритроцитів (СДЕ) та тип кровотворення.

За колірним показником анемії поділяються на ***гіпохромні*** (КП=0,8 та нижче), ***нормохромні*** (КП=0,9-1,0) та ***гіперхромні*** (КП вище 1,0).

За величиною СДЕ розрізняють ***мікроцитарні*** (СДЕ нижче 7,2 мкм), ***нормоцитарні*** (СДЕ в межах 7,2-8,0 мкм) та ***макроцитарні*** анемії (СДЕ вище 8,1 мкм). В групу макроцитарних анемій входять і ***мегалоцитарні*** анемії (***мегалобластичні***), при яких СДЕ перевищує 9,0 мкм.

За типом кровотворення анемії можна розділити на дві групи: ***з нормобластичним типом кровотворення*** (нормальний еритропоез: еритробласт —> пронормобласт —> нормобласт базофільний —> нормобласт поліфроматофільний —> нормобласт оксифільний —> еритроцит) та ***з мегалобластичним типом кровотворення*** (промегалобласт —> мегалобласт базофільний —> мегалобласт поліхроматофільний —> мегалобласт оксифільний —> мегалоцит).

За здібністю кісткового мозку до регенерації розрізняють анемії ***регенераторні*** (з достатньою функцією кісткового мозку), ***гіпорегенераторні*** (зниження регенераторної функції кісткового мозку) та ***арегенераторні*** (***гіпо- та апластичні***) – з різким пригніченням процесів еритропоезу. Оцінити функціональний стан кісткового мозку при анеміях допомагають лейко-еритробластичні співвідношення, які можливо визначити на мазках кісткового мозку при підрахунку мієлограм. У нормі співвідношення складає 4:1, при анеміях з достатньою функцією кісткового мозку знижується до 1:1 або навіть 1:2-1:3, при важких формах недокрів’я може доходити до 1:8. Показником достатньої регенеративної здатності кісткового мозку слугує ***ретикулоцитоз***, що розвивається. У нормі на

суправітально забарвлених мазках периферичної крові виявляється 5-10% ретикулоцитів (розрахунок ведеться на 1000% еритроцитів), при анеміях з достатньою функцією кісткового мозку їх кількість може збільшуватись до 50-100% та вище, при арегенераторних анеміях ретикулоцити виявляються у вигляді поодиноких екземплярів або зовсім відсутні.

Анемія завжди являє собою частковий симптом якого-небудь загального захворювання і в зв'язку з цим анемії розділяють на ***гіпохромні***, ***нормохромні*** та ***гіперхромні***.

2. Постгеморагічна анемія

Розрізняють гостру та хронічну постгеморагічну анемію. Гостра розвивається внаслідок масивних крововтрат від травм, кровотеч шлункових, маточний, при розриві фаллопієвої труби при позаматковій вагітності. Відразу знижується маса циркулюючої крові, вміст еритроцитів та гемоглобіну. КП близький до 1, показник гематокриту не знижується. Через 1-2 дні маса крові відновлюється за рахунок надходження тканинної рідини. До 4-5 дня підсилюється функція кісткового мозку і в крові збільшується вміст молодих форм еритроцитів (поліхроматофілів, ретикулоцитів, нормобластів). Анемія протікає по типу регенераторної. Процес утворення еритроцитів випереджає їх дозрівання із-за дефіциту заліза (гіпохромний характер анемії). КП знижений. Розвивається нейтрофільний лейкоцитоз зі зсувом вліво.

Хронічна постгеморагічна анемія розвивається внаслідок невеликих повторних кровотеч (виразки, легеневі, ниркові, носові та інші кровотечі). Протікає по типу гіпохромної, залізодефіцитної анемії. У мазках крові анізоцитоз, пойкілоцитоз, анізохромія еритроцитів, мікроцити. Виявляється лейкопенія за рахунок нейтропенії, інколи зі зсувом вліво.

3. Гемолітичні анемії

Загальна ознака таких анемій – скорочення тривалості життя еритроцитів. Механізм розвитку цього виду анемій пов'язаний з підвищеним руйнуванням (гемолізом) еритроцитів периферичної крові або з загибеллю дозріваючих клітин еритроїдного ряду в кістковому мозку. Гемоліз еритроцитів може відбуватись внутрішньоклітинно, як звичайний фізіологічний, або безпосередньо в судинах. Головна ознака ***внутрішньоклітинного гемолізу*** – збільшення селезінки (**спленомегалія**), ***внутрішньосудинного руйнування*** – поява гемоглобіну в сечі (**гемоглобінурія**), що супроводжується зміною її забарвлення майже до чорного кольору. В обох випадках в крові накопичується велика кількість непрямого білірубіна, що проявляється жовтяницею. Гемолітичні анемії, пов'язані зі збільшеною загибеллю еритроцитів периферичної крові, відносяться до групи регенераторних анемій з нормобластичним типом еритропоезу.

У залежності від причин виникнення розрізняють спадкові та набуті гемолітичні анемії.

Спадкові гемолітичні анемії діляться на три великі групи:

1. Мембранопатії еритроцитів з характерною морфологією клітин (сфероцитоз, еліптоцитоз, стоматоцитоз та інші).

2. Ензимопенічні (ферментопенічні) анемії, або еритроцитарні ензимопатії (пов'язані з дефіцитом ферментів ПФЦ-глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та інші; пов'язані з дефіцитом ферментів гліколізу – піруваткінази та інші; пов'язані з порушенням метаболізму нуклеотидів – дефіцит піримідин-5-нуклеотидази та інші).

3. Гемоглобінопатії («якісні» гемоглобінопатії – HbS, C, D, E та інші та «кількісні» гемоглобінопатії – таласемії).

Мембранопатії. Основна їх патогенна ланка – генетичний дефект білково-ліпідної структури мембрани еритроцитів, що призводить до зміни форми та пластичності клітин. У результаті порушується здатність еритроцитів деформуватись у вузьких ділянках кровотоку. Найбільш часто зустрічається хвороба Мінковського-Шоффара, що супроводжується дефіцитом АТФ-ази, внаслідок чого підвищується проникність мембрани для іонів Na, скорочується тривалість життя еритроцитів до 12-14 днів, форма еритроцитів куляста (сфероцити).

Ензимопатії. У світі 1/20 людства – носії дефіциту глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази. При її дефіциті блокується реакція окиснення глюкозо-6-фосфату в пентозо-фосфатному циклі (ПФЦ), внаслідок чого зменшується утворення відновленої форми глютатіону, що запобігає окисненню SH-групи глобіну та мембрани еритроцитів. Аномалія передається з Х-хромосомою, тому серед хворих переважають чоловіки. Клінічні прояви, що розвиваються по типу гострої гемолітичної кризи, спостерігаються при вживанні ліків з окислювальними властивостями, при вживанні в їжу кінських бобів стручкових рослин (фавізм), на фоні вірусного гепатиту та грипу.

Гемоглобінопатії (гемоглобінози). Пов'язані зі спадковими порушеннями синтезу гемоглобіну. «Якісні» гемоглобінопатії супроводжуються порушенням первинної структури гемоглобіну, «кількісні» характеризуються зниженням швидкості синтезу поліпептидних ланцюгів глобіну.

Гемоглобіноз S виникає з успадкуванням патологічного гемоглобіну S, в якому гідрофільна глютамінова кислота в шостому положенні β-ланцюга глобіну заміщена на гідрофобний валін. Така заміна змінює сумарний заряд гемоглобіну, зменшує його розчинність. При падінні парціального тиску кисню відбувається агрегація (кристалізація) гемоглобіну, що і лежить в основі однієї з важливих ознак гемоглобіноза S – серповидність еритроцитів. ***Серповидні еритроцити*** **(або** ***дрепаноцити*****)** збільшують в'язкість крові, сповільнюють кровоток, викликають стаз. Стаз призводить до розвитку

гіпоксемії, ще більше збільшуючи утворення цих клітин. У результаті зменшується міцність мембран дрепаноцитів, збільшується їх гемоліз. Важка анемія проявляється лише у гомозиготних по HbS носіїв.

Таласемія (середземноморська анемія). Вона пов'язана з порушенням швидкості синтезу α-, β-, та γ-ланцюгів нормального гемоглобіну A_1 і в залежності від цього розрізняють α-, β-, та γ-таласемію. Недостатній синтез β-ланцюгів призводить до надлишкового утворення α-ланцюгів. Зайві α-ланцюги сприяють появі нестабільного гемоглобіну, який преципітує та випадає в еритроциті у вигляді «тілець включення», надаючи їм форму мішені. Крім того, зайві α-ланцюги взаємодіють з SH-групами мембрани та підвищують її проникність, що веде до підвищеного гемолізу.

Набуті гемолітичні анемії. Виділяють імунні гемолітичні анемії та анемії, що пов'язані з дією прямих гемолізинів та інших пошкоджувальних факторій.

Імунні гемолітичні анемії характеризуються утворенням антитіл, дія яких направлена проти антигенів, що знаходяться на поверхні еритроцитів.

Автоімунні гемолітичні анемії виникають в результаті утворення антитіл до власних еритроцитів, що може бути пов'язано зі змінами антигенної структури мембрани еритроцитів внаслідок дії різних пошкоджувальних факторів або обумовлено порушеннями в самій імуннокомпетентній системі хворого.

Ізоімунні гемолітичні анемії виникають при дії ізоімунних антитіл. До цієї групи анемій відносяться гемолітичні анемії, пов'язані з резус-несумісністю або несумісністю по групі АВО між матір'ю та плодом. Сюди ж відносяться і посттрансфузійні анемії, обумовлені несумісністю по груповій або резус-приналежності.

Анемії під дію прямих гемолізинів та інших пошкоджувальних факторів. Ця група анемій об'єднує гемолітичні стани, при яких повноцінні в морфофункціональному відношенні еритроцити руйнуються під дією гемолітичних (свинець, бензол, зміїна та грибна отрути), бактеріальних

(токсини гемолітичного стрептокока, стафілокока), паразитарних та інших факторів.

4. Анемії внаслідок порушення кровотворення

Анемії внаслідок порушення кровотворення – група анемій, об'єднані одним загальним механізмом розвитку, який пов'язаний з порушенням або повним зупиненням еритропоезу в результаті дефіциту речовин, необхідних для здійснення нормального кровотворення, носить назву дефіцитних анемій. Сюди відносять дефіцит мікроелементів (залізо, мідь, кобальт), вітамінів (B_{12}, B_6, B_2, фолієва кислота) та білків.

При заміщенні кістковомозкової порожнини жировою, кістковою або пухлинною тканиною (метастази пухлин в кістковий мозок, лейкоз), а також при дії фізичних (іонізуюча радіація) та хімічних факторів, деяких мікробних токсинів та лікарських препаратів розвиваються анемії внаслідок скорочення платцдарма кровотворення.

Залізодефіцитні анемії складають 80-95% усіх форм недокрів'я. Найбільш часто зустрічаються у дітей молодшого віку, дівчат-підлітків та жінок дітородного віку. Основна патогенетична ланка захворювання – зниження вмісту заліза в сироватці крові, кістковому мозку та депо. У результаті порушується синтез гемоглобіну, виникають гіпохромна анемія та трофічні порушення в тканинах, ознаками яких є: сухість, в'ялість шкіри, ломкість нігтів, випадання волосся, атрофія слизової оболонки язика, дисфагія, порушення смаку, м'язова слабкість. На клітинному рівні порушується активність ферментів. Картина крові: гіпохромія (КП<0,85), Hb<110 г/л, кількість еритроцитів, як правило, на вихідному рівні, інколи збільшення ретикулоцитів у периферичній крові, виявляється анізоцитоз з переважанням мікроцитів (важлива морфологічна ознака). У кістковому мозку порушуються процеси гемоглобінізації еритрокаріоцитів, що супроводжується збільшенням кількості базофільних та поліхроматофільних

нормобластів при паралельному зниженні оксифільних форм. У сиворотці крові кількість заліза падає до 5,4-1,8 мкмоль/л (40-30 мкг%) при нормі 12,5-30,4 мкмоль/л (70-170 мкг%). Різко зменшується і залізозв'язуюча здатність сироватки (кількість заліза, яке може зв'язатись з трансферином, в нормі складає 30,6-84,6 мкмоль/л (або 70-470 мкг%). Вміст ферритину знижуєтьсядо 9-1,5 мкг/л (у нормі 12-300 мкг/л).

B_{12}-дефіцитні та фолієводефіцитні анемії. При дефіциті вітаміну B_{12} і фолієвої кислоти має місце порушення утворення піримідинових або пуринових основ, синтезу ДНК та РНК, розвиваються анемії, що характеризуються наявністю в кістковому мозку мегалобластів. Співпадання дефіциту вітаміну B_{12} та фолієвої кислоти зустрічається рідко, частіше спостерігається ізольований дефіцит вітаміну B_{12}.

Дефіцит вітаміну B_{12} розвивається в результаті порушення його всмоктування при зниженні секреції внутрішнього фактора Касла, частіше в результаті атрофії слизової шлунка або внаслідок відсутності шлунка. B_{12}- та фолієдефіцитні стани розвиваються при вагітності, порушенні всмоктування вітаміну B_{12} в кишечнику, при недостатньому надходженні з їжею.

Перніціозна анемія (хвороба Аддисона-Бірмера) пов'язана з вітамінним дефіцитом B_{12}. Частіше розвивається у людей похилого віку. Розрізняють ***звичайну форму дорослих та вроджену***, що характеризується ураженням трьох систем: травної, нервової та системи крові (гіперхромна анемія, перехід на мегалобластичний тип кровотворення). Останній обумовлений різким зниженням активності B_{12}-залежних ензимів, що приймають участь в метаболізмі фолатів, необхідних для синтезу ДНК. Порушення кровотворення пов'язане зі сповільненням темпу мегалобластичного еритропоезу в результаті збільшення часу мітотичного циклу і скорочення числа мітозів: замість трьох мітозів, що характерно нормобластичному еритропоезу, спостерігається один. Термін життя еритроцитів скорочується до 30-40 днів. Розпад мегалобластів, які не встигли перетворитись в еритроцити, разом з їх сповільненою диференціацією

призводить до того, що процеси кровотворення не компенсують процеси руйнування крові. Розвивається анемія. Картина крові: гіперхромія (КП=1,2-1,5), пойкілоцитоз з тенденцією до овалоцитозу, анізоцитоз з вираженим макроцитозом та мегалоцитозом; можуть виявлятись поліхроматофільні та оксифільні мегалобласти, еритроцити з *тільцями Жоллі, кільцями Кабо, азурофільною зернистістю*. Середній діаметр збільшений (до 8,2-9,5 мкм) та об'єм (до 110-160 фл), лейкопенія з нейтропенією, гіперсегментовані еритроцити, тромбоцитопенія.

5. Гіпо- та апластичні анемії

Гіпопластична анемія – це гетерогенна група хвороб, що характеризуються зменшенням продукції усіх клітин кісткового мозку.

Апластична анемія – панцитопенія зі зниженням кровотворення, зменшенням кількості стовбурових клітин або втрата ними можливості проліферації.