**МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ И СИДЕРОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ; ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.**

Классификация.

1. Витамин В12- и (или) фолиеводефицитные анемии (пернициозная, болезнь

 Аддисона-Бирмера);

2. Витамин В12- и (или) фолиевонезависимые анемии .

Большая группа наследственных, врожденных и приобретенных анемий развивается в рез. нарушения синтеза ДНК и РНК в ядросодержащих клетках эритрона.

При всех этих ДА отмечается переход кроветворения на патологический , мегалобластический, тип, в связи с чем их называют мегалобластическими.

Нарушение синтеза нуклеиновых кислот, переход на мегалобластическое кроветворение и развитие анемии наблюдаются при наследственном и приобретенном дефиците витамина В12 и (или) фолиевой кислоты, а также при некоторых насл. заболеваниях, хар-ся снижением активности ферментов, обеспечивающих образование коферментной формы фолиевой кислоты (ТГФК), синтез тимидина, уридина, оротовой кислоты и включение их в ДНК.

**Витамин В12- дефицитные анемии**. Впервые эту разновидность описал Адисон в 1849г., а затем в 1872г. Бирмер, назвавший ее “прогрессирующей пернициозной анемией”.

Причины, вызывающие развитие анемий указанного вида, могут быть разделены на две группы:

1. Недостаточное поступление витамина в организм при питании;

 2. Нарушение усвоения витамина в организме.

Витамин В12 содержится в животных продуктах - мясе, яйцах, сыре, печени, молоке, почках. В этих тканях он связан с белком. При кулинарной обработке, а также в желудке витамин освобождается от белка (в последнем случае под влиянием протеолитических ферментов). В свободном состоянии витамин образует комплекс с синтезирующимся в желудке гликопротеином и в таком виде всасывается в кровь. Недостаток витамина в указанных продуктах, голодании нередко обуславливает развитие этой анемии. Витамин В, поступающий в организм с пищей по предложению Кастла (1930) называют “внешним фактором” развития анемии.

Париетальные клетки желудка синтезируют термолабильный щелочеустойчивый фактор (его обозначают как “внутренний фактор Кастла”), представляющий собой гликопротеин. Комплекс витамина и гликопротеина связывается со специфическими рецепторами клеток слизистой средней и нижней части подвздошной кишки и далее поступает в кровь. Незначительное количество витамина всасывается в желудке без участия внутр. Фактора. Запасы витамина В12 в организме достаточно велики (около 2-5 мг). В основном он депонируется в печени. В связи с этим дефицит витамина развивается через 3-6 лет.

Недостаток витамина В12 в рез. нарушения и (или) снижения его всасывания может быть следствием уменьшения или прекращения синтеза внутр. Фактора; нарушения всасывания комплекса “витамина В12 + гликопротеин”; повышенного расходования витамина; конкурентного использования витамина в кишечнике паразитами или микроорганизмами.

Патогенез. Недостаток витамина В12 обуславливает нарушение синтеза нуклеиновых кислот в эритрокариоцитах, а также обмена жирных кислот в них и клетках других тканей.

Витамин В12 имеет 2 коферментные формы: метилкобаламин и 5- дезоксиаденозилкобаламин. Метилкобаламин участвует в обеспечении нормального эритробластического кроветворения.

ТГФК, образующаяся при участии метилкобаламина, необходима для синтеза коферментной формы фолиевой кислоты, необходимой для синтеза тимидинфосфата. Последний включается ДНК эритрокариоцитов и других интенсивно делящихся клеток.

Недостаток тимидинфосфата, сочетающийся с нарушением включения в ДНК уридина и оротовой кислоты обуславливает нарушение синтеза ДНК, что ведет к расстройству процессов деления и созревания эритроцитов. Они увеличиваются в размерах (мегалобласты и мегалоциты).

Проявления. В костном мозге обнаруживаются в большем или меньшем количестве мегалобласты (диаметром более 15 мкм), а также мегалокариоциты. Мегалобласты характеризуются десинхронизацией созревания ядра и цитоплазмы. Быстрое образование гемоглобина (уже в мегалобластах) сочетается с замедленной дифференциацией ядра. Указанные изменения в клетках эритрона сочетаются с нарушением дифференцировки и других клеток миелоидного ряда: мегакариобласты, миелоциты, метамиелоциты, палочко- и сегментоядерные лейкоциты также увеличены в размерах, ядра их имеют более нежную, чем в норме структуру хроматина.

В периферической крови значительно снижено число эритроцитов, иногда до 0,7 - 0,8х 1012/л. Они большого размера - до 10-12 мкм, часто овальной формы, без центрального просветления. Как правило, встречаются мегалобласты. Во многих эритроцитах обнаруживаются остатки ядерного вещества (тельца Жолли) и нуклеолеммы (кольца Кебота). Характерны анизоцитоз (преобладают макро- и мегалоциты), пойкилоцитоз, полихроматофилия, базофильная пунктация цитоплазмы эритроцитов. Эритроциты избыточно насыщены Нв. ЦП обычно более 1,1- 1,3. Однако общее содержание Нв в крови существенно снижено (!) со значительным уменьшением числа эритроцитов. Количество ретикулоцитов обычно понижено, реже нормальное. Как правило, наблюдаются лейкопения (за счет нейтрофилов), сочетающаяся с наличием полисегментированных гигантских нейтрофилов, а также тромбоцитопения.

В связи с повышенным гемолизом эритроцитов (в основном в костном мозге) развивается билирубинемия. Существенно, что витамин В12-дефицитная анемия обычно сопровождается и другими признаками авитаминоза: изменениями в ЖКТ в связи с нарушением деления (при этом выявляются признаки атипичного митоза) и созревания клеток (наличие мегалоцитов) особенно в слизистой оболочке. Это сопровождается глосситом и формированием “полированного” языка (в связи с атрофией его сосочков) , стоматитом, гастроэнтероколитом, что усугубляет течение анемии в связи с нарушением всасывания витамина В12 неврологическим синдромом, развивающимся вследствие изменений в нейронах. Эти отклонения в основном являются следствием нарушения обмена высших ЖК. Последнее связано с тем, что другая метаболически активная форма витамина 5-дезоксиаденозилкобаламин регулирует синтез ЖК, катализируя образование янтарной кислоты из метилмалоновой. Дефицит 5-дезоксиаденозинкобаламина обуславливает нарушение образования миелина, оказывает прямое повреждающее действие на нейроны головного и спинного мозга (особенно задних и боковых его столбов), что проявляется психическими расстройствами (бред, галлюцинации), признаками фуникулярного миелоза (шаткая походка, парестезии, болевые ощущения, онемения конечностей и др.).

**Фоливодефицитные анемии.(ФА)**

Соединения фолиевой кислоты содержаться в большом количестве в печени, мясе, дрожжах, шпинате. Однако при кулинарной обработке более половины ее разрушается. При дефиците поступления запасы ее в организме исчерпываются в теч. 3-4 мес. Всасывается фолиевая к-та в основном в верхнем отделе тонкой кишки.

Метаболически активной формой фолиевой к-ты является ТГФК. В норме последняя необходима для регуляции образования тимидинмонофосфата, входящего в структуру ДНК, синтеза глутаминовой кислоты, пиримидиновых и пуриновых оснований. Причины развития ФА условно делятся на две группы, вызывающие недостаточность поступления фолиевой к-ты с пищей

1. Обуславливающее нарушение усвоения фолиевой к-ты и доставку ее клеткам гемопоэтической ткани.
2. Недостаток поступления с пищей.

 Патогенез. Недостаточность фолиевой кислоты обуславливает нарушение синтеза и структуры ДНК, а также включение в молекулу ДНК уридина и оротовой кислоты. Это сопровождается переходом нормобластического типа кроветворения на мегалобластический с всеми вытекающими отсюда последствиями (см. патогенез витамин В12-деф. анемий).

Проявления в большинстве своем такие же как и при витамин В12-деф. анемии. Однако при этом отсутствует неврологический синдром.

Редко обе эти анемии развиваются совместно.

**Витамин В12- и(или) фолиевонезависимые мегалобластические анемии.**

Развитие мегалобластических анемий возможно не только по причине дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты, но и в результате нарушения синтеза пуриновых или пиримидиновых оснований, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот.

Причиной этих анемий обычно является наследуемое (как правило, рецессивно) нарушение активности ферментов, необходимых для синтеза фолиевой, оротовой, адениловой, гуниловой и, возможно, некоторых др. кислот.

Патогенез данной разновидности мегалобластических анемий заключается в нарушении образования соединений, участвующих в биосинтезе ДНК, в частности тимидинфосфата, уридинфосфата, оротовой кислоты. В результате этого нарушаются структуры ДНК и заключенная в ней информация по синтезу полипептидов, что ведет к трансформации нормобластического типа эритропоэза в мегалобластический.

Проявления указанных анемий в большинстве своем такие же как при витамин В12-деф. анемии.

**Сидеробластные анемии** = Порфиринодефицитные (железорефрактерные) анемии.

Они развиваются в результате нарушения включения в гем железа (содержание которого в плазме крови и клетках в связи с этим повышено). Данные анемии обусловлены главным образом снижением активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов. В молекуле гема Железо связано с одной из разновидностей порфирина - протопорфирина. Порфирины синтезируются во всех клетках организма, но в наибольшем количестве в эритрокариоцитах костного мозга и клетках печени. Порфирины являются обязательным компонентом железосодержащих ферментов - каталазы, пероксидаз, цитохромов, а также гемо- и миоглобина.

Ряд авторов эту форму, характеризующуюся нарушением включения в гем железа, избытком его в плазме, тканях, увеличением сидеробластов в костном мозге называют железорефрактерной сидеробластической или сидероахрестической анемией.

Причиной их является наследуемое рецессивно (сцеплено с Х-хромосомой или аутосомой) наследуемое нарушение синтеза одного или нескольких ферментов, участвующих в образовании порфирина.

Патогенез. Нарушение на каком-л. этапе синтеза протопорфирина обуславливает невозможность связывания железа и образования молекулы гема. В связи с этим в эритроцитах падает содержание Нв и развивается гипохромная анемия. Кроме того, избыток железа накапливается в плазме и тканях, что ведет к нарушении их функции. Отложение соединений железа в ткани печени часто обуславливает развитие его цирроза, в надпочечниках - их гормональную недостаточность, в подж. железе - сах. диабет, в яичках - евнухоидизм.

Проявления . В костном мозге выявляется большое число сидеролбластов - эритрокариоцитов, содержащих повышенное количество гранул железа. Эти гранулы, как правило, окружающие кольцом ядро клетки откладываются между кристами митохондрий, где в норме происходит синтез гема с участием железа и протопорфирина. Характерны увеличение числа базофильных (т.е. более молодых форм) эритрокариоцитов и уменьшение количества гемоглобинизированных.

В периферической крови умеренно снижено содержание эритроцитов. Уровень Нв прогрессирующ снижается и может достигнуть 40-50 г/л. ЦП обычно ниже 0,6. Количество ретикулоцитов либо нормальное, либо незначительно снижено, характерны анизоцитоз, пойкилоцитоз, наличие мишеневидных эритроцитов. Значительно (до 80-100 мкмоль/л) увеличено содержание сывороточного железа.

**Принципы терапии.**

1. Этиотропная терапия. Введение витамина В12, фолиевой кислоты, В6 (но оно помогает только у половины больных. Более эффективно введение уже готовой коферментной формы витамина В6 (уч-т в синтезе порфиринов) - пиридоксальфосфат.)
2. Патогенетическая терапия.

 При необходимости - для выведения железа из организма необходимо длительно применять десферал (железосвязывающий препарат) курсами 3-6 раз в год.

 Устранение гипоксии.

 Восстановление КОС

3. Симптоматическая терапия.

Не нужно.

Приобретенные формы. Наиболее часто вызываются интоксикацией свинцом или дефицитом витамина В6.

Патогенез. При отравлении свинцом отмечается блокада им сульфгидрильных групп ферментов синтеза протопорфириноы (в частности дегидразы аминолевулиновой кислоты, декарбоксилазы уропорфириногена, гемсинтетазы) и как следствие - гема.

При дефиците вит В6 нарушаются включение железа, находящегося в митохондриях эритрокариобластов, в молекулу нема и синтез Нв. В связи с этим увеличивается содержание железа в плазме крови и клетках различных органов. Наряду с нарушением синтеза нема нередко (особенно при интоксикации соединениями свинца) снижается скорость синтеза глобина, особенно его α-цепи, а также повреждаются мембраны эритроцитов. Это сочетается с депрессией активности мембранофиксированного фермента К+-Na+-АТФазы, что обуславливает ионов натрия в эритроцитах, их набухание и гемолиз. Продолжительность жизни эритроцитов при этом существенно укорачивается.

 Проявления. При свинцовом отравлении, как правило, наблюдаются изменения в системе крови, а также признаки поражения нервной системы и ЖКТ.

В костном мозге отмечаются повышение пролиферативной активности эритрокариоцитов, увеличение их количества. При окраске на железо обнаруживается большое число его гранул, окружающих ядро эритрокариобласта (эти клетки называют сидеробластами).

В периферической крови снижено количество эритроцитов. Они гипохромные, мишеневидные, с базофильной пунктацией (вследствие денатурации РНК) цитоплазмы. Количество ретикулоцитов, как правило, выше нормы и может достигать 30-80%о. Число лейкоцитов и тромбоцитов обычно не отличается от норм. диапазона. В сыворотке крови повышен уровень железа до 60-80 мкмоль/л. Оно обнаруживается также в клетках тканей, т.е. развивается гемосидероз. В моче значительно увеличено содержание аминолевулиновой кислоты, что является одним из наиболее характерных признаков свинцового отравления.

Поражение нервной системы характеризуется развитием энцефалопатии (проявляющейся головной болью, снижением памяти, судорогами), полиневритов (с расстройством движений и чувствительности), парезов.

Повреждение ЖКТ проявляется резким снижением аппетита, “свинцовыми коликами” - схваткообразными сильными болями в животе, запорами. При рентгенологическом исследовании выявляются перемежающиеся участки спазма и атонии кишечника. На деснах, в осн. передних зубов видна узкая лилового цвета кайма, обусловленная отложением в клетках свинца.

Для витамин В6-дефиц. анемии характерны незначительное по сравнению с нормой снижение в периф. крови числа эритроцитов. выраженная их гипохромия, анизоцитоз (макроцитоз), пойкилоцитоз, наличие единичных мишеневидных эритроцитов. В сыворотке крови увеличено содержание железа.