

Новосибирский государственный аграрный университет  
Институт ветеринарной медицины и биотехнологии

Л.Н. Стацевич

**Общие вопросы патогенеза анемий.  
Патофизиология объёма циркулирующей крови**

Учебно-методическое пособие  
для студентов всех форм обучения ИВМиБ  
по специальности ветеринария

Новосибирск 2024

УДК 619:616.155.1(07)

ББК 48.367, я7

С 786

Рецензент: канд. вет. наук, доц. *И.М. Зубарева*

Общие вопросы патогенеза анемий. Патофизиология объёма циркулирующей крови. Учебно-методич. пособие. Составитель – канд. биол. наук, доцент Л.Н. Стацевич; Новосиб. гос. аграр. ун-т. – Новосибирск, 2024. – 100 с.

В учебно-методическом пособии рассматриваются типовые виды и реактивные изменения общего объема крови, а также вопросы, касающиеся этиологии и патогенеза анемий. Помимо теоретической части, после каждого раздела представлен большой набор заданий для самоконтроля в виде таблиц, схем, тестовых вопросов.

Материал пособия является дополнением к разделам: «Изменения общего объема крови, кровопотери», «Патологическая физиология системы эритроцитов. Анемический синдром» основного учебника по патологической физиологии.

Предназначено для студентов всех форм обучения по специальности «Ветеринария».

Утверждены и рекомендованы к изданию учебно-методическим советом института ветеринарной медицины и биотехнологии (протокол № 11 от 2 июля 2024 года).

## **Оглавление**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ТЕМА 1. Нарушения объема циркулирующей крови (ОЦК). Патогенез острой кровопотери (общие сведения). Геморрагический шок.....	5
1.1 ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	5
1.2 ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ .....	14
ТЕМА 2. Эритропоэз. Типы эритропоэза. Регуляция эритропоэза (обзор) .....	22
2.1 ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	22
2.2 ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ .....	40
ТЕМА 3. Анемия. Классификация анемий. Общая характеристика изменений эритроцитов. Компенсаторные механизмы при анемиях .....	45
3.1 ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	45
3.2 ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ .....	82
Список использованной литературы .....	100

## **ВВЕДЕНИЕ**

Кровь представляет собой сложную, особо жизненно важную систему определяющую целостность организма. Для врача любой специальности, знание основ гематологии, патофизиологических аспектов нарушений системы крови имеет существенное значение. Учебно-методическое пособие содержит сведения по наиболее актуальным вопросам патофизиологии системы крови, и включает разделы с теоретической и практической частью.

Первая теоретическая часть учебно-методического пособия посвящена рассмотрению патогенетических аспектов нарушений, развивающихся после острой кровопотери.

Во второй теоретической части пособия освещаются вопросы физиологии и патологии системы эритроцитов и развития анемий. Уделено внимание вопросам эритропоэза и его регуляции, физиологии эритроцитов, обмена железа. Разобраны патогенетические механизмы развития анемий и синдромов, связанных с ними.

Помимо теоретической части, после каждого раздела представлен большой набор заданий для самоконтроля в виде таблиц, схем, тестовых вопросов.

Пособие предназначено для студентов всех форм обучения по специальности «Ветеринария».

# **ТЕМА 1 Нарушения объема циркулирующей крови (ОЦК).**

## **Патогенез острой кровопотери (общие сведения).**

### **Геморрагический шок**

#### **1.1 ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ**

В норме общий объем крови составляет 6-8 % (1/13) массы тела (у новорожденных – 15 %). 1/3 этого объема депонирована в капиллярах и венозном отделе сосудистого русла скелетной мускулатуры, брыжейки, печени, селезенки и в случае необходимости (физическая нагрузка, кровопотеря и др.) поступает в циркуляторное русло.

*Объем циркулирующей крови (ОЦК) является важным показателем гемодинамики, определяющим величину артериального давления. Его постоянство обеспечивается сложной регуляторной системой, включающей нервные и гуморальные механизмы.*

Около 70% всего ОЦК находится в венах, 15% – в артериях, 12% – в капиллярах, 3% – в камерах сердца). До 75-80 % ОЦК находится в большом круге кровообращения, а 20-25 % – в малом.

Гематокритное число (условно «гематокрит» – Нст) – это доля форменных элементов, в основном эритроцитов, от единицы объема крови (т. е. объем плотно осевших - «упакованных», после центрифугирования эритроцитов, выраженный в процентах по отношению к объему крови). В норме Нст равен 36% – 48%. В системе СИ гематокрит (Нст) выражают как 0,36-0,48.

Значительные изменения гематокрита, связанные со способностью селезенки расширяться и сокращаться, может обусловить, особенно у лошадей и собак. Возбуждение или физическая нагрузка непосредственно перед флеботомией, сопровождающиеся сокращением селезенки, могут привести к увеличению гематокрита на 30, 40 и 50% у кошек, собак и лошадей соответственно. И наоборот, анестезия может вызвать увеличение селезенки и тогда величина падает, выходя за пределы стандартного интервала.

При различных патологических состояниях может измениться как общий объем крови, так и Нсг. Выделяют три группы типовых форм нарушений: нормоволемия, гиповолемия и гипervолемия (плетора, полнокровие).

В зависимости от характера изменения Нсг выделяют следующие виды гипо-, гипер- или нормоволемий: простую (нормоцитемическую) (Нсг в норме), полицитемическую (Нсг > 0,48) и олигоцитемическую (Нсг < 0,36).

Таблица 1 – Характеристика нарушений объема циркулирующей крови

Нормоволемия	Гиповолемия	Гипervолемия
<p><b>Простая</b></p> <p>ОЦК сохраняется нормальным, но изменяется Нсг.</p>	<p><b>Простая</b></p> <p>Проявляется снижением ОЦК при нормальном Нсг. Наблюдается в первые часы после острой кровопотери; при коллапсе и шоке.</p>	<p><b>Простая</b></p> <p>Является следствием пропорционального увеличения объема форменных элементов и жидкой части крови, в связи с чем Нсг остается в пределах нормы. Наблюдается при физических нагрузках, при переливании больших количеств донорской крови, острых гипоксических состояниях вследствие выброса крови из депо.</p>
<p><b>Олигоцитемическая</b></p> <p>снижение Нсг на фоне нормального ОЦК. Является следствием разрушения эритроцитов, угнетения эритропоэза, отмечается во 2-ю (гидремическую) стадию компенсации острой кровопотери, когда ОЦК сравнительно быстро нормализуется в результате перехода жидкости из тканевого пространства в кровь, а число форменных элементов крови еще остается сниженным. Проявления определяются, степенью снижения количества эритроцитов и выраженностью гемической гипоксии.</p>	<p><b>Олигоцитемическая</b></p> <p>развивается после острой кровопотери в гидремическую стадию компенсации; при массивном гемолизе эритроцитов; при угнетении эритропоэза. Проявляется снижением кислородной емкости крови и развитием гемической гипоксии</p>	<p><b>Олигоцитемическая</b></p> <p>увеличение ОЦК вследствие возрастания объема плазмы. Нсг снижается. Развивается при беременности (улучшает микроциркуляцию и обеспечивает нормальный трансплацентарный обмен). Может являться результатом избыточного поступления жидкости в организм, либо снижения выведения жидкости из организма.</p>

<p><b>Полицитемическая</b></p> <p>увеличение числа форменных элементов на фоне нормального ОЦК, и гематокрита. Развивается при переливании эритроцитарной массы; в результате активации эритропоэза. Проявляется повышением артериального давления из-за повышения вязкости крови и периферического сопротивления.</p>	<p><b>Полицитемическая</b></p> <p>снижение ОЦК с возрастанием Нст вследствие преимущественного уменьшения ОЦК. Развивается при дегидратации различного генеза: потере жидкой части крови через обширные ожоговые поверхности; при массивной диарее; рвоте; полиурии; несахарном и сахарном диабете. Независимо от причины и вида, гиповолемия характеризуется снижением артериального давления, уменьшением минутного объема кровообращения, и нарушением микроциркуляции, органного или периферического кровообращения.</p>	<p><b>Полицитемическая</b></p> <p>увеличение ОЦК вследствие повышения числа эритроцитов крови, и повышением Нст. Развивается при эритремии; некоторых видах хронической гипоксии (пороки сердца и др.). Проявляется возрастанием вязкости крови, повышением артериального давления, нарушаем микроциркуляции, повышением сердечного выброса, что может способствовать развитию сердечной недостаточности.</p>
--	--	---

*Кровопотеря* – это типовой патологический процесс, обусловленный выходом крови (кровотечением) из кровеносных сосудов и (или) полостей сердца в окружающую среду, полости или ткани организма.

Кровопотеря – представляет собой патологический процесс, который в зависимости от объема потерянной крови, уменьшение ОЦК, АД и обусловленную этим гипоксию характеризуется комплексом защитно-компенсаторных реакций.

Изменения в организме при кровопотере условно делят на три стадии: начальную, компенсаторную и терминальную.

**Начальная стадия** характеризуется уменьшением ОЦК, развитием простой гиповолемии, снижением притока венозной крови к сердцу, ударного и минутного выброса крови сердцем, падением уровня артериального давления, перфузионного давления в сосудах органов и тканей, развитием

капилляротрофической недостаточности, циркуляторной гипоксии, нарушением энергетического и пластического обеспечения клеток.

Патогенные факторы кровопотери (гиповолемия, гипоксия и др.) являются стимулятором включения **защитно-приспособительных реакций**. Общие защитно-приспособительные реакции при кровопотере включают активацию функции коры больших полушарий головного мозга, гипоталамо-гипофизарно надпочечниковой, симпатoadреналовой систем, обмена веществ.

Происходит активация системы гемостаза, выражающаяся в повышении свертываемости крови, что способствует прекращению кровотечения. Повреждение сосудистой стенки, наблюдающееся при кровотечении, сопровождается активацией тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза.

Сразу после острой потери крови, на фоне вызванного ею стресса, включаются **срочные гемодинамические механизмы компенсации**. Вследствие раздражения рецепторных сосудистых зон, повышения тонуса симпатической нервной системы, выброса надпочечниками катехоламинов возникает рефлекторный спазм мелких артерий и артериол. Это приводит к повышению сопротивления в сосудах внутренних органов и кожи. Происходит перераспределение крови — уменьшается кровоснабжение кожи, мышц, внутренних органов, что способствует поддержанию кровотока в сердце и головном мозгу (централизация кровообращения).

Этому способствует также накопление в указанных органах вазоактивных метаболитов (аденозин, кинины), недоокисленных продуктов обмена, выход из клеток катионов калия. Повышение тонуса сосудов этих органов обуславливает выход крови из депо в кровеносное русло, в результате чего повышается артериальное давление и частично восстанавливается ОЦК.

Приспособительное значение имеет ослабление потока депрессорных и усиление потока прессорных сосудистых рефлексов, что также способствует повышению тонуса сосудов и мобилизации депонированной крови.



В связи с активацией в условиях гипоксии симпатoadреналовой системы и снижением сердечного выброса происходит рефлекторное повышение частоты и усиление сокращений сердца, что частично увеличивает сердечный выброс, а также рефлекторное учащение и углубление дыхания, способствующее устранению дефицита кислорода в организме.

Вследствие усиления диссоциации оксигемоглобина при развившемся ацидозе повышается способность гемоглобина присоединять кислород и отдавать его тканям, увеличивается коэффициент утилизации кислорода.

Параллельно с гемодинамической компенсацией включается гидремическая компенсация. Снижение ОЦК активирует синтез и инкрецию в задних ядрах гипоталамуса фактора, стимулирующего продукцию альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников, что ведет к активации реабсорбции ионов натрия в дистальных отделах почечных канальцев и повышению осмотического давления плазмы крови (волюм-рефлекс). Гиперосмия крови «включает» осморефлекс: возбуждение осморецепторов сосудистого русла активирует нейросекрецию АДГ в гипоталамусе, транспорт его в заднюю долю гипофиза и затем в кровь. АДГ повышает проницаемость стенок почечных канальцев для жидкости, и она поступает в кровь по градиенту осмотического давления (гипернатриемия).

Одновременно по градиенту осмотического давления осуществляется ток жидкости из клеток в межклеточное пространство, а затем в лимфатические капилляры и в кровь (аутогемодилюция). Кровь разжижается и повышается ОЦК.

Восполнению жидкости в кровеносном русле способствует восстановление уровня белков плазмы (за счет мобилизации лимфы, усиления протеосинтеза в печени), поддерживающих онкотическое давление.

***Несрочные механизмы компенсации*** проявляются в более поздние сроки. К ним относится усиление эритропоеза под влиянием увеличенной продукции эритропоэтина.

Усиление эритропоеза при острой кровопотере (15% от ОЦК) сопровождается последующим снижением резервного пула железа в организме на протяжении 60 дней. Запасы железа к этому сроку достигают минимума, с дальнейшим восстановлением.

Ранний период кровопотери (1–2 сутки) или рефлекторная сосудистая фаза компенсации характеризуется генерализованным спазмом сосудов, компенсаторным поступлением в циркуляцию депонированной крови, вследствие чего показатели гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови у большинства больных остаются нормальными (или такими, какими они были до кровопотери).

Однако абсолютное количество эритроцитов (абсолютная эритроцитарная масса) уменьшено.

В раннем периоде кровопотери (через 3–4 ч) могут выявляться нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево (вследствие увеличения выхода лейкоцитов из костного мозга под влиянием катехоламинов), а также увеличение количества тромбоцитов (до 500–800 и даже  $1000 \times 10^9/\text{л}$ ), что, является отражением значительной активации гемостаза для быстрой остановки кровотечения.

Второй период (2–3 день после кровотечения) или гидремическая фаза компенсации характеризуется поступлением в кровоток большого количества тканевой жидкости и восстановлением объема сосудистого русла. Эти процессы сопровождаются снижением показателей гемоглобина и эритроцитов в периферической крови, при этом цветовой показатель остается нормальным — развивается постгеморрагическая нормохромная анемия. Она сохраняется около 4–5 дней.

Более длительное существование этой анемии характерно для очень ослабленных, истощенных, обезвоженных больных.

Третий период наступает через 5–6 дней после кровотечения — это костномозговая фаза компенсации. Она обусловлена повышением продукции эритропоэтина почками и характеризуется повышенной пролиферацией клеток

эритроцитарного ростка костного мозга, отражением чего является значительное увеличение содержания в крови молодых форм эритроцитов — ретикулоцитов.

Наряду с этим в крови появляются и молодые формы лейкоцитов — палочкоядерные, юные (метамиелоциты), иногда даже миелоциты. Указанные изменения сопровождаются также лейкоцитозом, тромбоцитозом. При отсутствии продолжающегося кровотечения и ненарушенном гемопоэзе через 2–3 недели картина крови полностью нормализуется.

### **Геморрагический шок**

*Геморрагический шок* — состояние, связанное с острым и массивным кровотечением, выражающееся в резком снижении ОЦК, сердечного выброса и тканевой перфузии вследствие истощения защитных механизмов.

К развитию шока обычно приводит потеря более 20-30% ОЦК. При такой кровопотере происходит выраженная симпато-адреналовая реакция, это ведет к обширной централизации кровообращения.

Потеря критического объема крови в большинстве случаев запускает порочные круги, приводящих к самопрогресированию патологического процесса и переходу компенсированной стадии шока в декомпенсированную.

В патогенезе геморрагического шока ведущим звеном является диспропорция между уменьшенным ОЦК и емкостью сосудистого русла, что сначала проявляется нарушением системного кровообращения, затем появляются микроциркуляторные расстройства и, как следствие их, развивается прогрессирующая дезорганизация метаболизма. Для поддержания гемодинамики жизненно важных органов (в первую очередь мозга и сердца) включаются компенсаторные механизмы: повышается тонус симпатической нервной системы, увеличивается выброс катехоламинов, альдостерона, АКТГ, глюкокортикоидов, антидиуретического гормона, активизируется ренин-ангиотензиновая система. За счет этих механизмов происходит учащение сердечного ритма, задержка выделения жидкости и привлечение ее в кровеносное русло из тканей, спазм периферических сосудов, раскрытие

артериовенозных шунтов. Эти приспособительные механизмы, приводящие к централизации кровообращения, временно поддерживают минутный объем сердца и артериальное давление. При этом кровообращение на уровне, близком к нормальному, поддерживается только в головном мозге и сердце.

Централизация кровообращения не может обеспечить длительную жизнедеятельность организма, так как осуществляется за счет нарушения периферического кровотока.

Резкое уменьшение кровотока в микроциркуляторном русле приводит к накоплению в крови углекислоты и продуктов анаэробного обмена – развивается метаболический ацидоз, способствующий агрегации эритроцитов. В результате возрастает вязкость крови, что еще больше затрудняет кровоток. Истощение компенсаторных механизмов приводит к углублению микроциркуляторных расстройств за счет выхода жидкой части крови в интерстициальное пространство, сгущения крови, резкого замедления кровотока с развитием сладж-синдрома, способствует развитию глубокой гипоксии тканей, метаболических нарушений и ацидоза, что нарушает работу «натриевого насоса», приводит к повышению внутриклеточного осмотического давления, гипергидратации клеток и их повреждению.

Снижение перфузии тканей, накопление вазоактивных метаболитов способствуют стазу крови в системе микроциркуляции, активации процессов свертывания крови, образованию тромбов.

При тяжелом шоке перевозбуждение симпато-адреналовой системы (из-за ишемии ЦНС) может привести к истощению периферических медиаторов (адреналина и норадреналина). Вследствие метаболического ацидоза снижается чувствительность адренорецепторов к катехоламинам. В результате интенсивность симпатических влияний на сердце и сосуды уменьшается, что способствует расширению артериол и снижению ЧСС.

По мере развития шока, наступают изменения периферического кровообращения и микроциркуляции: рефлекторное сокращение прекапиллярных сфинктеров сменяется их расслаблением под действием

метаболических факторов, которые накапливаются в тканях при ишемии (ионов водорода, калия, лактата и др.) расширение большинства периферических сосудов сопровождается устранением централизации кровообращения, уменьшением общего периферического сопротивления и дальнейшим падением АД, увеличением объема сосудистого русла.

Уменьшение тонуса емкостных сосудов приводит к накоплению крови в венах, в результате венозный возврат снижается еще больше. Происходит депонирование крови, приводящее к дальнейшему уменьшению ОЦК. Резкий дефицит ОЦК нарушает кровоснабжение жизненно важных органов. Снижается коронарный кровоток, развивается сердечная недостаточность. Функция миокарда нарушается при шоке как в результате недостаточного коронарного кровотока, что обусловлено пониженным давлением, так и вследствие тахикардии и ацидоза. Кроме того, на миокард оказывают повреждающее действие токсичные вещества, выделяющиеся из ишемизированных или некротических тканей.

Резкое уменьшение почечного кровотока может привести к почечной недостаточности.

Важным критерием, позволяющим судить о степени гиповолемии, служит *центральное венозное давление* (ЦВД), которое является практически давлением крови в правом предсердии. Низкое ЦВД чаще свидетельствует о несоответствии ОЦК объему сосудистого русла и уменьшению ударного объема сердца. Причиной низкого ЦВД может быть депонирование крови. Уровень ЦВД ниже 50 мм вод. ст. свидетельствует о выраженной гиповолемии, требующей немедленного восполнения ОЦК.

Гематокритный показатель в сочетании с вышеуказанными данными является хорошим тестом, свидетельствующим об адекватности или неадекватности кровообращения организма. Снижение гематокритного числа ниже 30% (0,30) является угрожающим симптомом, ниже 25% (0,25) характеризует тяжелую степень кровопотери. Повышение гематокритного

показателя при III степени тяжести шока указывает на необратимость его течения.

## 1.2 ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

При выполнении заданий, необходимо вписать ответы на вопросы в пропущенные строки, составить схемы патогенеза или заполнить таблицы.

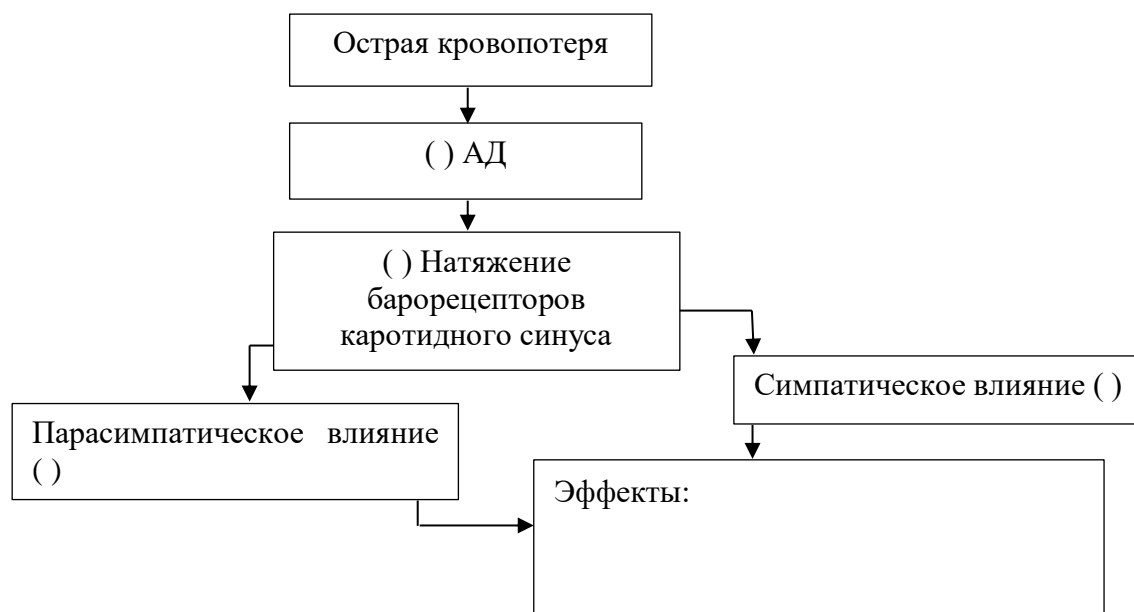
1. Что такое гематокрит? Какое значение имеет его определение?

2. Дать определение острой кровопотери –

3. Таблица 2 – Характеристика видов кровопотери

	Характеристика кровопотери
По виду поврежденного сосуда	1. 2. 3. 4.
По объему потерянной крови	1. 10-20% ОЦК – 2. 20-30% ОЦК – 3. 30-40% ОЦК – 4. 40% ОЦК –
По локализации	1. 2.
По скорости	1. 2.

4. Заполнить схему «Роль барорецепторов при кровопотере», подставив нужные стрелки -↓↑ в скобках



5. В виде схемы отобразить патогенез первой стадии острой кровопотери, указать главное звено патогенеза и механизмы «включения» компенсаторных реакций.

6. Перечислить и кратко охарактеризовать системные компенсаторные реакции, возникающие при острой кровопотере:

7. Перечислить гормоны-регуляторы, необходимые для развития компенсаторных механизмов после острой кровопотери:

8. В виде схемы отобразить влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на восстановление ОЦК:

↓ОЦК →

9. Охарактеризовать роль белков плазмы крови в восстановлении утраченного при кровопотере ОЦК.

10. Перечислить последовательность изменения объема циркулирующей крови на разных стадиях компенсации острой кровопотери:

а)

б)

в)

г)

11. Охарактеризовать роль гипоксии в развитие костномозговой фазы компенсации:

12. Таблица 3 – Динамика показателей периферической крови при острой кровопотере

Показатели	1-2 дня	2-3 дня	5-6 дней	2-3 недели
Уровень гемоглобина				
Число эритроцитов				
Нормобласты				
Число лейкоцитов				
Лейкоцитарная формула				
Число ретикулоцитов				
Число тромбоцитов				

13. Отобразить в виде схемы патогенетические механизмы нарушения гемодинамики при геморрагическом шоке:

14. Почему нарушается кровоток в почках при геморрагическом шоке?

15. Почему критически нарушаются механизмы компенсации при геморрагическом шоке?

16. Охарактеризовать роль изменений гематокритного показателя в ходе развития геморрагического шока.



## Тестовые задания

1. Какая форма нормоволемии характеризуется увеличением вязкости крови, замедлением кровотока в микрососудах, склонностью к тромбообразованию?
  - а) простая;
  - б) полицитемическая;
  - в) олигоцитемическая.
2. Как изменяется гематокритный показатель при простой гиповолемии?
  - а) увеличивается;
  - б) уменьшается;
  - в) остается в пределах нормальных величин.
3. Какая форма нормоволемии характеризуется увеличением вязкости крови, замедлением кровотока в микрососудах, склонностью к тромбообразованию?
  - а) простая;
  - б) полицитемическая;
  - в) олигоцитемическая.
4. Как изменяется гематокритный показатель при простой гиповолемии?
  - а) увеличивается;
  - б) уменьшается;
  - в) остается в пределах нормальных величин.
5. Нормоволемия олигоцитемическая наблюдается при:
  - а) обезвоживании;
  - б) тканевой гипоксии;
  - в) почечной недостаточности;
  - г) гемолизе эритроцитов.
6. Гиперволемия полицитемическая наблюдается при:
  - а) эритремии;
  - б) обезвоживании;
  - в) анемии;
  - г) кровопотере.
7. При каких состояниях наблюдается полицитемическая гиповолемия?
  - а) обширных ожогах;
  - б) перегревании организма;
  - в) водной интоксикации.
8. В каких случаях возникает простая гиперволемия?
  - а) при переливании большого количества крови;
  - б) у больных с заболеваниями почек;
  - в) у больных эритремией;
  - г) при в/в введении физиологического раствора.
9. В рефлекторную стадию острой кровопотери развивается:
  - а) простая гиповолемия;
  - б) олигоцитемическая гиповолемия;
  - в) олигоцитемическая нормоволемия.

**10.** Причинами полицитемической нормоволемии являются:

- а) проживание в горах;
- б) дегидратация организма;
- в) снижение продукции эритропоэтина.

**11.** Причинами олигоцитемической гиперволемии являются:

- а) переливание эритроцитарной массы;
- б) снижение выделительной функции почек;
- в) переливание крови;
- г) избыток АДГ (вазопрессина).

**12.** Какая стадия острой кровопотери ведет к простой гиповолемии?

- а) рефлекторная;
- б) гидремическая;
- в) костномозговая.

**13.** К олигоцитемической гиповолемии может привести:

- а) полиурия;
- б) проживание в горах;
- в) недостаточная продукция эритропоэтина.

**14.** Какое нарушение ОЦК отмечается в первые часы после острой кровопотери?

- а) полицитемическая гиповолемия;
- б) простая гиповолемия;
- в) олигоцитемическая гиповолемия.

**15.** Восстановление ОЦК при кровопотере обусловлено:

- а) спазмом периферических сосудов;
- б) активацией свертывающей системы крови;
- в) уменьшением диуреза;
- г) перераспределением воды между секторами.

**16.** Восстановление АД при кровопотере в рефлекторную фазу компенсации обусловлено:

- а) выбросом крови из депо;
- б) увеличением симпатических влияний на сердце;
- в) возбуждением барорецепторов рефлексогенных зон;
- г) активацией ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы.

**17.** В рефлекторную стадию компенсации острой кровопотери отмечаются следующие реакции:

- а) гипервентиляция;
- б) брадикардия;
- в) выход молодых эритроцитов в кровь;
- г) тахикардия.

**18.** В рефлекторную стадию компенсации острой кровопотери отмечаются следующие реакции:

- а) увеличение общего периферического сопротивления;
- б) увеличение продукции ангиотензина;
- в) повышение образования белка.

**19.** Как изменяется гематокритный показатель при олигоцитемической нормоволемии?

- а) увеличен;
- б) уменьшен;
- в) в пределах нормальных величин.

**20.** Гематокритный показатель при простой нормоволемии:

- а) увеличен;
- б) уменьшен;
- в) в пределах нормальных величин.

**21.** При какой форме нормоволемии имеют место анемия и гипоксия?

- а) простой;
- б) олигоцитемической;
- в) полицитемической.

**22.** Как изменяется гематокритный показатель при олигоцитемической гиповолемии?

- а) увеличивается;
- б) уменьшается;
- в) остается в пределах нормы.

**23.** Как изменяется гематокритный показатель при полицитемической гиповолемии?

- а) увеличивается;
- б) уменьшается;
- в) остается в пределах нормы.

**24.** Какое нарушение ОЦК характерно для дегидратации?

- а) олигоцитемическая гиповолемия;
- б) полицитемическая гиповолемия;
- в) олигоцитемическая нормоволемия.

**25.** Какое нарушение ОЦК является следствием хронической гипоксии?

- а) олигоцитемическая гиперволемия;
- б) полицитемическая нормоволемия;
- в) полицитемическая гиповолемия.

**26.** Какое нарушение ОЦК является следствием массивного гемолиза эритроцитов?

- а) олигоцитемическая гиперволемия;
- б) полицитемическая гиповолемия;
- в) олигоцитемическая нормоволемия.

**27.** Простая гиповолемия наблюдается:

- а) при обезвоживании организма;
- б) сразу после острой кровопотери;
- в) при эритремии;
- г) через несколько суток после кровопотери;

**28.** Полицитемическая гиповолемия наблюдается при:

- а) обезвоживании организма;
- б) массивном гемолизе эритроцитов;
- в) эритремии;
- г) анемии;
- д) кровопотере.

**29.** При инфузии больших объемов изотонических растворов может развиваться:

- а) гиперволемию простую;
- б) гиперволемию полицитемическую;
- в) гиперволемию олигоцитемическую;
- г) гиповолемию полицитемическую;
- д) гиповолемию олигоцитемическую.

**30.** При каких состояниях наблюдается простая гиповолемию?

- а) через 30-40 мин после острой кровопотери;
- б) через 24 часа после острой кровопотери средней тяжести;
- в) гемолизе эритроцитов.

**31.** К олигоцитемической нормоволемии приводит:

- а) введение большого количества плазмозаменителей;
- б) незначительный гемолиз эритроцитов;
- в) массивный гемолиз эритроцитов.

**32.** В гидремическую стадию острой кровопотери развиваются:

- а) простая гиповолемию;
- б) олигоцитемическую гиповолемию;
- в) олигоцитемическую нормоволемию;
- г) простая гиперволемию.

**33.** Причинами простой гиперволемии являются:

- а) введение плазмозаменителей;
- б) переливание цельной крови;
- в) переливание эритроцитарной массы;
- г) снижение выделительной функции почек.

**34.** Причинами полицитемической гиперволемии являются:

- а) переливание крови;
- б) переливание эритроцитарной массы;
- в) эритремию.

**33.** К полицитемической гиповолемии может привести:

- а) эритремию;
- б) недостаток вазопрессина;
- в) переливание эритроцитарной массы.

**35.** К олигоцитемической гиповолемии может привести:

- а) диарею;
- б) аплазия костного мозга;
- в) в/в введение изотонического раствора NaCl.

**36.** Какое нарушение ОЦК отмечается на вторые сутки после острой кровопотери?

- а) полицитемическую гиповолемию;
- б) олигоцитемическую (нормо-) гиповолемию;
- в) олигоцитемическую гиперволемию.

**37.** Рефлекторная стадия компенсации кровопотери обусловлена:

- а) возбуждением барорецепторов рефлексогенных зон;
- б) активацией симпатoadреналовой системы;

- в) снижением ударного объема;
- г) снижением общего периферического сопротивления.

**38.** Восстановление АД при кровопотере в гидремическую фазу компенсации обусловлено:

- а) активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- б) увеличением выброса АДГ;
- в) поступлением воды из интерстициального сектора в сосуды;
- г) централизацией кровообращения.

**39.** Главными звеньями патогенеза при кровопотере легкой и средней степени тяжести являются:

- а) обезвоживание клеток;
- б) нарушение микроциркуляции;
- в) нарушение транспорта кислорода гемоглобином.

**40.** В какие сроки после острой кровопотери развивается ретикулоцитоз?

- а) через 5-6 часов;
- б) через 4-5 суток;
- в) через 24-48 часов;
- г) сразу после кровопотери.

Задача 1. У 1,5 – месячного телёнка в течении 6 дней наблюдали диарею. Какой формой гиповолемии он страдает? Опишите патогенез нарушений в организме телёнка.

## **ТЕМА 2 Эритропоэз. Типы эритропоэза. Регуляция эритропоэза (обзор)**

### **2.1 ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ**

Гемопоэз — многоэтапный процесс формирования различных типов клеток крови в специализированных органах кроветворения.

Основным органом кроветворения является красный костный мозг, в котором из полипотентных стволовых кроветворных клеток образуются эритроциты, гранулоциты, моноциты, тромбоциты и ранние предшественники лимфоидных клеток.

В костном мозге кроветворные клетки находятся в замкнутых нишах, образованных элементами костной ткани, стромы и внеклеточного матрикса, формирующих микроокружение. Микроокружение влияет на размещение гемопоэтических клеток в определенных зонах (хоминг, или эффект дома), созревание клеток-предшественников и поступление зрелых клеток в кровотоки.

Зоны кроветворения в костном мозге не имеют непосредственного контакта с кровью. Созревшие в нишах клетки перемещаются в венозные синусы через миграционные поры эндотелия, выстилающего стенку синуса, и попадают в кровеносное русло. Поскольку размер пор невелик, преодолеть этот барьер могут только зрелые полноценные клетки с эластичной мембраной. Различные патологические процессы (лейкозы, метастазы опухолей в костный мозг, тяжелые инфекции и др.) сопровождаются повреждением стенки костномозговых синусов, и в периферическую кровь могут попадать незрелые клетки.

#### **Эритробластический (нормобластический) эритропоэз.**

Родоначальником исключительно эритроцитов является унипотентная бурст-образующая единица костного мозга (БОЕ). Она дает в культуре большую колонию эритроидных предшественников, реагирует на регуляторные воздействия эритропоэтина в высоких дозах.

Во внеклеточном пространстве костного мозга из клеток-предшественников постоянно образуются рубрибласты (или пронормобласт). Затем на протяжении 3-4 дней рубрибласты приблизительно 4 раза делятся, давая около 16 метарубрицитов, (нормобластов) не способных к дальнейшему делению. Эти деления носят название делений созревания, так как каждое из них сопровождается прогрессирующим созреванием ядра и цитоплазмы делящихся клеток. В связи с синтезом гемоглобина – белка, обладающего основными свойствами, окраска цитоплазмы меняется.

По степени гемоглобинизации различают базофильные, полихроматофильные и оксифильные элементы. *Hb*, первоначально появляясь в перинуклеарной зоне, затем распространяется по всей цитоплазме, и она в результате приобретает смешанную окраску (полихромазия), которая постепенно уступает место розовому (оксифильному) тону. Параллельно идет конденсация ядерного хроматина, вследствие чего ядро становится колесовидным, а затем грубо пикнотичным и вскоре исчезает путём прямого выталкивания из клетки (энуклеация). Высвободившиеся ядра связываются посредством нового рецептора на поверхности макрофагов костного мозга и подвергаются фагоцитозу.

Незрелый эритроцит, называемый ретикулоцитом, образуется после выталкивания ядра.

Цитоплазма ретикулоцитов содержит рибосомы, полирибосомы и митохондрии, необходимые для завершения синтеза гемоглобина. По мере созревания ретикулоцитов количество рибосомного материала уменьшается, пока при окрашивании на ретикулоциты не останутся заметными лишь немногие базофильные частички. Эти зрелые ретикулоциты получили название зернистых ретикулоцитов.

Образование из ретикулоцитов зрелых эритроцитов представляет собой постепенный процесс созревания, срок которого (дни) варьирует в зависимости от вида животных. Поэтому морфологические и физиологические свойства ретикулоцитов неодинаковы на разных стадиях созревания.

У собак, кошек и свиней созревание ретикулоцитов начинается в костном мозге и завершается в периферической крови и селезенке. Как только ретикулоциты становятся зрелыми, они теряют свои поверхностные рецепторы, необходимые для прикрепления к фибронектину и тромбоспондину во внеклеточном матриксе; тем самым облегчается их выход из костного мозга.

В ходе созревания у ретикулоцитов повышается способность изменять свою форму (деформироваться) — свойство, которое облегчает их выход из костного мозга.

У собак из костного мозга высвобождаются сравнительно незрелые ретикулоциты агрегатного типа; поэтому в мазках крови, окрашенных обычным способом, большинство этих клеток выглядит полихроматофильными.

Ретикулоциты кошек обычно покидают костный мозг на стадии зернистых ретикулоцитов. Поэтому в крови здоровых кошек агрегатные ретикулоциты не обнаруживаются или их немного (менее 0,4%), в то же время в крови присутствуют до 10% зернистых ретикулоцитов. Высокий процент зернистых ретикулоцитов обусловлен их длительным созреванием с замедленной деградацией органелл.

В периферической крови крупного рогатого скота и коз ретикулоциты, как правило, отсутствуют, однако у здоровых овец можно обнаружить небольшое число (0,5%) зернистых ретикулоцитов.

У лошадей в норме ретикулоциты в крови не определяются и при анемии в кровь они не поступают.

**Мегалобластический эритропоэз.** При нарушении синтеза ДНК в эритроцитах развивается мегалобластическое кроветворение.

Характерными чертами являются — замедление деления, повышенная хрупкость и укорочение продолжительности жизни клеток. В результате они усиленно разрушаются в костном мозге и периферической крови, что приводит к неэффективному эритропоэзу и развитию анемии.

Выделяют следующие морфологически распознаваемые стадии дифференцировки мегалобластических клеток: промегалобласт — мегалобласт



базофильный – мегалобласт полихроматофильный – мегалобласт оксифильный – мегалокит – крупная безъядерная клетка, чаще овальной формы, без просветления в центре, окрашивается в интенсивно розовый цвет.

Клетки мегалобластического ряда проходя такие же этапы созревания, как и эритроциты, имеют следующие морфологические и функциональные особенности:

- в 1,5–2,5 раза крупнее соответствующих клеток эритроидного ряда, часто имеют неправильную форму и эксцентрично расположенное ядро;
- ядро и цитоплазма созревают асинхронно, что проявляется в раннем синтезе гемоглобина и замедленной инволюции ядра;
- в зрелых клетках часто встречаются остатки ядер в виде телец Жолли и колец Кабо, так как в отличие от нормоцитов, в мегалобластах ядро не выталкивается целиком, а сначала распадается на фрагменты;
- мегалокит по сравнению с эритроцитом больше по размеру (средний диаметр мегалокита составляет 12–20 мкм, эритроцита – 7,5 мкм), без просветления в центре, имеет овальную форму, более интенсивно окрашен, продолжительность жизни укорочена до 2–3 недель, легко гемолизируется;
- мегалобласты не способны превращаться в нормальный эритроцит, они накапливаются и разрушаются в костном мозге, небольшое количество мегалобластов дозревает до мегалокитов и поступает в циркулирующую кровь.

### **Регуляция эритропоэза**

Регуляция кроветворения обеспечивается многоуровневыми механизмами поддержания динамического равновесия между процессами кровообразования и кроверазрушения, действующими по принципу обратной связи. Основными элементами этой сложной регуляторной системы являются микроокружение кроветворных клеток и цитокины – гемопоэтические факторы роста (ГФР).

Цитокины (регуляторные полипептиды) необходимы для пролиферации, дифференцировки и функционирования всех гемопоэтических клеток. Они образуют цитокиновую регуляторную сеть, обеспечивая разнообразные местные и системные биологические эффекты, взаимосвязь между

кроветворной, иммунной, эндокринной и нервной системами при развитии защитных реакций организма. К цитокинам относят колониестимулирующие факторы роста (КСФ), интерлейкины (ИЛ), хемокины, интерфероны, трансформирующие факторы роста (ТФР), фактор некроза опухолей (ФНО).

Среди стимуляторов эритропоэза основное место занимает эритропоэтин (ЭРП). Период полужизни ЭРП составляет 4–13 часов. Основными стимуляторами образования эритропоэтина являются гипоксия, андрогены, продукты гемолиза, монооксид углерода.

Основным фактором, стимулирующим образование эритропоэтина, является гипоксия различного происхождения (при сердечной, легочной недостаточности, кровопотерях, гемолизе эритроцитов, снижении барометрического давления). Выделяют несколько механизмов стимуляции образования эритропоэтина в условиях гипоксии:

а) прямое воздействие крови с пониженным парциальным напряжением  $O_2$  на клетки ЮГА и канальцевый аппарат, продуцирующие эритропоэтин;

б) опосредованный эффект через активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях гипоксии, усиление выброса гормонов адаптации — глюкокортикоидов, катехоламинов, стимулирующих гуморальным путем образование эритропоэтина в почках и усиление процессов эритропоэза в костном мозге.

Действует эритропоэтин только на коммитированные эритропоэтинчувствительные клетки. Механизм действия эритропоэтина:

а) ускорение и усиление перехода стволовых клеток в эритробласты;

б) стимуляция митотической активности клеток эритроидного ряда;

в) ускорение созревания неделящихся клеток — нормобластов, ретикулоцитов;

г) продление срока жизни незрелых предшественниц клеток эритроидного ряда;

д) блокада апоптоза эритроидных клеток-предшественниц в костном мозге, замедление темпов гемолиза после возникновения острого малокровия, и тем самым, уменьшение степени величины «неэффективного» эритропоэза;

е) исключение одного или нескольких циклов митотических делений эритроидных клеток в костном мозге, в результате чего большее количество делящихся клеток достигает дифференцированной стадии при меньшем числе митозов.

В основе этих эффектов лежит усиление синтеза ДНК, РНК всех классов, усиление транспорта РНК из ядра в цитоплазму с последующим возрастанием синтеза гемоглобина. Концентрация эритропоэтина в крови определяет интенсивность эритропоэза.

Основным физиологическим ингибитором эритропоэза является эритроцитарный кейлон, выделенный из зрелых эритроцитов. Он предотвращает вступление клеток в генерационный цикл, снижая тем самым пролиферативную активность эритрона.

*Модуляторами эритропоэза являются гормоны.*

Тропные гормоны аденогипофиза (АКТГ, ТТГ, ГТГ) оказывают стимулирующее воздействие на эритропоэз за счет усиления продукции соответствующих гормонов периферическими эндокринными железами — глюкокортикоидов, тироксина, трийодтиронина, андрогенов. Стимулирующим воздействием на эритропоэз обладает соматотропин.

Главным механизмом действия гипофизарных гормонов на эритропоэз является модуляция продукции и секреции эритропоэтина в почках.

Стимуляция эритропоэза после введения гипофизарных гормонов и гормонов периферических желез связана с повышением утилизации  $O_2$  в тканях и возникновением его дефицита в почках.

Стимулирующим воздействием на эритропоэз обладают гипофизарный и плацентарный пролактин, обеспечивая активацию эритропоэза во время беременности.

*Тиреоидные гормоны* оказывают стимулирующее воздействие на эритропоэз путем а) повышения почечной продукции эритропоэтина;

б) путем прямого действия на эритропоэтинчувствительные клетки.

В отличие от андрогенов эстрогены оказывают тормозящее влияние на эритропоэз. Инсулин в больших фармакологических концентрациях стимулирует образование эритропоэтина. Глюкагон оказывает ингибирующее влияние на эритропоэз.

Регуляторами эритропоэза являются витамины и микроэлементы.

Витамин В<sub>12</sub> и фолиевая кислота – необходимы для нормального течения метаболизма нуклеиновых кислот, влияют на синтез тимидилатов и на превращение рибозы в дезоксирибозу; кроме того, витамин В<sub>12</sub> необходим для образования метаболически активной формы фолиевой кислоты – тетрагидрофолата;

Внутренний антианемический фактор Касла – гексозамин, содержащий мукопротеин обкладочных клеток фундальной части слизистой желудка; образует с витамином В<sub>12</sub> (внешним фактором) комплекс, защищающий витамин В<sub>12</sub> от разрушения в кишечнике;

Витамин В<sub>2</sub> – участвует в функционировании эритроцитарной глутатионредуктазы, предохраняющей эритроциты от аутоокисления;

Фермент дегидрогеназа δ-аминолевулиновой кислоты – участвует в начальных этапах синтеза гема;

Витамин Н-кофермент карбоксилаз и витамин С – компоненты редокс-системы глутатиона обуславливают резистентность эритроидных клеток к аутоокислению;

Витамин Е – сдерживает процессы эритродиереза, вызываемого активными кислородными радикалами;

Железо – составная часть активного центра гемоглобина, необходимая для его синтеза;

Медь – необходима для эритропоэза, участвует в стимуляции созревания ретикулоцитов, активируя цитохромоксидазу гемопоэтических клеток,

модулируя захват железа трансферрином, что необходимо для включения железа в гем, ускоряя тем самым синтез гемоглобина и участвуя в синтезе железопорфиринов.

Для клеточного деления и синтеза белка в эритроне имеют значение никель и кобальт (компоненты витамина В<sub>12</sub>), молибден (входит в состав ферментов, обеспечивающих некоторые этапы пуринового обмена), марганец (входит в состав аминоксил-т-РНК-синтетаз), селен – входит в состав антиоксидантной системы клеток, при его дефиците элементы эритрона повреждаются активными кислородными радикалами, и сокращается срок жизни эритроцитов.

При дефиците белка, особенно незаменимых аминокислот, также нарушается эритропоэз, в частности, возникает недостаток лизина являющегося компонентом глобина.

### **Разрушение эритроцитов (эритродиерез)**

Разрушению подвергается, кроме стареющих эритроцитов, часть ядродержащих клеток костного мозга (внутрикостномозговой неэффективный эритропоэз), функционально неполноценные эритроциты, вышедшие в периферическую кровь (периферический компонент неэффективного эритропоэза).

В нормальных условиях эритродиерез происходит внутри мононуклеарных фагоцитов. Дефектные эритроциты подвергаются диерезу в селезёнке.

Выделяют три основных механизма разрушения эритроцитов:

1. Фагоцитоз (внутриклеточный, внесосудистый гемолиз), который характерен для физиологического гемолиза;
2. Фрагментация как способ гибели эритроцитов возникает при механическом воздействии на них в процессе их микроциркуляции; при этом появляются обломки клеток.
3. Внутрисосудистый (внеклеточный) гемолиз связан с воздействием гемолитических ядов, химических и физических факторов, паразитов и т. п. В

норме представлен минимально. Для гемолизированных эритроцитов характерны снижение соотношения их поверхности и объема, нарушение целостности мембраны, возрастание вязкости цитоплазмы, обусловленное агрегацией гемоглобина, дегидратацией клеток.

### **Обмен железа**

Биологическое значение железа определяется его способностью обратимо окисляться и восстанавливаться. Это свойство обеспечивает участие железа в процессах тканевого дыхания. К важным железосодержащим соединениям относятся: гемопротейны (гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталаза, пероксидаза), ферменты (сукцинатдегидрогеназа, ацетил-КоА-дегидрогеназа, ксантиноксидаза), ферритин, гемосидерин, трансферрин.

Роль железа в организме: а) связывание кислорода, транспортировка его гемоглобином и накопление миоглобином; б) участие в пролиферации и дифференциации клеток; в) является ко-фактором митохондриальной дыхательной цепи, цикла Кребса, синтеза ДНК; г) влияет на иммунитет, участвует в пролиферации Т-лимфоцитов.

Железо входит в состав комплексных соединений и распределено в организме следующим образом: гемовое железо - 70%; депо железа - 18% (внутриклеточное накопление в форме ферритина и гемосидерина); функционирующее железо - 12% (миоглобин и содержащие железо энзимы); транспортируемое железо - 0,1% (железо, связанное с трансферрином) (рис. 1).

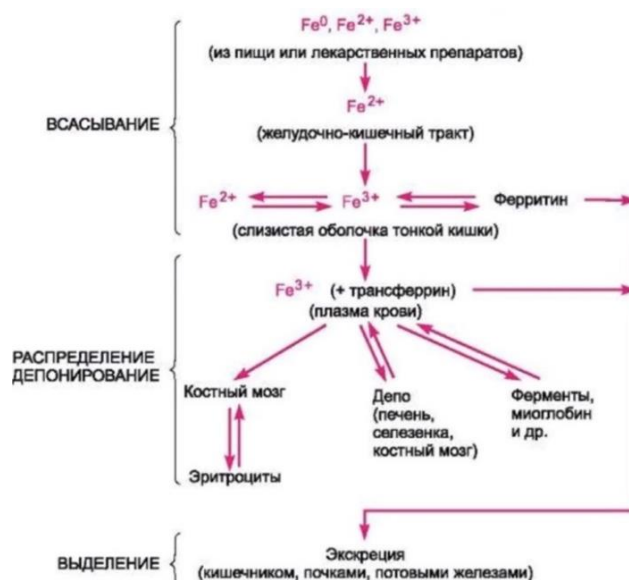


Рисунок 1 – Схема обмена железа в организме

Различают два вида железа: гемовое и негемовое. Гемовое железо входит в состав гемоглобина.

Негемовое железо находится в свободной ионной форме - двухвалентного ( $\text{Fe}^{2+}$ ) или трехвалентного железа ( $\text{Fe}^{3+}$ ).

Железо с кормом поступает в 12-перстную кишку в виде гемовой (усваивается наиболее эффективно, имеется в животных продуктах, составляет 40 % всего железа) и не гемовой (усваивается менее эффективно, содержится в растениях, составляет 60 % всего железа) форм. Как правило, это окисленное трёхвалентное железо  $\text{Fe}^{3+}$ , которое переходит в двухвалентное восстановленное  $\text{Fe}^{2+}$  под влиянием церулоплазмина, действующего здесь как феррооксидаза (ферроредуктаза – восстановитель железа).

**Всасывание гемического пищевого железа.** Гемическое железо в составе гемоглобина и миоглобина абсорбируется в энтероцитах различными механизмами. Гемоглобин и миоглобин из продуктов животного происхождения в желудке подвергаются деградации соляной кислотой и пепсином сначала до гема и глобина; глобин деградируется протеолитическими ферментами; гем в двенадцатиперстной кишке фиксируется и внедряется в энтероцит эндоцитозом посредством специального транспортного белка (heme carrier protein 1). В энтероцитах под действием фермента гемоксигеназы от гема отщепляется железо, а остаток молекулы гема без железа подвергается

катаболизации с образованием билирубина. Выход железа из энтероцита осуществляется общим путем.

***Всасывание не гемового пищевого железа*** из растительных продуктов и неорганического железа идет по более сложному пути, требует участия нескольких факторов. 1. В желудке для усвоения не гемового железа требуется соляная кислота и аскорбиновая кислота: соляная кислота ионизирует атомарное железо, а аскорбиновая кислота восстанавливает  $\text{Fe}^{3+}$  в  $\text{Fe}^{2+}$ , которое может быть абсорбировано. Ахлоргидрия или гиповитаминоз С снижают усвоение пищевого железа;

2. Dcytb (дуоденальный цитохром b) – белок на апикальной мембране энтероцитов двенадцатиперстной кишки – это редуктаза, которая фиксирует трехвалентное пищевое железо из просвета двенадцатиперстной кишки и восстанавливает его в ассимилируемое двухвалентное железо. При отсутствии или гипоактивности цитохрома b трехвалентное железо не всасывается и теряется. Гемовое железо, входящее в состав гемоглобина, миоглобина, не требует этого фермента, а поглощается целиком в составе гема;

3. DMT-1 (Divalent metal transporter-1), транспортер двухвалентных металлов (Fe, Zn, Co, Mn и др.). Это белок, выделяемый дуоденальными энтероцитами и расположенный на апикальной мембране, захватывает железо из просвета кишечника и переносит его в энтероцит. Таким образом, переход железа из просвета кишечника в энтероцит не является пассивным процессом диффузии, а зависит от DMT-1.

Экспрессия DMT-1 регулируется отрицательной обратной связью на клеточном и системном уровне. Чрезмерное накопление железа в энтероците в виде ферритина подавляет экспрессию DMT-1 и приостанавливает всасывание железа.

На системном уровне схема регуляции сложнее: нормальный уровень трансферрина и ферритина в крови вызывает секрецию печенью специфического белка - гепсидина, который, в свою очередь, подавляет экспрессию DMT-1 в энтероцитах и подавляет всасывание железа (рис. 2).



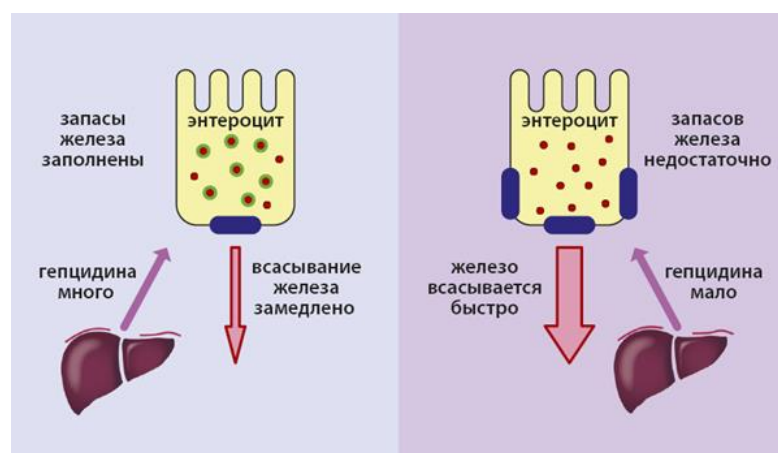


Рисунок 2 – Роль гепсидина в регуляции всасывания железа

Напротив, уменьшение количества ферритина в крови (свидетельство истощения железа) подавляет печеночную секрецию гепсидина и стимулирует синтез DMT-1 – кишечное всасывание железа увеличивается. Оба механизма поддерживают нормальный уровень железа в организме и предотвращают как избыток, так и дефицит железа. Этим же механизмом регулируется и мобилизация железа из макрофагов и из печени.

4. Мобилферрин - внутриклеточный транспортёр железа от места всасывания из просвета кишечника (апикальный полюс энтероцита) до места выхода железа в кровь (базо-латеральный полюс энтероцита). Связь с мобилферрином предотвращает вредное воздействие двухвалентного железа внутри клетки.

5. Гепфестин. Выход железа из энтероцита в кровь требует превращения двухвалентного реактивного железа в трехвалентное ареактивное железо – этот процесс осуществляется гепфестином - оксидазой, расположенной на базолатеральной мембране энтероцита, который окисляет двухвалентное железо в трехвалентную форму, необходимую для высвобождения в кровь.

6. Ферропортин - специфический трансмембранный канал для Fe, транспортер железа из энтероцита в кровь. Модулируется также гепсидином и регулирует выделение железа в кровь. Ферропортин присутствует в клетках всех экспортирующих железо тканей, включая плаценту, макрофаги,

гепатоциты, энтероциты, дуоденальный отдел кишечника. Он синтезируется в печени.

Нормальный уровень трансферрина и ферритина в крови вызывает секрецию гепсидина, что, в свою очередь, подавляет экспрессию ферропортина и выход железа в кровь — железо депонируется в энтероците.

При низком содержании железа в лабильном пуле (уменьшение трансферрина и ферритина в крови) и, соответственно, низком содержании гепсидина, ферропортин выводит из клеток железо в кровоток. В этом процессе участвует и другой пептид — гепестин.

Эти механизмы регулируют всасывание и поддерживают нормальный уровень железа в организме (рис. 3).

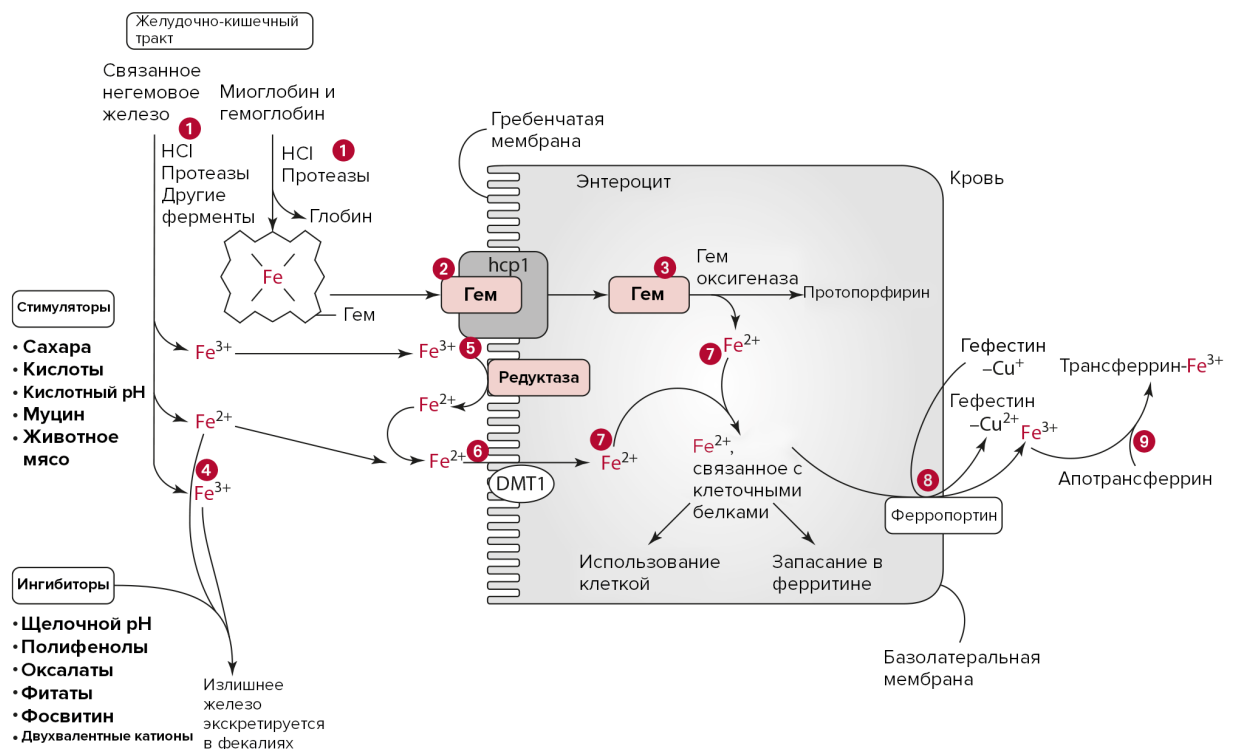


Рисунок 3 – Регуляция всасывания железа

1-Железо высвобождается из соединений в пище с помощью протеаз и соляной кислоты. Соляная кислота желудочного сока может восстанавливать железо до Fe<sup>2+</sup>; 2- Свободные гемы попадают в клетку с помощью белкового переносчика гемов — 1 (HCP-1), расположенного в энтероцитах тощей кишки; 3-Внутри клетки гем диссоциирует на протопорфирин и двухвалентное железо благодаря гемоксигеназе; 4-Негемовое железо может реагировать с ингибиторами ее всасывания в тонкой кишке, которые стимулируют фекальный вывод железа; 5-Редуктаза (например цитохром В) восстанавливает свободное трехвалентное железо до двухвалентной формы; 6 - DMT1 переносит свободное

двухвалентное железо внутрь энтероцита; 7 -  $\text{Fe}^{2+}$  из свободного и гемового железа связывается с белками-переносчиками в цитозоле клетки кишки и либо используется клеткой, либо направляется в кровоток, либо на хранение в составе ферритина; 8 - Ферропортин транспортирует двухвалентное железо сквозь базолатеральную мембрану энтероцита, после чего оно окисляется гефестином до трехвалентного состояния; 9 - Две молекулы  $\text{Fe}^{3+}$  связываются с апотрансферрином с образованием трансферрина, который направляется к тканям организма через кровоток.

**Транспорт кровью и использование железа** являются сложными процессами и регулируются гомеостатично несколькими механизмами.

1. Церуллоплазмин (ферроксидаза) – плазматический белок, секретируется печенью, является железооксидазой (аналог гефестина) – окисляет двухвалентное железо в плазме в трехвалентное железо. Предотвращает случайное появление двухвалентного железа в крови и защищает организм от окислительного стресса, вызванного свободной циркулирующей двухвалентного железа.

2. Апотрансферрин – плазматический белок, секретируемый печенью (единственный транспортер железа в крови). В крови фиксирует 2 атома трехвалентного железа и превращается в трансферрин. Трансферрин является специфическим лигандом для рецепторов на эритрокариоцитах красного костного мозга.

После фиксации на клеточной мембране эритрокариоцита комплекс трансферрин + рецептор трансферрина целиком входит в клетку. В клетке железо отделяется от рецептора и переносится в митохондрии, где происходит синтез гема, а апотрансферрин без железа возвращается в кровь для рециркуляции.

В крови не весь апотрансферрин соединяется с железом - нормальное соотношение трансферрин/апотрансферрин равно 30% /70%, а это значит, что ферропектический запас составляет 70%.

При дефиците железа соотношение трансферрин/апотрансферрин уменьшается, а ферропектическая емкость увеличивается – это достоверный диагностический признак дефицита железа.

При избытке железа в крови (например, при переливании крови, массовом гемолизе) происходит насыщение апотрансферрина, а в крови появляется несвязанное свободное железо - возникает опасность окислительного стресса. При избытке железа увеличивается соотношение трансферрина/апотрансферрина, которое стимулирует секрецию гепсидина. В результате он подавляет ДМТ-1 (уменьшает поглощение железа в энтероцитах); подавляет экспрессию гепестина и ферропортина (уменьшается высвобождение железа из энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов). Гомеостаз железа восстанавливается.

Функции плазменного трансферрина:

- переносит железо от места его всасывания (клетки слизистой оболочки тонкого кишечника) и от мест хранения (депо) в печени и селезенке к костному мозгу;
- переносит неиспользованное для синтеза гема железо в депо;
- обезвреживает железо (вне связи с белком оно токсично для организма);
- участвует в митогенной пролиферации Т-лимфоцитов и, регулирует работу иммунной системы;
- отражает иммунологическую реактивность организма (относится к белкам острой фазы).

3. Специфические трансферриновые рецепторы, закрепленные на цитоплазмической мембране железопотребляющих клеток (прежде всего эритрокариоцитов), комплексуются с трансферрином и вместе перемещаются в клетку. Апотрансферрин возвращается в кровь, а остатки рецептора выходят и свободно циркулируют в крови (truncated soluble transferrin receptor, РРТФ).

Экспрессия апотрансферриновых рецепторов также регулируется гомеостатично: дефицит железа вызывает суперэкспрессию и увеличение концентрации свободных рецепторов в плазме, а при избытке железа уменьшается экспрессия и концентрация растворимых рецепторов.

Рецепторы трансферрина присутствуют на мембране эритроцитарных клеток вплоть до ретикулоцита. Поскольку РРТФ экспрессируются главным

образом на эритроидных клетках-предшественниках, их уровень отражает скорость обновления эритроидных клеток, которая определяется скоростью пролиферации и потребностью в железе.

Зрелые эритроциты не обладают рецепторами, не усваивают железо и не синтезируют гемоглобин.

**Отложение железа в виде запасов и его мобилизация** также регулируется гомеостатически в соответствии с потребностями организма в железе с участием нескольких механизмов.

1. Апоферритин – внутриклеточный белок, фиксирует железо, превращаясь в ферритин – форму хранения железа в клетках. Ферритин в энтероцитах образуется из избытка железа, поглощаемого из кишечника, в макрофагах - из избытка железа, высвобождаемого при гемолизе, в гепатоцитах и других клетках – из избытка железа в крови, в почечном эпителии - из гемоглобина реабсорбируемого из первичной мочи в случае гемоглобинурии.

Ферритин является водорастворимым комплексом трехвалентного железа с апоферритином и представляет собой корпускулярную структуру - мембрана состоит из апоферритина, а ядро из 3000 атомов железа.

Присутствует ферритин практически во всех тканях и органах, но основные его запасы сконцентрированы в макрофагах печени, костном мозге, сыворотке крови, селезёнке, слизистой тонкой кишки. Синтезируемый в различных органах и тканях ферритин в незначительных количествах выделяется в сыворотку, причем в физиологических условиях уровень сывороточного ферритина коррелирует с запасами железа в организме: 1 мкг/л СФ в норме соответствует 8 мг депонированного железа.

Наиболее хорошо изучена желездепонирующая роль ферритина, которая позволяет организму сохранять железо в нетоксичной, растворимой, легкодоступной форме, из которой оно может быть мобилизовано для синтеза гемоглобина, негемовых железосодержащих белков, гемосидерина (рис. 4).

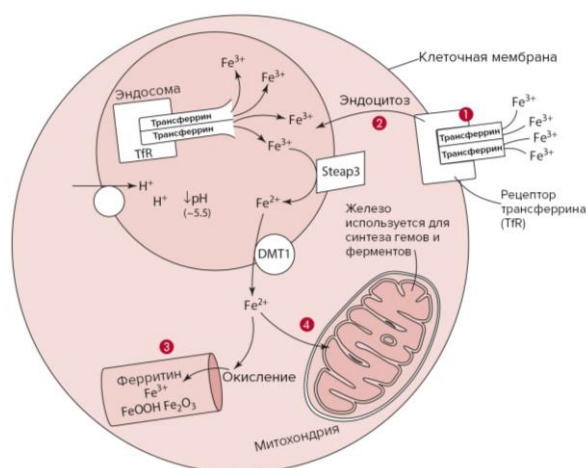


Рисунок 4 – Запасание железа. 1-Трансферрин со связанными молекулами железа активирует трансферриновые рецепторы (TfR) на мембране клетки. Комплекс рецептор-трансферрин поглощается клеткой с образованием эндосомы; 2- Изменение pH внутри эндосомы приводит к отщеплению молекул Fe<sup>3+</sup> с их последующим восстановлением STEAP3 и поглощением DMT1; 3- Полученное двухвалентное железо либо может быть окислено и храниться в качестве составной части ферритина; 4 - Либо может быть функционально использовано клеткой

Ферритин в крови служит достоверным индексом запасов железа в организме и гомеостатическим сигналом для секреции гепсидина и поддержания нормальной концентрации железа в крови.

Увеличение плазматического ферритина вызывает секрецию гепсидина и ингибирование кишечного всасывания железа, и высвобождение его из запасов.

Уменьшение ферритина подавляет секрецию гепсидина и стимулирует кишечное всасывание и мобилизацию железа из запасов.

Концентрация ферритина в сыворотке крови прямо коррелирует с количеством депонированного в организме железа. Низкий сывороточный ферритин при нормальном гемоглобине указывает на истощение запасов. Если имеется анемия при нормальном или увеличенном уровне ферритина, следует начать поиск других причин ее возникновения. Уровень ферритина может снижаться при наличии гипотиреоза и дефиците витамина С и, повышаться при заболеваниях печени, инфекционно-воспалительных процессах, злокачественных новообразованиях и других состояниях, при которых ферритин выступает как белок острой фазы.

2. Гемосидерин - еще одно железистое соединение, хранящееся внутриклеточно - представляет собой частично депротеинизированный ферритин, нерастворимый в воде. Он хранится в эритрокариоцитах, эпителиоцитах почечных канальцев, который при десквамации проявляется гемосидеринурией.

**Мобилизация железа из эндогенных запасов.** Наиболее важным в количественном отношении источником железа для организма являются эндогенные запасы – около 28 мг в день по сравнению с 2 мг железа из пищевых источников.

Структуры, которые накапливают железо в виде отложений ферритина и гемосидерина являются энтероциты (накапливают избыток алиментарного железа), гепатоциты (накапливают избыток железа из крови) и макрофаги макрофагальной системы (селезенка, лимфоидная ткань, печень, костный мозг) - накапливают железо, высвобождаемое из разрушенных эритроцитов.

Извлечение железа из макрофагов является строго регулируемым гомеостатическим процессом: *потребность организма в железе воспринимается уровнем кислорода в крови, концентрацией ферритина и трансферрина в крови.*

Уменьшение этих параметров подавляет секрецию печенью гепсидина. Это стимулируют механизмы вывода железа из макрофага – синтез гепестина, который окисляет двухвалентное железо в трехвалентное и синтез феропортина - транспортера железа из макрофага в кровь.

Повышенное значение трансферрина и ферритина вызывает синтез гепсидина и блокирование мобилизации железа из запасов.

Гепсидин — универсальный регулятор всасывания, мобилизации из запасов, транспорта, ассимиляции железа. Он синтезируется в печени, под действием провоспалительных интерлейкинов (IL-1, 2, 6) наряду с другими острофазными белками. Незначительные количества содержатся в почках, сердечной и скелетных мышцах и мозге.

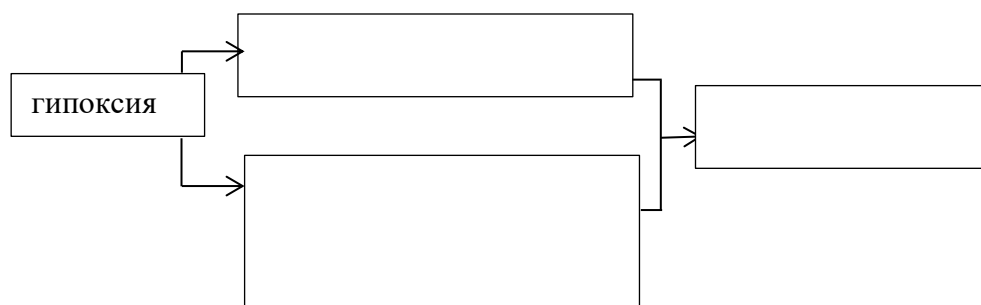
Он является антибактериальным белком и за счет своего химического строения (пространственное разделение гидрофобных и гидрофильных боковых цепей) может разрывать клеточную мембрану бактерий и вирусов, приводя к их гибели. Концентрация ГП при бактериальном и/или вирусном заражении может повышаться в десятки и даже в сотни раз. Стимуляция и накопление гепсидина является защитной реакцией организма на воспалительный стимул любой этиологии. Микроорганизмы конкурируют с организмом по потреблению железа и гепсидин, гомеостатически ограничивая это конкурентное потребление, приводит к гибели бактерий, вирусов, других патогенов, которые остро нуждаются в железе для своей пролиферации и жизнедеятельности. В то же время повышение количества ГП, являющееся гомеостатической защитной реакцией, приводит к угнетению всасывания железа и развитию анемии хронических заболеваний.

## 2.2 ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

1. Указать основной регулятор эритропоэза:

2. Указать роль гипоксии в стимуляции эритропоэза:

3. Заполнить схему: Механизмы влияния гипоксии на эритропоэз



4. Охарактеризовать действие эритропоэтина на эритропоэз —



5. Перечислить гормоны - модуляторы эритропоэза:

6. Описать механизм регулирующего действия гормонов на эритропоэз:

7. Перечислить факторы, угнетающие эритропоэз:

8. Что такое мегалобластический тип кроветворения

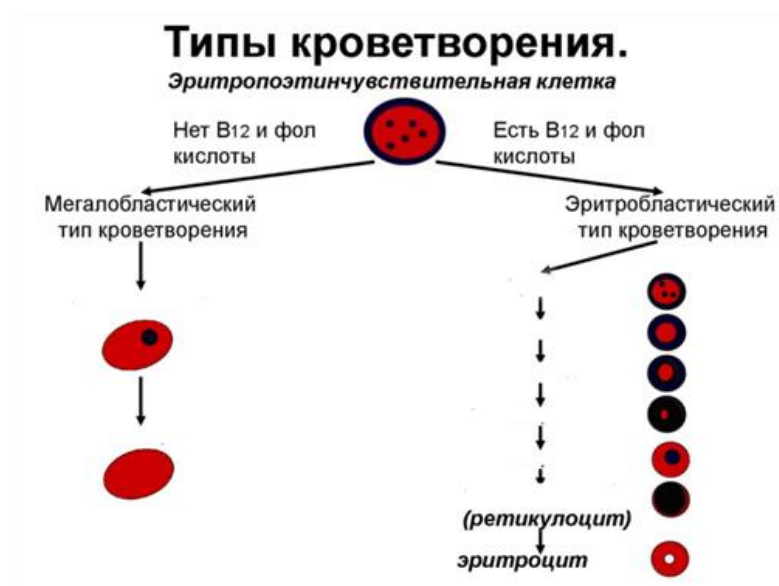
9. Таблица 4 – Влияние витаминов, микро – макроэлементов на эритропоэз:

Название вещества	Роль для эритропоэза
Витамин В <sub>12</sub>	
Фолиевая кислота	
Железо	
Медь	
Цинк	
Кобальт	
Витамин В <sub>2</sub>	
Витамин Е	

10. Охарактеризовать клетки образующиеся при мегалобластическом типе кроветворения?

11. Что такое эритробластический тип кроветворения.

12. Заполнить под стрелками названия клеток



13. Таблица 5 – Характеристика мегалобластного и нормобластного типов кроветворения

Характеристики	Мегалобластный тип кроветворения	Нормобластический тип кроветворения
Время образования (дни) а) мегалоцита из мегалобласта; б) эритроцита из эритробласта		
Количество митозов		
Продолжительность жизни а) мегалоцита; б) эритроцита.		

#### 14. Таблица 6 – Характеристика механизмов разрушения эритроцитов

Фагоцитоз	Фрагментация	Внеклеточный гемолиз

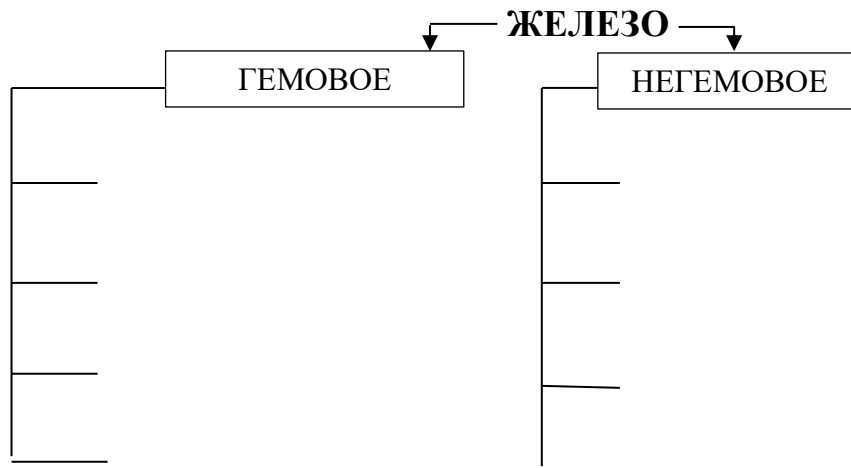
15. Охарактеризовать роль железа в организме: а)

б)

в)

г)

16. Заполнить схему, указав вещества, относящиеся к группе



17. Дать определение: гемовая форма железа это –

18. Дать определение: негемовая форма железа это -

19. Указать транспортную форму железа в организме:

20. Где образуется белок-транспортер железа?

21. Что такое ферритин?

22. Клетки каких органов содержат ферритин?

23. Что такое трансферриновые рецепторы? Какие клетки их содержат?

24. Перечислить функции трансферрина: а)

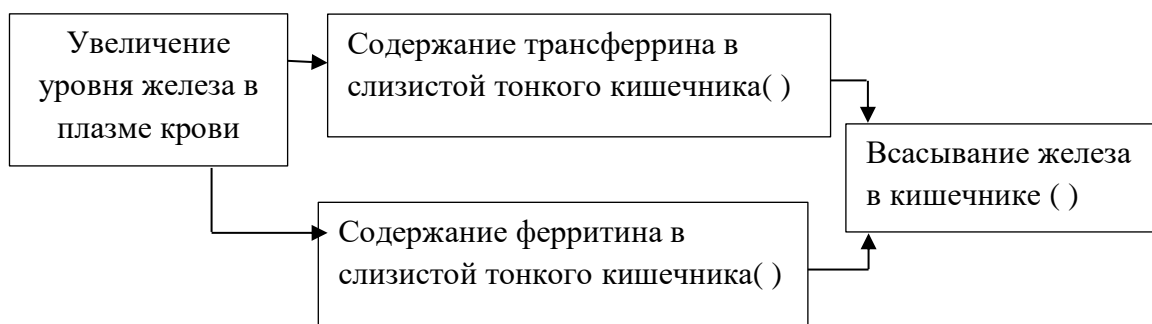
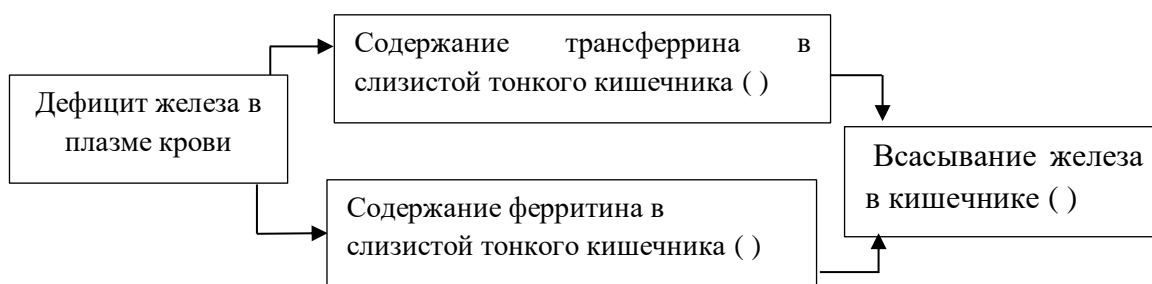
б)

в)

г)

25. Значение трансферриновых рецепторов в регуляции железа:

26. Заполнить схему, подставив нужные стрелки  $\uparrow$   $\downarrow$  в ( ): Взаимоотношения между уровнем железа в плазме крови и его всасыванием в кишечнике:



27. Что такое гепсидин?

28. Где синтезируется гепсидина?

29. Перечислить факторы, стимулирующие высвобождение гепсидина:

30. Как влияет концентрации гепсидина на содержание железа в организме:

31. Охарактеризовать антимикробную функцию гепсидина:
32. Какие факторы регулируют продукцию гепсидина?
33. В виде схемы изобразить механизм всасывания железа, с указанием роли трансферрина, гепсидина, ферропортина:
34. Перечислить факторы, способствующие мобилизации железа из макрофагов: а)  
б)  
в)
35. Что такое гемосидерин, в каких органах содержится?

**ТЕМА 3 Анемия. Классификация анемий. Общая характеристика изменений эритроцитов. Компенсаторные механизмы при анемиях**

**3.1 ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ**

Анемия – патологический процесс, проявляемый уменьшением количества эритроцитов, содержания гемоглобина или обоих параметров одновременно в единице объёма крови. Так как возможно раздельное преимущественное изменение каждого параметра, то используются и термины *эритроцитопения* и *гемоглобинопения*.

Истинные анемии представляют собой олигоцитемические гипо- или нормоволемии, характеризующиеся снижением гематокрита. От них следует

отличать ложные анемии, относящиеся к олигоцитемическим гиперволемиям, которые также протекают с пониженным гематокритом и являются следствием гипергидратации и гемодилюции (разведения крови).

*Принципы классификации анемии.* Установление нозологического диагноза анемии предполагает дифференцирование анемии по всем классификационным признакам: 1) по морфологии эритроцитов; 2) степени тяжести анемии; 3) регенераторной активности костного мозга; 4) типу эритропоэза; 5) ведущему патогенетическому механизму возникновения анемии.

*Патогенетический принцип в дифференциальной диагностике анемий.* В соответствии с ним, все анемии по механизму их возникновения подразделяют на следующие виды:

1. Анемии вследствие кровопотери (острой или хронической).

2. Анемии вследствие нарушения кровообразования.

2.1. Анемии, связанные с нарушением синтеза гемоглобина, и другие дефицитные анемии. Основными метаболитами для синтеза гемоглобина и в целом для гемопоэза являются микроэлементы, прежде всего железо, и витамины группы В — витамин В<sub>12</sub> (кобаламин) и В<sub>9</sub> (фолиевая кислота).

2.2. Анемии, обусловленные нарушениями костномозгового кроветворения: аплазия кроветворения (апластическая анемия), опухолевая метаплазия кроветворения (анемия при лейкозах) и дисплазия кроветворения (анемия при миелодиспластическом синдроме).

2.3. Анемия, обусловленная нарушением выработки эндогенного эритропоэтина.

3. Анемии вследствие повышенного кроверазрушения или гемолиза.

3.1. Наследственные гемолитические анемии — вследствие гемолиза, обусловленного внутренними дефектами эритроцитов: белков мембраны, ферментов мембраны и гемоглобина.

3.2. Приобретенные гемолитические анемии — вследствие гемолиза из-за действия внешних повреждающих факторов на неизмененные эритроциты.

Степень тяжести анемии определяется не только уровнем гемоглобина (легкой степени (110–90 г/л); средней тяжести (90 - 70 г/л); тяжелая (70 г/л), но и функциональным состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Тип анемии *в зависимости от регенераторной активности костного мозга* определяют по уровню ретикулоцитов и наличию или отсутствию в крови ядросодержащих клеток нормобластического типа кроветворения – нормобластов. Только при наличии ретикулоцитоза и регенераторных форм эритроцитов анемия является регенераторной. Выделяют:

а) регенераторные ( $R_t > 1,2\%$  до  $5\%$ , или  $50\%$ );

б) гиперрегенераторные ( $R_t > 5\%$  или  $> 50\%$ ). В мазке крови многочисленные оксифильные, полихроматофильные нормобласты, полихроматофилы; возможны экстрамедуллярные очаги эритропоэза в печени, селезенке, плоских костях черепа;

в) гипорегенараторные ( $R_{tt} < 1,2\%$  или,  $< 12\%$ );

г) арегенераторные ( $R_t < 0,2\%$  до  $0\%$ ).

Тип эритропоэза определяют по морфологии ядросодержащих предшественников эритроцитов в мазке костного мозга. При большинстве анемий сохраняется *нормобластический эритропоэз*, т.е. ядросодержащие эритроидные предшественники имеют обычную морфологию нормобластов. При дефиците витамина  $B_{12}$  или фолиевой кислоты развивается *мегалобластный* или смешанный нормо-мегалобластный эритропоэз. Мегалобластами называют ядросодержащие эритроидные предшественники особого вида (крупных размеров, с базофильной цитоплазмой, круглым, центрально расположенным крупным ядром с нежносетчатым хроматином), возникающие из-за дефектов синтеза ДНК и РНК при дефиците витамина  $B_{12}$  или фолиевой кислоты.

*Морфологический тип анемии определяют в зависимости от преобладающего степени насыщения их гемоглобином и размера эритроцитов.*

В соответствии со степенью насыщения эритроцитов гемоглобином, которое отражает цветовой показатель и СККГ (средняя концентрация клеточного гемоглобина), все анемии делятся на:

1. Нормохромные: ЦП = 0,86-1,05, СККГ=32-36%;
2. Гипохромные: ЦП < 0,86 > 0,4, СККГ <32%;
3. Гиперхромные: ЦП > 1,1, СККГ>36% .

*Нормохромия* – нормальное насыщение эритроцитов гемоглобином (ЦП = 0,85–1,05). Характерна для гемолитической анемии, а также анемии, связанной с острой кровопотерей непосредственно после нее.

*Гипохромия* – бледная окраска эритроцитов указывает на понижение содержания в них гемоглобина (ЦП < 0,85). В некоторых эритроцитах гемоглобин остается только на периферии. Крайняя степень гипохромии проявляется наличием так называемых «теней эритроцитов», которые едва заметны в окрашенном мазке крови (вследствие выраженного снижения в них гемоглобина). Гипохромия может сочетаться с уменьшением или увеличением размеров эритроцитов. Она отмечается при железодефицитной анемии (сочетание с микроцитозом), острой постгеморрагической анемии (сочетание с макроцитозом).

*Гиперхромия* – яркая окраска эритроцитов, с отсутствием зоны просветления (ЦП > 1,1), свойственна мегалобластной анемии в связи с повышенным насыщением эритроцитов гемоглобином. Увеличение среднего содержания гемоглобина (МСН) зависит от увеличения среднего объема эритроцита (СОЭ, MCV), но не от повышенного насыщения эритроцитов гемоглобином. Всегда сочетается с макро-мегалоцитозом.

Если интенсивность окраски у разных эритроцитов в мазке крови неодинакова, такое явление называется *анизохромией*.

***Средний эритроцитарный объем*** – это средний объем одиночного эритроцита (СОЭ, MCV). Может изменяться, что характеризуется как анизоцитоз. ***Анизоцитоз*** – присутствие при анемии эритроцитов разных размеров.



При анемиях в крови могут находиться эритроциты нормальной величины (нормоциты) – нормоцитарные анеми; эритроциты меньших размеров – микроциты (диаметр меньше 7,0 мкм), при этом анеми являются микроцитарные; более крупных размеров – макроциты (диаметр более 8,0 мкм) – макроцитарные анеми и мегалоциты (диаметр более 12 мкм) – мегалоцитарные анеми.

*Микроцитоз.* Выделяют несколько причин видов микроцитарных анемий:

1) дефицит железа (содержание железа в сыворотке крови снижено), который может быть абсолютным и вызывать развитие железодефицитной анемии (ЖДА) или относительным при анемии хронических заболеваний (АХЗ);

2) дефект синтеза порфирина (содержание железа в сыворотке крови повышено), который может носить наследственный характер (наследственная сидеробластная анемия) или приобретенный (отравление свинцом);

3) дефект синтеза белковых цепей глобина (содержание железа в сыворотке крови нормальное).

*Средний эритроцитарный объем* может быть немного снижен в связи с анемией при воспалительном заболевании, но в большинстве случаев его величина находится у нижней границы стандартного интервала. Микроцитоз часто встречается у собак с портосистемным анастомозом. У некоторых кошек с портосистемным анастомозом и печеночным липидозом обнаруживается слабый микроцитоз. Лекарственные препараты и химические агенты, блокирующие синтез гема, например хлорамфеникол и свинец, способны вызывать образование микроцитарных эритроцитов, которые содержат сидеротические включения. Микроцитарная анемия может возникать и при миелопролиферативных расстройствах, когда происходит накопление железа в эритроидных клетках. У животных с тяжелой анемией или выраженным тромбоцитозом может быть зарегистрирован ложный микроцитоз, когда в расчет СЭО вместе с эритроцитами включены и тромбоциты.

*Макроцитоз.* Существует несколько основных причин макроцитоза эритроцитов:

1) мегалобластный эритропоэз;

2) избыточное количество молодых эритроцитов — ретикулоцитов (при гемолизе или острой кровопотере) в периферической крови. Размер ретикулоцитов, особенно образующихся в ответ на тяжелую анемию, больше, чем зрелых эритроцитов;

3) дисплазия кроветворения (миелодиспластический синдром);

4) метаболические нарушения, в том числе связанные с избыточным накоплением гемоглобина в эритроците (хроническая обструктивная болезнь легких), гипотиреоз и др

Макроцитоз может быть артефактом вследствие агглютинации эритроцитов.

Ложное увеличение СЭО у собак и кошек бывает при персистирующей гипернатриемии, так как клетки могут набухать *in vitro* при разведении клеточной суспензии жидкостью для подсчета клеток, перед тем как их поместят в электронный счетчик. СЭО возрастает при продолжительном хранении образцов крови.

*Нормоциты* встречаются при всех видах анемии. При установлении нормоцитарного характера анемии (MCV 80–100) первоначально оценивается уровень ретикулоцитов. Если их содержание повышено, с учетом данных анамнеза, а также тестов, подтверждающих или опровергающих гемолиз, следует дифференцировать острую постгеморрагическую и гемолитическую анемию.

При нормальном или сниженном числе ретикулоцитов исключается патология эндокринных органов, печени, почек, а также определить уровень железа в сыворотке крови. При подтверждении патологии указанных органов возможно установление анемии, обусловленной данными заболеваниями.

***Пойкилоцитоз*** — изменение формы эритроцитов, а неодинаковые по форме эритроциты называются пойкилоцитами. Среди них отмечают сфероциты, овалоциты, мишеневидные (лептоциты), стоматоциты, акантоциты, серповидные (дрепаноциты) и др. Относят к дегенеративным изменениям

эритроцитов. Пойкилоцитоз развивается при анемии тяжелой степени и является неблагоприятным признаком.

К дегенеративным изменениям эритроцитов относится появление в них *специфических включений*. Включения являются элементами патологической регенерации.

**Тельца Хауэлла-Жоли (микроядра).** Небольшие, сферической формы остатки ядра, образуются в костном мозге и удаляются селезенкой. В небольшом количестве они могут присутствовать в эритроцитах здоровых кошек и лошадей. Часто их число у животных различных видов возрастает при регенераторной анемии или после удаления селезенки. Повышение числа телец Хауэлла-Жоли наблюдается у животных, получающих глюкокортикоидную терапию или химиотерапевтические агенты, вызывающие фрагментацию ядра клеток.

**Тельца Хейнца-Эрлиха.** Представляют собой крупные агрегаты окисленного преципитированного гемоглобина, прикрепившиеся к внутренней поверхности мембраны эритроцитов. В отличие от телец Хауэлла-Жоли, которые при окрашивании по Райту-Гимзе приобретают темно-синий цвет, тельца Хейнца имеют цвет от красного до бледнорозового. При окраске на ретикулоциты они выглядят светло-синими.

У здоровых кошек, в отличие от других домашних животных, тельца Хейнца могут содержать до 5% эритроцитов. Причиной этого может служить не только более высокая чувствительность гемоглобина кошек к денатурирующему действию эндогенных оксидантов, но и то, что селезенка кошек менее эффективно удаляет тельца Хейнца из эритроцитов, чем селезенка животных других видов. Повышенное число телец Хейнца при незначительной анемии наблюдается у кошек со спонтанными заболеваниями, такими как сахарный диабет, гипертиреоз и лимфома.

После спленэктомии небольшие тельца Хейнца обнаруживаются у животных других видов. Причиной появления телец Хейнца при гемолитической анемии может быть потребление животными определенных

продуктов: лука мелкими и крупными животными, озимой ржи крупным рогатым скотом, капусты и других представителей Brassica (капустные) жвачными, листьев клена красного лошаадьми.

У овец и коз образование телец Хейнца может вызвать отравление медью, а у собак описаны случаи их обнаружения после проглатывания содержащих цинк предметов. Гемолитическая анемия с присутствием телец Хейнца наблюдается после введения различных лекарственных препаратов, включая ацетаминофен и метиленовый синий (кошки и собаки), метионин и феназопиридин (кошки), менадион (витамин К3) (собаки) и фенотиазин (лошади).

**Базофильная зернистость.** При окраске по Райту-Гимзе ретикулоциты обычно окрашиваются как полихроматофильные эритроциты вследствие присутствия диспергированных рибосом и полирибосом, которые иногда агрегируют, образуя окрашивающиеся в синий цвет пунктирные точечные включения, обозначаемые как базофильная зернистость. Диффузная базофильная зернистость обычно наблюдается при регенераторной анемии у жвачных, а иногда и у животных других видов.

При свинцовом отравлении выраженная базофильная зернистость наблюдается у животных любых видов.

**Сидеротические включения.** Часто обнаруживаются в виде очагов базофильной зернистости при обычной окраске мазков крови, и эритроциты, содержащие эти железоположительные включения, называются сидероцитами. В крови здоровых животных сидероциты отсутствуют или встречаются редко. Они могут появиться при отравлении свинцом, гемолитической анемии, нарушениях эритропоэза, после терапии хлорамфениколом, гидроксизинном, а также при экспериментально вызванном дефиците пиридоксина. Сидеротические включения обнаруживаются у собак при отравлении цинком.

**Инфекционные агенты.** Ряд инфекционных агентов обычно обнаруживается внутри эритроцитов или на их поверхности. Виды *Babesia*, а также *Cytauxzoon felis* (Тейлериоз) относятся к внутриклеточным простейшим.

Виды *Anaplasma* представляют собой внутриклеточные риккетсиозные организмы, найденные у жвачных.

Гемотропные микоплазмы (отнесенные вначале к родам *Haemobartonella* и *Eperythrozoon*) локализуются на эритроцитах, прикрепляясь к их поверхности.

Включения в эритроциты собак, наблюдаемые при собачьей чуме, обнаруживаются в период виремии.

Важно отличать эти разнообразные инфекционные агенты от артефактов, появляющихся при окрашивании, телец Хауэлла-Жоли и тромбоцитов, покрывающих эритроциты

Признаком регенерации костным мозгом эритроцитов является увеличение в периферической крови количества ретикулоцитов (молодых эритроцитов). Нормальный показатель 0,5-2%. По регенераторной способности костного мозга все анемии могут быть классифицированы:

- Арегенераторная анемия (апластическая) – характеризуется отсутствием молодых эритроцитов;
- Гипорегенераторная анемия (железодефицитная, В<sub>12</sub>-дефицитная, фолиеводефицитная) – количество ретикулоцитов менее 0,5%;
- Регенераторная анемия (постгеморрагическая и все гемолитические анемии вне криза) — количество ретикулоцитов в норме — 0,5-2%;
- Гиперрегенераторная анемия (гемолитическая) — количество ретикулоцитов превышает 2%.

I *Регенеративные формы* – клетки физиологической регенерации. Появление их в крови является показателем регенерации, то есть усиленного эритропоэза, признаком омоложения крови и расценивается чаще как процесс компенсации.

1. Эритробласты – ядерные клетки, они характеризуют глубокую степень омоложения, появляются в периферическом русле при тяжелых анемиях.

2. Проэритроциты (нормобласты, нормоциты) – встречаются чаще других клеток физиологической регенерации. Это ядерные эритроциты и по степени

созревания выделяют: а) базофильные, б) полихроматофильные, в) оксифильные.

3. Полихроматофилы – незрелые безядерные эритроциты, не полностью насыщенные гемоглобином, воспринимают как основной (синий), так и кислый (красный) красители.

4 Увеличение ретикулоцитов в периферической крови (в норме 0,2 – 1,0% или 2-10 ‰) .

II *Дегенеративные формы* – появление их в крови является признаком угнетения эритропоэза и свидетельствует о неполноценной деятельности костного мозга: а) *анизоциты* – клетки разного размера; б) *пойкилоциты* – эритроциты различной формы. Как правило, основой этого являются нарушения свойства мембраны эритроцита, что свидетельствует о неполноценной деятельности костного мозга, неэффективности эритропоэза. Продолжительность жизни таких клеток снижена.

Гемоглобиновая дегенерация – эритроциты с неравномерным распределением гемоглобина, чаще это связано с изменением его структуры.

Эритроциты с патологическими включениями.

*В соответствии с типом кроветворения выделяют нормобластический и мегалобластический виды. Нормобластический* тип кроветворения характеризует продукцию эритроцитов через различные стадии, начиная с СКК – родоначальницы эритропоэза и заканчивающийся ретикулоцитом/эритроцитом.

*Мегалобластический тип кроветворения*, частично замещающий нормобластический характерен для дефицита в организме витамина В<sub>12</sub> и фолатов. Недостаток этих факторов может привести к нарушению синтеза ДНК в делящихся эритроидных клетках и, как следствие, к диссоциации между процессами созревания ядра и цитоплазмы (незрелое ядро и «перезрелая» цитоплазма). Именно такой вариант несоответствия и приводит к появлению огромных клеток предшественников эритропоэза – мегалобластов в костном мозге, отсюда название «мегалобластический». Этот тип кроветворения

сопровождается появлением в периферической крови эритроцитов большого диаметра (мегалоцитов – 12-14 мкм и макроцитов – 9-11 мкм), имеющих повышенную концентрацию гемоглобина. Отсюда принадлежность этой анемии к макро-мегалоцитарному и гиперхромному типу.

### **Гемолитическая анемия**

Эритродиерез, гемолиз - физиологический процесс разрушения и выведения из циркуляции эритроцитов с завершенным жизненным циклом либо с аномальной структурой.

При средней продолжительности циркуляции эритроцитов 90 – 120 дней, ежедневно из обращения удаляется около 0,8% от общего количества эритроцитов, а в течение 120 дней обновляются все циркулирующие эритроциты. Физиологически 90% старых эритроцитов разрушаются макрофагами селезенки, печени, красного костного мозга, лимфоидных органов (внутриклеточный гемолиз); 10% эритроцитов разрушаются непосредственно в сосудистом русле – внутрисосудистый гемолиз. Патологический гемолиз – это удаление из циркуляции нормальных эритроцитов до истечения жизненного цикла.

### ***Внутрисосудистый физиологический гемолиз***

10% эритроцитов могут разрушаться непосредственно в сосудистом русле со специфическим циклом метаболизма высвобождаемого гемоглобина.

Внутрисосудистый лизис эритроцитов является результатом механических деформаций в кровотоке, действия реологических факторов, гипоксии, плазматических осмолярных вариаций и др.

При внутрисосудистом физиологическом гемолизе высвобождается около 200 мг гемоглобина ежедневно.

*В физиологических условиях гемоглобин, высвобождаемый при внутрисосудистом гемолизе, не появляется в моче из-за естественных защитных механизмов.*

1. Гемоглобин, вышедший из эритроцитов в плазму крови (гемоглобинемия) связывается с специфическим белком - гаптоглобином ( $\alpha 2$ -

глобулин) с образованием комплекса с молекулярной массой 140-320 кДа, который превышает проницаемость почечного фильтра и не фильтруется в первичную мочу.

Комплекс гемоглобин+гаптоглобин захватывают макрофаги, в которых деградирует гемоглобин с образованием билирубина;

2. Гемоглобин в плазме частично может быть расщеплен на гем и глобин; гем связывается с специфическим белком - гемопексином, который впоследствии также фагоцитируется и разрушается макрофагами;

3. Если гемоглобинемия превышает пектическую способность гаптоглобина, а избыток гемоглобина фильтруется через гломерулярный фильтр, эпителиоциты почечных канальцев захватывают гемоглобин из первичной мочи и преобразовывают его в билирубин, а железо хранится в виде ферритина и гемосидерина – при слущивании этих эпителиоцитов наблюдается гемосидеринурия.

### ***Внутриклеточный физиологический гемолиз***

Пластические и энзиматические ресурсы к концу периода жизни эритроцита растрачиваются, эритроцит не может поддерживать двояковогнутую форму, происходит проникновение ионов натрия и воды, гипергидратация, изменяется форма и размеры эритроцитов. Кроме того, истощение антиоксидантных ферментов подвергает эритроциты окислительному стрессу. Эритроцит становится выпуклым, теряет пластичность, задерживается в узких синусоидах органов макрофагальной системы и фагоцитируется макрофагом. Таким образом, около 90% эритроцитов устраняются путем внутриклеточного гемолиза макрофагами.

*Механизмы внутриклеточного гемолиза.* Фагоцитируемый макрофагом эритроцит образует фагосому, которая сливается с лизосомами, образуя фаголизосому. Под действием лизосомальных ферментов происходит последовательная деградация эритроцитов: разрушение мембраны, расщепление гемоглобина на гем и глобин; глобин расщепляется на аминокислоты, которые используются повторно.



Железо извлекается из гема и хранится в макрофаге в виде ферритина и гемосидерина, которые используются по мере необходимости (повторно используемое эндогенное железо покрывает около 90% суточных потребностей железа).

Гем без железа под действием гемоксигеназы превращается в биливердин, а затем, под действием биливердинредуктазы – в билирубин.

*Билирубин, синтезированный в макрофаге, является микромолекулярным веществом, плохо растворим в воде и токсичен своим антиоксидантным действием*

Билирубин, образованный в макрофаге и высвобождаемый в кровь, ассоциируется с транспортным альбумином и называется *альбумин-связанный билирубин (свободный билирубин, не конъюгированный билирубин, непрямой билирубин)*.

Билирубин, связанный с альбумином, приобретает новые свойства, которые позволяют свободную циркуляцию в крови:

- а) комплекс макромолекулярный, что предотвращает трансвазацию в ткани и фильтрацию через почечный фильтр;
- б) стабилен в водной среде;
- в) не оказывает токсичности.

Гепатоциты захватывают альбумин-билирубин через специфические мембранные рецепторы, отщепляют билирубин от альбумина, и с помощью транспортных систем транспортируют в микросомы, где билирубин конъюгируется с глюкуроновой кислотой - процесс катализируется ферментом *уридилдифосфат-глюкуронилтрансферазой* с образованием нового соединения – конъюгированного билирубина – моноглюкуронид билирубин (рис. 5).

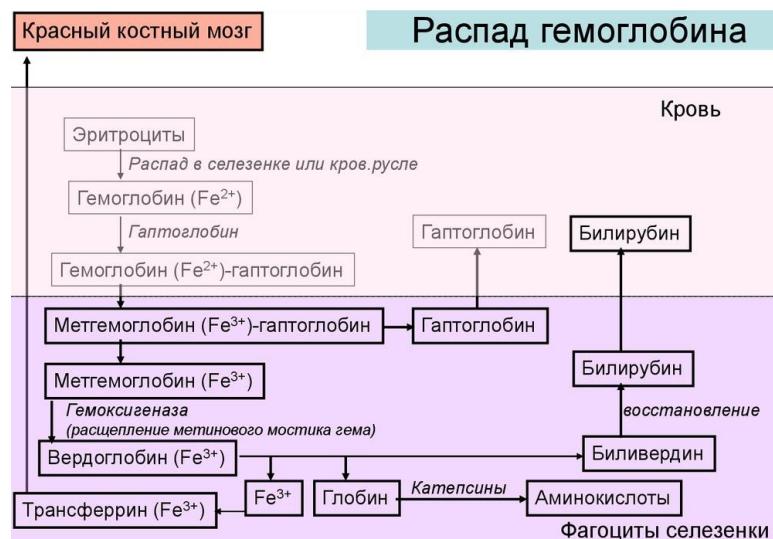


Рисунок 5 – Катаболизм гемоглобина

Это соединение называется конъюгированный билирубин или прямой билирубин с новыми свойствами: микромолекулярное, водорастворимое соединение с низкой токсичностью. Из микросом конъюгированный билирубин переносится через аппарат Голджи к боковому полюсу гепатоцита, откуда он выделяется в капилляры желчной системы.

Конъюгированный билирубин в 12й-перстной кишке под действием микробных ферментов деконъюгируется, а образовавшийся свободный билирубин под действием микробных дегидрогеназ трансформируется последовательно в мезобилиноген, уробилиноген.

Уробилиноген в тонком кишечнике всасывается в кровь и через *v. porta* возвращается в печень, которая превращает его в билирубин и возвращает в двенадцатиперстную кишку. Из-за этого лишь малая часть уробилина проникает в системное кровообращение, достигает почек и выделяется с мочой - физиологическая уробилинурия.

Уробилиноген в толстой кишке превращается в стеркобилин и удаляется с фекалиями; лишь небольшая часть стеркобилина всасывается в геморроидальные вены и поступает в системное кровообращение в обход печени и фильтруется почками - возникает физиологическая стеркобилинурия (совокупно уробилин и стеркобилин в моче называют уробилиноидами). Это

завершает нормальный биохимический цикл гемоглобина, высвобождаемого при внутриклеточном физиологическом гемолизе

В физиологических условиях конечный продукт гемолиза - билирубин, в крови не циркулирует свободный гемоглобин, в окончательной моче нет гемоглобина.

### **Патологический гемолиз**

Патологическим является гипергемолиз – превышение количества эритроцитов, изъятых из кровообращения (и сокращение периода циркуляции эритроцитов менее 120 дней) или удаление из кровообращения аномальных эритроцитов. Развивается группа анемий, наследственно обусловленных (40 %) или приобретенных (60 %), общим признаком которых является укорочение жизни эритроцитов. При этом имеет место стойкое (хроническая гемолитическая анемия) или массивное (острая анемия) преобладание разрушения эритроцитов над их образованием. Проявляется синдромами усиленного гемолиза (гемолитические кризы) и компенсаторного усиления эритропоэза.

Патологический гемолиз осуществляется двумя патогенетическими механизмами: *внутриклеточным и внутрисосудистым*.

*Этиология и патогенез патологического внутрисосудистого гемолиза:*

1. Механический гемолиз (травматический) - синдром фрагментации эритроцитов. Эритроциты, подвергаемые механическому действию в сосудистом русле, могут быть полностью разрушены с выходом гемоглобина в плазму либо только частично фрагментированы с деформацией («ампутация» эритроцитов).

В результате образуются шизоциты, фрагменты эритроцитов в виде микроцитов, полумесяца, треугольной формы, которые удаляются органами макрофагальной системы. Травматизация эритроцитов происходит в турбулентных потоках крови, в сосудистых аневризмах. Распад эритроцитов в сосудистом русле приводит к *гемоглобинемии*;

2. Осмотический гемолиз может быть вызван чрезмерным потреблением воды без солей (гипоосмолярная гипергидратация), обильными вливаниями изотонического раствора глюкозы (5%) - глюкоза метаболизируется, а в сосудистом русле остается вода, что вызывает гипоосмолярность, вливанием гипертонических растворов;

3. Химический гемолиз. Гемолизины - вещества, разрушающие эритроцитарную мембрану, высвобождая гемоглобин с гемоглобинемией. Гемолизинами являются бактериальные токсины (стафилококк, стрептококк), паразиты, насекомые, которые содержат лизолецитины - ферменты, расщепляющие фосфолипиды клеточной мембраны. Существуют также аутолизины, которые вызывают аутогемолиз, изолизины, гетеролизины;

4. Лизис аномальных эритроцитов. Осмотическая устойчивость эритроцита уменьшается при патологической модификации формы эритроцита или при изменении свойств цитоскелета при наследственных гемолитических анемиях. Макроциты и мегалоциты подвергаются лизису в узких капиллярах органов макрофагальной системы. Для этих клеток период циркуляции в сосудистом русле сокращается в 10 раз;

5. Иммунный внутрисосудистый гемолиз с участием активированного комплемента (см. ниже)

*Проявления и последствия патологического внутрисосудистого гемолиза.*

При массовом внутрисосудистом разрушении эритроцитов количество высвобождаемого в кровь гемоглобина превышает способность гаптоглобина его фиксировать, что приводит к циркуляции свободного гемоглобина в крови – гемоглобинемии, а затем к фильтрации гемоглобина в первичную мочу.

Количество гемоглобина в первичной моче превышает способность реабсорбции почечного эпителия – гемоглобин присутствует в окончательной моче - гемоглобинурия. Случивание богатого гемосидерином канальцевого эпителия приводит к гемосидеринурии. Гемоглобин неабсорбированный канальцевым эпителием доходит до дистальных отделов, где кислый pH

достигает изоэлектрической точки – гемоглобин осаждается, образуя конгломераты, которые блокируют почечные каналцы – устанавливается почечная недостаточность посредством блока мочи.

При *crash* - синдроме – размождении скелетных мышц и в других случаях рабдомиолиза - в результате разрушения миоцитов высвобождается миоглобин, который легко фильтруется в гломерулярные капилляры с теми же последствиями, что и в случае с гемоглобином.

В моче гемоглобин окисляется в метгемоглобин и другие соединения, которые меняют цвет мочи в красный, темно-красный, коричневый или черный. Другим явлением, связанным с внутрисосудистым гемолизом, является циркуляция в крови стромы лизированных эритроцитов, которая блокирует капилляры и вызывает нарушения микроциркуляции. Также из лизированных эритроцитов высвобождается эритроцитарный тромбопластин и АДФ, которые агрегируют тромбоциты и вызывают тромбогенез.

*Этиология и патогенез внутриклеточного патологического гемолиза.*

При внутриклеточном гемолизе процессы деградации эритроцитов происходят в макрофагах органов макрофагальной системы.

1. Иммунный гемолиз. Иммунный гемолиз основан на реакции между мембранными эритроцитарными антигенами и специфическими антителами:

2. Не иммунный гемолиз. Связан с наследственными дефектами эритроцитов, которые делают их уязвимыми к условиям циркуляции:

а) мембранопатии – дефекты в структуре цитоплазмических мембран и цитоскелета;

б) ферментопатии (энзимопатии) – группа гемолитических анемий, которые проявляются недостаточностью активности ферментов эритроцитов, участвующих в процессе их энергетического обеспечения.

в) гемоглобинопатии (гемоглобинозы). Возникают в результате наследственных нарушений синтеза глобина. Они могут быть качественные, обусловленные изменением первичной структуры Hb (серповидноклеточная

анемия), и количественные, обусловленные нарушением скорости процесса синтеза одной из цепей глобина (талассемии).

#### *Проявления и последствия внутриклеточного патологического гемолиза*

1. Анемический синдром: в картине крови в первые часы развития анемии отмечается кратковременная «ложная» гиперхромия, затем развивается анемия нормохромная или гипохромная, нормобластическая регенераторная или гиперрегенераторная с полихроматофилией, ретикулоцитозом, нормобластозом, иногда с пойкилоцитозом, лейкоцитоз. Синдром усиленного гемолиза сочетается с синдромом усиления эритропоэза. В костном мозге увеличивается число клеток эритроидного ростка;

2. Гипоксический, возникает в результате гемолиза эритроцитов;

3. Желтушный синдром (гемолитическая желтуха): гипербилирубинемия с непрямым билирубином в результате гипергемолиза и увеличение выработки билирубина, желтушная окраски кожи и слизистых оболочек;

4. Образование желчных камней: захват и обработка печенью повышенного количества непрямого билирубина приводит к увеличению концентрации конъюгированного билирубина в желчи – происходит кристаллизация и образование желчных камней из билирубина. Возможна закупорка общего желчного протока или холедока с механической желтухой;

5. Уробилинурия - повышенное количество уробилиногена в моче и стеркобилиногена в фекалиях - интенсивная окраска фекалий и мочи.

6. Лихорадка обусловлена освобождающимися при повреждении эритроцитов медиаторами воспаления, в том числе и пирогенными цитокинами.

#### **Железодефицитная анемия (обзор)**

Железодефицитная анемия (ЖДА) — клинико-гематологический синдром, характеризующийся нарушением синтеза Hb вследствие дефицита железа в сыворотке крови и костном мозге и развитием трофических нарушений в органах и тканях.

*Причиной дефицита железа является нарушение его баланса в сторону преобладания расходования железа над поступлением. Это наблюдается при различных физиологических и патологических состояниях:*

а) хронические кровотечения с некомпенсированными потерями железа.

У взрослых животных микроцитарная железодефицитная анемия почти всегда обусловлена хроническим кровотечением;

б) нарушение всасывания экзогенного железа и мобилизации эндогенного железа. Причины нарушения всасывания железа:

- избыток железа в рационе образует в энтероцитах ферритин, который посредством внутриклеточной обратной связи подавляет синтез DMT-1 и блокирует всасывание железа.

- ахилия, ахлоргидрия, атрофический гастрит – при отсутствии соляной кислоты гемоглобин не деградирует, а неорганическое железо не ионизируется;

- дуоденит, илеит, атрофия слизистой оболочки кишечника – железо не всасывается;

- хронические воспалительные заболевания - гиперсекреция гепсидина (наряду с другими белками острой фазы) ингибирует DMT-1 – транспортера пищевого железа в энтероциты. При этом одновременно подавляется синтез ферропортина и гепестина, что препятствует выходу железа из энтероцитов и мобилизации эндогенного железа из запасов. При хронических воспалениях устанавливается парадоксальное явление – чрезмерное накопление железа в энтероцитах и макрофагах, параллельно с гипоферемией и симптомами дефицита железа;

в) нарушение транспорта железа вследствие дефицита трансферрина;

г) повышенная потребность в железе – в период беременности, новорожденности, роста, лактации;

д) развитие железодефицитной анемии у взрослых животных редко связано с дефицитом железа в корме. Однако недостаточность железа в отсутствие кровопотери представляет собой обычную картину у животных,

питающихся молоком матери в постнатальном периоде: молоко содержит мало железа, а потребность быстро растущего организма в железе повышена. Хотя в этих условиях у детенышей часто обнаруживают микроциты, у щенят и котят средний эритроцитарный объём не снижается благодаря тому, что в крови у них присутствуют макроциты, образовавшиеся до рождения.

Из общего содержания железа в организме около 20% хранятся в органах макрофагальной системы в виде ферритина и гемосидерина (селезенка, печень, красный костный мозг). Меньшая часть железа находится в обращении в составе трансферрина. Поэтому, при снижении экзогенного потребления железа потребности будут покрываться эндогенным железом, которое исчерпывается постепенно. Биохимические параметры метаболизма железа изменяются последовательно с эволюцией и углублением дефицита железа.

**1. Сидеропенический синдром. *Патогенез развития сидеропении – железодефицитного состояния условно делят на несколько стадий:***

а) *прелатентный дефицит железа* (недостаточность накопления, истощение депо) - отмечается снижение уровня ферритина и снижение содержания железа в костном мозге, повышена абсорбция железа. На ранней стадии ферритин является первым истощаемым запасом железа. Уменьшение ферритина в крови является первым сигналом истощения запасов и дефицита железа, в то время как трансферрин и гемоглобин остаются на нормальном уровне.

Объективных признаков дефицита железа нет: эритроциты и гемоглобин остаются на нормальных значениях, сохраняется нормальная ферментная активность. Биохимическая картина прелатентного дефицита: ферритин - низкий; трансферрин - норма; железосвязывающая способность сыворотки - норма; насыщение трансферрина железом - норма; гемоглобин – норма;

б) *латентный дефицит железа (железодефицитный эритропоэз)* - дополнительно снижается сывороточное железо, повышается концентрация трансферрина, снижается содержание сидеробластов в костном мозге.



На втором этапе, после истощения запасов ферритина, железо трансферрина является вторым истощающимся запасом железа. Регистрируется снижение ферритина и трансферрина, но при сохранении нормального содержания гемоглобина.

Биохимическая картина латентного дефицита: ферритин - низкий; трансферрин - низкий; железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) повышена. Этот показатель отражает степень «голодания» сыворотки крови и насыщения железом трансферрина; насыщение трансферрина железом - низкое; гемоглобин – норма. Начинается развитие сидеропенического синдрома, с нарушениями активности железосодержащих ферментов.

в) *выраженный дефицит железа или железodefицитная анемия* - дополнительно снижается концентрация гемоглобина, эритроцитов и гематокрит.

Запасы железа в составе ферритина и трансферрина исчерпаны, что приводит к нарушению синтеза гемоглобина – устанавливается абсолютная сидеропения с клинической анемией.

Поскольку гемолиз происходит со скоростью 1% эритроцитов ежедневно, а синтез гемоглобина продолжается из реутилизации железа, анемия не прогрессирует быстро. Биохимическая картина выраженного дефицита железа: ферритин - низкий; трансферрин - низкий; железосвязывающая способность сыворотки - увеличена; насыщение трансферрина железом - низкое; протопорфирин в эритроцитах повышен (указывает на недостаток железа и наличие протопорфирина без железа); низкий гемоглобин.

**2. Анемический синдром.** Дефицит железа влияет на синтез гемоглобина, а пролиферация и дифференциация эритроцитов продолжается вплоть до выраженного дефицита железа. Это определяет гематологическую картину железodefицитной анемии: • *на начальных стадиях анемии содержание эритроцитов нормальное*. Из-за гипоксии может увеличиваться секреция эритропоэтина с интенсификацией эритропоэза – количество эритроцитов может даже увеличиться (полиглобулия);

- **общий гемоглобин** снижен;

- **хроматический индекс** - степень насыщения эритроцитов гемоглобином (обычно принимается равным 0,9-1,1 у здоровых организмов с нормальным содержанием эритроцитов и гемоглобина). Если хроматический индекс снижается ниже 0,9 – анемия гипохромная. Точной мерой насыщения эритроцитов гемоглобином является среднее содержание Нб в эритроците - ниже 29 пг (пикограмм, 10<sup>-12</sup> г) и средняя концентрация Нб в эритроцитах - ниже 33%;

- **модификация морфологии эритроцитов:** микроцитоз связан с дополнительным делением клеток в костном мозге, вследствие торможения синтеза гемоглобина. Анизоцитоз - наличие в циркуляции эритроцитов нормального размера и микроцитов. Пойкилоцитоз (анулоцитоз) – из-за гипохромии и неравномерного распределения гемоглобина в эритроцитах (преимущественно на периферии), центр эритроцитов кажется обесцвеченным, а эритроциты имеют кольцевидную форму; истинным параметром размеров эритроцитов – это средний объем эритроцита, равный в норме около 90 фл (фемтолитр, 10<sup>-15</sup> л);

- **ретикулоциты в периферической крови.** Эритроциты выходят из красного мозга на стадии ретикулоцитов. Циркулирующие в крови ретикулоциты в течение 48 часов преобразуются в зрелые эритроциты. Количество ретикулоцитов является мерой интенсивности регенерации эритроидного ряда. Так как пролиферация эритробластов при дефиците железа не нарушается, содержание ретикулоцитов при дефиците железа долгое время остается нормальным около 1%;

- **эритропоэтин** увеличивается пропорционально гипоксемии;

- **плотность рецепторов для трансферрина** на эритрокариоцитарных клетках увеличивается. Это явление имеет компенсаторное значение, так как оно увеличивает фиксацию трансферрина и захват железа; отражением этого

процесса является увеличение концентрации растворимых трансферриновых рецепторов в крови;

- *протопорфирин в эритроцитах увеличивается*, так как при отсутствии железа протопорфирин остается неиспользованным для синтеза гемоглобина;

- *гемосидерин в красном костном мозге* является запасом железа, необходимым для синтеза гемоглобина – при сидеропении отсутствует;

- *билирубин в крови* - из-за гипохромии эритроцитов при гемолизе высвобождается меньше гемоглобина и, соответственно, меньше синтезируется билирубина - устанавливается гипобилирубинемия.

**3. Гипоксический синдром.** Из-за уменьшения содержания гемоглобина снижается кислородная емкость крови и возникает гипоксемия. Кислородная емкость крови – это общее количество кислорода, транспортируемое гемоглобином (количество кислорода, растворенного в свободной форме в плазме, ничтожно мало). Каждый грамм гемоглобина фиксирует максимум 1,34 мл кислорода; соответственно, общее количество гемоглобина в крови равное около 700 г фиксирует около 1 л кислорода. Уменьшение гемоглобина значительно снижает емкость кислорода. Так, при анемии III степени с содержанием гемоглобина равным 70 г/л кислородная емкость крови уменьшается вдвое - возникает анемическая гипоксия.

Проявления гипоксии состоят из типичных компенсаторных реакций дыхательной, сердечнососудистой систем, системы крови, клеток, обмена веществ.

**4. Эпителиальный синдром** проявляется сухой кожей (ихтиоз), ломкими ногтями, койлонихией (ложкообразные ногти), угловым стоматитом, голубыми склерами (при дефиците железа не гидроксилируются пролин и лизин, необходимые для синтеза коллагена – происходит истончение склер, через которые просвечивает сосудистое хориоидальное сплетение).

**5. Желудочно-кишечный синдром:** анацидный атрофический гастрит, боковой атрофический глоссит, сидеропеническая дисфагия, изменение вкуса.

**6. Синдром иммунодефицита:** предрасположенность к респираторным инфекциям, снижение естественного иммунитета (лизозим, комплемент), специфический иммунодефицит – уменьшается IgA.

**7. Дисэнергоценетический синдром** обусловлен недостаточной активностью металлоэнзимов: цитохромоксидазы, оксидазы, цитохромов, каталазы, пероксидазы, NO-синтазы, цитохрома p450 и т.д. Происходит нарушение пролиферации, роста и активности клеток, включая эритроциты, возникают дистрофические и атрофические процессы.

### **Анемия при хронических заболеваниях (АХЗ) (обзор)**

Анемия хронических заболеваний — группа анемий, возникающая при длительном течении различных хронических инфекционных, воспалительных, онкологических и аутоиммунных заболеваний и имеющая черты железодефицитной. В развитии заболевания играют роль факторы обмена железа — гепсидин, ферропортин, в результате чего оно носит черты железодефицитной анемии.

Большая часть железа в организме (около 2 /3) содержится в геме Hb. В норме это железо не теряется из организма, а эффективно рециркулирует. Стареющие эритроциты фагоцитируются макрофагами селезенки и печени, в которых происходит освобождение железа, которое затем либо запасается, либо снова поступает в кровообращение и через ферропортин, связанный с трансферрином, заново используется костным мозгом и другими тканями, продолжая цикл рециркуляции.

Роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа выполняет гепсидин. Когда железо в избытке, производство ГП увеличивается, чтобы ограничить поглощение железа из корма и выход его из депо; когда имеется потребность в железе, производство ГП уменьшается, что позволяет железу поступать в плазму для удовлетворения потребности в нем.

Производство ГП также регулируется эритропоэтической деятельностью через гормон эритроферрон и другими медиаторами, гарантируя подавление уровня ГП, когда железо нужно для синтеза гемоглобина.

*С физиологической точки зрения увеличение уровня гепсидина является защитным механизмом, так как уменьшается концентрация железа, металла необходимого для роста патогенных бактерий и раковых клеток.*

Образование ГП индуцируется воспалительными цитокинами, такими как интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-22 (ИЛ-22), фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), активин В и липополисахариды (ЛПС). Считается, что это механизм иммунной защиты для уменьшения доступности железа для внеклеточных патогенов, так как присутствие железа создает благоприятные условия для роста и размножения бактерий.

В условиях воспаления развивается перепроизводство ГП, развивается гипоферремия и анемия.

Для АХЗ характерно также удержание железа макрофагами, что ведет к ограничению его доступности эритроидным предшественникам и железодефицитному эритропоэзу.

Макрофаги имеют различные пути связывания железа:

1. Эритрофагоцитоз;
2. Связывание железа через трансмембранный белок — двухвалентный металлотранспортер-1 (ДМТ-1);
3. Связывание железа через растворимые рецепторы трансферрина;
4. Связывание железа через Hb/гемопексин — гаптоглобиновый комплекс.

Про- и противовоспалительные цитокины различным образом нарушают захват железа эритроидными предшественниками. ФНО- $\alpha$  увеличивает эритрофагоцитоз через стимуляцию рецепторов макрофагов и повреждает эритроциты, в результате уменьшается длительность жизни эритроцитов.

Интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и липополисахариды увеличивают транспорт сывороточного железа в активированные макрофаги. В то же время ИЛ-4, ИЛ-

10 и ИЛ-13 увеличивают трансферрин-опосредованный транспорт железа в активированные макрофаги. Вместе с тем ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 содействуют хранению железа в макрофагах путем стимуляции экспрессии ферритина.

Описанные выше сложные и многочисленные механизмы обеспечивают поступление железа в макрофаги и его хранение. Важно учитывать, что клетки высвобождают железо через белок ферропортин. Способность к высвобождению железа макрофагами снижается под воздействием ЛПС и ИФН- $\gamma$ , что приводит к задержке железа в моноцитах и макрофагах.

Патогенетической сущностью АХЗ являются:

- нарушение обмена железа;
- ослабление пролиферации и дифференциации эритроидных клеток, уменьшение продолжительности жизни эритроцитов;
- недостаточная реакция костного мозга на эритропоэтическую стимуляцию на фоне сниженной или нормальной продукции эритропоэтина.

Последовательность общих механизмов развития АХЗ может быть представлена следующим образом. Инфекционные агенты (бактериальные, вирусные, грибковые), аутоиммунные нарушения и опухолевые клетки инициируют активность лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток с последующей иммуноиндуцированной повышенной выработкой биологически активных веществ – цитокинов (интерлейкина – ИЛ – -1, ИЛ6, ИЛ10, фактора некроза, опухоли –  $\alpha$  – ФНО $\alpha$ , интерферонов  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ). Под влиянием ИЛ6 и бактериальных липополисахаридов в гепатоцитах печени повышается синтез основного регулятора гомеостаза железа в организме – белка гепсидина. Повышение его концентрации в плазме крови сопровождается блокадой активности белка ферропортина, переносящего железо из энтероцитов кишечника, гепатоцитов печени и макрофагов внутренних органов в плазму крови.

Следствиями этих процессов являются:

- снижение абсорбции железа из пищи;
- задержка железа в макрофагах и гепатоцитах;

- снижение концентрации железа в плазме и его поступления в костный мозг для нужд эритропоэза.

Дефицит железа для созревающих эритроидных клеток костного мозга в сочетании с его достаточными запасами в организме является характерной особенностью АХЗ. Цитокины тормозят пролиферацию и дифференциацию клеток-предшественников эритропоэза, стимулируют преждевременную гибель эритроидных клеток в костном мозге и эритрофагоцитоз и тем самым способствуют уменьшению продолжительности жизни эритроцитов.

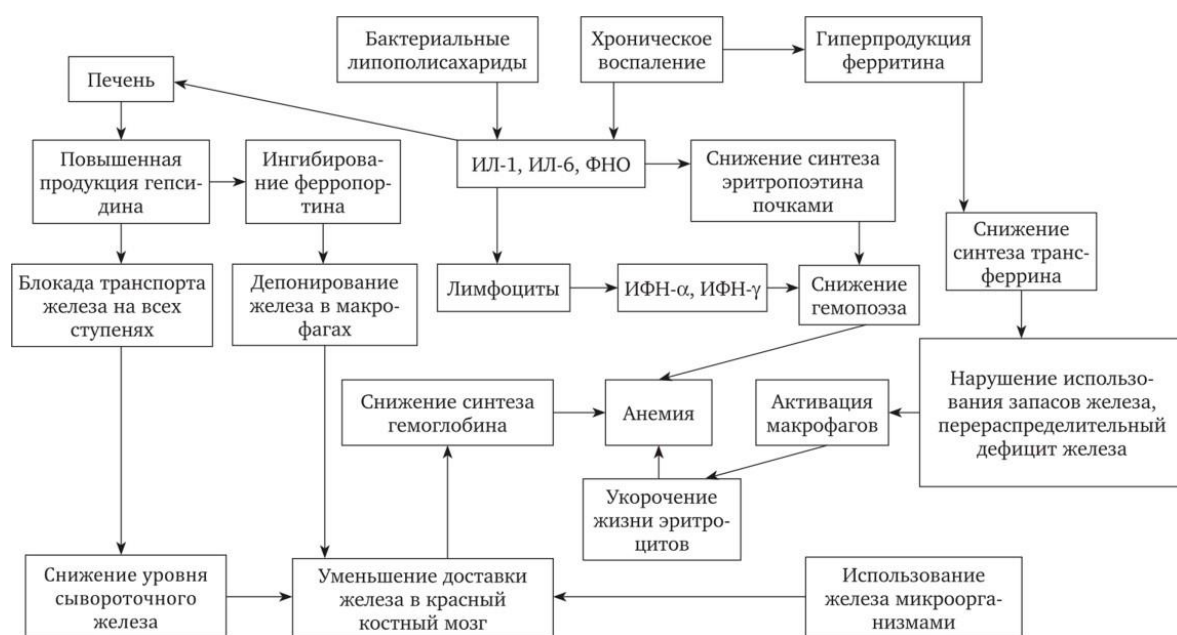


Рисунок 6 – Схема патогенеза анемии хронических заболеваний

При АХЗ отмечают недостаточную эритропоэтическую реакцию костного мозга на анемию (гипоксию), обусловленную торможением (уменьшением) синтеза эритропоэтина в почках или снижением чувствительности к нему специфических рецепторов эритроидных клеток под влиянием цитокинов.

В совокупности перечисленные процессы способствуют снижению концентрации гемоглобина и уменьшению количества эритроцитов, развитию гипохромной, чаще – нормоцитарной и реже – микроцитарной анемии (рис. 6).

## **Витаминодефицитная анемия, мегалобластная (обзор)**

Мегалобластные анемии — это группа анемий, обусловленных нарушением синтеза ДНК в эритрокариocyтах вследствие дефицита витамина В<sub>12</sub> и/или фолиевой кислоты и характеризующихся мегалобластным типом кроветворения.

### ***Биологическая роль витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты***

Витамин В<sub>12</sub> (цианобаламин) вместе с фолиевой кислотой играет важную роль в пролиферации клеток, созревании нейронов и в энергетическом метаболизме.

После всасывания из кишечника в кровь и впоследствии в клетках присутствуют цианкобаламин и производная фолиевой кислоты 5-метилтетрагидрофолат.

5-метилтетрагидрофолат выступает донором метильных групп, а кобаламин выступает в качестве переносчика метильной группы, полученной от фолиевой кислоты на гомоцистеин, который, принимая метильную группу, превращается в метионин, необходимый для синтеза ДНК и, в дальнейшем, для пролиферации клеток. Эти биохимические реакции протекают в следующей последовательности:

- 1) кобаламин + метилтетрагидрофолат = тетрагидрофолат + метилкобаламин;
- 2) метилкобаламин + гомоцистеин = кобаламин + метионин;
- 3) метионин - синтез тимидина - синтез ДНК - репликация ДНК - пролиферация клеток.

При отсутствии кобаламина и фолиевой кислоты репликация ДНК не происходит и размножение клеток блокируется. В частности, страдают ткани с непрерывной регенерацией: гемопоэтические органы, эпителий, сперматогенез.

Вторым вредным эффектом, наряду с дефицитом ДНК, является накопление неиспользованного субстрата в биохимической реакции - гомоцистеина с токсическим действием.



Другим специфическим биохимическим эффектом свойственным только цианкобаламину является катализ синтеза жирных кислот и миелина из метилмалонил-СоА. Последствия дефицита витамина В<sub>12</sub> для этой реакции проявляются следующими патологическими эффектами: 1) нарушение синтеза жирных кислот - дефицит жирных кислот и дефицит энергии;

2) дефицит миелина - демиелинизация нейронов;

3) избыток неиспользованной метилмалоновой кислоты – токсический эффект. Метаболический цикл усвоения витамина В<sub>12</sub> организмом имеет некоторые критические моменты, которые могут стать причиной его дефицита и развития анемии.

*Основные причины развития В<sub>12</sub>-дефицитной анемии:*

1. Нарушение секреции желудком «внутреннего фактора — гастромукопротеина;

2. Нарушение всасывания витамина В<sub>12</sub> в тонком кишечнике;

3. Конкурентное расходование витамина В<sub>12</sub>:

а) инвазия широким лентецом;

б) инвазия власоглавом, паразитирующим в нижних отделах подвздошной кишки и в слепой кишке;

в) дивертикулы тонкого кишечника (конкурент – микрофлора);

4. Повышенный расход витамина В<sub>12</sub>:

а) многоплодная беременность;

б) хроническая гемолитическая анемия.

5. Снижение запасов витамина В<sub>12</sub>. Выраженный цирроз печени.

*Проявления гиповитаминоза В<sub>12</sub> и дефицита фолиевой кислоты*

Пролиферация клеток требует участия витамин В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты - этот процесс нарушается при отсутствии одного из компонентов – витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты либо обоих одновременно. В то же время метаболический эффект зависит только от витамина В<sub>12</sub> и не требует фолиевой кислоты.

Проявления дефицита цианкобаламина и фолиевой кислоты включают в себя несколько синдромов: анемия, атрофия пищеварительного тракта и демиелинизация нервных структур.

а) анемия и атрофия пищеварительного тракта вызваны отсутствием цианкобаламина либо фолиевой кислоты;

б) дегенерация нервных структур и нарушения энергетического обмена связаны только с дефицитом цианкобаламина (при отдельном дефиците фолиевой кислоты, но при наличии витамина В<sub>12</sub> клеточный митоз нарушается, но это не влияет на энергетический обмен и не проявляется нейрогенная симптоматика).

**1. Анемический синдром.** Основным клиническим проявлением дефицита цианкобаламина и фолиевой кислоты является мегалобластная анемия.

Цианкобаламин и фолиевая кислота незаменимы для нормального клеточного цикла. Нормальный клеточный цикл у эукариотических клеток проходит в два периода: период роста клеток (фаза G<sub>1</sub>, S и G<sub>2</sub>) и период митоза (фаза M). В интерфазе, которая предшествует митотической фазе, происходит подготовка клеток к делению: идет репликация (синтез и дублирование ДНК), транскрипция (синтез мРНК из специфических последовательностей ДНК) и трансляция (синтез специфических белков). После этого клетка готова к фазе M - митозу.

При отсутствии цианкобаламина и/или фолиевой кислоты нет репликации ДНК и клеточный цикл блокируется в фазе G<sub>2</sub> – не происходит деления клеток. *Таким образом, происходит разобщение двух процессов: роста и деления – клетки-предшественники растут, но не делятся; устанавливается диспропорция между ядром в состоянии застоя и развивающейся цитоплазмой.* Результатом этой диссоциации является увеличение объема клеток – мегалоцитоз.

Эритропоэз при дефиците цианкобаламина и фолиевой кислоты проявляется приостановкой пролиферации эритропоэтических унипотентных

клеток - проэритроблеста. При нормальном эритропоэзе проэритробласт посредством 4-х последовательных делений образует 16 зрелых эритроцитов (нормоцитов), что требует 16-кратного увеличения количества ДНК и определенного количества цианкобаламина и фолиевой кислоты. *При дефиците кобаламина и фолиевой кислоты происходит только рост и созревание цитоплазмы эритроблеста, в то время как ядро остается неизменным; эритробласт не делится и порождает только один эритроцит.*

Гематологическая картина при  $V_{12}$ -фолиеводефицитной анемии:

а) эритроциты: количество эритроцитов опускается ниже  $4 \times 10^{12}/л$  (достигает  $1 \times 10^{12}/л$ ) – анемия с выраженной гемодилюцией - гематокрит ниже 35%.

Изменяется морфология эритроцитов - в циркуляции присутствуют крупные эритроциты - макроциты (диаметр 12 - 14 мкм), мегалоциты (диаметр более 14 мкм), изменяется форма эритроцитов - вместо нормальной формы двояковогнутого диска эритроциты приобретают форму двояковыпуклого диска – овалокита. В эритроцитах обнаруживается базофильная зернистость - остатки органелл, остатки ядра (тельца Жолли, кольца Кебота). Уменьшается число ретикулоцитов;

б) гемоглобин опускается ниже 120 г/л. Так как синтез гемоглобина не зависит от витамина  $V_{12}$ , гемоглобин уменьшается в меньшей степени по отношению к снижению эритроцитов, поэтому устанавливается гиперхромия эритроцитов - среднее содержание Нв в эритроците превышает 35 пг (пикограммы, 10-12 г; норма - 29 пг); средняя концентрация гемоглобина в эритроците нормальная - около 34% - и не может повышаться, так как концентрация гемоглобина в нормальных эритроцитах находится на уровне насыщения; хроматический индекс - выше 1,1 (норма - 0,9 - 1,1) - гиперхромная анемия;

в) количество лейкоцитов уменьшается, в основном, за счет нейтрофилов с преобладанием полисегментированных нейтрофилов («старые» нейтрофилы, которые содержат 5 и более долек ядра);

г) уменьшается регенерация мегакариоцитов – устанавливается тромбоцитопения;

д) красный костный мозг: увеличивается количество миелокариоцитов со снижением количества эритрокариоцитов; многочисленные мегалобласты; асинхронизм созревания ядра и цитоплазмы: молодое ядро, зрелая цитоплазма; обнаружена ранняя гемоглобинизация эритрокариоцитов;

е) гемолиз с синдромом желтухи - большие размеры и эллиптоидная форма снижают пластичность эритроцитов, из-за чего они задерживаются в узких капиллярах селезенки и фагоцитируются макрофагами - эритроциты преждевременно удаляются из кровообращения путем внутриклеточного гемолиза, срок циркуляции эритроцитов уменьшается в 2-3 раза, возникает гипергемолиз и гипербилирубинемия с непрямым билирубином. Гипергемолиз приводит к гиперферемии - железо в сыворотке крови увеличивается более 170 мкг%, что вызывает окислительный стресс. Клинически отмечается спленогепатомегалия;

**2. Гастроэнтерологический синдром** проявляется тотальной проксимодистальной атрофией эпителия пищеварительного тракта – от полости рта до терминальных сегментов пищеварительного тракта.

а) атрофия и воспаление слизистой оболочки полости рта и языка – атрофический стоматит, глоссит – атрофия сосочков языка, язык красный, полированный;

б) атрофия слизистой оболочки пищевода;

в) атрофия и воспаление слизистой оболочки желудка – атрофический гастрит, гипосекреция желудка (до гистамин-резистентной ахилии);

г) аутоантитела против париетальных клеток с недостаточным синтезом внутреннего антианемического фактора и ингибцией протонного насоса - возникает ахлоргидрия, гипорексия;

д) аутоантитела против внутреннего антианемического фактора, который блокируют фиксацию витамина В<sub>12</sub> - в результате витамин потребляется

кишечной микрофлорой и паразитами; витамин не фиксируется энтероцитами и не всасывается;

е) атрофия слизистой оболочки тонкого кишечника с малдигестией, малабсорбцией и малнутрицией;

ж) гепатомегалии, спленомегалия.

**3. Синдром неврологических расстройств** при дефиците цианкобаламина обусловлен нарушением синтеза миелина и интоксикацией гомоцистеином и метилмалоновой кислотой. При отдельном дефиците фолиевой кислоты при наличии витамина В<sub>12</sub> синдром отсутствует.

Проявления синдрома:

а) фуникулярный миелоз - демиелинизация и дегенерация нервных волокон трактов спинного мозга с нарушением передачи нервных импульсов: наблюдаются сенсорные (парестезия, онемение) и двигательные нарушения (уменьшение сухожильных рефлексов, миастения конечностей, урогенитальные расстройства - энурез, энкопрез);

б) демиелинизация кортико-спинального пирамидального тракта с нарушением произвольных движений.

### **Апластические анемии. Синдром костномозговой недостаточности**

Анемии этой группы могут быть приобретенными (вторичными) и наследственными, врожденными (первичными).

Приобретенные формы могут развиваться под влиянием физических (ионизирующее излучение), химических (бензол, мышьяк и пр.) факторов, лекарственных препаратов (некоторые антибиотики — левомецетин, сульфаниламиды и т.д), а также вследствие недостатка гормонов (микседема, гипотизарная недостаточность); возникновения злокачественных опухолей; вирусных инфекций (острый вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция, миллиарный туберкулез и др.); действия аутоантител.

При данном заболевании преимущественно повреждаются стволовые клетки или клетки-предшественницы миелопоэза.

Высокие дозы ионизирующего излучения приводят к гипоплазии костного мозга, необратимому повреждению и гибели стволовых клеток, вплоть до их полного исчезновения.

Химические факторы, лекарственные препараты могут нарушать синтез нуклеиновых кислот и белка в стволовых клетках, их клеточное и (или) физико-химическое микроокружение, обуславливать расстройство механизма их пролиферации, вызывать повреждение и гибель стволовых клеток в связи с образованием иммунных лимфоцитов и (или) антител.

*Апластические анемии являются главным проявлением синдрома костномозговой недостаточности.* Для такого состояния характерны:

- уменьшение объема гемопоэтической ткани;
- замещение костного мозга жировой тканью;
- панцитопения в периферической крови (выраженная анемия, Hb — 20–30 г/л; нормохромия, макроцитоз, сниженное количество ретикулоцитов, повышенное содержание HbF, лейкопения, абсолютная нейтропения, относительный лимфоцитоз, тромбоцитопения, повышенная СОЭ);
- общеанемический синдром (бледность, вялость, одышка и др.);
- иммунодефицитный синдром (инфекции, сепсис);
- геморрагический синдром (петехии, кровоподтеки, кровотечения); – гемолитический синдром (короткоживущие эритроциты);
- увеличение содержания железа в сыворотке крови как следствие нарушения включения железа в гемоглобин (насыщение им трансферрина достигает 100 %);
- высокий уровень эритропоэтина в крови при сниженной эффективности его действия на костный мозг. В таких случаях повреждаются клетки-предшественницы миелопоэза.

### **Компенсаторные механизмы при анемии**

Все анемии, независимо от этиологии и патогенеза имеют неспецифические патологические проявления и соответственно, комплекс компенсаторных реакций.

Обеспечение организма кислородом – это совместный процесс с участием нескольких систем: эритроцитов, сердечно-сосудистой системы, внешнего дыхания, обменных процессов. Так как ключевым явлением в анемии является гипоксия, все эти системы привлекаются в компенсаторный процесс. Фактором, запускающим компенсаторные реакции при анемиях, является гипоксия, вызванная снижением кислородной емкости крови – максимальное количество (объем) кислорода, транспортируемый кровью, рассчитанной производным общего количества гемоглобина в крови и способностью гемоглобина связывать кислород.

*Компенсаторные реакции направлены на обеспечение организма кислородом.*

#### *1. Гематогенные компенсаторные реакции:*

а. Интенсификация эритропоэза: снижение давления кислорода в крови вызывает экспрессию в нефроцитах фактора гипоксии (HIF), который восстанавливает цитохром в нефроцитах, что стимулирует секрецию ими эритропоэтина. Эритропоэтин стимулирует пролиферацию и дифференциацию эритропоэтин-чувствительных проэритробластов в красном костном мозге до ретикулоцитов и, одновременно, стимулирует синтез гемоглобина. В результате в красном костном мозге растет популяция незрелых клеток – нормобластов, ретикулоцитов, полихроматофильных эритроцитов и высвобождение их в кровь. В результате повышается кислородная емкость крови.

Другим эффектом HIF является ангиогенез в ишемизированных органах с улучшением их перфузии.

б. Изменение свойств гемоглобина: при гипоксии, гиперкапнии и ацидозе уменьшается сродство гемоглобина к кислороду, что приводит к более полной диссоциации оксигемоглобина и отдаче кислорода тканям при более высоких значениях давления кислорода;

#### *2. Циркуляторные компенсаторные реакции.*

Гипоксемия, гиперкапния и ацидоз через сосудистые хеморецепторы (бифуркация сонных артерий) рефлекторно стимулируют симпатическую

вегетативную нервную систему и последующие сердечные и сосудистые реакции: положительные кардиотропные ино-, батмо-, хроно- и дромотропные эффекты с тахикардией, увеличением систолического выброса и минутного объема кровообращения; сосуды, оснащенные  $\alpha$ -адренорецепторами, реагируют на катехоламины спазмом, повышением артериального давления и скорости кровообращения. Одновременно в органах со спазмированными сосудами (кожа, не функционирующие мышцы) уменьшается перфузия, а сердечный выброс перераспределяется в органы, сосуды которых оснащены  $\beta$ -адренорецептором и расширяются под воздействием катехоламинов – происходит перераспределение крови к жизненно важным органам – централизация кровообращения;

### *3. Водно-электролитные компенсаторные реакции:*

Гипоксемия активирует симпатическую систему с вазоспазмом в почках, это приводит к гипоперфузии и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Нефроциты секретируют ренин, который превращает ангиотезиноген в ангиотензин I, который под действием ангиотензинпревращающего фермента превращается в ангиотензин II с сосудосуживающим эффектом и стимуляцией секреции альдостерона; в свою очередь альдостерон реабсорбирует натрий и воду в почках. В результате увеличивается объем крови, что улучшает перфузию органов.

### *4. Дыхательные компенсаторные реакции.*

Рефлекторные реакции дыхательного аппарата запускаются путем стимуляции периферических хеморецепторов сонных артерий гипоксией, гиперкапнией и ацидозом, что приводит к ускорению и углублению внешнего дыхания, гипервентиляции легких, ускорению венозного возврата крови к сердцу.

### *5. Тканевые компенсаторные реакции.*

В условиях гипоксии окислительный метаболизм в клетках переключается на анаэробный гликолиз, что обеспечивает энергоснабжение клеток в условиях недостатка кислорода.

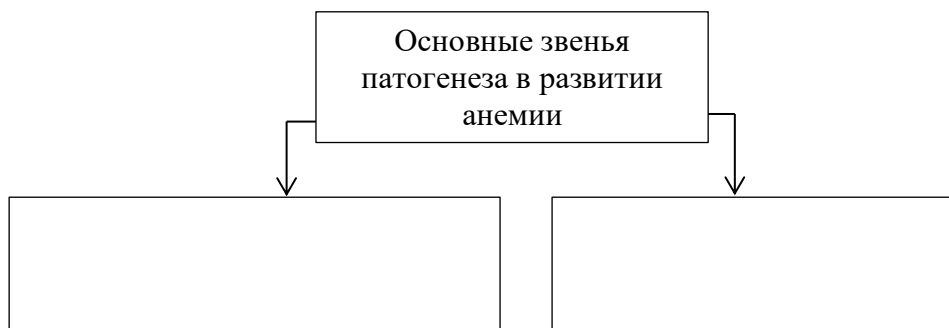


Компенсаторные реакции имеют относительную целесообразность: длительная гиперфункция сердца вызывает гипоксию миокарда; легочная гипервентиляция вызывает дыхательный алкалоз; анаэробный гликолиз приводит к накоплению лактата и метаболическому ацидозу; хроническая стимуляция эритропоэза истощает эритробластическую серию красного костного мозга и запасы железа. Длительный спазм и гипоперфузия при централизации кровообращения может привести к недостаточности почек, печени, абдоминальных органов, что является патогенетической предпосылкой шока и полиорганной недостаточности.

### 3.2 ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

1. Дать определение анемии:

2. Заполнить схему:



3. Классификация анемии по патогенезу

<p>I.</p>	<p>III.</p> <p>1.</p> <p>а)</p> <p>б)</p> <p>в)</p> <p>2.</p>
<p>II.</p> <p>1. За счет нарушения созревания: (микроцитарные) –</p> <p>2. За счет нарушения пролиферации клеток-предшественниц эритропоэза (миахроцитарные) –</p> <p>3. За счет нарушения дифференцировки эритроцитов –</p>	

4. Таблица 7 – Характеристика анемий, связанных с патологией внутренних органов

Виды недостаточности	Патогенетические механизмы	Вид развивающейся анемии
Недостаточность почек		
Недостаточность печени		
Недостаточность пищеварительной системы: а) желудка		

б) кишечника		
Хронические инфекционные заболевания		
Новообразования		

5. Таблица 8 – Характеристика анемий по типу кроветворения

Критерий	Вид анемии
Тип кроветворения	а)  б)

6. Таблица 9 – Характеристика регенераторной активности ККМ в зависимости от содержания ретикулоцитов

Содержание ретикулоцитов	Регенераторная активность ККМ*	Уровень эритропоэза**	Вид анемии по патогенезу	Вид анемии по активности костномозгового кроветворения***
Норма, отсутствуют нормобласты;  Ретикулоцитоз, единичные нормобласты;  Гиперретикулоцитоз , обилие нормобластов;  Ниже нормы, отсутствие нормобластов.				

\* - в пределах нормы, увеличена, чрезмерная, снижена, подавлена; \*\* - нормальный, стимулированный, усиленный, сниженный, отсутствует. Сколько в % заменено эритроцитов ретикулоцитами; \*\*\* - регенераторная, гиперрегенераторная, гипорегенераторная, арегенераторная

7. О чем свидетельствует появление в крови клеток физиологической регенерации при анемиях?

8. Таблица 10 – Характеристика клеток физиологической регенерации

Название клетки	Циркуляция в крови в норме	Наличие ядра	Наличие гемоглобина
Нормобласты			
Полихроматофилы			
Ретикулоциты			

9. Подписать названия клеток на рисунке:

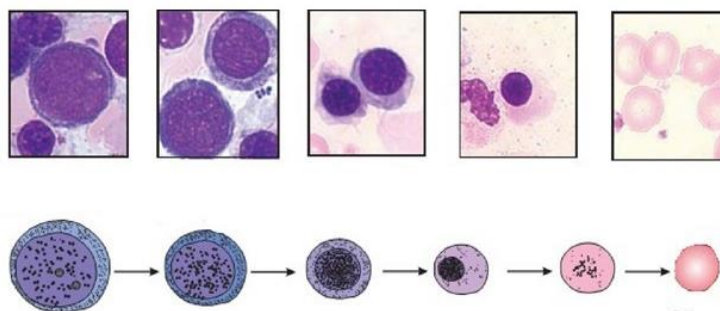


Рисунок 7 – Дифференцировка и созревание эритроидных клеток

10. О чем свидетельствует появление в крови клеток патологической регенерации при анемиях?

11. Таблица 11 – Характеристика дегенеративных изменений эритроцитов при анемиях

Определение патологического изменения	Характеристика изменений эритроцитов	Патогенетический механизм
Анизоцитоз – это		
а)		
б)		
в)		
Пойкилоцитоз – это		
Эхиноциты		
Акантоциты		

Кератоциты		
Стоматоциты		
Дегмацит («надкусанная» клетка)		
Шизоцит (фрагменты эритроцитов)		
Мишеневидный эритроцит (кодоцит или колоколоподобная клетка)		
Эксцентроциты		
Внутриклеточные включения в эритроцитах		
Тельца Хауэлла-Жоли (микроядра)		
Тельца Хейнца		
Кольца Кебота		
Тельца Паппенгеймера (сидерозные гранулы)		

12. Таблица 12 – Характеристика эритроцитарных показателей

Название показателя	Характеристика	Повышение показателя	Понижение показателя
Цветовой показатель (ЦП)			
Средний объем одиночного эритроцита (СЭО, MCV)			
Средняя концентрация гемоглобина в клетках (СКГК, MCHC)			
Распределение эритроцитов по величине (РЭВ, RDW)			

Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (ССГЭ, MCH)			
--	--	--	--

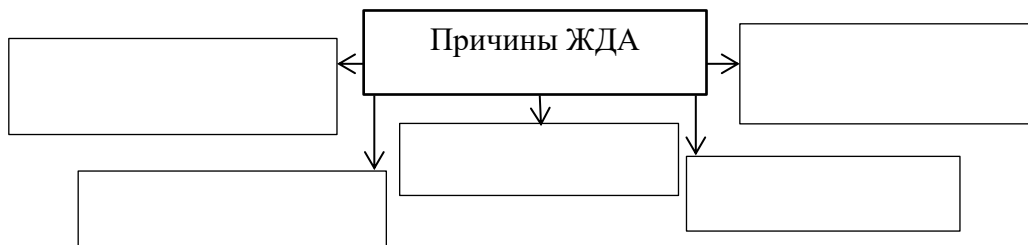
13. Является ли анемия самостоятельным заболеванием?

14. Дать определение железодефицитной анемии –

15. Таблица 13 – Железосодержащие белки организма и их функции

Белок, фермент	Локализация	Функция
Hb		
Железосодержащие белки митохондрий (цитохромы и др.)		
Трансферрин (ТФ)		
Ферритин/гемосидерин		
Железосодержащие ферменты (каталазы, пероксидазы, ксантиноксидазы)		

16. Заполнить схему. Этиологические факторы ЖДА



17. Перечислить причины нарушения всасывания железа: а)

б) в)

18. Перечислить причины нарушения мобилизации эндогенного железа:

а) б)

19. В виде схемы отобразить основные звенья патогенеза железодефицитной анемии: Дефицит железа→

20. Таблица 14 – Характеристика стадий развития ЖДА

Показатели	Прелатентный дефицит Fe	Латентный (скрытый) дефицит Fe	Железо дефицитная анемия
Содержание Fe в костном мозге			
Содержание ферритина			
Уровень сывороточного Fe			
Уровень Hb и эритроцитов			
Общая железосвязывающая способность сыворотки			
Наличие гемосидерина в макрофагах костного мозга			
Сидеропенический синдром			
Признаки гипоксии			
Анизоцитоз			
Пойкилоцитоз			
Содержание билирубина в крови			
Число эритроцитов в крови			

21. Таблица 15 – Синдромы, развивающиеся при ЖДА:

Название синдрома	Характеристика
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	

22. Что такое сидеропения?

23. Перечислить причины развития микроцитарных анемий: а)

б) в)

24. Схема патогенеза изменения размера эритроцитов при дефиците железа:

25. На какой стадии сидеропенического синдрома регистрируется снижение ферритина и трансферрина, при этом содержание гемоглобина в норме?
26. На какой стадии сидеропенического синдрома снижается активность железосодержащих ферментов?
27. Описать патогенетические механизмы развития структурных (атрофических) нарушений в органах пищеварительной системы при ЖДА:
28. Патогенез гипоксического синдрома при ЖДА и его признаки:
29. Как изменяется регенераторная функция красного костного мозга при железодефицитной анемии?
30. Дать определение анемии хронических заболеваний –
31. Чем отличается АХЗ от ЖДА?
32. Какую роль в патогенезе АХЗ играет гепсидин? Отобразить в виде схемы
33. Какую роль в развитии АХЗ играют цитокины?



34. В виде схемы отобразить патогенез гипохромии при АХЗ:

35. Метаболический путь витамина В<sub>12</sub> заполнить в виде схемы:

Поступление витамина В<sub>12</sub> с пищей → взаимосвязь в желудке с (указать вещество) → поступление по кровотоку в (указать орган) → образование метилкобаламина → (указать дальнейший метаболический путь) → роль в кроветворении →

36. Дать характеристику этиологическим факторам, приводящих к дефициту витамина В<sub>12</sub>: а) экзогенного происхождения –

б) нарушения всасывания –

в) конкурентное расходование витамина В<sub>12</sub> –

37. Таблица 16 – Характеристика триады нарушений при В<sub>12</sub> дефицитной анемии

Вид нарушений	Механизмы патогенеза	Проявления
Гематологический		
Недостаточность пищеварения		
Нарушения в ЦНС		

38. Какого из перечисленных нарушений (выше в таблице) нет при фолиево-дефицитной анемии?

39. В виде схемы отобразить механизмы развития макроцитоза при витаминдефицитной анемии:

40. Как меняется регенераторная функция красного костного мозга при витаминдефицитной анемии?

41. В виде схемы отобразить патогенез внутрисосудистого физиологического гемолиза:

42. В виде схемы отобразить патогенез внутриклеточного физиологического гемолиза

43. Перечислить и охарактеризовать причины патологического внутрисосудистого гемолиза:

а)

б)

в)

г)

д)

44. В виде схемы отобразить патогенез гемолитической желтухи:

45. В виде схемы отобразить развитие изменений в почках при патологическом внутрисосудистом гемолизе:

46. С чем связано развитие лихорадки при гемолизе эритроцитов?

47. Какой патогенетический механизм является основным для «включения» механизмов компенсации при анемии?

48. Перечислить неспецифические механизмы компенсации, возникающие при любом виде анемии

49. В виде схемы охарактеризовать механизмы сердечно-сосудистой компенсации при анемии:

50. В виде схемы охарактеризовать механизмы респираторной компенсации при анемии:

51. В виде схемы охарактеризовать механизмы водно-солевой компенсации при анемии:

52. Перечислить нарушения в организме развивающиеся при продолжительном влиянии анемической гипоксии?

53. Таблица 17– Сравнительная характеристика разных видов анемий

Виды анемий	После кровопотери		Вследствие нарушения кроветворения			Гемолитическое
	острые	хронические	ЖДА	В <sub>12</sub> - дефицитные	Гипо и апластические	
По ЦП						
По регенерации						
По величине эритроцитов						
По типу кроветворения						
Морфология эритроцитов						

## Тестовые вопросы

1. К гипорегенераторным можно отнести:
  - а) хроническую постгеморрагическую анемию
  - б) острую постгеморрагическую анемию
  - в) гемолитическую анемию.
2. Мегалобластический тип кроветворения наблюдается при:
  - а) анемии, связанной с дефицитом железа;
  - б) анемии, связанной с патологией подвздошной кишки;
  - в) апластической анемии;
  - г) серповидноклеточной анемии.
3. Для железодефицитной анемии не характерны:
  - а) увеличение коэффициента насыщения трансферрина;
  - б) уменьшение содержания сидеробластов в красном костном мозге;
  - в) уменьшение коэффициента насыщения трансферрина;
  - г) увеличение латентной железосвязывающей способности сыворотки;
  - д) увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки.
4. Наибольшим повышением концентрации эритропоэтина в крови характеризуется:
  - а) острая гемолитическая анемия средней тяжести;
  - б) острая постгеморрагическая анемия средней тяжести;
  - в) хроническая постгеморрагическая анемия.
5. Для В<sub>12</sub>-(фолиево)-дефицитных анемий характерны:
  - а) гипохромия эритроцитов;
  - б) уменьшение содержания железа в сыворотке крови;
  - в) наличие в крови эритроцитов с тельцами Жолли и кольцами Кебота.
6. Наиболее частые причины ЖДА:
  - а) недостаточное поступление железа с кормом;
  - б) хроническая кровопотеря;
  - в) беременность и лактация;
  - г) заболевания желудочно-кишечного тракта;
  - д) все ответы верны.
7. К симптомам анемии относятся:
  - а) одышка, бледность;
  - б) кровоточивость;
  - в) увеличение селезенки, лимфатических узлов.
8. Признаками дефицита железа являются:
  - а) выпадение шерсти;
  - б) иктеричность;
  - в) увеличение печени;
  - г) парестезии.
9. Гипорегенераторный характер анемии указывает на:
  - а) наследственный сфероцитоз;
  - б) аплазию кроветворения;
  - в) недостаток железа в организме;

г) аутоиммунный гемолиз.

10. Внутрисосудистый гемолиз:

- а) никогда не происходит в норме;
- б) характеризуется повышением уровня непрямого билирубина;
- в) характеризуется повышением уровня прямого билирубина;
- г) характеризуется гемоглобинурией.

11. В каком органе цианкобаламин связывается с внутренним антианемическим фактором?

- а) желудок;
- б) печень;
- в) поджелудочная железа;
- г) селезёнка.

12. Как называется состояние, при котором снижается общее количество гемоглобина в организме?

- а) агранулоцитоз;
- б) анемия;
- в) лимфоцитоз;
- г) нейтропения;
- д) тромбоцитопения.

13. Какая патология кроветворения относится к мегалобластическому типу?

- а) апластическая анемия;
- б) аутоиммунная гемолитическая анемия;
- в) миелобластный лейкоз;
- г) тиамин-зависимая мегалобластная анемия.

14. Какие признаки относятся к триаде симптомов дефицита витамина В<sub>12</sub>?

- а) поражение желудочно-кишечного тракта;
- б) поражение костно-мышечной системы;
- в) поражение крови;
- г) поражение нервной системы;
- д) поражение связочного аппарата.

15. Какие причины дефицита витамина В<sub>12</sub> являются наиболее частыми?

- а) врожденный дефицит белков-переносчиков;
- б) нарушение всасывания витамина В<sub>12</sub>;
- в) нарушение сна;
- г) повышенное содержание глюкозы в крови.

16. Какие причины могут привести к развитию острой В<sub>12</sub> дефицитной анемии?

- а) диализ;
- б) длительный приём антибиотиков;
- в) полное парентеральное питание;
- г) тяжелые заболевания с массивными трансфузиями.

17. Какие симптомы проявляются при анемии?

- а) одышка;
- б) снижение работоспособности, продуктивности;
- в) тахикардия;
- г) сыпь.

18. Какие формы анемии, протекающие с макроцитозом, но без признаков мегалобластного кроветворения надо исключить при диагностике В<sub>12</sub> дефицитной анемии?

- а) апластическую анемию;
- б) аутоиммунную гемолитическую анемию;
- в) железодефицитную анемию;
- г) постгеморрагическую анемию;
- д) сидеробластную анемию.

19. Признаком чего является высокий ретикулоцитоз?

- а) В<sub>12</sub> дефицитной анемии;
- б) гемолиза;
- в) гипокинезии;
- г) кровотечения.

20. Чем проявляется поражение желудочно-кишечного тракта при В<sub>12</sub> дефицитной анемии?

- а) анорексией;
- б) глосситом;
- в) симптомом «лакированный» язык;
- г) сыпью.

21. Через какое время после инъекции витамина В<sub>12</sub> исчезают характерные признаки мегалобластического кроветворения в костном мозге?

- а) несколько дней;
- б) несколько месяцев;
- в) несколько минут;
- г) несколько часов.

22. Отрицательным реактантом острой фазы воспаления является:

- а) гемосидерин;
- б) трансферрин;
- в) ферритин;
- г) ферропортин;
- д) церулоплазмин.

23. При железодефицитной анемии и анемии хронических болезней разнонаправленно изменяются показатели:

- а) концентрации ферритина;
- б) ОЖСС;
- в) растворимых рецепторов трансферрина;
- г) сывороточного железа.

24. При железодефицитной анемии наблюдается повышение:

- а) концентрации гемоглобина;
- б) концентрации растворимых рецепторов трансферрина;
- в) концентрации трансферрина;
- г) концентрации ферритина;
- д) ОЖСС и ЛЖСС.

25. При железодефицитной анемии наблюдается снижение:

- а) концентрации гемоглобина;
- б) концентрации железа;
- в) концентрации трансферрина;

- г) концентрации ферритина;
- д) степени насыщения железом %.

26. Растворимый рецептор трансферрина (stfr) — это:

- а) внеклеточная часть рецептора трансферрина;
- б) внутриклеточная часть рецептора трансферрина;
- в) фрагмент внешней части рецептора, отщепленный протеазами;
- г) фрагмент внутренней части рецептора, отщепленный протеазами;
- д) фрагмент трансферрина, отщепленный протеазами.

27. Рециркуляция железа обеспечивает потребности в железе на

- а) 1-3%;
- б) 15-20%;
- в) 25-30%;
- г) 5-10%;
- д) 75-80%.

28. Сидеропенический синдром обусловлен снижением:

- а) концентрации гемоглобина;
- б) концентрации ферритина;
- в) уровня гемсодержащих ферментов;
- г) уровня железосодержащих ферментов без гема.

29. Транспорт железа в крови осуществляет белок

- а) гемосидерин;
- б) трансферрин;
- в) ферритин;
- г) ферропортин;
- д) церулоплазмин.

30. Ферритин обладает свойством:

- а) не имеет циркадных ритмов;
- б) отражает количество транспортного железа;
- в) положительный реактант острой фазы воспаления;
- г) это основной белок депонирования железа;
- д) является онкомаркером для некоторых новообразований.

31. Для железодефицитной анемии характерны следующие изменения в биохимическом анализе крови:

- а) снижение сывороточного железа и общей железосвязывающей способности сыворотки;
- б) снижение сывороточного железа и повышение сывороточного ферритина;
- в) снижение сывороточного железа, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки, снижение коэффициента насыщения трансферрина железом, снижение сывороточного ферритина.

32. Для железодефицитной анемии характерны следующие изменения в общем анализе крови:

- а) снижение гемоглобина и количества ретикулоцитов, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения;
- б) снижение гемоглобина, количества эритроцитов, снижение MCV, MCH, MCHC, повышение RDW;
- в) снижение гемоглобина, лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

33. Для лечения хронической постгеморрагической анемии (железодефицитной) необходимо:
- а) выявить и устранить источник кровотечения;
  - б) назначить препараты железа;
  - в) назначить продукты с высоким содержанием железа;
  - г) перелить эритроцитарную массу.
34. Железодефицитную анемию легкой степени тяжести можно вылечить
- а) с помощью препаратов железа и диеты
  - б) только с помощью диеты
  - в) только с помощью препаратов железа.
35. К «дефицитным» анемиям относятся:
- а) апластическая анемия;
  - б) витамина В<sub>12</sub>–дефицитная;
  - в) железодефицитная;
  - г) фолиеводефицитная.
36. К развитию железодефицитной анемии приводят:
- а) недостаточное поступление железа с пищей;
  - б) повышенная инсоляция;
  - в) повышенные потребности в железе вследствие бурного роста;
  - г) повышенные умственные нагрузки;
  - д) потери железа из организма, превышающие физиологические.
37. Клиническими проявлениями железодефицитной анемии являются:
- а) анемический синдром;
  - б) гиперпластический синдром;
  - в) сидеропенический синдром.
38. Количество ретикулоцитов при диагностике железодефицитной анемии следует определять для того, чтобы:
- а) определить регенераторную функцию костного мозга;
  - б) определить степень тяжести анемии;
  - в) оценить эффективность лечения препаратами железа.
39. Об излечении железодефицитной анемии свидетельствуют:
- а) нормализация концентрации гемоглобина;
  - б) нормализация сывороточного ферритина (более 30 мкг/л);
  - в) нормализация сывороточного ферритина (более 50 мкг/л);
  - г) нормализация эритроцитарных индексов.
40. По степени регенерации костного мозга железодефицитная анемия является:
- а) гиперрегенераторной;
  - б) гипорегенераторной;
  - в) чаще норморегенераторной.
41. При выявлении в общем анализе крови, кроме снижения гемоглобина, лейкопении и нейтропении у больного следует заподозрить:
- а) гемолитическую анемию;
  - б) железодефицитную анемию;
  - в) мегалобластную (витамин В<sub>12</sub>–дефицитную или фолиеводефицитную) анемию.



42. При выявлении в общем анализе крови, кроме снижения гемоглобина, лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении у больного следует заподозрить:
- а) апластическую анемию;
  - б) железодефицитную анемию;
  - в) мегалобластную (витамин В<sub>12</sub>-дефицитную или фолиеводефицитную) анемию.
43. Анемический синдром при железодефицитной анемии обусловлен:
- а) повышением уровня трансферрина;
  - б) снижением концентрации гемоглобина;
  - в) снижением содержания железосодержащих ферментов;
  - г) снижением сывороточного железа;
  - д) снижением уровня ферритина.
44. В нерастворимой недоступной для использования форме железо находится в составе:
- а) гемосидерина;
  - б) гепсидина;
  - в) трансферрина;
  - г) ферритина;
  - д) ферропортина.
45. Всасывание железа в тонком кишечнике обеспечивает потребности в железе на:
- а) 1-3%;
  - б) 15-20%;
  - в) 25-30%;
  - г) 5-10%;
  - д) 75-80%.
46. Всасывание железа увеличивает:
- а) аскорбиновая кислота;
  - б) кофеин;
  - в) оксалат;
  - г) соляная кислота желудка;
  - д) фосфат.
47. Для латентного дефицита железа характерно:
- а) повышение уровня трансферрина;
  - б) снижение степени насыщения железом;
  - в) снижение уровня гемоглобина;
  - г) снижение уровня ферритина;
  - д) увеличение ОЖСС.
48. Для сывороточного железа характерно наличие:
- а) зависимости концентрации железа от воспалительных, неопластических и других заболеваний и состояний;
  - б) зависимости концентрации железа от уровня трансферрина;
  - в) зависимости концентрации железа от уровня ферритина;
  - д) широкого диапазона вариабельности показателя.
49. К основным органам, депонирующим железо, относят:
- а) костный мозг;
  - б) мышцы;
  - в) печень;

- г) почки;
- д) селезенку.

50. К основным причинам развития анемии хронических болезней относятся:

- а) злокачественные новообразования;
- б) системные заболевания соединительной ткани;
- в) укусы змей и насекомых;
- г) хронические заболевания печени и кишечника;
- д) хронические инфекции.

51. К показателям транспортного железа относится:

- а) концентрация гепсидина;
- б) концентрация трансферрина;
- в) концентрация ферритина;
- г) общая и латентная железосвязывающая способность;
- д) степень насыщения железом.

52. Метаболическое действие гепсидина включает:

- а) деградацию ферритина;
- б) деградацию ферропортина;
- в) регуляцию всасывания железа;
- г) регуляцию выхода железа из клеток
- д) регуляцию отложения железа в составе ферритина.

53. Наиболее ранним маркером эффективности лечения железодефицитной анемии является:

- а) повышение содержания ретикулоцитов;
- б) повышение сывороточного железа;
- в) повышение уровня ферритина;
- г) рост концентрации гемоглобина;
- д) снижение концентрации трансферрина.

54. Основным регуляторным белком обмена железа является:

- а) гемосидерин;
- б) гепсидин;
- в) трансферрин;
- г) ферритин;
- д) ферропортин.

55. Рецепторы к трансферрину обладают свойством:

- а) они образуются в клетках, нуждающихся в железе;
- б) экспрессия рецепторов зависит от депонированного железа;
- в) экспрессия рецепторов зависит от пролиферативной активности клетки;
- г) экспрессия рецепторов зависит от уровня трансферрина;
- д) это трансмембранные белки, состоящие из внутри- и внеклеточной части.

56. Сидеропенический синдром при латентном дефиците железа обусловлен:

- а) повышением уровня трансферрина;
- б) снижением концентрации гемоглобина;
- в) снижением содержания железосодержащих ферментов;
- г) снижением сывороточного железа;
- д) снижением уровня ферритина.

60. Транспорт железа из клетки осуществляет белок

- а) Dcytb — дуоденальный цитохром В;
- б) ДМТ-1 — переносчик 2-х валентных металлов-1;
- в) HCP1 — переносчик гема протеин 1;
- г) ферропортин;
- д) церулоплазмин.

61. Через мембрану энтероцита из кишечника в клетку проходит

- а) 2-х валентное негемовое растворимое железо;
- б) 3-х валентное негемовое нерастворимое железо;
- в) 3-х валентное негемовое растворимое железо;
- г) Гем.

62. Какие из перечисленных механизмов гемолиза относятся к внутрисосудистым?

- а) осмотический;
- б) фагоцитарный;
- в) окислительный;
- г) иммунный.

**Задача 1.** У собаки (возраст 13 лет) при осмотре отмечалась слабость, отсутствие аппетита, при поступлении в клинику не могла ходить. При физикальном обследовании выявлено значительная степень обезвоживания, слизистые оболочки бледные, имеются выделения из глаз и носа, наружный отит, температура 37,6°C. При лабораторном исследовании крови выявлено: Ht=11%, общий белок плазмы= 6,8г/100мл, ретикулоциты – 80000/мкл, анизоцитоз, пойкилоцитоз. Определение железа в сыворотке крови. Количество железа в сыворотке – 16 мг/100мл (стандартный интервал – 84 – 233 мкг/100 мл), общая железосвязывающая способность – 462 мкг/100 мл, ферритин – 140 мкг/100л (стандартный интервал – 80 – 800 мкг/л).

В фекалиях обнаружены яйца *Trichuris*. Проанализировать показатели крови, определить тип анемии.

**Задача 2.** Трём группам экспериментальных животных с постгеморрагической анемией вводили следующие гормональные препараты: одной группе – андрогены, второй – эстрогены, третьей глюкокортикоиды. Укажите, под влиянием какого гормона у животных усилится эритропоэз. Ответ обосновать.

**Задача 3.** Животное поступило в клинику с травмой, сопровождающейся острой кровопотерей. При осмотре отмечена бледность видимых слизистых оболочек, выраженная одышка, учащение пульса. Какие типы гипоксии отмечаются у животного, с чем они связана? Объяснить механизмы возникающей одышки.

**Задача 4.** В клинику было доставлено животное с предположительным отравлением угарным газом. Опишите патогенез нарушений, развивающихся в организме животного.

**Задача 5.** Охарактеризовать эритроцитарные элементы, циркулирующие в крови сразу после острой кровопотери и через две недели после кровопотери.

**Задача 6.** Дать расшифровку и характеристику эритроцитарным индексам – MCV, MCH, MCHC, RDW. Диагностическое значение их определения.

## Список использованной литературы

1. Артамонов А, Немного о железе. Теория / А. Артамонов [Электронный ресурс] // БИОМОЛЕКУЛА: — URL: <https://biomolecula.ru/articles/nemnogo-o-zheleze-teoriia> (дата обращения: 05.05.2024).
2. Василе Лутан, Патофизиология патологических процессов в системе крови Теоретический курс [Текст] / Василе Лутан — Кишинёв: 2022 — 88 с.
3. Варламова О.Н, Эритропоэтин и его биологическая роль / О.Н. Варламова, О.Д. Червяковская // Медицина: теория и практика. — 2019. — № 3 том 4. — С. 61-65.
4. Висмонт Ф.И, Патофизиологический анализ гемограмм и оценка типовых нарушений системы крови / Ф.И. Висмонт, Л.С. Лемешонок, Д.М. Попутников / Мн.: БГМУ, 2011. 77 с.
5. Волкова, С. А., Общие вопросы метаболизма железа и патогенеза железодефицитной анемии [Текст] / С. А. Волкова, С. В. Кузнецова, А. В. Перешейн // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». — 2020. — № 3. — С. 125-137.
6. Гематология: методические указания по выполнению лабораторных работ. для специальности 36.05.01 – Ветеринария. /Сост.: Т.А. Кашутина. – Саратов: изд-во ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ», 2016. – 188 с.
7. Меркулова, И. П. Патофизиология системы крови: учеб. - метод. пособие / И. П. Меркулова. – 2-е изд. – Минск: МГЭУ им. А.Д.Сахарова, 2012. – 120 с.
8. Мишель ТО, Валентин ВИЛЬЯТОРО, Созревание эритроцитов / МИШЕЛЬ ТО И ВАЛЕНТИН ВИЛЬЯТОРО [Электронный ресурс] — URL: <https://openeducationalberta.ca/mlsci/chapter/red-blood-cell-maturation/> (дата обращения: 06.05.2024).
9. О कोरोков А. Н, Диагностика болезней внутренних органов: Т. 4. Диагностика болезней системы крови: — М.: Мед. лит., 2001. — 512 с.
10. Панахова Д. З. АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ [Текст] / Д.З. Панахова // Вестник гематологии. — 2017. — № 1, том 13. — С. 33-39.
11. Ретикулоциты собак / [Электронный ресурс] // Vet Union: [сайт]. — URL: <https://vetunion.ru/lab/analysis/gematologicheskie-issledovaniya-krovi/retikulocity-sobak-ruchnoj-podschet/?ysclid=ltb38ikej12306818> (дата обращения: 06.05.2024).
12. Стуклов Н.И, Современные представления о механизмах всасывания железа, активаторы, ингибиторы, регуляция, новые возможности оптимизации / Н.И. Стуклов, А.А. Гуркина, М.С. Ковальчук, Н.Д. Кислый // Терапия. — 2023. — № 4. — С. 119-129.
13. Шамов И. А, ЖЕЛЕЗО, АБСОРБЦИЯ, ТРАНСПОРТ / Шамов И. А., Гасанова П. О // Вестник гематологии. — 2016. — № том XII, № 1,. — С. 31-38.