

Современные подходы к диагностике и лечению мегалобластных анемий

Белорусский государственный медицинский университет, 6-я ГКБ

Мегалобластные анемии – формы малокровия, вызванного нарушением синтеза ДНК и РНК в эритроидных клетках, характеризующиеся мегалобластным типом эритропоэза. Термин «мегалобластный» относится к ненормально большим (мегало-) эритроидным предшественникам (бластам), которые заселяют костный мозг при этом расстройстве (5). Мегалобластная анемия наиболее часто вызывается дефицитом кобаламина и фолатов – двух витаминов, необходимых для нормальной продукции ДНК и РНК. Встречаются как наследственные, так и приобретенные формы мегалобластных анемий, причем, как правило, возникает недостаточность или витамина В12 или фолиевой кислоты (в зависимости от этиологического фактора). Комбинированный дефицит Витамина В12 и фолиевой кислоты наблюдается при синдроме нарушения всасывания в кишечнике.

В12-дефицитная анемия

(В12ДА, цианкобаламиндефицитная, пернициозная)

Этиология. В подавляющем большинстве случаев дефицит витамина В12 наступает в результате нарушения его всасывания. Всасывание витамина В12 может нарушаться по трем основным причинам: отсутствие секреции внутреннего фактора, поражение тонкой кишки и конкурентное поглощение витамина В12 в кишечнике широким лентецом.

Наиболее частая причина нарушения всасывания – это атрофия слизистой оболочки желудка, при которой отсутствует секреция соляной кислоты, пепсина и внутреннего фактора. Именно эту форму и называли раньше пернициозной (смертельной) анемией. Речь идет об аутоиммунной атрофии слизистой оболочки желудка (аутоиммунный гастрит). В сыворотке крови обнаруживают аутоантитела, направленные против цитоплазмы париентальных клеток желудка и против внутреннего фактора. Кроме того, нарушение всасывания витамина В12 происходит у больных мультифокальным атрофическим гастритом, а также у перенесших резекцию значительной части тонкой кишки, у пациентов с целиакией. После гастрэктомии В12ДА развивается не раньше, чем через 3-4 года в связи с тем, что в печени имеется значительный запас витамина В12. После резекции 2/3 желудка – только у 5 % наблюдается мегалобластная анемия (4).

К дефициту витамина В12 могут приводить: строгая вегетарианская диета без дополнительного приема витамина В12, хронический панкреатит, хронический алкоголизм, прием лекарственных средств (бигуаниды, фенилбутазон, аминосалициловая кислота, пероральные контрацептивы).

Патогенез. Витамин В12 – цианкобал – состоит из тетрапирролового кольца, окружающего атом кобальта (кобал) и CN-группы (цианкобаламин). Он синтезируется лишь определенными микроорганизмами; все другие существа

зависят от этих источников. Это – уникальный витамин. Бактерии толстой кишки жвачных животных являются главными естественными производителями витамина В12, который всасывается в кишечнике хозяина и депонируется в печени, мышцах, почках и других тканях. Человек зависит от пищи животного происхождения, особенно мяса и печени таких жвачных как крупный рогатый скот, овцы, козы. Рыба, молоко, сыр и яйца также богаты витамином В12. Овощи и другие растительные продукты не содержат витамина В12.

В продуктах животного происхождения кобаламин связан с белками, освобождается в желудке под влиянием соляной кислоты и пепсина и связывается с R-белком (связной). В двенадцатиперстной кишке панкреатические протеолитические энзимы действуют на R-белок, освобождая его от связи с кобаламином. В результате кобаламин связывается с внутренним фактором, образуя стабильный комплекс кобаламин – внутренний фактор. Последний затем всасывается в среднем и дистальном отделах тонкой кишки, где имеются специфические рецепторы для внутреннего фактора. Внутренний фактор необходим для всасывания небольших количеств кобаламина, но витамин может всасываться и без внутреннего фактора, если он поступает с пищей в больших количествах (4).

Внутренний фактор (фактор Кастла) – гликопротеин, который секретируется париентальными клетками дна желудка. Секреция его происходит параллельно соляной кислоте и стимулируется гастрином, гистамином, инсулином и пищей. Внутренний фактор связывает молекулу кобаламина. Связной витамин меняет конфигурацию внутреннего фактора, образуя более компактную форму, которая является резистентной к протеолитическому перевариванию.

Таким образом, для нормального метаболизма кобаламина необходимы: источник витамина в диете, желудочная секреция внутреннего фактора, панкреатическая секреция протеаз, интактная подвздошная кишка, транскобаламины для транспорта кобаламина в ткани и нормальная энзиматическая активность в тканях для внутриклеточного метаболизма кобаламина (4, 5).

Дефицит витамина В12 нарушает метаболизм нуклеиновых кислот, что препятствует развитию ядрышек и вызывает ингибирование клеточного деления. Эти нарушения отчетливо проявляются со стороны кроветворных клеток и клеток желудочно-кишечного эпителия, хотя при дефиците витамина В12 наблюдаются также и изменения со стороны нервной ткани. Главные клинические проявления обусловлены нарушенными митозами (как результат нарушения синтеза ДНК) и неврологическими повреждениями (вероятно, как результат нарушения синтеза липидов и/или липопротеинов).

В12ДА характеризуется появлением в костном мозге мегалобластов, внутримозговым разрушением эритрокариоцитов. В крови трехростковая цитопения: снижение количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов с нейтропенией и гиперсегментацией ядер нейтрофилов. Снижается и уровень гемоглобина с одновременным повышением содержания гемоглобина в эритроцитах (МСН, цветовой показатель), повышением объема эритроцитов (МСV). Характерны изменения нервной системы в виде фуникулярного миелоза, нередко – атрофические изменения слизистой оболочки желудка, воспаление слизистой оболочки языка (5).

Патоморфология. Костный мозг - мегалобластический тип кроветворения (ненормально большие эритроидные предшественники – бласты, которые заселяют костный мозг при этом расстройстве), повышенное содержание железа, гиперсегментарные нейтрофилы. Желудок – фундаментальный атрофический гастрит, гипертрофия бокаловидных клеток. атрофия париентальных клеток, атрофия главных клеток, характерен клеточный атипизм. Спинной мозг – дегенерация мислина задних и боковых столбов, дегенеративные изменения ганглиев задних корешков (фуникулярный миелоз). Дегенерация периферических нервов (2).

Клиническая картина. В12ДА – это болезнь в основном пожилых и старых людей. В возрасте старше 60 лет дефицит витамина В12 встречается у каждого 50-го человека, а в возрасте старше 70 лет у каждого 15-го человека. Болеют преимущественно женщины. Заболевание обычно развивается исподволь, причем субклинический период его может быть длительным и трудно диагностируемым. Постепенно у больных развивается утомляемость, слабость, сердцебиение, одышка, иногда загрудинная боль (стенокардия) при физической нагрузке. У многих наблюдаются частые поносы, диспепсические расстройства (2).

Больные чаще бывают полными и одутловатыми, а при выраженной анемии – с бледно-желтушным лицом. У большинства выявляется легкая желтушность склер. Они лучше переносят заболевание, чем больные другими видами анемий. Это выражается в активном поведении, отсутствии одышки, сердцебиений, даже при значительном снижении показателей красной крови, что связано с высокой функциональной активностью макроцитов. Иногда определяется субфебрильная лихорадка. У ряда больных увеличена печень и селезенка.

При быстром развитии В12ДА может возникнуть пернициозная кома. В этом случае температура тела может повышаться до 38-40оС (3).

Некоторые пациенты (в 25% случаев) жалуются на боль в языке. На слизистой языка обнаруживают участки воспаления, иногда афты, атрофию сосочков (гунтеровский язык). Вообще, так называемый лакированный язык – не патогномоничный признак дефицита витамина В12; он с той же частотой бывает и при железодефицитной анемии.

При рентгеноскопии желудка обычно обнаруживают уплощенные и сглаженные складки. При гастродиброскопии устанавливают атрофию слизистой оболочки желудка, подтвержденную гистологическим исследованием.

Наиболее ранние симптомы фуникулярного миелоза – парестезии и нарушение чувствительности с постоянными легкими болевыми ощущениями, напоминающими покалывание булавками, ощущение холода, «ватных ног», ползания мурашек, онемение в конечностях. При прогрессировании процесса нарушается способность отличать холодное от горячего, снижается болевая чувствительность. Могут возникать затруднения при ходьбе, боль в конечностях и по ходу нервов. Иногда боль приобретает характер острых кризов. В основе неврологических расстройств лежит фуникулярный миелоз боковых и/или задних столбов спинного мозга, являющийся следствием демиелинизации, а затем и дегенеративных изменений нервных волокон в спинном мозге и периферических нервах.

Иногда наблюдаются расстройства психики: нарушения памяти, бред, галлюцинации, психозы с депрессивными или маниакальными состояниями (3, 5).

Диагностика. Обнаружение анемии в сочетании с лейкопенией и тромбоцитопенией у пожилых и старых людей дает основание в первую очередь предположить В12ДА. Решающее значение в диагностике В12ДА имеют исследование крови и костного мозга.

Картина периферической крови характеризуется гиперхромной макроцитарной анемией. Количество эритроцитов снижено; в меньшей степени уменьшается концентрация гемоглобина, цветовой показатель всегда превышает 1. Концентрация гемоглобина эритроците возрастает (МСН от 40 до 50 пг при норме 24-36 пг/эритроцит).

Выявляются эритроциты больших размеров (MCV от 100 до 150 фл при норме 88-100 ф), насыщенные гемоглобином – макроциты и мегалоциты, имеющие овальную форму, без центрального просветления. Обнаруживаются анизоцитоз (неодинаковость размера) и пойкилоцитоз (неодинаковость формы), базофильная пунктация эритроцитов, а также эритроциты с осколками ядра – кольца Кебота и тельца Жолли. Встречаются эритрокарициты, а в тяжелых случаях и мегалобласты. Количество лейкоцитов снижено, определяются нейтропения, эозинопения и относительный лимфоцитоз. Характерен сдвиг вправо нейтрофильных гранулоцитов и появление гигантских сегментоядерных клеток с полисегментированным (>5 сегментов) ядром. Количество тромбоцитов нередко снижено. Отмечается низкий уровень ретикулоцитов.

Костный мозг богат клеточными элементами, причем преобладают клетки красного ряда. Эритропоэз совершается по мегалобластному типу. Характерной особенностью клеток мегалобластного ряда является ранняя гемоглобинизация цитоплазмы и задержка созревания ядра с сохранением его нежной сетчатой структуры. Нарушение созревания свойственно и мегакарицитам (2, 5).

У больных с В12ДА отмечаются признаки повышенного распада эритроцитов, которому подвержены мегалобласты в костном мозге. Обнаруживаются повышение неконъюгированного (непрямого) билирубина крови (до 28-47 ммоль/л), уробилинурия, плеихромия желчи и кала, увеличение выделения стеркобилина с калом. Это связано с внутрикостномозговым распадом, эритрокарицитов, содержащим гемоглобин, и от повышенного распада периферических эритроцитов, так как продолжительность жизни периферических эритроцитов, так как продолжительность жизни периферических эритроцитов несколько укорочена. Содержание железа и ферритина в сыворотке крови обычно нормальное или несколько повышено до начала лечения. В период лечения в связи с быстрой утилизацией железа уровень их снижается (2, 4, 5).

Лечение. Осуществляют парентеральным введением витамина В12. Реже назначают витамин В12 внутрь в больших дозах. Применяют цианкобаламин или оксикобаламин в/мышечно, реже п/кожно в дозе 1000 мкг в сутки в течение 5-10 дней до получения ретикулоцитарного криза на 6-8 день лечения (> 20-30% при норме от 2 до 12%), далее через день до нормализации гематологических показателей. Обычно курс составляет 2-4 недели. Поддерживающая терапия

состоит в еженедельном введении препарата в течение 2-х месяцев, а в последующие 6 месяцев препарат вводят 2 раза в месяц, потом пожизненно по 1000 мкг один раз в месяц.

При лечении необходимо учитывать, что на фоне введения витамина В12 вследствие активной пролиферации клеток возможно присоединение дефицита фолатов и железа. Поэтому целесообразно спустя 7-10 дней от начала терапии назначить фолиевую кислоту, а при низком цветовом показателе – препараты железа.

В трансфузионной терапии, как правило, больные В12ДА не нуждаются. При снижении гемоглобина < 50 г/л, тяжелых инфекциях, сердечно-сосудистых нарушениях показано переливание эритроцитарной массы (5).

При фуникулярном миелозе дозы витамина В12 необходимо увеличить до 2000 мкг ежедневно. В этом случае противопоказана фолиевая кислота, которая может усилить неврологические симптомы. В случае пернициозной комы, встречающейся в настоящее время крайне редко, показано переливание крови одновременно с введением больших доз (до 2000 мкг) цианкобаламина.

Во всех случаях дефицита витамина В12 применение витамина обуславливает быструю и стойкую ремиссию, ликвидации анемии. Отсутствие эффекта свидетельствует о неправильном диагнозе.

Всем больным, перенесшим гастрэктомию, необходимо 1 раз в месяц вводить 1000 мкг витамина В12.

ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ (ФДА)

Этиология. Дефицит фолиевой кислоты (ФК) может развиваться при ее недостаточном поступлении, при однообразном вскармливании детей порошковым или козьем молоком. нарушение всасывания ФК наблюдается при целиакии, вследствие резекции тонкой кишки, кишечных инфекциях, при синдроме слепой петли, алкоголизме. Ряд лекарственных веществ, являющихся аналогами или антагонистами ФК, может вызвать картину ФДА. К ним относятся противосудорожные препараты дифенил и гексамидин, барбитураты (фенобарбитал), химиопрепараты (аминоптерин). К развитию дефицита ФК может приводить повышенная потребность в ней в период усиленного роста, во время беременности (мегалобластная анемия беременных).

Патогенез. ФК состоит из одной молекулы птероиловой кислоты в комбинации с глутаминовой кислотой (птероилмонгглутаминовая кислота). наиболее богатыми источниками ФК являются шпинат, спаржа, салат, капуста. Лучшими фруктовыми источниками являются лимоны, бананы, дыня. ФК обнаружена в печени, почках, дрожжах, грибах, орехах, яйцах (1, 6).

Всасывание ФК не является столь сложным процессом, как всасывание витамина В12. Нормальный транспорт ФК в ткани требует адекватного диетического источника, нормальной слизистой тощей кишки с фолатной конъюгатной активностью, фолат-связывающих конъюгатных белков и интактной энтергепатической циркуляции фолатов (3).

патогенез мегалобластной анемии при дефиците ФК связан с нарушением синтеза тимидилата. В связи с тем, что тимидилат необходим для синтеза ДНК, ограничение доставки тимидилата нарушает синтез ДНК и приводит к

морфологическим проявлениям этого биохимического нарушения, т.е. к мегалобластному созреванию клеток (4, 5).

Клиническая картина. ФДА болеют чаще лица молодого возраста, беременные женщины. В проявлениях заболевания преобладают симптомы макроцитарной анемии с субиктеричностью склер, увеличение селезенки.

По сравнению с В12ДА атрофические изменения на слизистой оболочке языка и полости рта при ФДА отсутствуют или незначительны. Не наблюдаются атрофического гастрита и ахилии. Неврологическая симптоматика (фуникулярный миелоз) не отмечается.

Диагностика. При ФДА изменения крови и костного мозга соответствует таковым при В12ДА. Наблюдаются также признаки повышенного разрушения клеток эритроидного ряда.

При дефиците ФК ретикулоцитоз возникает только после ее приема, а не введения витамина В12. При В12ДА оба препарата вызывают ретикулоцитоз (3).

Лечение. При ФДА назначают фолиевую кислоту внутрь в дозе 15 мг/сут на протяжении 4-6 недель до достижения клинической ремиссии. В последующем им назначают 1 мг/сут ФК постоянно. Таковую же профилактическую дозу рекомендуют во время беременности и лактации.

Литература

1. Гусева, С. А. Болезни системы крови: справочник / С. А. Гусева, В. П. Вознюк, М. Д. Бальшин. К.: Логос, 2001. 542 с.
2. Денхэм, М. Дж. Болезни крови у пожилых / М. Дж. Денхэм, И. Чанарин. М.: Медицина, 1989. 352 с.
3. Романова, А. Ф. Клиническая гематология / А. Ф. Романова, Я. И. Выговская, В. Е. Логинский. К.: Медицина, 2006. 456 с.
4. Рукавицин, О. А. Гематология / О. А. Рукавицин, А. Д. Павлов, Е. Ф. Маршачкова. СПб.: ООО «ДП», 2007. 912 с.
5. Руководство по гематологии / под ред. акад. РАМН А. И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2007. 1275 с.
6. Смирнов, А. Н. Болезни крови / А. Н. Смирнов. М.: Энциклопедия, 2005. 464 с.