**БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**РЕФЕРАТ**

**На тему:**

**«Мегалобластные и гемолитические анемии»**

**МИНСК, 2008**

**Мегалобластные анемии** – результат нарушения синтеза ДНК, когда страдают, прежде всего, быстро обновляющиеся ткани: кроветворная и эпителий ЖКТ. Деление клеток замедляется, цитоплазма созревает нормально, в результате чего клетки становятся крупными, содержание РНК превышает ДНК. На уровне костного мозга появляются мегалобласты – предшественники эритроцитов. Они разрушаются уже в самом костном мозге, а продукция эритроцитов снижается. Таким образом, эритропоэз – неэффективный.

**ЭТИОЛОГИЯ**

Основные причины мегалобластных анемий – дефицит фолиевой кислоты и витамина В12.

***Причины дефицита витамина В12:***

* 1) недостаточное поступление его с пищей;
* 2) нарушение его всасывания:
* недостаток внутреннего фактора Касла (на уровне желудка);
* поражение дистальных отделов ileum (там В12 тоже всасывается);
* конкурентное поглощение витамина В12 (при дифиллоботриозе);
* применение некоторых лекарственных средств (аминосалициловая кислота, неомицин);
* 3) другие причины:
* передозировка закиси азота;
* недостаточность транскобаламина II.

***Причины дефицита фолиевой кислоты:***

* 1) недостаточное поступление с пищей (особенно у алкоголиков, подростков, грудных детей);
* 2) период повышенной потребности в фолиевой кислоте:
* беременность;
* грудной возраст;
* больные со злокачественными новообразованиями;
* гемолитическая анемия (усиленный эритропоэз вызывает повышение потребности в фолиевой кислоте);
* гемодиализ;
* 3) нарушение всасывания:
* всевозможные болезни тонкого кишечника: целиакия, спру;
* применение лекарственных средств: барбитураты, фенитоин;
* 4) нарушения метаболизма фолиевой кислоты:
* ее дефицит вследствие применения ингибиторов дигидрофолатредуктазы (метотрексат, триметоприм);
* алкоголь;
* недостаточность дигидрофолатредуктазы;
* 5) другие причины:
* а) применение лекарственных средств, нарушающих синтез ДНК (онкология):
* антиметаболиты – структурные аналоги пуринов;
* антиметаболиты – структурные аналоги пиримидинов;
* б) наследственные болезни обмена веществ: оротовая ацидурия;
* в) мегалобластные анемии неизвестной этиологии:
* рефрактерная мегалобластная анемия (диагноз – методом исключения);
* острый эритромиелоз.

***Фолиевая (птероилглутаминовая) кислота*** синтезируется растениями и бактериями. Источник для человека – фрукты и овощи (особенно, зеленые). Минимальная суточная потребность – 50 мкг, при беременности она повышается в несколько раз. Всасывание зависит от характера пищи и способа ее приготовления. В пище фолиевая кислота находится в конъюгированной форме в виде полиглютамата, который расщепляется ферментом γ-глютамилгидролазой, находящимся в просвете кишечника. После расщепления фолиевая кислота всасывается в виде моноглютамата в проксимальном отделе тонкой кишки, с помощью переносчика попадает в клетку, где теряет метильную группу (при участии витамина В12), снова превращается в полиглютамат и задерживается в клетках, где используется на ее нужды. Резерв фолиевой кислоты в организме составляет 5-20 мг, половина из которых содержится в печени, поэтому при нарушении всасывания или прекращении поступления дефицит кислоты развивается только через несколько месяцев.

***Витамин В12*** – кобаламин – по структуре напоминает порфирин, который входит в состав гема, но, в отличие от последнего, В12 не синтезируется в организме, а должен поступать с пищей. Источник этого витамина – продукты животного происхождения (мясо, молоко, яичные желтки). Минимальная суточная доза – 2,5 мкг. В желудке витамин высвобождается из пищи и соединяется с желудочным R-белком (его структура неизвестна). Комплекс **[В12+R-белок]** поступает затем в 12-перстную кишку, где соединяется с внутренним фактором Касла (который вырабатывается не duodenum, а париетальными клетками желудка). В *энтероцитах концевого отдела тонкой кишки* этот комплекс расщепляется, В12 связывается с переносчиком – транскобаламином II – и переносится с кровью к тканям, в частности, к костному мозгу и печени. Запас витамина В12 составляет 2 мг в печени + 2 мг в других тканях. Таким образом, дефицит развивается лишь через 3-6 лет.

**Метаболизм фолиевой кислоты**

дУМФ

10-формил-ТГФК

5,10-метилен-ТГФК

дТМФ

ДГФК

ТГФК

дТТФ

дигидрофолат-редуктаза

метотрексат

5-метил-ТГФК

В12

гомоцистеин

гли

сер

пурины

5,10-метенил-ТГФК

тимидилатсинтаза

мет

Недостаток В12 и 5-метил-ТГФК

Мегалобластическое кроветворение

Основная функция фолиевой кислоты – перенос метильной или формильной группы (1С – одноуглеродной) от одного вещества к другому.

*Антагонисты фолиевой кислоты*: аминоптерин, А-метоптерин.

*Гипотеза «фолиевой ловушки»* объясняет, почему при дефиците витамина В12 снижается уровень конъюгированной фолиевой кислоты в тканях и почему назначение больших доз фолиевой кислоты приводит к частичной ремиссии (улучшению гематологической картины) при В12-дефицитной анемии (см. схему). Необходимо помнить, что повышенный уровень гомоцистеина в плазме (при сниженной концентрации как В12, так и фолиевой кислоты) – фактор риска тромбозов. При малой активности метионина нарушается синтез холина, а следовательно, и холинфосфолипидов, (компоненты мембран), в т.ч. лецитина и сирингомиелина. В результате страдает нервная система, появляются серьезные неврологические нарушения. Из-за разрушения эритроцитов появляется желтушность (не желтуха), может быть геморрагическая сыпь вследствие тромбоцитопении. По причине атрофии ЖКТ наблюдается диспепсия: мальдигестия, мальабсорбция.

**Дефицит витамина В12**

Этиологические факторы

Дефицит витамина В12

Дефицит кофермента метилкобаламина

Нарушение синтеза тимидина

Нарушение обмена жирных кислот

Дефицит кофермента аденооксиаденозилкобаламина

Накопление токсических

МЕТИЛМАЛОНОВОЙ и

ПРОПИОНОВОЙ кислот

(с нечетным числом атомов)

НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА ДНК

**Изменение кроветворения**

(мегалобластическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения)

**Поражение эпителиальных тканей**

(атрофия слизистой оболочки ЖКТ)

**Поражение нервной системы**

(фуникулярный миелоз, нарушение чувствительности по типу носков и перчаток)

*В12-дефицитная анемия:*

* мазок периферической крови: миелоциты, эритроциты с тельцами Жолли и кольцами Cabot;
* пунктат костного мозга: мегалобласты;
* изменения спинного мозга: фуникулярный миелоз (просветление).

Эта анемия может быть очень тяжелой, но в связи с медленным течением и периодом адаптации больные переносят ее относительно неплохо.

*Болезнь Аддисона-Бирмера (пернициозная анемия):* бледность и заеды, губы бледны, склеры желтушны, сосочки языка сглажены (лакированный язык). *Причина*: атрофия ЖКТ вызывает нарушение образования внутреннего фактора Касла и, следовательно, нарушение всасывания витамина В12. В 60% случаев имеются аутоантитела к париетальным клетками желудка или только к внутреннему фактору Касла. В этом случае применяем ГКС.

***Общий анализ крови при анемиях:***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ***В12-дефицитная*** | ***Железодефицитная*** |
| Эритроциты | 0,78\*1012/л | 3,0\*1012/л |
| Гемоглобин | 40 г/л | 50 г/л |
| ЦП | 1,5 | 0,5 |
| Тромбоциты | 40\*109/л | 180\*109/л |
| Лейкоциты | 3,9\*109/л | 5,1\*109/л |
| Размеры эритроцитов | Макроцитоз | Микроцитоз |

*Костный мозг:* соотношение эритроциты : лейкоциты = 1:2-1:3 (норма – 3:1-4:1).

*N.B.* После терапии адекватными дозами витамина В12 кроветворение возвращается к норме за 48-72 часа, поэтому пункцию костного мозга необходимо производить *до лечения*.

***Методы исследования:*** ОАК, миелограмма, обследование ЖКТ для исключения опухолевых заболеваний.

**ЛЕЧЕНИЕ**

*Основной принцип:* парентеральное назначение препаратов витамина В12 (цианокобаламин, оксикобаламин) – 30-40 инъекций по 400-500 мкг в/м, далее – поддерживающая доза 500 мкг 1 раз в неделю до 3 месяцев, затем 2 раза в месяц по 500 мкг в течение еще 3 месяцев.

Рекомендации USA: поддерживающая терапия по 250 мкг 1 раз в месяц **пожизненно**.

Параллельно назначается фолиевая кислота по 10-15 мг/сут до 6 недель, можно повторять.

**Гемолитические анемии** – происходит повышенный гемолиз / разрушение эритроцитов, как внутриклеточно (тканевой гемолиз – чаще всего в селезенке при участии клеток макрофагальной системы), так и непосредственно в сосудах – внеклеточный, внутрисосудистый гемолиз.

Продолжительность жизни эритроцитов в норме составляет 100-120 дней, в то время как при гемолитической анемии она укорачивается до 12-14 суток.

*Признаки ГА:* выраженный ретикулоцитоз в периферической крови (ретикулоциты указывают на хорошую регенераторную способность костного мозга); может быть гипербилирубинемия; при внесосудистом гемолизе может быть гипергемоглобинемия; реактивная гиперплазия красного ростка костного мозга.

***I. Классификация наследственных гемолитических анемий:***

1. *Мембранопатии* – наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара): наблюдается снижение количества спектрина (особого белка) в клеточной мембране эритроцитов, что повышает ее проницаемость для воды и ионов натрия: клетки набухают, из дискоцитов превращаются в *микросфероциты*, которые гибнут в селезенке, а их гемоглобин поглощается макрофагами (внутриклеточный гемолиз). *Симптомы*: желтушность, увеличение селезенки, гиперхромный кал, анемия различной степени, могут быть пигментные камни в желчном пузыре, нарушение костеобразования (там очаги кроветворения) с детства при тяжелой форме анемии. *ОАК*: нормохромная анемия, микросфероциты, ретикулоциты. Осмотическая резистентность эритроцитов в гипотонических растворах снижена (в норме 0,36-0,42). В костном мозге соотношение лейкоциты/эритроциты составляет 1:1-1:2 при норме 3:1-4:1. *Основной метод лечения* – спленэктомия. При уровне Hb менее 70 г/л показано переливание эритроцитарной массы.

2. *Ферментопатии* – дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. В мазке периферической крови – тельца Гейнца (деградация Hb). При воздействии агентов окисляющего действия, провоцирующих гемолиз, в т.ч. медикаментов (сульфаниламиды), конских бобов (фавизм), реже черники, голубики человек желтеет.

3. *Гемоглобинопатии* – нарушения структуры гемоглобина:

а) *количественная* – талассемия:

* из-за наличия мутантного гена происходит торможение синтеза цепей глобина;
* внешне: нарушения скелета – квадратный череп и др.;
* мазок крови: много овальных и грушевидных эритроцитов (β-талассемия);
* гомозиготы – болезнь Кули: желтуха, гепатоспленомегалия, гипохромия с микроцитозом, снижение осмотической резистентности эритроцитов.
* гетерозиготная β-талассемия: может протекать бессимптомно или с умеренной гипохромной анемией с повышенным железом сыворотки;

б) *качественная* – гемоглобинопатия S (серповидно-клеточная анемия):

* в HbS в положении 6 четвертого пептида β-цепи гидрофильная глютаминовая кислота заменена на валин, поэтому гемоглобин начинает кристаллизоваться;
* внешне: высокий башенный череп, склеры желтушны;
* мазок: эритроциты деформированы: вытянутые и серповидные;
* из-за кристаллизации гемоглобина: гомозиготы – инфаркты органов и систем в любом возрасте, гемолитические кризы, тромботические осложнения.

***II. Классификация приобретенных гемолитических анемий:***

I. ГА при гиперспленизме;

II. Иммунные ГА:

* аутоиммунные;
* лекарственные;

III. ГА, обусловленные механическим повреждением эритроцитов:

* маршевая гемоглобинурия;
* ГА при протезировании клапанов сердца и сосудов;

IV. Токсические ГА:

* укусы змей и пауков;
* металлы (например, медь);
* органические вещества;

V. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

***Аутоиммунная ГА (АИГА)***

* мазок крови: разрушенные эритроциты;
* костный мозг: гиперплазия эритроидного ростка.

*Классификация АИГА по серологическому принципу:*

1. АИГА с неполными тепловыми агглютининами

2. АИГА с тепловыми гемолизинами

3. АИГА с полными холодовыми агглютининами

4. АИГА с двухфазными гемолизинами

*1. АИГА с неполными тепловыми агглютининами*

Наиболее часто имеет место идиопатический вариант, но может быть и симптоматический вариант (например, при СКВ).

*Патогенез*. На поверхности эритроцитов фиксируются IgG и IgА. Класс иммуноглобулина определяет остроту гемолиза и место преимущественной гибели эритроцитов. Если участвует еще и комплемент, то процесс разрушения эритроцитов происходит еще быстрее. Преимущественное место гибели эритроцитов – селезенка. Ее макрофаги имеют рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулина и осуществляют иммунный фагоцитоз. В этом процессе также принимают участие макрофагальные системы печени и костного мозга.

*Клиника*. Начало острое, внезапное. Появляются слабость, одышка, артралгии, боли в пояснице, повышение температуры из-за распада эритроцитов. Больные более бледны, чем желтушны. У 70% из них – спленомегалия, селезенка безболезненна, хотя боли могут появиться в случае ее инфаркта. При частых гемолитических кризах развивается вторичный токсический гемолитический гепатит, печень увеличивается. На фоне гипербилирубинемии может развиться калькулезный холецистит. Кал темного цвета из-за повышения уровня стеркобилина, моча светло-желтая – в ней нет уробилина, но в последующем он может повышаться.

*Общий анализ крови*: снижен гемоглобин (при гемолитическом кризе – до 30-40 г/л), ЦП в норме. Могут появляться единичные макроциты. Появляется ретикулоцитоз (знак гемолиза) – сначала 2-3%, затем больше. В периферической крови могут появляться и единичные нормобласты. Лейкоцитоз до 10-15\*109/л, сдвиг влево до миелоцитов – лейкемоидная реакция миелоидного типа на гемолиз. СОЭ – до 30 мм/ч. Тромбоциты в норме или снижены (аутоиммунный вариант). В *костном мозге* соотношение эритроциты/лейкоциты составляет 2:1-1:1 (при норме 3:1-4:1). Тип кроветворения – нормобластический, иногда с чертами мегалобластического. Осмотическая резистентность эритроцитов в норме.

*Реакция Кумбса* (антиглобулиновый тест). Прямая: изучаем эритроциты больного, выявляем фиксированные на них антитела. Ответ – от 1+ до 4+ или указываются конкретные антитела. Имеется порог чувствительности – около 300 молекул Ig, – поэтому при их количестве менее 300 реакция может быть отрицательной. Таким образом, положительная реакция на 100% указывает на фиксацию антител к эритроцитам, в то время как отрицательная не снимает диагноза АИГА. Непрямая: определяем антитела в сыворотке больного.

*Лечение.* Иммуносупрессия преднизолоном в дозе 1 мг/кг. Если через 3 дня уровень Hb не стабилизировался, то дозу увеличиваем до 2 мг/кг, затем постепенно снижаем. При рецидиве возвращаемся к прежним лечебным дозам. Если за 6 месяцев гемолиз не купировался, производим спленэктомию. В 80% случаев это ведет к клинической стабилизации, в противном случае в терапию вводим азатиоприн (цитостатик) 50-100 мг/сут до 6 месяцев. Оценка эффективности через 3 месяца. Эффективен также плазмаферез, гемосорбция же может усилить гемолиз (!). Если переливаем эритроцитарную массу, то берем только *отмытые* эритроциты.

*2. АИГА с тепловыми гемолизинами*

Встречается значительно реже.

*Патогенез.* Разрушение эритроцитов происходит под воздействием антител-гемолизинов в присутствии комплемента. Гемолиз при этом внутрисосудистый.

*Клиника*. Бледность, желтушность. Селезенка не увеличена. На высоте внутрисосудистого гемолиза может развиться ДВС (гиперкоагуляционный синдром) из-за осколков эритроцитов, микротромбозы мезентериальных сосудов. Может быть и полиорганная недостаточность.

*Диагностика.* Гемоглобинемия, гемоглобинурия (опасна в отношении развития ОПН из-за слущивания эпителия почечных канальцев, тогда понадобится гемодиализ). ЛДГ повышена до 1000 (в норме – до 400) из-за разрушения клеток. Реакция Кумбса отрицательная. Осмотическая резистентность – в норме.

*Качественная реакция на аутогемолиз*. В чистую пробирку наливаем 2-3 мл крови без стабилизатора, ставим ее в термостат на 24 часа при температуре 37С. Происходит гемолиз (в норме – нет). Причина: аутоантитела в сыворотке при t=37C фиксируются на поверхности эритроцитов, затем присоединяется комплемент, в результате чего мембрана разрушается.

*Лечение*. Спленэктомия неэффективна. Преднизолон в дозе 1-2 мг/кг, а если неэффективно – цитостатики (см. выше). Если наступила гиперкоагуляция, производится ее коррекция: гепарин, реополиглюкин. При кровоточивости – альбумин, сыворотка, плазмаферез. СЗП может привести к гемолизу (!), т.к. в ней содержится комплемент. При гемоглобине ниже 70 г/л – переливание отмытой, индивидуально подобранной эритроцитарной массы.

*3. АИГА с полными холодовыми агглютининами*

У этих больных наблюдается плохая переносимость холода. Существуют идиопатический и симптоматический (микоплазменная пневмония, системные заболевания соединительной ткани (СКВ)) варианты.

*Клиника.* Наблюдается взаимодействие холодовых аутоантител с антигенами собственных эритроцитов и внутрикапиллярная агглютинация эритроцитов. Температурный оптимум для реакции АГ-АТ – от 4 до 15С. Эти агглютинины имеют высокую молекулярную массу, что приводит к синдрому повышенной вязкости (гипервискозность). В холодную погоду у этих больных наблюдается посинение и отек кожи лица, синюшная кожа рук, ног, ушей. Типичен *синдром Рейно* (вплоть до гангрены). Летом симптомы проходят, но после купания в холодном водоеме наступает рецидив. Кожа бледная или синюшная, но желтуха отсутствует (гипербилирубинемия не характерна, т.к. происходит не гемолиз, а агглютинация). Селезенка не увеличена.

*В крови:* гемоглобин – до 90 г/л, невысокий ретикулоцитоз, лейкоцитоз до 10-12\*109/л, СОЭ при этом увеличена до 70 мм/час и более. Осмотическая резистентность эритроцитов не изменена. Реакция Кумбса отрицательная.

*Лечение.* Плазмаферез (коррекция синдрома гипервискозности) 4-5 процедур, причем возвращаемые эритроциты подогревают до 37С + реополиглюкин (дезагрегант) – тоже 37С. Гемотрансфузия: отмытые, индивидуально подобранные, подогретые эритроциты.

*4. АИГА с двухфазными гемолизинами*

Редкое заболевание. Антитела фиксируются на эритроцитах при температуре от 4С до 15С, а гемолиз происходит после согревания (на комплекс АГ-АТ оседает комплемент, поэтому говорим о 2-х фазах), и человек желтеет. Гемолиз при этом внутрисосудистый. Антитела принадлежат к иммуноглобулинам класса G.

*Клиника*. Приступы озноба, лихорадки, боли. Моча темная. Иногда наблюдается синдром Рейно (до 2 суток). Печень и селезенка не увеличены.

*Кровь:* гемоглобин до 70 г/л, СОЭ увеличена, но не так значительно, лейкоцитоз, ретикулоцитоз. Если пробирку с кровью поставить на час в холодильник, а затем согреть в термостате до температуры 37С, то будет гемолиз.

*Лечение*. ГКС в дозах 1-2 мг/кг. Иногда в терапию добавляют цитостатики.

ЛИТЕРАТУРА

Радужный Н.Л. Внутренние болезни Мн: ВШ, 2007, 365с

Пирогов К.Т Внутренние болезни, М: ЭКСМО, 2005

Сиротко В.Л, Все о внутренних болезнях: учебной пособие для аспирантов, Мн: ВШ, 2008 г.