ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Депрессии кроветворения

Выполнила: ординатор 1 года

специальности терапия

Торгунакова М.С.

Красноярск, 2020г

Оглавление

[Депрессии кроветворения 3](#_Toc39432301)

[В12-дефицитная анемия 5](#_Toc39432302)

[Апластические анемии (АА) 7](#_Toc39432303)

[Наследственный сфероцитоз (болезнь Минковского–Шоффара) 10](#_Toc39432304)

[Анемия, обусловленная дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в мембране эритроцитов 11](#_Toc39432305)

[Серповидноклеточная анемия 12](#_Toc39432306)

[Лекарственно-обусловленные иммунные гемолитические анемии 15](#_Toc39432307)

[Список литературы 17](#_Toc39432308)

Депрессии кроветворения — группа заболеваний и патологических состояний, характеризующихся уменьшением количества клеток гемопоэза. Классификация депрессий кроветворения не разработана; четко выделяют приобретенные и наследственные формы. Условно различают также одно-, двух- и трехростковые депрессии кроветворения , обусловленные поражением ростков костного мозга (эритроцитарного, гранулоцитарного, тромбоцитарного). В тех случаях, когда уменьшается количество кроветворных клеток костного мозга, говорят о костномозговой гипоплазии, а когда уменьшается количество клеток крови — о цитопении.

Наиболее частой причиной **абсолютной недостаточности костномозгового кроветворения** является дефицит метаболических факторов (железа, витамина В12 и фолиевой кислоты). Они необходимы для синтеза гемоглобина и образования клеток крови, прежде всего эритроцитов. При дефиците витаминов В12 и фолиевой кислоты нарушается процесс нормального деления гемопоэтических клеток, что приводит, помимо анемии, к нейтропении и тромбоцитопении. Дефицитные анемии — самая частая патология среди болезней крови.

 Второй причиной абсолютной недостаточности костномозгового кроветворения являются патологические нарушения самого гемопоэза, к которым относятся аплазия, метаплазия и дисплазия кроветворения. Патологические нарушения касаются собственно процесса кроветворения и, как правило, проявляют себя не одноростковыми (анемия или нейтропения или тромбоцитопения), а двух-, трехростковыми цитопениями.

Аплазия — снижение содержания гемопоэтической ткани (красного костного мозга) в костномозговых полостях с замещением ее жировой тканью (желтым костным мозгом) в результате уменьшения (гибели) нормальных, неизмененных мультипотентных ГСК.

Метаплазия кроветворения подразумевает уменьшение плацдарма нормального гемопоэза в костномозговых полостях в результате появления и роста там опухолевого клонального кроветворения (острый лейкоз, множественная миелома, далеко зашедшие стадии хронических лейкозов) в сочетании с возможным избыточным ростом фиброзной ткани (первичный (идиопатический) миелофиброз и др. хронические миелопролиферативные заболевания и лимфомы).

Дисплазия кроветворения также сопряжена с клональным повреждением мультипотентной ГСК. Особенностями возникающего при этом клонального гемопоэза являются наличие морфологических признаков дисплазии в ростках кроветворения и повышенная преждевременная гибель клеток-предшественников в костном мозге вследствие апоптоза (неэффективный гемопоэз), приводящая к рефрактерным одно-, двух-, трехростковым цитопениям.

 Дисплазия кроветворения — это предлейкоз, процесс с уже состоявшейся недостаточностью выработки зрелых клеток крови, но еще без выраженной продукции опухолевых бластов. Эволюционным исходом дисплазии является трансформация в острый лейкоз. Третьей причиной снижения продукции клеток крови костным мозгом бывает нарушение процесса регуляции кроветворения. Для адекватного кровообразования, прежде всего эритропоэза, кроме метаболических факторов, неповрежденной гемопоэтической ткани необходимы цитокины, активирующие процесс дифференцировки клеток. Наиболее ярким примером роли цитокиновой регуляции гемопоэза служит эндогенный эритропоэтин, вырабатываемый на 85% почками, без которого невозможен нормальный процесс эритропоэза. Относительная недостаточность костномозгового кроветворения имеет место при наличии процессов повышенного разрушения клеток крови вследствие их внутренних дефектов (наследственные гемолитические анемии, нейтропении) или под действием различных иммунных и неиммунных повреждающих факторов (приобретенные гемолитические анемии, тромбоцитопении, нейтропении). В случаях повышенного распада клеток крови костный мозг компенсаторно усиливает их продукцию. Однако скорость производства клеток крови оказывается недостаточной, чтобы компенсировать их распад. В результате развивается цитопеническое состояние. Кроме того, следует помнить, что у больных с заболеваниями крови недостаточность костномозгового кроветворения может носить миелотоксический характер и быть обусловленной действием противоопухолевой терапии, прежде всего цитостатической.

# В12-дефицитная анемия

Это анемия с мегалобластическим типом эритропоэза, возникающим в результате дефицита витамина В12. Отличительными чертами В12-дефицитной анемии кроме мегалобластического эритропоэза являются:

 • высокая частота у пожилых пациентов;

• трехростковая цитопения в периферической крови, макроцитоз и гиперхромия эритроцитов;

• наличие симптомов неэффективного эритропоэза с внутрикостномозговым разрушением эритрокариоцитов;

• изменения нервной системы по типу фуникулярного миелоза;

 • частое сочетание с аутоиммунным атрофическим гастритом и наличие симптомов поражения ЖКТ, прежде всего глоссита.

Причины дефицита витамина В12:

I. Нарушение всасывания витамина В12.

 1. Заболевания и состояния, приводящие к утрате способности слизистой желудка синтезировать внутренний фактор Кастля, необходимый для всасывания кобаламина:

• аутоиммунный гастрит, • гастрэктомия, • воздействие на слизистую веществ, оказывающих коррозийное действие (этиловый спирт), • «инертный» внутренний фактор.

 2. Заболевания кишечника с общим снижением кишечного всасывания и изолированным нарушением всасывания витамина B12: • наследственная мальабсорция витамина В12 (синдром Иммурслунд–Гресбека), • лекарственно-обусловленная мальабсорбция (ингибиторы протоновой помпы, метформин, холестирамин), • тропическое спру, целиакия, региональный илеит и массивные резекции подвздошной кишки.

II.Конкурентное потребление кобаламина в просвете кишечника до момента всасывания.

1. Дисбактериозы, особенно при заболеваниях и состояниях, сопровождающихся выключением кишечной трубки из пассажа пищевого комка (дивертикулез тонкого кишечника, желудочно-дуоденальный анастомоз «конец-в-бок»).

2. Глистные инвазии (широкий лентец).

III. Алиментарный пищевой дефицит — строгое вегетарианство. Классическая клиническая картина В12-дефицитной анемии включает три основных синдрома: анемический, синдром желудочно-кишечных нарушений и неврологический.

Диагностика В12-дефицитной анемии предполагает два обязательных этапа:

А. Выявление анемии и доказательство дефицита витамина В12.

Б. Выявление причины дефицита витамина В12. Критерии диагноза В12-дефицитной анемии

 1. Изменения в анализе крови: анемия (Hb 100) или нормоцитарная (MCV 80– 100), нормо-, гиперхромная (MCH >35) с изменением морфологии эритроцитов: анизоцитоз с преобладанием макроцитоза, гиперхромии (RDW >14,5%), наличие в эритроцитах телец Жолли, колец Кебота; гипорегенераторная; возможны тромбоцитопения, лейкопения с нейтропенией, макроцитоз и гиперсегментация нейтрофилов.

2. Снижение концентрации витамина В12 в сыворотке крови. При концентрации кобаламина ниже 220 пг/мл рекомендуется начинать терапию сапплементации цианкобаламином.

3. Наличие симптомов неэффективного эритропоэза с признаками повышенного распада гема и эритроцитов: умеренное повышение непрямого билирубина, повышение ЛДГ, снижение гаптоглобина.

4. Установленная причина дефицита витамина В12. 5. Эффект от терапии витамином В12: ретикулоцитарный криз — 10–20-кратное повышение уровня ретикулоцитов в анализе крови на 5–7-й день от начала терапии цианкобаламином.

# Апластические анемии (АА)

Это приобретенные или врожденные заболевания с трехлинейной гипоплазией кроветворения и снижением содержания всех клеток в периферической крови.

К врожденным формам аплатической анемии относят случаи, когда нарушения кроветворения выявляются с рождения и сочетаются с семейным анамнезом. В зависимости от характера повреждения гемопоэза врожденные апластические анемии подразделяют на формы:

1. Врожденная АА с общим поражением гемопоэза и врожденными аномалиями развития (анемия Фанкони).

2. Наследственная АА с общим поражением гемопоэза без врожденных аномалий развития (анемия Дамешека).

 3. Врожденная АА с угнетением только эритропоэза (парциальная красноклеточная аплазия) или наследственная АА с избирательным поражением эритропоэза (анемия Даймонда–Блекфана).

Приобретенные апластические анемии связывают с воздействием различных повреждающих факторов на ГСК: токсических агентов (бензол и его производные), лучевых факторов, лекарственных препаратов (хлорамфеникол, карба- 163 мазепин) и вирусов (вирусы гепатита).

 Приобретенная идиопатическая апластическая анемия — это заболевание, характеризующееся панцитопенией в периферической крови с гипоклеточным костным мозгом при исключении других причин недостаточности костного мозга, прежде всего опухолевых заболеваний кроветворной ткани или других органов с метастазами в костный мозг

Механизм нарушения гемопоэза при АА связывают с редукцией морфологически распознаваемых клеток-предшественников и ранних клеток-предшественников — ГСК (CD34+). 4

Причины редукции этих клеток:

1) качественные дефекты ГСК (клональные повреждения, схожие с таковыми при МДС и ПНГ);

2) иммунные механизмы подавления кроветворения при участии Т-лимфоцитов (активированных CD8+ Т-лимфоцитов);

3) дефекты микроокружения (недостаточная выработка ростовых факторов).

Клинические проявления АА включают самые разнообразные симптомы в рамках анемического, геморрагического и инфекционно-воспалительного синдромов при отсутствии спленомегалии и/или лимфоаденопатии. Первые жалобы больного чаще всего связаны с развитием анемии. Как правило, это повышенная утомляемость, слабость, головокружение, шум в ушах, плохая переносимость душных помещений. Появление кровотечений (носовых, маточных, желудочно-кишечных), немотивированных синяков и петехий обычно настораживает больных и вынуждает обращаться за медицинской помощью. Жалобы, связанные с инфекционными осложнениями на фоне агранулоцитоза у больных АА, практически ничем не отличаются от таковых при независимо протекающей бактериальной инфекции. При осмотре отмечают бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, проявления геморрагического диатеза в виде мелкоточечных петехий и небольших синяков. Обусловленная анемией недостаточность кровообращения в большом круге может приводить к появлению отеков, в первую очередь на нижних конечностях, и к увеличению печени. Различные воспалительные заболевания манифестируют характерными для них физикальными признаками. По мере прогрессирования заболевания наступает смерть больных от септических или геморрагических осложнений.

Критерии диагноза:

• трехростковая цитопения: анемия (нормоцитарная, MCV 80–100, нормохромная, гипорегенераторная, без анизоцитоза), гранулоцитопения, тромбоцитопения;

• аплазия костного мозга по данным трепанобиопсии: преобладание жирового костного мозга над красным костным мозгом (гемопоэтической тканью) в биоптате подвздошной кости.

Степень угнетения гемопоэза при апластической анемии может быть различной. В связи с этим выделяют просто АА, тяжелую АА и сверхтяжелую АА: тяжелая АА — в периферической крови (два или три критерия): гранулоцитов

# Наследственный сфероцитоз (болезнь Минковского–Шоффара)

Это наиболее клинически значимая форма наследственных гемолитических анемий из группы мембранопатий — аутосомно-доминантное заболевание, при котором аномальные эритроциты разрушаются в неизмененной селезенке

Патогенез заболевания обусловлен аномалией протеинов цитоскелета. Практически у всех больных определяется дефицит белка спектрина, степень которого пропорциональна выраженности анемии. Генетический дефект мембраны эритроцитов приводит к избыточному проникновению в эритроцит ионов натрия и повышенному накоплению в нем воды, вследствие чего образуются сферические эритроциты — сфероциты. Сферическая форма и ригидность эритроцитов затрудняют их прохождение по сосудистой системе селезенки. При этом отщепляется часть мембраны эритроцита с образованием сфероцита, а в последующем — микросфероцита. Продолжительность жизни сфероцитов короче, чем у обычных эритроцитов.

Клинические проявления. К основным клиническим проявлениям относятся анемия, спленомегалия и желтуха. Временные срывы компенсаторных процессов в виде эритроидной гипоплазии с возникновением анемии могут происходить под влиянием инфекций, часто незначительных. Из-за усиленной продукции желчного пигмента в желчевыводящих путях образуются билирубиновые камни, даже у детей.

Критерии диагноза:

1. Наличие симптомов внутриклеточного гемолиза (распада) эритроцитов и акселерированного эритропоэза.

2. Кризовое течение, спленомегалия, наличие камней в желчном пузыре.

3. Наличие специфической аномалии морфологии эритроцитов — сфероцитов.

 4. Снижение ОРЭ после инкубации цельной крови в стерильных условиях в течение суток при 37°С в случаях, когда сфероцитов больше 1–2% от общей популяции эритроцитов.

# Анемия, обусловленная дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в мембране эритроцитов

Это наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия, наиболее частая из группы ферментопатий, с развитием дефекта гексозомонофосфатного шунта вследствие дефицита Г-6-ФДГ. Заболевание генетически обусловлено, сцеплено с Х-хромосомой. В норме эритроциты, подвергаясь воздействию лекарственных или токсичных веществ, в несколько раз активируют метаболизм глюкозы через гексозо монофосфатный шунт. В процессе этого регенерируется восстановленный глутатион, защищающий сульфгидрильные группы гемоглобина и мембрану эритроцитов от окисления. При дефекте гексозомонофосфатного шунта не может поддерживаться необходимый уровень восстановленного глутатиона в эритроцитах, в результате чего сульфгидрильные группы гемоглобина окисляются, а глобин переходит в нерастворимую форму, образуя внутриэритроцитарные тельца Гейнца.

Основное проявление — острый гемолитический криз. В тяжелых случаях наступают гемоглобинурия и острая сосудистая недостаточность. При кризах гемолиз обычно купируется спонтанно, так как разрушаются прежде всего более старые эритроциты.

Критерии диагноза:

1. Наличие симптомов внутрисосудистого гемолиза (распада) эритроцитов и акселерированного эритропоэза.

 2. Положительный тест на образование телец Гейнца в эритроцитах, выявляемых при специальной суправитальной окраске кристаллическим фиолетовым.

3. Наличие «надкусанных» эритроцитов в мазке периферической крови. При высвобождении телец Гейнца из эритроцитов часть поверхности клеток утрачивается, и они принимают форму «надкусанных». В периферической крови можно обнаружить и небольшое число сфероцитов.

# Серповидноклеточная анемия

Это наследственная гемолитическая анемия, обусловленная качественными нарушениями синтеза цепей гемоглобина. Эритроциты больных с СКА содержат гемоглобин S (НbS), отличающийся по электрофоретической подвижности и качественному составу от гемоглобина здорового человека. При СКА в 6-й позиции β-цепи гемоглобина глутаминовая кислота заменена на валин. Это заболевание известно с 1910 г., когда Herrick впервые сообщил о гемолитической анемии в сочетании с появлением в крови эритроцитов удлиненной серповидной формы у студентамедика, выходца с Ямайки.

Патогенез. Эритроциты, содержащие НbS, меняют в условиях гипоксии (в венозной крови) нормальную форму двояковогнутого диска на удлиненную путем специфической полимеризации гемоглобина. Они становятся похожими на полумесяц, поэтому их и называют серповидными. Кроме HbS, при СКА эритроциты содержат НbF. Однако он распределен неравномерно, составляя в отдельных клетках от 2 до 20% общего количества гемоглобина. НbF ингибирует полимеризацию НbS. В результате эритроциты, богатые НbF, оказываются защищенными от серповидной трансформации. Напротив, клетки с малым количеством НbF в первую очередь подвергаются необратимым изменениям. На процесс серповидной полимеризации гемоглобина оказывают влияние гипоксия, повышение MCHC эритроцитов, удлинение времени капиллярного кровотока эритроцитов, а также повышение количества лейкоцитов, гиперкоагуляционный профиль и наличие эндотелиальной дисфункции. Зависимый от кислорода процесс полимеризации гемоглобина и образования эритроцитов серповидной формы, как правило, обратим. В артериальной крови, где рО2 составляет 95 мм рт.ст. и 90% гемоглобина насыщено О2 , только 10% эритроцитов имеют серповидную форму. В венозной крови при рО2 40 мм рт.ст. приблизительно 60% гемоглобина насыщено кислородом и уже 70% эритроцитов являются серповидными. Системная гипоксия вследствие дыхательной недостаточности, общего наркоза увеличивает число серповидных клеток. Почечный, селезеночный, ретинальный, костномозговой кровоток характеризуется более выраженными гипоксией и ацидозом, что приводит к бóльшей серповидной полимеризации гемоглобина и является объяснением, почему именно в этих органах наиболее часто развиваются патологические изменения при СКА. Повышение средней корпускулярной концентрации гемоглобина (MCHC) укорачивает время до начала серповидной полимеризации деоксигенированного гемоглобина. В процессе многократных обратимых серповидных трансформаций мембрана гомозиготных SS эритроцитов может быть серьезно повреждена. В этих случаях клетки теряют ионы калия и воду и приобретают необратимую серповидную форму. Серповидный эритроцит не обладает достаточной деформабельностью и может закупорить капилляр. Обструкция кровотока приводит к локальной гипоксии, что способствует прогрессированию образования серповидных эритроцитов с развитием сосудистых окклюзий и ишемии органа («болевые» кризы). Эритроциты с необратимой серповидноклеточной трансформацией имеют повышенную механическую ломкость, приводящую к укорочению продолжительности их жизни (гемолиз). В ответ на это усиливается эритропоэз, который может компенсировать укорочение продолжительности жизни эритроцитов без развития анемии или с возможной анемией. Любые факторы, способствующие локальной (травмы, воспалительные заболевания) или центральной гипоксии (наркоз), способны вызвать обострение заболевания.

Клинические проявления. Гетерозиготная форма серповидноклеточной анемии (HbAS) обычно бессимптомна. Гомозиготная анемия (HbS α2 β2s) имеет вариабельное клиническое течение — от минимальных признаков заболевания до тяжелой инвалидизирующей симптоматики. На клиническое течение гомозиготной СКА оказывает влияние содержание HbF, климат и социально-экономические факторы, в частности доступность и своевременность лечения инфекционных заболеваний у детей. Клиническая картина СКА обычно дебютирует через 6 месяцев после рождения, когда в норме большая часть НbF замещается НbA. У больных СКА в результате нарушения синтеза цепей гемоглобина появляется и нарастает HbS. Часть 2.

Клинические проявления СКА включают:

1. Конституциональные проявления — отставание роста и развития, полового созревания.

2. Повышенную склонность к тяжелым инфекциям, особенно пневмококковым, объясняемую нарушением функции селезенки по очищению крови от циркулирующих бактерий вследствие повторных инфарктов и замещения нормальных тканей органа фиброзной тканью.

 3. Анемические проявления. Гемолитическая анемия. При гомозиготной форме типична выраженная анемия, гематокрит 18–30%. В среднем продолжительность жизни эритроцитов составляет всего 10–15 дней. Гаптоглобин в плазме либо отсутствует, либо его концентрация уменьшена, а концентрация свободного гемоглобина умеренно увеличена. Повышен непрямой билирубин. Имеет место образование билирубиновых камней желчного пузыря. Селезенка может быть увеличена в раннем детстве, у взрослых пальпируется редко.

4. Мегалобластные кризы. При ограниченном поступлении с пищей фолиевой кислоты развивается мегалобластический эритропоэз, а также гиперкоагуляционное состояние из-за гомоцистеинемии в результате дефицита фолатов.

5. Апластические кризы. Пациенты с СКА подвержены инфекциям и воспалительным процессам, подавляющим эритропоэз. У инфицированного пациента быстро падает количество ретикулоцитов и гемоглобина на 10 г/л в день.

6. Хронические органные нарушения. К зрелому возрасту у пациентов в результате кумулятивного эффекта повторных окклюзий сосудов накапливаются объективные признаки анатомического и функционального повреждения разных органов и тканей.

Критерии диагноза. Серповидноклеточную анемию всегда следует подозревать при выявлении гемолитической анемии у представителей негроидной популяции.

1. Изменения со стороны анализа крови: макроцитоз эритроцитов (MCV >100), ретикулоцитоз (>100,0×109 /л), лейкоцитоз с нейтрофилезом и незначительным левым сдвигом, тромбоцитоз. В мазке периферической крови: серповидные эритроциты, полихроматофильный макроцитоз эритроцитов, наличие эритроцитов с тельцами Жолли (функциональная аспления).

2. Электрофорез гемоглобина с количественным определением гемоглобина А, S, А2, F.

# Лекарственно-обусловленные иммунные гемолитические анемии

В 10–20% случаев иммунные гемолитические анемии обусловлены приемом лекарственных средств (около 100 наименований). При этом гемолиз почти всегда вызван тепловыми антителами. Выделено три механизма развития лекарственно-обусловленных иммунных гемолитических анемий: 1. Гаптеновый. Лекарственное средство (пенициллин в дозе более 10 млн МЕ в день, цефалоспорины, тетрациклин, толбутамид и др.) присоединяется к мембране эритроцита с последующей выработкой аутоантител против данного комплекса. Прямая проба Кумбса положительная. Гемолиз внутриклеточный, подострый, нетяжелый. В случае фиксации к комплексу комплемента может развиваться внутрисосудистый гемолиз. 2. Иммунокомплексный. В ответ на введение лекарственного средства (цефалоспорины, хинин, хинидин, стибофен) образуются антитела класса IgM или IgG, часто фиксирующие комплемент, и элиминация иммунного комплекса происходит на мембране эритроцита с его повреждением как «невинной жертвы». Гемолиз обычно внутрисосудистый, острый, сопровождающийся ОПН, часто обусловлен малыми дозами лекарственного препарата. 3. Аутоиммунный. Лекарственные средства (метилдопа, флударабин, прокаинамид и др.) способны индуцировать выработку аутоантител прямого действия против эритроцитов с развитием заболевания, схожего с идиопатической АИГА с тепловыми агглютининами. Существует ряд лекарственных средств (прежде всего цефалоспорины), которые вызывают неиммунную абсорбцию белков на мембране эритроцитов, включая Ig и компоненты системы комплемента. При этом наблюдают положительную прямую пробу Кумбса при отсутствии гемолиза, что не является основанием для отмены лекарственного средства.

# Список литературы

1. Рукавицын О.А., Гематология : национальное руководство [Электронный ресурс] / под ред. О. А. Рукавицына - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 784 с. - ISBN 978-5-9704-4199-2 –
2. Внутренние болезни: гематология: учебное пособие для аудиторной работы студентов 6 курса по специальности 060101 – лечебное дело / сост.: Кузнецова Е.Ю., Тимофеева Л.Н. – Красноярск: типография КрасГМУ, 2010 – 114 с.
3. Волкова, С.А. Основы клинической гематологии: учебное пособие / С.А. Вол кова, Н.Н. Боровков. — Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. — 400 с.