

Актуальные вопросы диагностики и лечения B_{12} -дефицитной анемии

В.В. Скворцов, Д.А. Штонда, А.А. Еременко, К.А. Дурноглазова
Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ
e-mail: vskvortsov1@ya.ru

Информация об авторах:

1. Скворцов Всеволод Владимирович, доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, vskvortsov1@ya.ru
2. Штонда Даниил Алексеевич, клинический ординатор ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, danuha09@mail.ru
3. Еременко Андрей Андреевич, студент, ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, reak.froman@mail.ru
4. Дурноглазова Кристина Александровна, студентка, ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, kristina.dunoglazova@mail.ru

Резюме

Недостаточность цианокобаламина (B_{12}) встречается в разных странах и регионах. Она выявляется с одинаковой частотой среди мужчин и женщин (50:50). B_{12} -дефицитная анемия обычно развивается у лиц среднего и пожилого возраста. Отмечено учащение этой болезни у людей, не употребляющих мясных и молочных продуктов.

Терапия B_{12} -дефицитной анемии направлена в первую очередь на устранение причины, обусловившей развитие мегалобластной анемии. Это прежде всего коррекция питания, отмена лекарств, «виновных» в развитии мегалобластной анемии, дегельминтизация, лечение других заболеваний, явившихся причиной анемии.

Ключевые слова: цианокобаламин (B_{12}), мегалобластическая анемия, фолиевая кислота, гастрэктомия, внутренний фактор Кастла, гастрит типа А, глоссодиния, вторичный гемолиз, гемоглобин, тромбоцитопения, анэозинофилия, тельца Жолли, кольца Кебота, лейкопения, глюкокортикоиды, эритроцитарная масса.

Для цитирования: В.В. Скворцов, Д.А. Штонда, А.А. Еременко, К.А. Дурноглазова. Актуальные вопросы диагностики и лечения B_{12} -дефицитной анемии. Медицинская сестра. 2021; 1 (23): 39–42. DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2021-01-07>

Actual questions of diagnostics and treatment of B_{12} -deficiency anemia

V.V. Skvortsov, D.A. Shtonda, A.A. Eremenko, K.A. Durnoglazova
Volgograd State Medical University, Russian Health Ministry

Information about the author:

1. Vsevolod V. Skvortsov, Dr. of Medical Sciences, Internal Medicine Department Associate Professor, Volgograd State Medical University, Russian Health Ministry, vskvortsov1@ya.ru

2. Daniil A. Shtonda, clinical intern, Volgograd State Medical University, Russian Health Ministry, danuha09@mail.ru
3. Andrey A. Eremenko, student Volgograd State Medical University, Russian Health Ministry, reak.froman@mail.ru
4. Kristina A. Durnoglazova, student, Volgograd State Medical University, Russian Health Ministry, kristina.dunoglazova@mail.ru

Abstract

Cyanocobalamin (B_{12}) deficiency occurs in different countries and regions. It is detected with the same frequency among men and women (50:50). B_{12} -deficiency anemia usually develops in middle-aged and elderly people. An increase in this disease has been noted in people who do not consume meat and dairy products. Therapy for B_{12} -deficiency anemia is aimed primarily at eliminating the cause of the development of megaloblastic anemia. This is, first of all, correction of nutrition, abolition of drugs “guilty” in the development of megaloblastic anemia, deworming, treatment of other diseases that caused anemia.

Key words: cyanocobalamin (B_{12}), megaloblastic anemia, folic acid, gastrectomy, intrinsic factor Castle, gastritis type A, glosso-diniya secondary hemolysis, hemoglobin, thrombocytopenia, aneozinofiliya, Jolly bodies and rings Kebot, leukopenia, glucocorticoids, packed red blood cells.

For citation: Skvortsov V.V., Shtonda D.A., Eremenko A.A., Durnoglazova K.A. Actual questions of diagnostics and treatment of B_{12} -deficiency anemia. The Nurse. 2021; 1 (23): 39–42. DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2021-01-07>

B_{12} -дефицитная анемия – вид мегалобластической анемии, обусловленной нарушением кроветворения вследствие недостатка в организме витамина B_{12} , как правило, в сочетании с дефицитом фолиевой кислоты. Впервые эту разновидность анемий описал Т.Аддисон в 1849 г., а затем в 1872 г. – М. Бирмер, назвавший ее «прогрессирующей пернициозной» (злокачественной) анемией [2].

Недостаточность цианокобаламина (B_{12}) встречается в разных странах и регионах. Она выявляется с одинаковой частотой среди мужчин и женщин (50:50). B_{12} -дефицитная анемия обычно развивается у лиц среднего и пожилого возраста. Отмечено учащение этой болезни у людей, не употребляющих

мясных и молочных продуктов. Среди групп населения, в которых нередко регистрируется инвазия широким лентецом (Карелия, некоторые районы Сибири), чаще обнаруживают случаи V_{12} -дефицитной анемии. Распространенность среди населения в целом – 0,1% [1].

Метаболизм витамина V_{12}

Витамин V_{12} (цианокобаламин) содержится в животных продуктах - мясе, яйцах, сыре, печени, молоке, почках. В этих тканях он связан с белком. При кулинарной обработке, а также в желудке цианокобаламин освобождается от белка (в последнем случае – под влиянием протеолитических ферментов).

В свободном состоянии витамин V_{12} образует комплекс с синтезирующимся в желудке гликопротеином и в таком виде всасывается в кровь. Витамин V_{12} , поступающий в организм с пищей, по предложению У.Б.Кастла (1930) называют «внешним фактором» развития анемии [10].

Париетальные клетки желудка синтезируют термолabileный щелочестойчивый фактор (его обозначают как «внутренний фактор» Кастла), представляющий собой гликопротеин с молекулярной массой 50 000–60 000. Комплекс витамина и гликопротеина связывается со специфическими рецепторами клеток слизистой оболочки средней и нижней части подвздошной кишки и далее поступает в кровь [8,3].

Незначительное количество витамина V_{12} (около 1 %) всасывается в желудке без участия внутреннего фактора. Запасы витамина V_{12} в организме достаточно велики (около 2–5 мг). В основном он депонируется в печени. Из организма ежедневно выводится с экскрементами около 2–5 мкг V_{12} .

Общепринятой классификации V_{12} -дефицитной анемии не существует. По уровню гемоглобина выделяют легкую, средней тяжести, тяжелую и крайне тяжелую формы анемии [5; 7].

Этиология

Недостаток витамина V_{12} может возникнуть в следующих случаях:

1. Ограничение употребления в пищу продуктов животного происхождения (например, вегетарианцами);

2. При кишечной инвазии широким лентецом (*diphyllobotrium latum*), поглощающим большое количество витамина V_{12} ;

3. После операций на тонкой кишке с развитием синдрома слепой петли – в участках кишечника, через которые пища не проходит, кишечная микрофлора поглощает большое количество витамина V_{12} ;

4. Нарушение всасывания витамина V_{12} при так называемой пернициозной анемии (составляющей 75 % всех мегалобластных анемий);

5. Гастрэктомия;

6. Нарушение синтеза внутреннего фактора Кастла (гастрит типа А, аутоиммунный);

7. Резекция тонкой кишки, илеит, спру, заболевания поджелудочной железы;

8. Действие некоторых ЛС (например, противосудорожных).

Патогенез

V_{12} -дефицитная анемия характеризуется ослаблением синтеза ДНК, в результате чего нарушается деление всех быстропролиферирующих клеток (гемопoэтических клеток, клеток кожи, клеток ЖКТ, слизистых оболочек). Кроветворные клетки относятся к наиболее быстро размножающимся элементам, поэтому анемия, а также нередко нейтропения и тромбоцитопения выходят на первый план в клинике [9].

При недостаточности фолатов и (или) цианокобаламина нарушается процесс включения уридина в ДНК гемопoэтических 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 тромбоцитов, их раннее внутрикостномозговое разрушение и укорочение жизни циркулирующих клеток крови. В результате гемопоэз оказывается неэффективным [7].

Кроме того, цианокобаламин является кофактором в реакции превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Эта реакция необходима для метаболизма миелина в нервной системе, в связи с чем при дефиците цианокобаламина наряду с мегалобластной анемией отмечается поражение нервной системы, в то время как при недостаточности фолатов наблюдается только развитие мегалобластной анемии.

Полное истощение запасов при отсутствии поступления (нарушение всасывания, при вегетарианской диете) наступает только через 1000 дней. Запасы фолатов составляют 5–10 мг, минимальная потребность – 50 мкг в день. Мегалобластная анемия может развиваться через 4 месяца полного отсутствия поступления фолатов с пищей [3].

Клиника

Как и при других формах анемии, отмечаются слабость, утомляемость, сердцебиение при физической нагрузке (анемический синдром).

Жгучая боль в языке (глоссодиния) – часто главная и первая жалоба больных. Поражение языка является классическим симптомом пернициозной анемии и носит название гунтеровский глоссит. Характеризуется появлением сначала ярких воспалительных участков, афтозных высыпаний или

трещин, чаще в области кончика языка и боковых поверхностей, а затем сглаженностью и атрофией сосочков. Язык становится ярко-красным, гладким, блестящим (лакированным, кардинальским) [4] (см. рис.).

При крайне тяжелой В12-дефицитной анемии может быть упорная рвота. В связи с изменениями слизистой оболочки желудка и кишок наблюдаются симптомы гастрита и энтерита. При рентгеноскопии желудка и ФГС определяют сглаженность складок его слизистой оболочки и ускорение эвакуации. При микроскопическом исследовании выявляют атрофию железистого аппарата. Эти изменения наиболее выражены в фундальном отделе желудка. Определяется небольшое увеличение селезенки, реже печени. [9]

В центральной нервной системе находят признаки поражения преимущественно задних столбов спинного мозга — понижение и отсутствие рефлексов, атаксию, значительное нарушение глубокой чувствительности при сохранении поверхностной (псевдотабес); в меньшей степени поражены и боковые столбы, причем преобладают спастические явления; рано обнаруживаются расстройства поверхностной чувствительности. Чаще всего поражение спинного мозга смешанное. Тяжелая В₁₂-дефицитная анемия сопровождается галлюцинациями, судорожными припадками, коматозным состоянием [7].

При мегалобластной анемии учащаются имевшиеся ранее приступы стенокардии, нарушения ритма сердца, усугубляется отечный синдром. При отсутствии злокачественной опухоли и синдрома мальабсорбции как причины мегалобластных анемий масса тела больного не снижается; весьма характерен вид кожи — пергаментный с субиктеричным оттенком.

Субиктеричность кожи и склер обусловлена повышенным разрушением дефектных эритроцитов (мегалоцитов) в селезенке и нарастанием содержания свободного билирубина в сыворотке крови (вторичный гемолиз).

Также наблюдают повышенную раздражительность, сонливость, изменения вкуса, обоняния, зрения.

Лабораторная диагностика

При наличии возможности, решающим является определение уровня витамина В12 в крови (его снижение). При отсутствии возможности определения В₁₂ в крови, либо при отсутствии ответа на лечение в течение 5–8 дней показано проведение аспирационной биопсии костного мозга [3].

Изменения в клиническом анализе крови:

1. снижение количества эритроцитов ниже 3500000 у женщин и 4000000 у мужчин;



2. снижение уровня гемоглобина ниже 120 г/л у женщин и ниже 130 г/л у мужчин;
3. повышение цветного показателя (выше 1,05);
4. макроцитоз, мегалоцитоз с диаметром эритроцита свыше 10 мкм (группа макроцитарных анемий);
5. базофильная пунктация эритроцитов, наличие в них телец Жолли и колец Кебота;
6. появление ортохромных мегалобластов;
7. снижение числа ретикулоцитов;
8. лейкопения;
9. тромбоцитопения;
10. снижение моноцитов;
11. анэозинофилия.

В окрашенных мазках — типичная картина: наряду с характерными овальными макроцитами встречаются эритроциты нормального размера, микроциты и шизоциты — пойкило- и анизоцитоз. [9]

Уровень билирубина в сыворотке повышен за счет непрямой фракции. Обязательна пункция костного мозга, так как подобная картина на периферии может быть и при лейкозе, аутоиммунной гемолитической анемии, апластических и гипопластических состояниях (однако необходимо отметить, что гиперхромия характерна исключительно для В12-дефицитной анемии). [6]

Костный мозг клеточный, число ядросодержащих эритроидных элементов увеличено в 2–3 раза против нормы, однако эритропоэз неэффективен, о чем свидетельствует снижение числа ретикулоцитов и эритроцитов на периферии и укорочение их продолжительности жизни (в норме эритроцит живет 120–140 дней).

Характерна лейкопения с преобладанием полисегментированных нейтрофильных гранулоцитов. Характерны эозинопения и монопения. Количество тромбоцитов снижено, но не доходит до критических цифр, поэтому геморрагический синдром при пернициозной анемии встречается довольно редко [5].

Исследование костного мозга (миелограмма) дает возможность поставить точный диагноз в сомнительных случаях. В пунктате костного мозга количество клеток красного ростка резко увеличено, в 3–4 раза больше числа клеток лейкоцитарного ростка. Среди клеток красного кровяного ростка встречаются мегалобласты. Это клетки с «ядерно-цитоплазматической диссоциацией» (при зрелой гемоглоби-

низированной цитоплазме нежное, сетчатого строения ядро с нуклеолами); также обнаруживаются клетки гранулоцитарного ряда большого размера и гигантские мегакариоциты. Количество мегалобластов зависит от тяжести заболевания [1].

Вспомогательное значение в этих случаях имеет определение концентрации витамина В₁₂ и его метаболитов в крови и моче. При дефиците цианкобаламина его содержание в суточной моче ниже 20 нг, а метилмалоновой кислоты – выше 5 мг, В сыворотке крови концентрация витамина В₁₂ ниже 100 нг/мл. Эти лабораторные исследования проводятся и при подозрении на экзогенное (алиментарное) развитие дефицита витамина В₁₂ и во всех неясных случаях.

Лечение

Терапия В₁₂-дефицитной анемии направлена в первую очередь на устранение причины, обусловившей развитие мегалобластной анемии. Это прежде всего коррекция питания, отмена лекарств, «виновных» в развитии мегалобластной анемии, дегельминтизация, лечение других заболеваний, явившихся причиной анемии.

Диета больного В₁₂-дефицитной мегалобластной анемией должна содержать мясные продукты, печень, а фолиеводефицитной – листовые овощи, фрукты, печень.

Нужно ограничить жиры, так как они являются тормозом для кроветворения в костном мозге. Повысить содержание белков в пище, а также витаминов и минеральных веществ [7].

Основу лечения анемии, обусловленной дефицитом витамина В₁₂, составляет витамин В₁₂-цианкобаламин и оксикобаламин.

Принципы терапии:

- насытить организм витамином,
- поддерживающая терапия,
- предупреждение рецидива анемии.

Чаще пользуются цианкобаламином в суточной дозе 500 микрограмм. Данная доза применяется, если нет осложнений (фуникулярный миелоз, кома). Вводят в 1–2 приема внутримышечно. При наличии осложнений, тяжелой форме - 1000 мкг/сут внутривенно. [4]

Через 10 дней дозу уменьшают. Инъекции продолжают еще 10 дней. Затем в течение 3 месяцев еженедельно вводят 300 микрограмм. После этого в течение 6 месяцев делается 1 инъекция в 2 недели и подбирается индивидуальная поддерживающая доза для пожизненной терапии.

Если причиной анемии явилось нарушение выработки внутреннего фактора, то назначают глюкокортикоиды. Если причина анемии – глистная инвазия,

дают фенасал, вермокс, экстракт мужского папоротника [8].

До постановки диагноза (периферическая кровь, стерильная пункция) нельзя вводить витамин В₁₂, так как сразу отреагирует периферическая кровь и костный мозг, и диагностика будет трудна.

У пациента должен развиваться ретикулоцитоз через 5-6 инъекций В12 (до 100-150 промилле), если его нет, то диагноз неверен [10]

Полное восстановление показателей крови происходит через 1,5–2 месяца, а ликвидация неврологических нарушений – в течение полугода.

Переливание эритроцитарной массы проводят лишь при значительном снижении гемоглобина (менее 60 г/л) и проявлении симптомов коматозного состояния. Рекомендуется вводить эритроцитарную массу по 250-300 мл (5–6 трансфузий на курс).

Прогноз

В настоящее время применение витамина В₁₂ сделало прогноз этой формы анемии благоприятным. При адекватной поддерживающей терапии больные живут длительное время [3].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Статья не имеет спонсорской поддержки.

The authors declare no conflict of interest.

The article is not sponsored.

Литература

1. Анемия – скрытая эпидемия. Под ред. В.М.Чернова. М.: МегаПро. 2004. 76 с.
2. Берлинер Г.Б., Хейфец Л.М. Вопросы ведения больных анемиями в практике терапевта. Клини. мед. 1996. №2. с. 60-62.
3. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. Ньюмед, 2001. 165 с.
4. Дворецкий Л. И. Алгоритмы диагностики и лечения анемий// Рус. мед. журнал 2003; 11 (8): 427-33.
5. Демидова А.В., Сысоев Н.А. Вопросы диагностики и терапии В12-дефицитной анемии. Клини. мед. 1996. № 1. с.59-60.
6. Комаров Ф.И., Руководство по внутренним болезням для врача общей практики. МИА; 2007; 872 стр.
7. Поликлиническая терапия: учеб. Пособие. М.В. Зюзенков [и др.]; под общ. ред. М.В. Зюзенкова. Минск: Выш. шк., 2012. 608 с.
8. Хурса, Р.В. Диспансеризация в практике участкового терапевта: учеб.-метод. Пособие. Р.В. Хурса, И.Л. Месникова, М.В. Зюзенков. Минск: БГМУ, 2009. 32 с.
9. Попов С. Н. Частная патология М.: ИЦ «Академия», 2004. – 351 с.
10. Пауков В. С. Патология: учебник. А.С. Пауков, Литвицкий П.Ф. М.: Медицина, 2004. 400с.
11. Ремизов И. В., Дорошенко В. А. Основы патологии. Ростов-на-Дону, 2005. 224 с.