

МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ

Е. А. БЕЛЯЕВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

В клинической лекции представлена информация по диагностике и лечению мегалобластных анемий. Лекция предназначена для практикующих врачей терапевтического профиля.

Ключевые слова: мегалобластные анемии, витамин В₁₂, фолиевая кислота, диагностика.

Мегалобластные анемии — анемии, развивающиеся в результате нарушения синтеза ДНК, и характеризующиеся наличием мегалобластных клеток. Мегалобласты — крупные клетки, которые не могут завершить процесс деления. У них крупные незрелые ядра, окруженные относительно зрелой цитоплазмой.

В₁₂-дефицитная анемия

В₁₂-дефицитная анемия — заболевание из группы мегалобластных анемий, развивающееся в результате нарушения синтеза ДНК, в основе которого лежит дефицит витамина В₁₂.

Витамин В₁₂ (кобаламин) — сложная молекула, состоящая из кобальта, 4 пиррольных колец и нуклеотида. Он продуцируется микроорганизмами — обитателями корнеплодов и бобовых и присутствует в мышцах и паренхиме животных, питающихся этими растениями.

Содержание кобаламина в организме человека 2–5 г, расходуется он очень медленно и при прекращении поступления с пищей его дефицит развивается через 2–3 года.

Однако существует ряд причин, которые могут привести к развитию острой мегалобластной анемии: длительный наркоз закисью азота; тяжелые заболевания с массивными трансфузиями, диализом, полным парентеральным питанием, прием антагонистов фолатов.

В желудке кобаламин отщепляется пепсином от белка, далее в транспорте кобаламина принимают участие транскобаламины и внутренний фактор Кастла, секретируемый париетальными клетками желудка и поступающий в дистальную часть 12-перстной кишки.

Наиболее часто дефицит витамина В₁₂, являющийся причиной пернициозной (злокачественной) анемии, которая была описана впервые Бирмером в 1872 г. и была смертельной по причине отсутствия знаний о витамине В₁₂, вызван атрофией париетальных клеток желудка и нарушением секреции внутреннего фактора. Часто это — аутоиммунное состояние, и в крови таких больных могут обнаруживаться АТ к париетальным клеткам желудка.

Лекарственные препараты (азатиоприн, 6-меркаптопурин, 5-фторурацил, цитозин арабинозид), ингибирующие синтез ДНК также могут стать причиной мегалобластной анемии, не ассоциированной с дефицитом В₁₂.

В₁₂-дефицитная анемия наблюдается у 0,1% всего населения, частота ее увеличивается с возрастом до 1–4% у пожилых лиц.

К основным причинам развития дефицита витамина В₁₂ относятся:

- нарушение питания (строгое вегетарианство);
- алкоголизм;
- недостаточное всасывание (отсутствие внутреннего фактора Кастла, резекция желудка, тонкого кишечника, конкурентное потребление витамина В₁₂ широким лентецом);
- неадекватная утилизация (дефицит ферментов, заболевания печени, злокачественные опухоли);
- повышенная потребность (гипертиреоз, грудной возраст, паразитарная инвазия, а-талассемия);
- повышенная экскреция (недостаточное связывание с оелками сыворотки крови, заболевания печени, почек).

Патогенез В₁₂-дефицитной анемии

Кофермент витамина В₁₂ метилкобаламин участвует в синтезе ДНК, катализируя переход фолиевой кислоты в активную форму (5–10-метилентетрагидрохолоевую кислоту). В свою очередь, активированная форма фолиевой кислоты способствует образованию тимидина из уридинмонофосфата, который участвует в синтезе ДНК.

При недостаточности фолатов и (или) цианкобаламина нарушается процесс включения уридина в дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) развивающихся гемопоэтических клеток и образования тимидина, что обуславливает фрагментацию ДНК (блокирование ее синтеза и нарушение клеточного деления).

При этом возникает мегалобластоз, происходит накопление больших форм лейкоцитов и тромбоци-

тов, их раннее внутри костномозговое разрушение и укорочение жизни циркулирующих клеток крови.

В костном мозге обнаруживают характерный для этого состояния мегалобластный тип кроветворения.

Второй кофермент витамина B_{12} — дезоксиаденозилкобаламин — участвует в распаде и синтезе жирных кислот.

Нарушение распада жирных кислот приводит к накоплению токсичных для нервной системы пропионовой и метилмалоновой кислот, вызывающему поражение задних и боковых столбов спинного мозга.

Нарушение же синтеза жирных кислот приводит к нарушению образования миелина и к повреждению аксонов.

Клиническая картина

Для B_{12} -дефицитной анемии характерна триада симптомов:

- поражение крови;
- поражение ЖКТ;
- поражение нервной системы.

Анемия проявляется слабостью, быстрой утомляемостью, одышкой, сердцебиением. В результате повышенного разрушения эритроидных клеток (неэффективный эритропоэз) развивается умеренная желтуха за счет непрямого билирубина.

Поражение ЖКТ проявляется анорексией, глосситом (жжение и боль в кончике языка, афты, трещины, атрофия сосочков), «лакированным» языком. Выявляется снижение желудочной секреции (отрыжка, тошнота, диарея), атрофический гастрит.

В результате поражения периферической нервной системы (фуникулярный миелоз) появляются атаксия, парестезии, гипорефлексия, рефлекс Бабинского, в тяжелых случаях клонус и кома.

У детей раннего возраста развиваются гипотрофия, отставание в росте, раздражительность, хроническая диарея, склонность к инфекциям.

При осмотре может выявляться лимонно-желтый оттенок кожи и склер (за счет вторичного гемолиза), болезненность при поколачивании костей (очаги экстрамедуллярного кроветворения), увеличение размеров сердца (миокардиодистрофия), шумы относительной клапанной недостаточности, увеличение печени и селезенки., увеличение печени и селезенки.

Критерии B_{12} -дефицитной анемии:

- анемия
- гиперхромная (цветовой показатель $>1,05$),
- макроцитарная ($MCV > 100$ фл),
- мегалобластная,
- гипорегенераторная (снижен уровень ретикулоцитов (менее 0,5%);

- содержание уровня витамина B_{12} в сыворотке крови (< 100 пг/мл);
- наличие эритроцитов с тельцами Жолли, кольцами Кебота, базофильными гранулами в цитоплазме;
- выраженный анизо- и пойкилоцитоз: характерны макроovalоциты (обычно встречаются только при мегалобластной анемии, как исключение при миелодисплазии), шизоциты, полихроматофилия, нормобласты;
- увеличение размеров лейкоцитов, тромбоцитов;
- полисегментация ядер нейтрофилов;
- лейкоцитопения и тромбоцитопения без клинических проявлений;
- значительное увеличение уровня ЛДГ (преимущественно 1 и 2 фракции), снижение щелочной фосфатазы.
- в результате внутрикостномозгового гемолиза повышается уровень непрямого билирубина.
- сывороточное железо и ферритин, почти всегда увеличены.
- быстрый и полный эффект от лечения витамином B_{12} ;
- ретикулоцитарный криз от начала введения витамина B_{12} на 5–7-й день лечения.

Обязательные исследования у больных

с B_{12} -дефицитной анемией:

- прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный;
- исследование уровня общего гемоглобина и эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, подсчет формулы крови;
- просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов;
- исследование уровня общего билирубина и его фракций, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛДГ, фибриногена в сыворотке крови;
- получение цитологического препарата костного мозга путем пункции;
- цитологическое исследование мазка костного мозга (подсчет формулы костного мозга);
- УЗИ органов брюшной полости;
- фиброгастродуоденоскопия;
- фиброколоноскопия.

Дополнительные исследования:

- определение запасов витамина B_{12} с помощью радиоактивного витамина B_{12} ;
- исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови и в эритроцитах;

- исследование уровня ферритина в крови;
- определение антител к внутреннему фактору Кастла и к париетальным клеткам желудка.

При выявлении этой анемии необходимо включить:

- опухоли желудка и толстого кишечника;
- цирроз и другие болезни печени;
- глистные инвазии (дифиллоботриоз);
- нарушения всасывания витамина В₁₂ вследствие атрофии слизистой оболочки желудка, энтерита;
- дефицит фолиевой кислоты,
- гипотиреоз,
- синдром Леша Нихна (Lesch-Nyhan).

Дифференциальная диагностика проводится с другими мегалобластными анемиями:

- врожденная оротатацидурия,
- тиаминзависимая мегалобластная анемия,
- врожденная дизэритропоэтическая анемия,
- рефрактерная мегалобластная анемия,
- эритролейкемия;
- анемии, протекающие с макроцитозом, но без признаков мегалобластности: апластическая анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, сидеробластные анемии.

Питание больных

Суточный рацион должен включать не менее 130–150 г белка, в основном из мяса животных, птиц, рыбы; яичного белка, творога и т.д.

Витамином В₁₂ богаты говяжья печень, почки, телятина, сердечная мышца, желток яиц. Меньше его содержится в молоке, молочных продуктах.

Медикаментозное лечение

Лечение больных В₁₂-дефицитной анемией проводится препаратами витамина В₁₂ (цианокобаламин) в виде внутримышечных или внутривенных инъекций.

Обычная начальная суточная доза препарата при тяжелой анемии составляет 500–1000 мкг, кратность применения 1 раз в сутки. Примерная курсовая доза около 19 000 мкг.

Курс лечения составляет 4 недели.

Поддерживающая терапия: еженедельное введение препарата в той же дозе в течение 2 мес, затем последующие 6 мес препарат вводится 2 раза в месяц.

При невозможности устранить причину развития анемии противорецидивные курсы лечения витамином В₁₂ проводятся ежегодно, на один курс инъекций.

Как правило, пациенты не нуждаются в переливании эритроцитной массы.

Показания к переливанию эритроцитной массы возникают при снижении уровня гемоглобина ниже 50 г/л, тяжелых инфекциях, сердечно-сосудистых нарушениях.

У отдельных пациентов на фоне лечения витамином В₁₂ и активизации эритропоэза может проявиться дефицит железа, который препятствует полной нормализации показателей крови и требует стандартного лечения препаратами железа.

Показателем эффективности терапии служит ретикулоцитарный криз, возникающий на 5–7-е сутки от начала лечения цианокобаламином.

Лечение витамином В₁₂ нередко приходится проводить пожизненно, ежемесячно по 500 мкг, если не удастся скорректировать патофизиологические механизмы, приведшие к дефициту витамина В₁₂.

Больные находятся под диспансерным наблюдением 2 года с контролем общего анализа крови 1 раз в 3 мес, а при стабильном течении 1 раз в 6 мес.

Не реже 1 раза в год пациентам показано проведение фиброгастродуоденоскопии и фиброколоноскопии в связи с высоким риском развития злокачественных новообразований при этом виде анемии.

Первичная профилактика заключается в рациональном питании своевременной диагностике и лечении глистных инвазий, назначении витамина В₁₂ при состояниях, ведущих к развитию его дефицита (например, после резекции кишечника, субтотальной резекции желудка).

Фолиеводефицитная анемия

Изолированный дефицит фолиевой кислоты встречается редко, как правило, он сочетается с дефицитом железа, белка, других витаминов.

Фолиевая кислота содержится в зеленых листьях растений, фруктах, печени, почках.

Запасы фолатов составляют 5–10 мг, минимальная потребность — 50 мкг.

Мегалобластная анемия может развиваться через 4 месяца полного отсутствия поступления фолатов с пищей

Общие признаки, являющиеся следствием гипоксии тканей: бледность, тахикардия, одышка, плохой аппетит, вялость или повышенная возбудимость.

Поскольку при фолиеводефицитной анемии в костном мозге происходит неэффективный эритропоэз и за счет этого повышенное разрушение гемоглобинсодержащих клеток, в крови повышается уровень непрямого билирубина и появляется легкая желтушность склер и кожи.

При тяжелых формах может наблюдаться небольшое увеличение селезенки (реактивная гиперплазия).

Для фолиеводефицитной анемии в отличие от B_{12} -дефицитной анемии, не характерны признаки поражения нервной системы.

Фолиеводефицитная анемия крайне редко наблюдается в чистом виде. Как правило, дефицит фолиевой кислоты сочетается с дефицитом железа, так как эти состояния развиваются вследствие действия единых этиопатогенетических факторов.

По лабораторным признакам фолиеводефицитная анемия почти совпадает с B_{12} -дефицитной анемией. Различия заключаются в разном уровне витамина B_{12} и фолиевой кислоты в крови.

Для фолиеводефицитной анемии характерны:

- гиперхромия,
- макроцитоз,
- низкий уровень ретикулоцитов,
- высокий уровень сывороточного железа,
- высокий уровень ферритина,
- умеренное повышение непрямого билирубина,
- низкий уровень фолиевой кислоты (норма более 3 нг/мл),
- нормальный уровень витамина B_{12} ,
- в крови картина мегалобластического кроветворения в костном мозге

При сочетании дефицита железа и фолиевой кислоты могут наблюдаться сочетания лабораторных признаков, что приводит к неопределенной картине и затруднению диагностики; в этом случае надо ориентироваться на клинические симптомы и анамнез.

Высокий ретикулоцитоз может являться признаком продолжающегося кровотечения, гемолиза, а также наблюдается при фолиеводефицитной анемии через неделю после назначения фолиевой кислоты.

Дифференциальный диагноз проводят в группе заболеваний, протекающих с признаками мегалобластности или макроцитозом: витамин B_{12} дефицитная анемия; анемии с мегалобластическим типом кроветворения: врожденная оротатацидурия, синдром Леша-Найена (Lesch-Nyhan), тиамин-зависимая мегалобластная анемия, врожденная, дизэритропоэтическая анемия, рефрактерная мегалобластная анемия, эритролейкемия; заболевания, протекающие с макроцитозом, но без признаков мегалобластности апластическая анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, заболевания печени, гипотиреоз, сидеробластные анемии.

Лечение

Общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов, гематокрита проводится — на 7–10 день от начала лечения.

Наличие ретикулоцитарной реакции является важным признаком правильности лечения.

Нормализация уровня Hb происходит через 4–6 недель от начала лечения, что является важным подтверждением правильности диагноза и лечения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Наглядная гематология/Пер.с англ. под ред. В. И. Ершова. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. — 116 с.
2. Болезни крови в амбулаторной практике/под ред. И. Л. Давыдкина— М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2011. — 192 с.
3. Симптоматология и синдромология внутренних болезней./под ред. А.с. Мелентьева. — Москва: Умный доктор, 2019. — 494 с.
4. Клиническая патофизиология. Атлас./С.Зилбернагель, Ф. Ланг. — М. Практическая медицина, 2019. — 438 с.
5. Дементьева И.И. и др. Анемии: руководство — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2013. — 304 с.
6. Гематология, национальное руководство/под.ред. О. А. Руковицина, — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2019. — 778 с.

MEGALOBlastic ANEMIA

E. A. BELYAEVA

The clinical lecture presents information on the diagnosis and treatment of megaloblastic anemia. The lecture is intended for practitioners of therapeutic profile.

Keywords: megaloblastic anemia, vitamin b 12, folic acid, diagnostics.