

ПАТОЛОГИЯ ЭРИТРОНА (АНЕМИИ)

**АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ
НАРУШЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
КОСТНОГО МОЗГА
(ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЕ)**

ГИПО –

И

АПЛАСТИЧЕСКИЕ

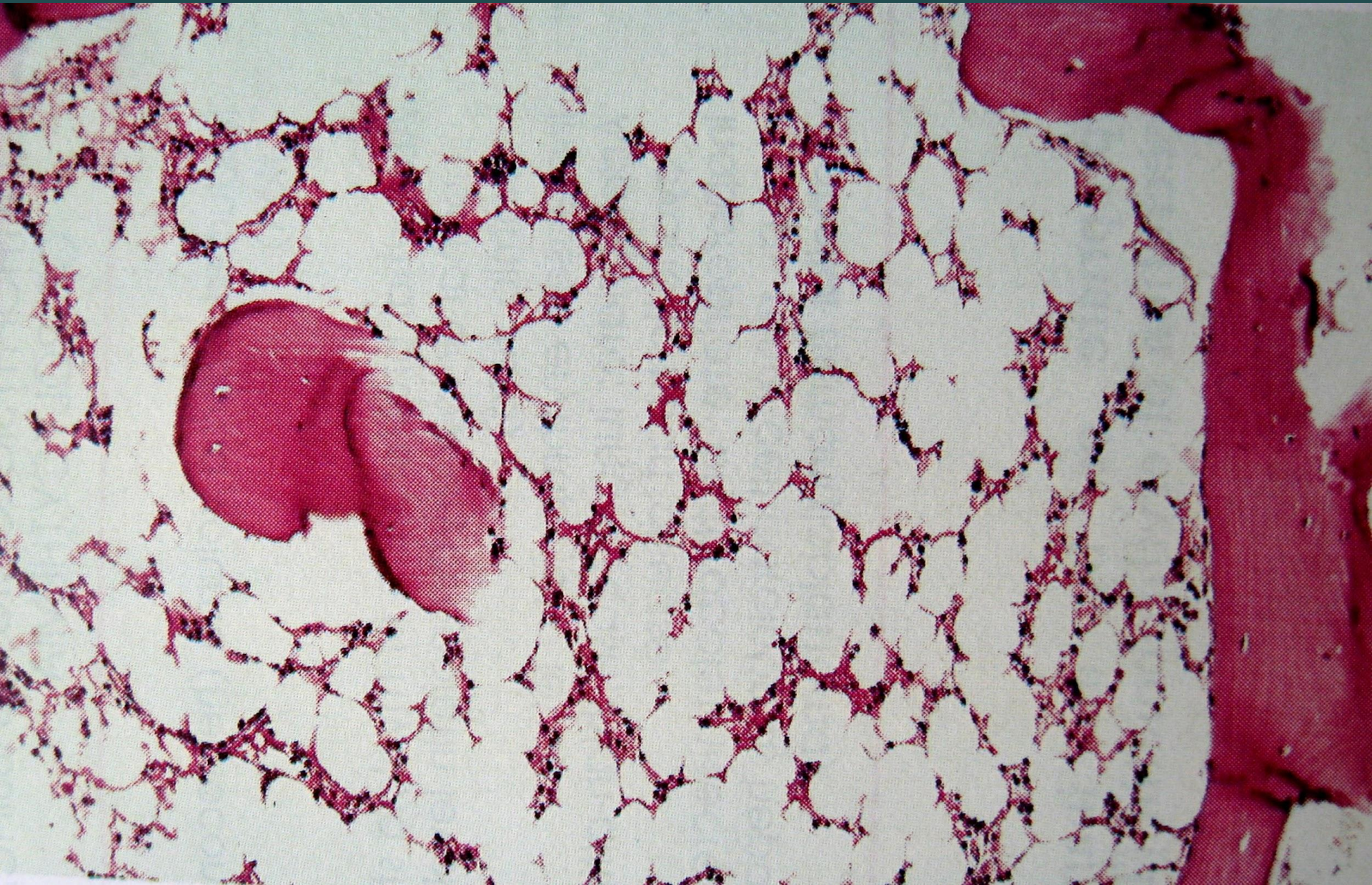
АНЕМИИ

АА, ОПРЕДЕЛЕНИЕ

нарушение костного мозга, характеризующееся:

- ★ *уменьшением гемопоэтической ткани* (уменьшенное количество стволовых клеток в малоклеточном мозге)
- ★ *замещением костного мозга жиром* (отношение жира к мозгу заметно повышено, обнаруживаются лишь редкие островки "гиперактивного" мозга)
- ★ *панцитопенией*

КОСТНЫЙ МОЗГ ПРИ АА



ТЕОРИЯ «ЗЕРНА» И «ПОЧВЫ»

Уменьшение массы функционирующего костного мозга связано с *токсическим, радиационным* или *иммунологическим* воздействием **На**

(1) СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ костного мозга **или**

(2) их микроокружение,

что снижает способность к клеточному обновлению

КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ АА

- **анемический** (панмиелопатия, панцитопения)
- **гемолитический** синдром
- **геморрагический** синдром (мало Tr)
- **септический** синдром (мало гранулоцитов)

КЛАССИФИКАЦИИ АА

- **первичные (врожденные, идиопатические):**
 - Фанкони,
 - врожденная гипопластическая Блэкфана-Даймонда
- **вторичные (приобретенные):**
 - воздействие химических и физических агентов
 - радиация
 - инфекции (вирусные - гепатит, бактериальные - милиарный тbc)
 - метаболические нарушения (панкреатиты, беременность)
 - иммунологические воздействия (антитела, реакция трансплантат против хозяина)
 - неопластические влияния (миелофтизическая)

БЕНЗОЛ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АНОРМАЛЬНОСТИ

- гемолитическая анемия
- гиперплазия костного мозга
 - миелоидная метаплазия
 - лимфопения
 - острый миелолейкоз

но наиболее общим эффектом бензола является гипо- или гиперпластический неэффективный костный мозг

Панцитопения может развиваться через годы спустя после воздействия бензола

ГЕПАТИТЫ КАК ПРИЧИНА АА

Три взгляда на связь гепатита со злокачественными формами АА:

- ★ **дисфункция печени приводит к отсутствию нормального детоксцирования потенциально миелотоксических соединений (1)**
- ★ **ответственными за аплазию являются аутоиммунные механизмы(2)**
- ★ **Вирус гепатита способен воздействовать на воспроизведение клеток костного мозга (3).**

ИММУННЫЕ АА

Иммунные АА составляют до 40% всех АА (!!).

ВАРИАНТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ:

★Прямое КОИП – повреждение

★АТОИП – повреждение

★Сочетание АТОИП - и КОИП – механизмов

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ МОГУТ ДЕЙСТВОВАТЬ ПРОТИВ:

***Эритроидных предшественников**

***Рецепторов эритроидных предшественников**

***Эритропоэтина □ гибель клеток и остановка пролиферации клеток эритрона без признаков гемолиза**

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА РОЛИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА АЛЬТЕРАЦИИ:

*** Эффективность иммуносупрессоров при АА**

*** ↑ в крови и в КМ количества аутореактивных Т8 лимфоцитов**

*** ↑ количества антимпролиферативных цитокинов (TNF alpha и INFov)**

КАРТИНА КРОВИ ПРИ АА

- ★ анемия, выражена очень сильно: иногда Нв падает до 20 - 30 г/л, чаще Нормохромная, нормо- и макроцитарная
- ★ количество ретикулоцитов 0 - 4 %
- ★ выраженная Гранулоцитопения
- ★ количество Тг всегда снижено, иногда не удастся обнаружить их вообще → ретракция сгустка нарушена → длительность кровотечения увеличена → развивается геморрагический синдром
- ★ у большинства больных СОЭ возрастает до 30 - 50 мм/час
- ★ железо сыворотки увеличено → насыщение трансферрина приближается к 100%
- ★ длительность жизни Эр укорочена, реже - нормальна
- ★ иногда повышается уровень фетального Нв

КОСТНЫЙ МОЗГ ПРИ АА

- ★ мегакариоциты могут полностью отсутствовать
- ★ количество лимфоцитов, плазмацитов и мастоцитов увеличено
- ★ количество гранулоцитов уменьшено
- ★ резко увеличено количество железа, которое располагается и в эритрокариоцитах, и внеклеточно
- ★ большое количество жира

АНЕМИЯ ФАНКОНИ

Врожденная форма патологии, при которой имеются физические аномальности, включающие коричневую пигментацию кожи, низкорослость, гипоплазию почек и селезенки, врожденные пороки сердца, уродства скелета (отсутствие или укорочение большого пальца, аплазия или гипоплазия лучевой кости, микроцефалия, косолапость) умственное и половое недоразвитие (гипогенитализм, крипторхизм, транспозиция полового члена и мошонки), врожденные пороки сердца.

Фибробласты и лимфоциты больных обнаруживают необычайно высокую степень хромосомных нарушений (выпадения, поломы, патология хроматид, эндодупликация).

У больных анемией Фанкони часто встречаются лейкемии, что также позволяет предположить корреляцию между болезненным процессом и наблюдающимися изменениями хромосом.

Суть дефекта:

нарушение синтеза ЭКЗОНУКЛЕАЗЫ, участвующей в "вырезании" поврежденного участка ДНК → дефект в системе репарации ДНК.

Лабораторные признаки:

панцитопения

нормохромия

иногда небольшой макроцитоз

Rt_z 0 - 5 % (многие из них велики по размеру и незрелы, что, возможно, отражает возросшие концентрации E_p)

абсолютная гранулоцитопения (если гранулоцитов становится менее 200/куб мм, то возникает опасность инфекционных осложнений)

тромбоцитопения. При выздоровлении тромбоциты восстанавливаются в последнюю очередь.

Fe сыворотки повышено с почти полным насыщением железосвязывающей способности

концентрация фетального Hb до 1.5 г/100 мл

моноцитопения

Методы лечения: *стероиды, переливание крови, трансплантация костного мозга.*

ДЕФИЦИТ КРАСНОГО РОСТКА

(красноклеточная аплазия)

Приобретенная

Редкое нарушение, характеризующееся:

- анемией
- низким уровнем ретикулоцитов
- снижением эритропоэтической активности КМ
- белый росток в норме
- мегакариоцитарный росток в норме

Может быть вторичной

(опухоли, сильный гемолиз, СКВ = Lupus erythematosus, инфекции, почечная недостаточность, медикаменты).

Приблизительно 50% случаев связаны с тимомой. Некоторые случаи чистой красноклеточной аплазии и тимомы связаны с присутствием в сыворотке ингибиторов, направленных против костномозговых эритроидных предшественников или эритропоэтина.

Врожденная

гипопластическая анемия

Blackfan-Diamond, обнаруживает те же признаки, что и приобретенные формы, за исключением того,

что уровни эритропоэтина повышены.

Следовательно, это - не гормональный дефицит, но: дефицит эритроидных стволовых клеток.

Проявляется в первые месяцы жизни, болеют дети до 1 года.

В крови: нормохромная анемия, арегенаторная, нормальное содержание лейкоцитов и тромбоцитов.

В КМ:

острый дефицит молодых эритроидных форм: созревание эритроцитов останавливается на стадии эритробласта.

Если лечение стероидами безрезультатно, прогноз плохой.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ

АНЕМИИ

РОЛЬ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ

★ Железобелки:

- Гемопротейны [гемоглобин, миоглобин, цитохром, цитохромоксидаза, гомогентизиноксидаза, пероксидаза, миелопероксидаза, каталаза]
- Железофлавопротейны [цитохром-с-редуктаза, сукцинатдегидрогеназа, НАДФ-дегидрогеназа, ацил-КоА-дегидрогеназа, ксантиноксидаза и др.]
- Около половины ферментов или кофакторов цикла Кребса или содержат железо или нуждаются в его присутствии.

★ Железо необходимо для формирования в мозге D2 - рецепторов (рецепторы дофамина). Отсутствие или недостаток дофаминергических рецепторов нарушает нормальное функционирование и развитие дофаминергических нейронов.

★ Распределение железа в мозге отражает локализацию окончаний нейронов, производящих гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). Предполагается, что низкий уровень железа мешает деградации ГАМК или нарушает функционирование нейронов, производящих дофамин.

ЖЕЛЕЗО В ТЕЛЕ ЧЕЛОВЕКА

Параметр	Масса (мг)	Процент (%)
Железо Нв	2 500	67
Железо-запас (ферритин, гемосидерин)	1 000	27 (РЭС, печень, селезенка, КМ)
Железо миоглобина	130	3.5
Лабильный пул	80	2.2
Железо в др.тканях	0.2	
Транспортное железо	3	0.08

ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕЛЕЗА В СЫВОРОТКЕ

★ Ферритин сыворотки рассматривается как характеристика запаса железа в организме

★ Железо сыворотки (ЖС, сывороточное железо)

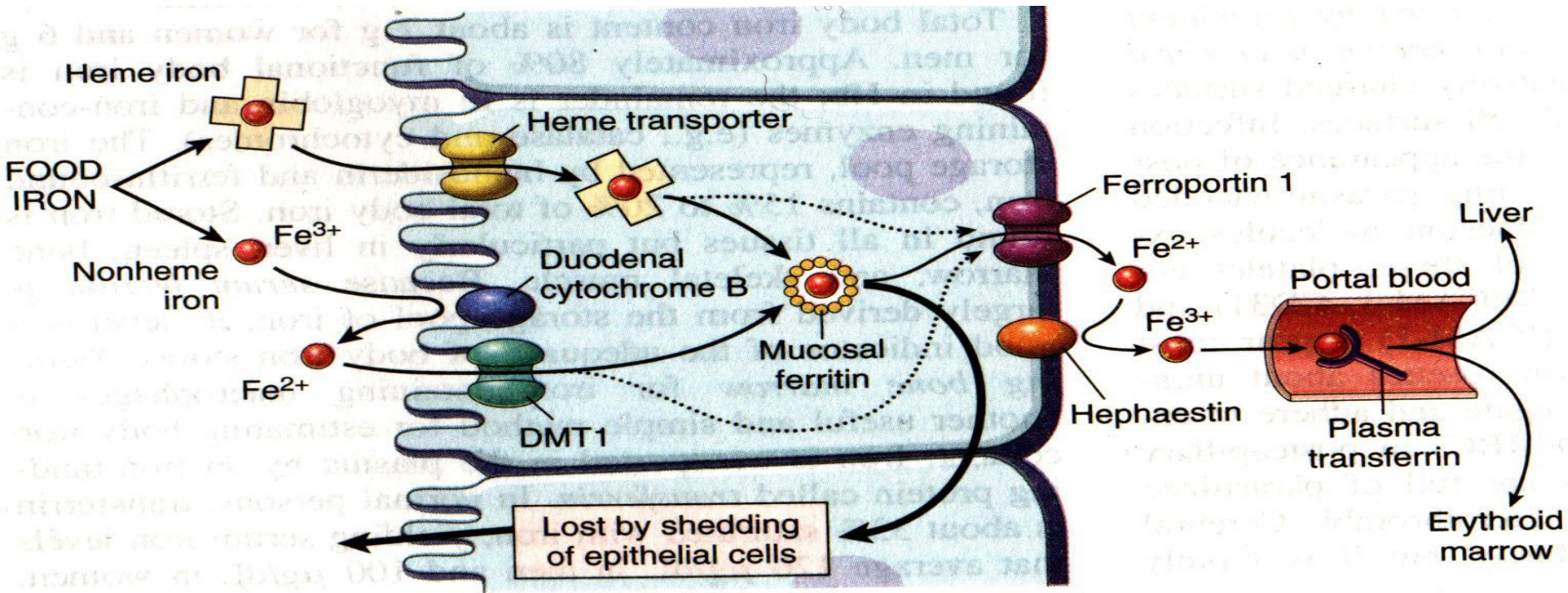
★ Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖССС, количество железа, которое может связаться с трансферрином)

★ Ненасыщенная (латентная)

железосвязывающую способность сыворотки =

ОЖССС – железо сыворотки

АБСОРБЦИЯ ЖЕЛЕЗА



Клетки слизистой сорбируют гемовое и негемовое железо. Когда запас железа и эритропоэтическая активность нормальны, большинство сорбированного железа поступает в кишку в составе слущенного эпителия. Напротив, в условиях повышения потребности в железе и в эритропоэзе большая часть сорбированного железа поступает для связывания с трансферрином плазмы с одновременным снижением потери железа в составе ферритина слизистой.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТ

* **«Истощение запасов железа»** - ранняя стадия железодефицита:

- ферритин уменьшен или отсутствует, но
 - ЖС в норме
 - Hb в норме
 - Ht в норме

* **«Железодефицит без анемии»** - более серьезная ступень железодефицита:

- Низкие уровни ферритина
 - Низкие уровни ЖС
- но
- Без наличия истинной анемии

* **Железодефицитная анемия (ЖДА):**

- Низкие уровни ферритина
 - Низкие уровни ЖС
 - Высокая ОЖССС
- Низкая концентрация Hb
 - Низкое значение Ht
- Гипохромия, микроцитоз

КЛАССИФИКАЦИЯ ЖДА

По механизму развития:

- неадекватное поступление железа с пищей
- мальабсорбция железа
- хроническая кровопотеря
- расход железа на эритропоэз эмбриона и плода в ходе беременности
- расход железа при лактации
- потеря железа вследствие внутрисосудистого гемолиза с гемоглобинурией
- нарушение включения железа в синтез гема ("ложные" железодефицитные)
- комбинации указанных факторов

НЕАДЕКВАТНОЕ ПОСТУПЛЕНИЕ Fe С ПИЩЕЙ

- У детей железодефицит возникает чаще всего как следствие диеты, не содержащей адекватного количества железа.

Рожденному в срок требуется около 160 мг Fe, недоноску - 240 мг Fe.

- У более старших детей к фактору диеты могут присоединиться и другие:

паразиты кишечника, кровопотери вследствие повреждения ЖКТ...

- У взрослых потребности всего 1-2 мг/сут. Железодефицит редко возникает

только вследствие дефицита железа в пище.

МАЛЬАБСОРБЦИЯ ЖЕЛЕЗА

Редкое явление, если только оно не связано с хирургией ЖКТ или

мальабсорбционными синдромами.

Известно, что у половины больных после субтотальной гастрэктомии через несколько лет возникает ЖДА. Многие из таких больных имеют нарушение реабсорбции пищевого железа частично вследствие более быстрого гастро-ейюнального транзита, частично - вследствие быстрой эвакуации пищи из duodenum. Лекарственное железо хорошо абсорбируется.

БЕРЕМЕННОСТЬ

- ★ Средняя потеря железа определяется тем его количеством, которое идет на эритропоэз плода.
- ★ В ходе родов имеет место кровопотеря и потеря порядка 150 - 200 мг железа. После родов, при лактации, - 900 мг. Все это вместе эквивалентно кровопотере в два литра.

Поскольку большинство женщин начинают беременность без особых запасов железа, неудивительно, что дополнительные потребности часто приводят к ЖДА. Фактически 80 - 100 процентов женщин имеют истощение запасов железа, а потому беременная должна получать железо дополнительно!!!

КРОВОТЕЧЕНИЯ ЖКТ

У взрослых мужчин и женщин после менопаузы основной причиной ЖДА являются кровотечения из ЖКТ: *пептическая язва, диафрагмальная грыжа, гастриты (алкогольные, вследствие лечения салицилатами), опухоли.*

Стероиды, индометацин тоже могут быть причиной желудочных и дуоденальных язв.

У детей кровотечения из ЖКТ тоже могут играть роль в развитии ЖДА:

- анафилактическое состояние на свежее молоко, гельминты, паразиты кишечника.
- Нарушения в системе гемостаза тоже могут вести к кровотечениям из ЖКТ.

КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ МОЧЕПОЛОВОГО ТРАКТА

Менструальные кровотечения могут стать причиной **ЖДА.**

Средняя кровопотеря в ходе менструации составляет **около 40 мл/цикл.**

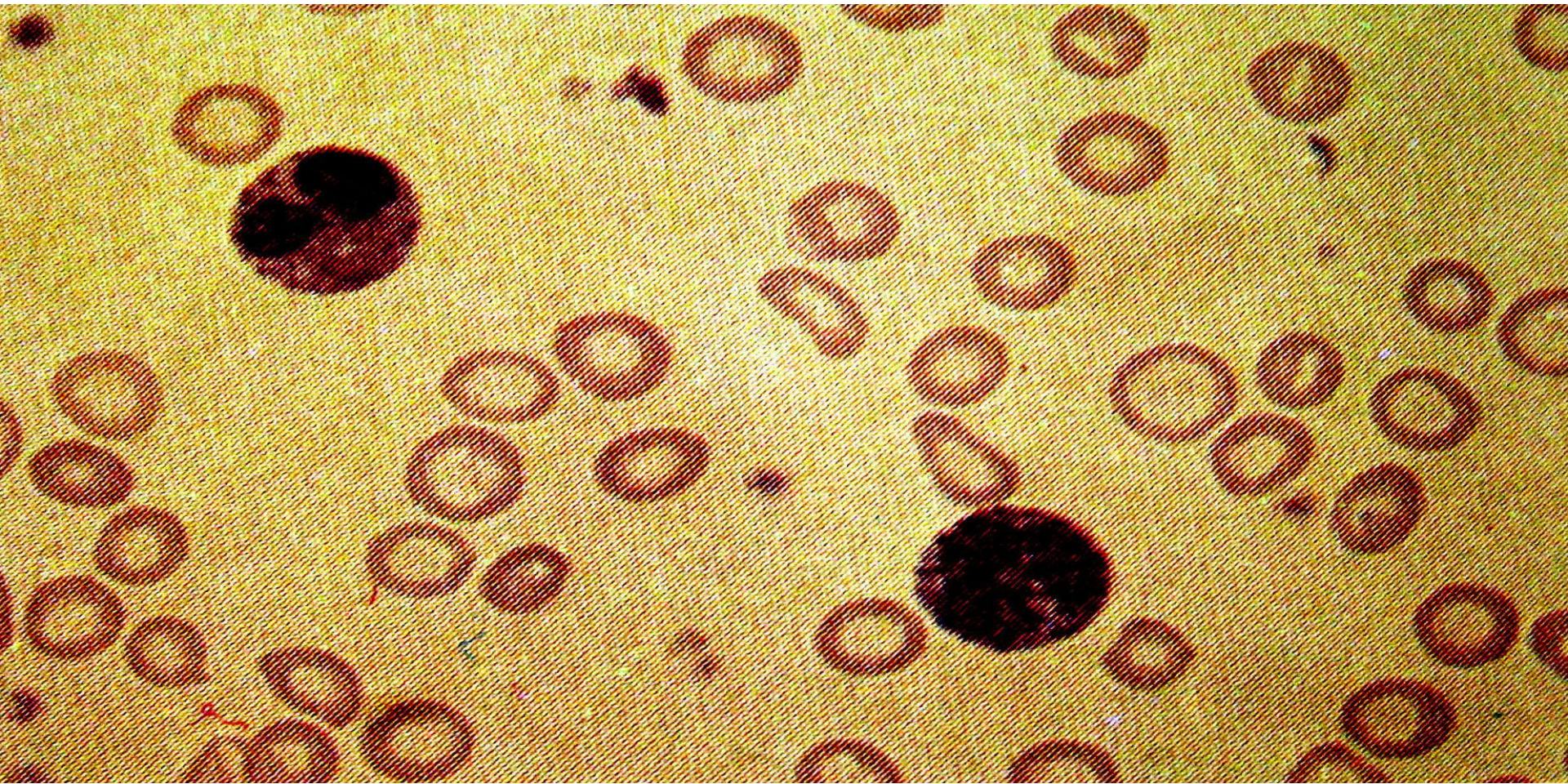
10 % женщин теряют **80 мл/цикл**, что эквивалентно **потере 30 мг железа.**

Поскольку абсорбция **1 мг железа/день** требует **10 - 20 мг железа** в пище, понятно

*почему при среднем содержании железа в диете **около 10 мг/день***

*баланс железа у обильно менструирующих **шаток.***

КАРТИНА КРОВИ ПРИ ЖДА



При тяжелой ЖДА эритроциты меньше, чем в норме (микроциты) и их более светлая центральная часть расширена (гипохромия) так, что гемоглобин остается лишь тонким кольцом по периферии клетки (кольцевидные).

ДЛЯ ЖДА ХАРАКТЕРНО

Количество Эр может быть сниженным до 1.5 - 2 Т/л, поскольку:

- * снижена пролиферативная активность эритрона
- * возрастает неэффективный эритропоэз
- * укорачивается продолжительности жизни Эр

FI снижен.

Ретикулоциты

Нормальное или сниженное содержание ретикулоцитов.

Лейкоциты. Тенденция к снижению, чаще в результате умеренного снижения содержания нейтрофилов.

Тромбоциты

Тромбоцитоз у взрослых в 50 – 75% случаев ЖДА как результат хронической кровопотери. При этом считается, что тромбоцитоз характерен для больных, активно кровоточащих.

У младенцев и детей тромбоцитопения отмечена в 28 % процентах случаев ЖДА, а тромбоцитоз - в 35 %. Тромбоцитопения связана с более тяжелым течением анемии.

«Показатели железа»

(Железо сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин)

- * железо сыворотки снижено [в норме жен 10.7 - 21.5 мкмоль/л, муж 14.3 - 26 мкмоль/л]
- * увеличивается общая железосвязывающая способность = TIBC (Total Iron-Binding Capacity) [в норме 30.6 - 84.6 мкмоль/л]
- * значительно увеличивается ненасыщенная, латентная, железосвязывающая способность = UIBC (Unsaturated Iron Binding Capacity) = TIBC - Fe сыв = UIBC
- * резко снижен процент насыщения трансферрина [в норме 20 - 50%, ЖДА: 15% и менее]
- * ферритин снижен - менее 10 нг/мл [в норме 34 - 150 нг/мл]

«СИДЕРОПЕНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ» В КЛИНИКЕ ЖДА

- выраженные изменения кожи, ногтей, волос, мышечная слабость, которая не соответствует тяжести анемии, извращения вкуса. Часты сухость и трещины кожи на руках и ногах, ангулярный стоматит.
- При тяжелых ЖДА выпуклые ногти становятся уплощенными и даже вогнутыми, резко истончаются, ломаются. **Койлонихия** (ложкообразные ногти) - часто описываемый симптом железодефицита у взрослых и детей.
- Характерный признак железодефицита - **мышечная слабость** - наблюдается у большинства больных. В основе - дефицит железосодержащего фермента *альфа-глицерофосфатоксидазы*. С мышечной слабостью связывают нередко встречающееся у девочек ночное недержание мочи. Часто больные не способны удержать мочу при кашле, смехе, не могут остановить начавшееся мочеиспускание. Моча быстро накапливается в мочевом пузыре после взятия крови из вены, болезненного укола, травмы и т.п.

ПОРАЖЕНИЕ ЖКТ ПРИ ЖДА

Железодефицит □ снижение активности многих железопротеинов

□ Снижение способности париетальных клеток к секреции HCl

□ нарушение желудочной секреции (иногда развивается гистаминоупорная ахилия; у половины больных обнаруживается атрофический гастрит).

Атрофии подвергаются слизистые в активно пролиферирующих популяциях

(язык, пищевод, желудок, тонкая кишка, происходит кератинизация буккального эпителия).

Появляются парастезии.

У детей обнаруживаются признаки нарушения кишечного всасывания жиров, ксилозы, железа.

Извращение вкуса (*pica chlorotica*) обнаруживаются как у взрослых, так и у подростков. Больные часто едят мел, зубной порошок, уголь, глину, песок.

Особенно обращает на себя внимание потребление льда (погофагия), сырой крупы, теста, сырого мясного фарша. Бывает пристрастие к запаху керосина, мазута, бензина, ацетона, гуталина, выхлопных газов машин, резины и даже мочи.

Причина этих извращений полностью не ясна, однако, они проходят после назначения препаратов железа и рецидивируют при обострении ЖДА.

КОНГЕНИТАЛЬНАЯ АТРАНСФЕРРИНЕМИЯ

Описана впервые в 1961г.(Heilmeyer):

у маленькой девочки с наследственной гипохромной анемией в плазме не обнаружено трансферрина.

Патогенез

В отсутствии трансферрина не функционирует первичная система освобождения железа в костном мозге.

В связи с этим нарушается синтез Hb и развивается гипохромная анемия.

Наследуется аутосомно-рецессивно.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ГЕМОСИДЕРОЗ

Описан в 1939г. как заболевание, сопровождающееся заметным гемосидерозом легких и ЖДА с низким содержанием железа (**не поддающимся терапии препаратами железа**): гипохромия, анизо-, пойкилоцитоз, микроцитоз. Лейкоциты в норме или повышены (нейтрофилез, со сдвигом влево до миелоцитов); низкое содержание ЖС и высокая ОЖССС; СОЭ ускорена. Часто сочетается с аутоиммунными заболеваниями (СКВ, РА).

ПАТОГЕНЕЗ: *аутоиммунная патология (обнаруживаются антитела к БМ альвеолярного эпителия).*

В связи с антигенной близостью БМ альвеолярного эпителия и БМ эпителия клубочков почек возможно сочетанное поражение легких и почек.

КЛИНИКА: спонтанные кровоизлияния в базальную мембрану альвеол, в результате чего освобождается железо, которое повторно не утилизируется и откладывается в виде гемосидерина (появляются макрофаги, нагруженные гемосидерином). Имеет место потеря железа со слюной.

*Сочетание изолированного легочного гемосидероза и хронического гломерулонефрита носит название **синдрома Гудпасчера**.*

В этом случае появляются симптомы почечной патологии: артериальная гипертензия, отеки, красная моча.

СИДЕРОБЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гетерогенная группа нарушений, характеризующаяся наличием избытка отложений феррифосфатных комплексов внутри митохондрий или нормобластов. Избыток ионов железа в митохондриях - следствие нарушенного синтеза гема.

Наследственные и приобретенные анемии, связанные с нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов и гема: гипохромные с высоким содержанием железа в организме и гемосидерозом органов.

Наследственные формы редки, встречаются преимущественно у мужчин. Приобретенные формы чаще всего связаны с интоксикациями, такими как: свинцовое отравление и дефицит витамина В₆.

СИДЕРОАХРЕСТИЧЕСКАЯ ЖДА

Анемия с гипохромией Eг и высоким содержанием железа в сыворотке (описана в 1945г.), которую после 1957 г. стали называть "сидероахрестическая":

- * гипохромия Eг
- * повышенное содержание железа в сыворотке
- * отложение железа в органах с картиной гемосидероза
- * увеличение числа сидеробластов костного мозга

Патогенез. Сцепленное с X-хромосомой наследственное нарушение синтеза порфиринов:

★ нарушена активность декарбоксилазы копропорфириногена, осуществляющего синтез протопорфирина из копропорфирина.

★ Чаще - нарушен синтез дельтааминолевулиновой кислоты (АЛК).

Нарушение образования протопорфирина обуславливает невозможность связывания железа в Hb и его накопление в организме □ цирроз печени, сахарный диабет, евнухоидизм, надпочечниковая недостаточность, недостаточность кровообращения.

Кровь: Анемия, гипорегенераторная, гипохромная, мишеневидность, анизо- и пойкилоцитоз. Лейкоциты, тромбоциты - в норме до тех пор, пока не разовьется тяжелое поражение печени. Железо сыворотки значительно повышено: до 60 - 90 мкмоль/л. Насыщение трансферрина – 100%.

Костный мозг:

- (1) Резкое раздражение красного ростка: увеличение количества базофильных эритрокариоцитов.
- (2) Снижено количество гемоглобинизированных форм.
- (3) Сидеробласты.

БИОСИНТЕЗ ГЕМА

глицин + сукцинил Ко А

vit. B6

□ ALA - синтетаза

delta-Aminolevulinic Acid [ALA]

свинец □ ALA-дегидраза

Porphobilinogen

Уропорфириноген-
I - синтетаза

□

Uroporphyrinogen I

Уропорфириноген-III -
косинтетаза

□

Uroporphyrinogen

□

Coproporphyrinogen I

□

Уропорфириноген
-декарбоксилаза

Coproporphyrinogen III

□ Копропорфириноген
-оксидаза

Protoporphyrinogen IX

□ феррохелатаза, Fe ++
гемсинтетаза

свинец

HEME

АНЕМИЯ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ СВИНЦОМ

Отравление вызывают растворимые соли свинца (добыча руд, выплавка свинца, аккумуляторное производство, производство красок, кабельное производство...). Описаны легкие отравления у детей, которые берут в рот предметы, окрашенные свинцовыми красками, газеты.

Патогенез.

Свинец блокирует SH - группы в активных центрах двух ферментов, участвующих в синтезе гема :

1) *дегидраза дельта-аминолевулиновой кислоты* 2) *гемсинтетаза*.

Нарушение синтеза гема увеличение содержания железа в сыворотке гемосидероз органов.

Другие механизмы: • снижение скорости биосинтеза глобина,

• фиксация свинца на мембране Er нарушение работы Na/K- АТФазы снижению концентрации K в Er укорочению продолжительности жизни Er

• снижение активности пириимидин-5-нуклеотидазы Er возникновение базофильной пунктации.

Кровь

Гипохромия, базофильная пунктация Er, иногда - мишеневидность, Rtz до 3 - 8 %. Количество лейкоцитов не изменено.

Железо сыворотки увеличено.

Моча

Увеличено содержание дельта – аминолевулиновой кислоты до 40 - 100 мг/г (в норме 0.5 - 1.5 мг/г).

Содержание порфобилиногена увеличено в 2-3 раза.

Уровень копропорфирина увеличен в 5 - 10 раз.

Содержание свободного протопорфирина в Er увеличено до 5.13 - 6.8 мкмоль/л (300 - 400 мг%).

КМ

Увеличено количество эритрокариоцитов, при окраске на железо обнаруживаются гранулы железа, кольцом окружающие ядра.

АНЕМИЯ, СВЯЗАННАЯ С ПОВЫШЕННЫМ ПОТРЕБЛЕНИЕМ ПИРИДОКСИНА

Дефицит витамина В6 возникает крайне редко. Если возникает, то у грудных детей на *искусственном вскармливании* или *при повышенной потребности* в этом витамине.

У маленьких детей развивается гипохромная нормоцитарная анемия с резким раздражением красного ростка костного мозга без признаков повышенного гемолиза периферических эритроцитов.

После введения пиридоксина возникает ретикулоцитарный криз с последующей нормализацией показателей крови.

Патогенез

Витамин В6 в форме пиридоксальфосфата - кофактор *синтетазы дельта-аминолевулиновой кислоты*, осуществляющей синтез гема в митохондри.

Приобретенные сидеробластические анемии могут быть вызваны и медикаментами: **Антитуберкулезные агенты, этанол, химиотерапевтические агенты и хлорамфеникол могут вызывать развитие сидеробластической анемии.**

Эти анемии почти полностью исчезают при отмене препаратов или после введения витамина В6.

МЕГАЛОБЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

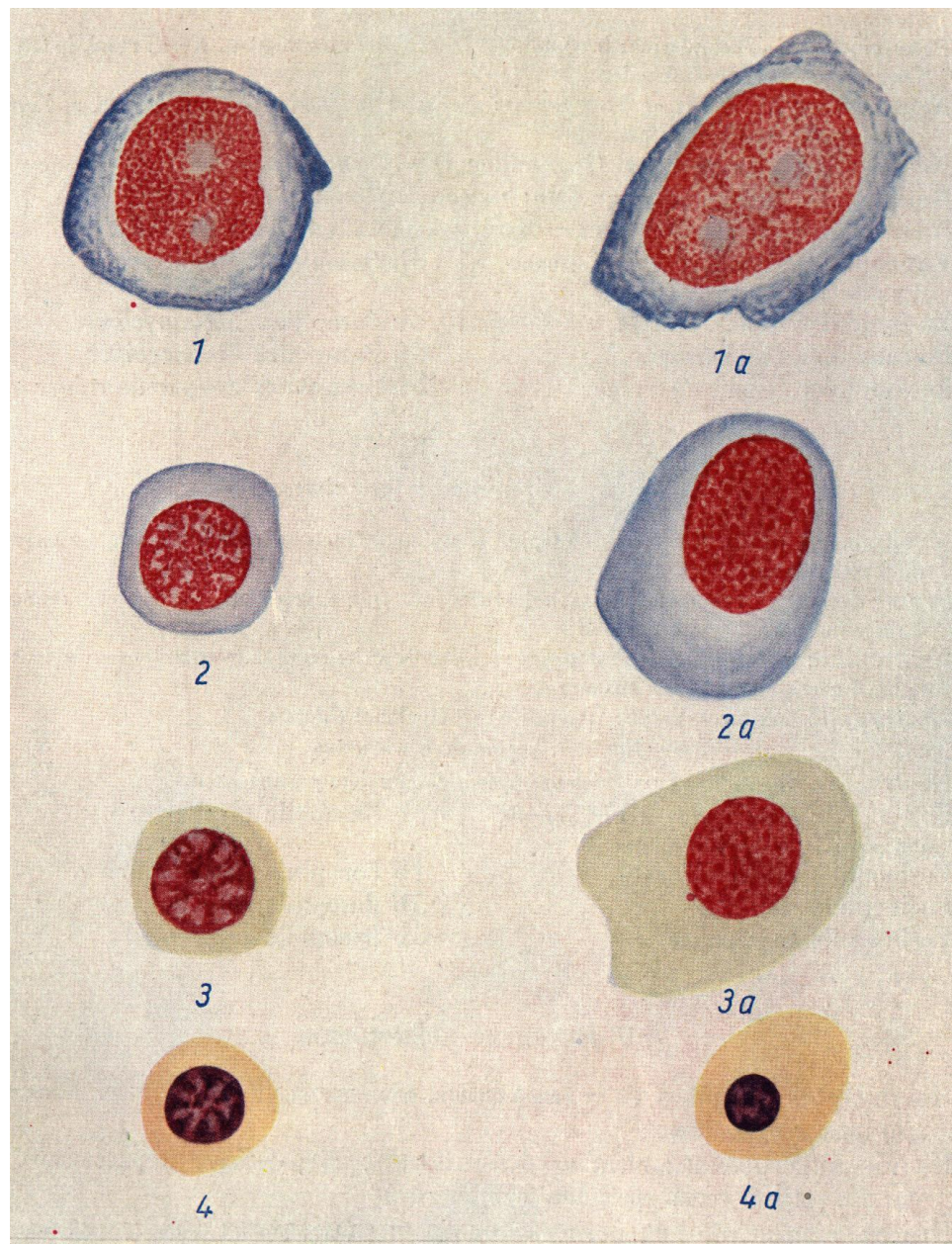
МЕГАЛОБЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

**Группа нарушений, имеющих
общий шаблон
морфологических и
функциональных признаков в
крови и в костном мозге,
являющийся результатом
нарушения синтеза ДНК.**

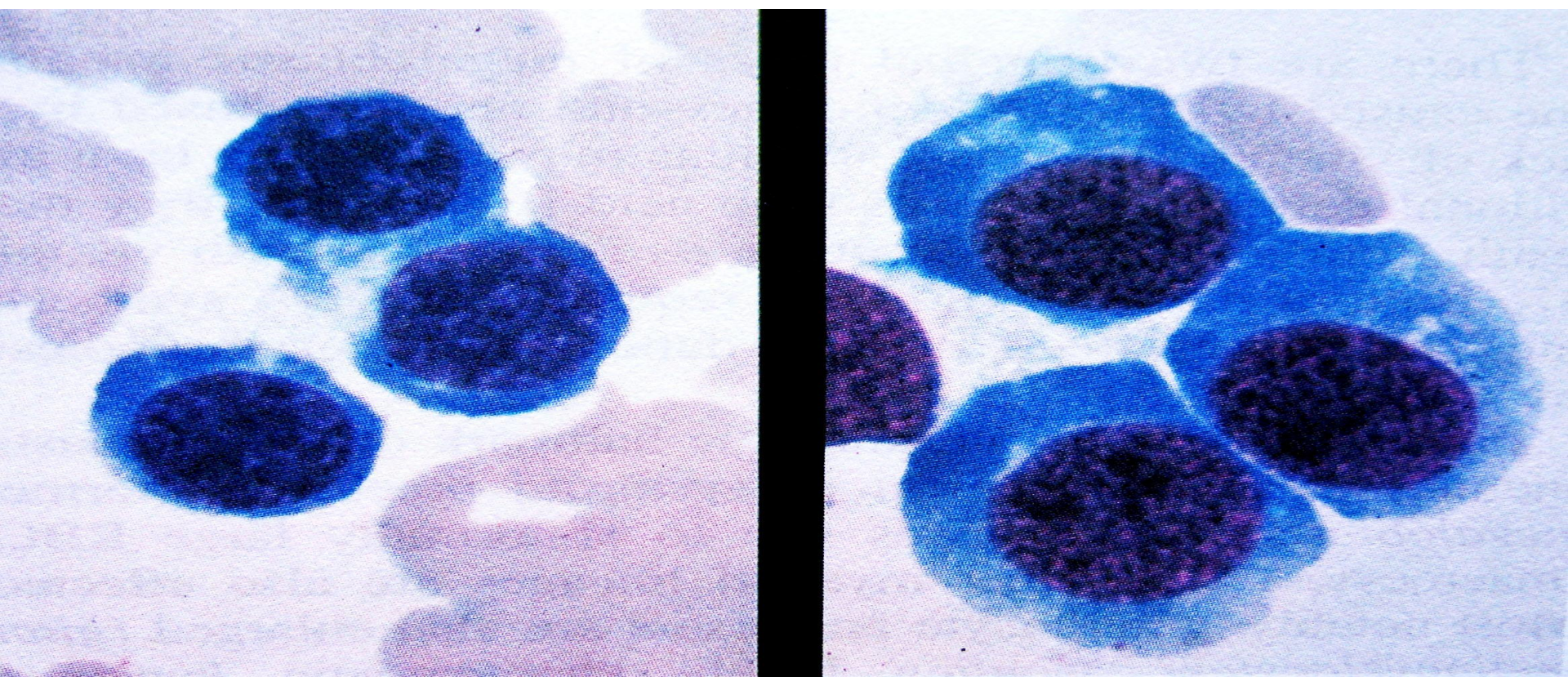
ЭРИТРО- И МЕГАЛОБЛАСТЫ

- 1, 1а – проэритро- и промегалобласт
2, 2а – базофильные эритро- и мегалобласты
3, 3а – полихроматофильные эритро- и мегалобласты
4, 4а – оксифильные эритро- и мегалобласты.

Мегалобласты – функционально и морфологически аномальные нормобласты.



Нормо- и мегалобласты

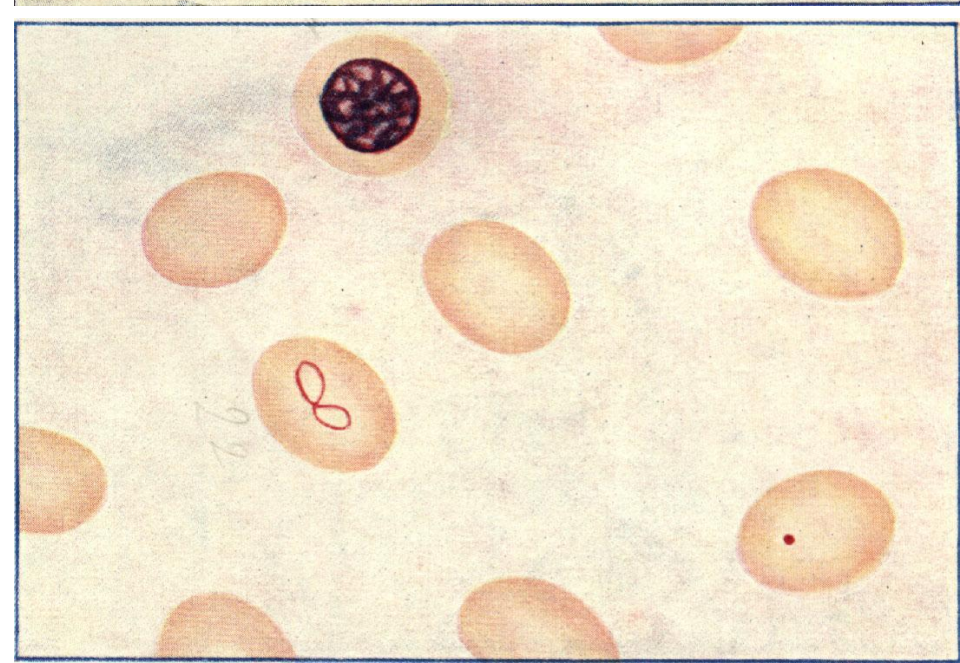
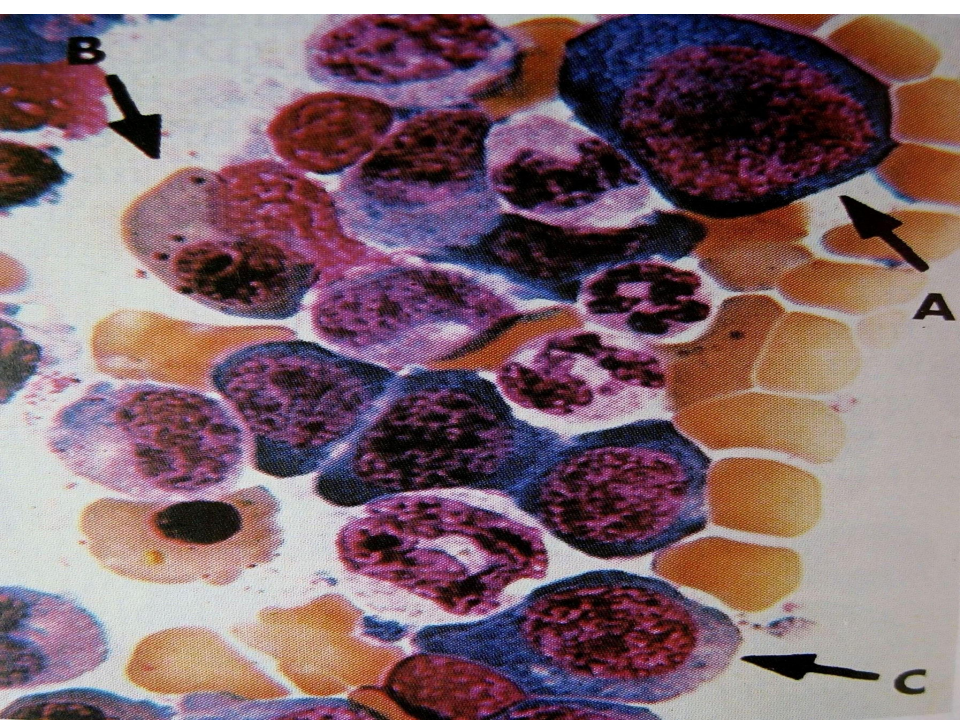
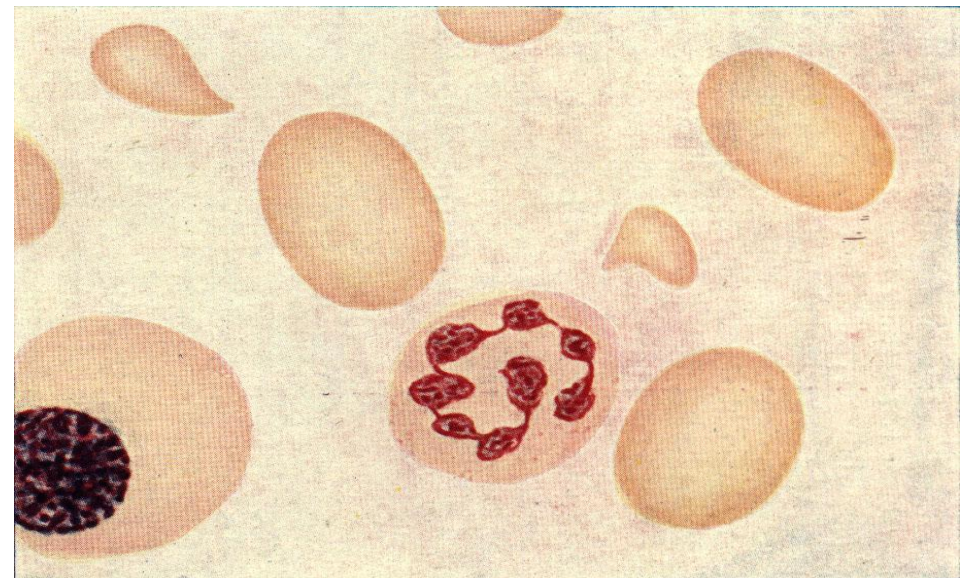
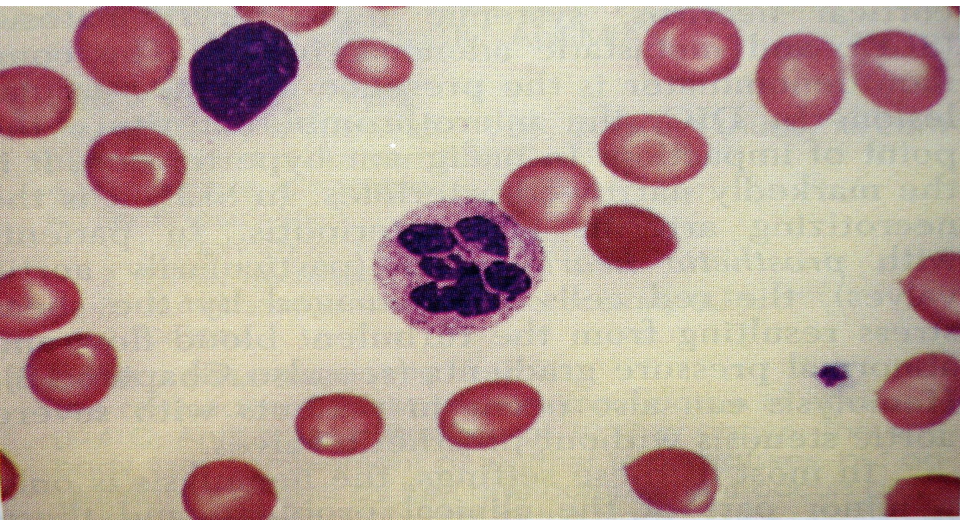


Сравнение нормо- и мегалобластов. Мегалобласты больше, имеют относительно менее зрелые ядра с нежным хроматином и большую базофильную цитоплазму.

Мегалобласт характеризуется

существенно увеличенным количеством РНК и нормальным или слегка увеличенным содержанием ДНК/на клетку; репликация ДНК и деление клетки блокированы, тогда как цитоплазматические синтезы протекают нормально: отношение РНК/ДНК возрастает. Пролонгирование несбалансированного роста приводит к утрате способности к митозу и к конечной гибели клетки.

КМ и ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ ПРИ МА



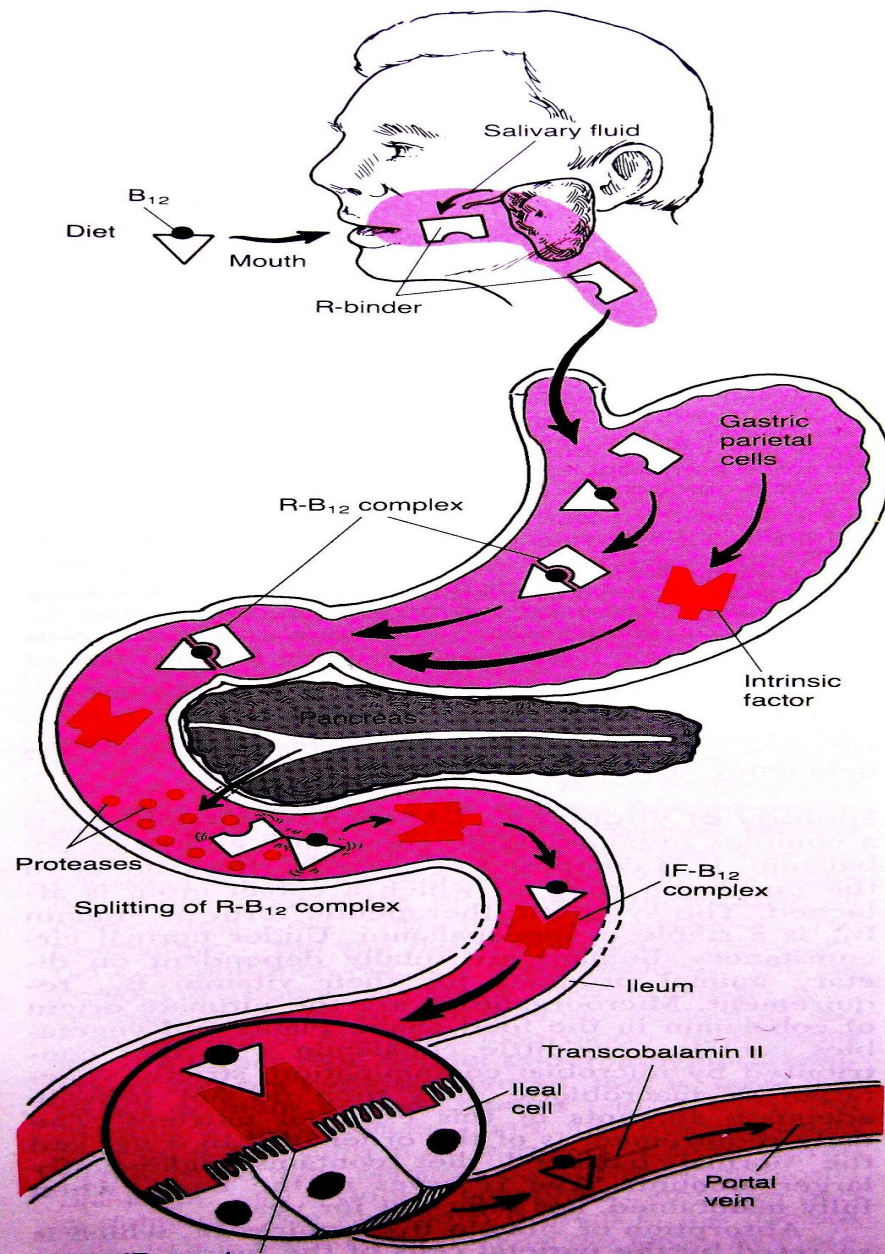
АБСОРБЦИЯ ВИТАМИНА В₁₂

В желудке часть кобаламина освобождается в ходе действия протеаз.

Низкие значения pH в желудке - причина того, что большая часть кобаламина связывается с R-белком слюны (гликопротеин), а та часть кобаламина, которая освобождается в желудке в ходе протеолиза - с R-белком желудка (гликопротеин). Parietalные (обкладочные) клетки слизистой желудка вырабатывают IF (Intrinsic Factor). Секреция IF обычно параллельна секреции HCl.

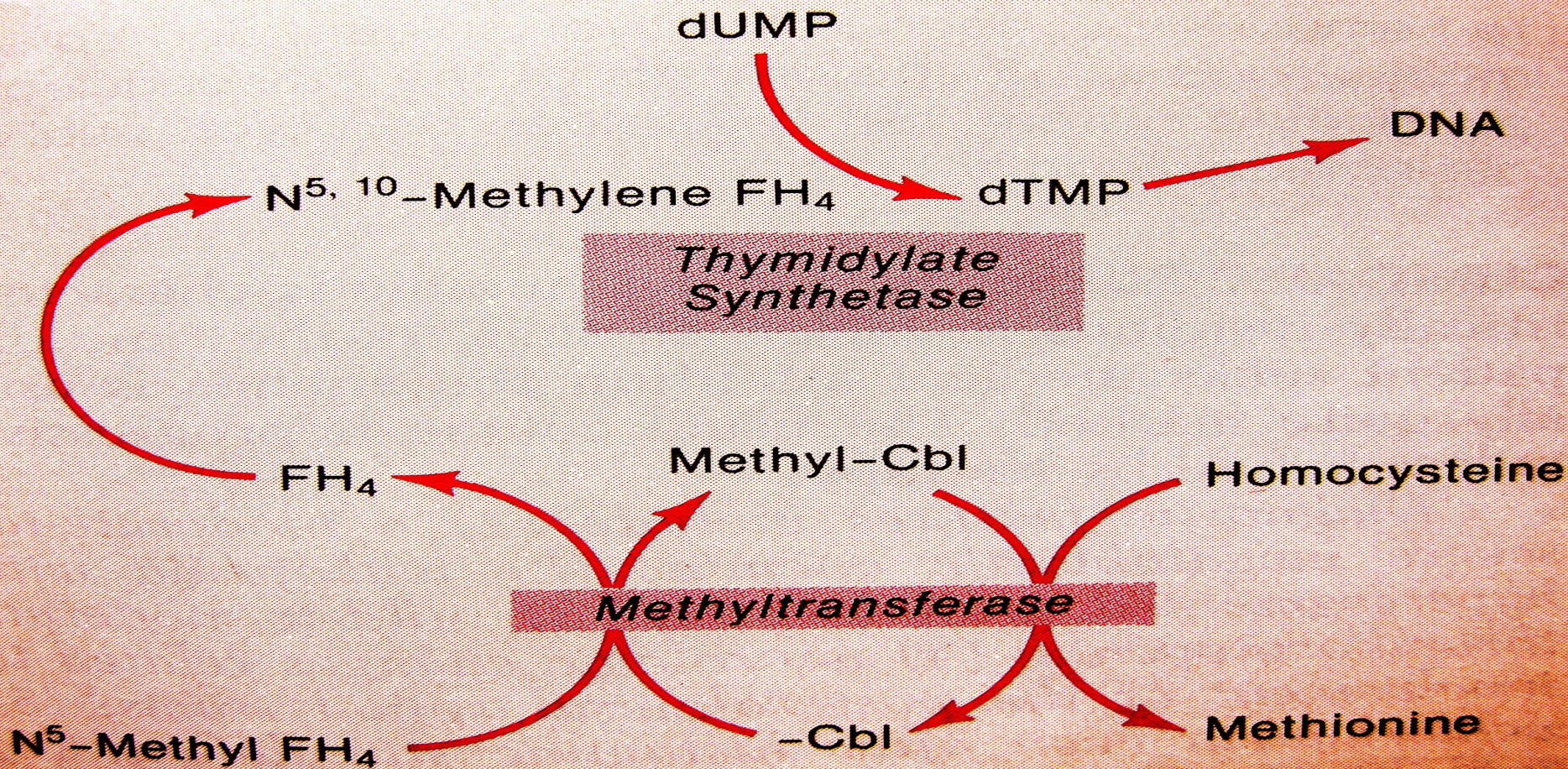
В duodenum протеазы ПЖ отщепляют R-белки и кобаламин связывается с IF при pH, благоприятствующей такому связыванию. Комплекс IF-Vit B₁₂ устойчив к протеолизу, он поступает далее в дистальный отдел тощей кишки (ileus),

где связывается со специфическими высокоаффинными рецепторами на энтероцитах тощей кишки.



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА В₁₂

(Метилирование гомоцистеина в метионин)



В этом превращении метилкобаламин выступает как Ко-фермент *N5-метил - тетрагидрофолат - гомоцистеин - метилтрансферазы*, а *N5 - метилтетрагидрофолат* - как источник метильных групп, которые переносятся на простетическую группу кобаламина, а затем - к гомоцистеину, образуя метионин. При этом *N5 - метилтетрагидрофолат* превращается в тетрагидрофолат.

УРОВЕНЬ ЭТОГО ПУТИ В КЛЕТКЕ СВЯЗАН С ЕЕ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА В₁₂

(Изомеризация L-метилмалонил-Ко А в сукцинил Ко А)

**Изомеризация L-метилмалонил-Ко А в сукцинил Ко А
(аденозилкобаламин) □ сукцинил Ко А или**

*** вступает в цикл Кребса и метаболизирует до СО₂**

или

- обеспечивает путь для глюконеогенеза через превращение оксалоацетат □ пируват.**

Считается, что этот путь формирует связь между липидным и углеводным метаболизмом, что позволяет предполагать возможную роль этого пути в биосинтезе миелина.

Снижение уровня Вит. В₁₂ □ снижение уровня аденозилкобаламина □ дефект изомеризации □ накопление метилмалонила □ метилмалонилацидурия.

ПРИЗНАКИ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В12

Неспецифические:

- ★ МА и ее проявления
- ★ глосситы
- ★ повышенные уровни ЛДГ плазмы
- ★ похудание

Специфические:

- неврологические аномальности, фуникулярный миелоз
- сниженный уровень витамина В12 в плазме (до 10 - 150 пг/мл при норме 200 - 1000 пг/мл))
- метилмалонилацидурия (до 300 и > мг/24 час; в норме следы - 3.5 мг/24 час)
- характерный ответ на терапию витамином В 12
- отсутствие ответа на терапию физиологическими дозами фолиевой кислоты

ПЕРНИЦИОЗНАЯ АНЕМИЯ АДДИСОНА (1855) - БИРМЕРА

Основа дефицита витамина В12 - хронический атрофический гастрит с недостатком образования внутреннего фактора.

Патогенез: Механизм развития патологии аутоиммунный:

- в плазме 90 % больных обнаруживаются аутоантитела против париетальных клеток слизистой желудка
- в большом проценте случаев могут обнаруживаться антитела блокирующие или связывающие ВФ или комплекс ВФ - Вит. В12 в сыворотке, в желудочном соке, в слюне больных ПА
- ПА с большой частотой встречается у больных тиротоксикозом, гипотирозом, тиронитом Хашимото; многие из этих больных имеют антитела к париетальным клеткам желудка и, в редких случаях, к ВФ.

Генетика: ПА типична для 40 - 80 летних североевропейцев с бледной кожей (чаще у скандинавов и в англоговорящих популяциях). Классическое описание типичного больного ПА, ставшее уже легендой гематологии: седые или беловолосые ("белые, как лунь"), голубоглазые, длинноухие.

КМ: нелеченных больных ПА представляется размягченным, красным, желеобразным и гиперклеточным.

Гистологически выявляется гиперклеточность красного ростка, лейко-эритробластическое отношение часто бывает 1:1. Среди этой гиперклеточности обнаруживаются гнезда мегалобластов. В белой крови – относительно возросшее количество лейкопоэтических элементов, крупных, имеющих гиперсегментированные ядра (до 6 – 7 сегментов).

Сходные характеристики имеют и мегакариоциты.

ФОЛАТЫ

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА (ФК) = тривиальное название птероилмоноглутаминовой кислоты. Превращение ФК в тетрагидрофолиевую - необходимый предварительный этап для участия в ферментных реакциях.

Источник ФК : зелень, лимоны, бананы, печень, почки, желток, грибы.

Фолаты обнаружены во всех тканях тела. Форма ФК в сыворотке, E_r, гепатоцитах - N⁵ - метил – тетрагидрофолиевая кислота.

Системы метаболизма, требующие ФК в качестве Ко-фермента:

- ☺ превращение серин → глицин
- ☺ синтез ТИМИДИЛАТОВ
- ☺ катаболизм гистидина
- ☺ синтез пуринов
- ☺ синтез пиримидинов

Новая роль ФК- производных птеридина:

- в мозгу имеются метилтетрагидро ФК - зависимые *трансферазы*, которые катализируют метилирование биогенных аминов, включая *триптамин, норадреналин, серотонин*
- метил-ФК-N⁴ в мозге распределена регионально и играет заметную роль в нейрофизиологии мозга в норме (память, поведение) и в патологии (шизофрения)
- свободный птеридин идентифицирован как *Ко-фермент системы гидроксирования Фен → Тир, окисления длинной цепи глицерина* и др. реакций.

ГЛАВНЫЕ ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ФК

- *плохое питание*
- *нарушение абсорбции* (кишечная мальабсорбция, гастрэктомия, тропическая спру, нетропическая спру...)
- *повышенная потребность* (беременность, гиперактивный гемопоэз, болезни кожи, злокачественные опухоли)
- *блокированная активация* (антагонисты ФК, дефицит Vit.C)

VITAMIN C, ФК и VITAMIN B12

Тип анемии, сопровождающий цынгу, не имеет определенного шаблона. Обычно - нормобластическая и является следствием гемолиза или кровотечения с результатом в железодефицит. Иногда - мегалобластическая.

Витамин С участвует в восстановлении ФК → FH4.

Принято считать:

- дефицит аскорбата может стать причиной недостаточного поглощения ФК
- при цынге Vit.C усиливает эритропоэтический эффект даваемой ежедневно ФК
- экспериментальная МА у обезьян вследствие дефицита ФК и аскорбиновой кислоты протекает для эритропоэтической функции тяжелее, чем изолированный дефицит ФК. А потому было предположено, что двойной дефицит (аскорбат + фолат) - основа МА у детей, которых кормят смесями из сухого молока без добавления витамина С.
- Vit. С повышает стабильность FH4 и его производных.

Доказательства метаболических связей аскорбата с Vit. B12:
низкие уровни аскорбата плазмы наблюдаются у больных с дефицитом Витаминa B12, а терапия Витаминoм B12 возвращает метаболизм аскорбата до нормального уровня.

ПРИЗНАКИ ДЕФИЦИТА ФК

Неспецифические:

МА, глоссит, цитологические аномальности различных типов эпителия, повышенные уровни ЛДГ в сыворотке и др. признаки, которые встречаются и при Вит.В12 - дефицитных анемиях.

Специфические:

- **сниженные уровни фолата в сыворотке [N: 3 - 25 нг/мл]**
- **сниженные уровни фолата в Эр [N: 100 - 425 нг/мл]**
- **анормально быстрое исчезновение из сыворотки в/в введенной стандартной дозы ФК**
- **снижение экскреции с мочой меченой стандартной дозы орально вводимого ^3H - фолата**
- **полный клинический эффект на терапию физиологическими дозами ФК**
- **отсутствие нейрогенных симптомов, свойственных дефициту Вит. В12**
- **нормальное содержание Вит.В12 в сыворотке [200-1000пг/мл]**
- **в анамнезе: бедная диета, мальабсорбция, алкоголизм и др.**
- **повышенные уровни белков, связывающих фолаты.**