

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ФУНИКУЛЯРНОГО МИЕЛОЗА И ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У БОЛЬНЫХ V_{12} -ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

Г. В. Зырина, С. А. Воробьев

ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Минздрава России

Изучены клинико-функциональные проявления фуникулярного миелоза и хронического гастрита у больных V_{12} -дефицитной анемией. Обследовано 77 больных V_{12} -дефицитной анемией. Диагноз был верифицирован обнаружением мегалобластов в пунктате костного мозга.

Клинические проявления фуникулярного миелоза выявлены у 57% обследованных. Из субъективных проявлений наиболее характерными для фуникулярного миелоза были парестезии (83,3%) и слабость в конечностях (60%), а из объективных — снижение чувствительности в конечностях (100%). Хронический гастрит с одновременным поражением антрального и фундального отделов желудка имелся у всех обследованных больных.

Ключевые слова: V_{12} -дефицитная анемия, фуникулярный миелоз, хронический гастрит

CLINICAL AND FUNCTIONAL SYMPTOMS OF FUNICULAR MYELOSIS AND CHRONIC GASTRITIS IN PATIENTS WITH B_{12} -DEFICIENCY ANEMIA

G. V. Zyrina, S. A. Vorob'ev

Tver State Medical Academy

The aim of this work was to study clinical and functional symptoms of funicular myelosis (FM) and chronic gastritis (CG) in patients with B_{12} -deficiency anemia. A total of 77 patients with diagnosis verified by finding megaloblasts in bone marrow biopsies were examined. Clinical symptoms of FM were found in 57% of the patients. The most characteristic subjective ones were paresthesia (83.3%) and limb weakness (60%) while objective symptoms included impaired limb sensitivity (100%). All patients suffered CG with lesions in both antrum and fundus.

Key words: B_{12} -deficiency anemia, funicular myelosis, chronic gastritis

V_{12} -дефицитная анемия (пернициозная анемия, анемия Аддисона—Бирмера) — тяжелое, практически неизлечимое заболевание, которое требует для поддержания состояния компенсации пожизненного применения цианокобаламина. Клиническая картина V_{12} -дефицитной анемии складывается из трех синдромов: анемии, хронического атрофического гастрита и поражения нервной системы в виде фуникулярного миелоза. И если синдром собственно анемии при этом заболевании в настоящее время достаточно хорошо изучен [1—3], то этого нельзя сказать о синдромах поражения желудка и нервной системы. Без сомнения два последних синдрома нуждаются в дополнительном изучении. Можно полагать, что получение новых данных позволит улучшить диагностику заболевания и разработать новые подходы к лечению больных V_{12} -дефицитной анемией.

Поставлена цель — изучить клинико-функциональные проявления фуникулярного миелоза и хронического гастрита у больных V_{12} -дефицитной анемией.

Материал и методы

Обследовано 77 больных с впервые выявленной V_{12} -дефицитной анемией (24 мужчины и 53 женщины). Диагноз во всех случаях был подтвержден результатами пункции костного мозга и обнаружением в пунктате мегалобластов — фактически патогномичного признака пернициозной анемии. У всех пациентов на фоне монотерапии цианокобаламином на 5—7-й день болезни отмечали ретикулоцитарный криз, что позволило исключить фолиево-дефицитный характер анемии [4].

Согласно классификации П. М. Альперина и Ю. Г. Митерева [5], анемия легкой степени (Hb 110—90 г/л) имела у 13 больных, средней степени (Hb 89—70 г/л) — у 49 и тяжелая (Hb 69 г/л и менее) — у 15. Необходимо отметить, что указанная классификация была предложена для градации железодефицитной анемии и в данном случае использована для получения общего представления о составе больных.

У всех больных проведено клиническое обследование, в том числе фиброгастроуденоскопия (ФГДС) у 54 пациентов.

Неврологическое обследование проведено у 52 больных (20 мужчин и 32 женщины; средний возраст 64,3 года). При этом использовали такие методы, как электроэнцефалография (у 18 больных), электронейромиография (у 25), магнитно-резонансная или компьютерная томография (у 10).

Углубленное гастроэнтерологическое обследование проведено у 25 больных (4 мужчины и 21 женщина; средний возраст 68 лет). При ФГДС выполнили прицельную множественную биопсию слизистой оболочки желудка с гистологическим изучением биоптатов по визуально-аналоговой шкале Сиднейской модифицированной системы [6, 7], исследование обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* (HP) и другими микроорганизмами в мазках-отпечатках, окрашенных по Граму, уреазный тест.

Исследование кислотообразующей функции желудка проводили методом внутрижелудочной pH-метрии по В. Н. Чернобровому [8] с использованием аппарата ИАГМ-1 с помощью стандартных pH-зондов и титровочных растворов фирмы «Исток-система».

Результаты pH-метрии по протяженности желудка распределяли в соответствии с функциональными интервалами базальной pH-граммы желудка: pH 7,0—7,5 (анацидность), pH 3,6—6,9 (выраженная гипоацидность), pH 2,3—3,5 (гипоацидность), pH 1,6—2,2 (нормацидность), pH 1,3—1,5 (гиперацидность), pH 0,9—1,2 (выраженная гиперацидность).

При анализе результатов pH-метрии выделяли функциональный интервал pH, на который приходилось наибольшее количество точек замера pH по протяженности желудка — так называемый доминирующий функциональный интервал (ДФИ) pH.

О пепсиногенобразующей функции желудка судили по содержанию пепсиногена (методика В. Н. Туголукова

Таблица 1. Частота выявления основных неврологических симптомов у больных V_{12} -дефицитной анемией

Симптом	Количество больных	
	абс.	%
Слабость в конечностях	18	60
Парестезии в конечностях	25	83,3
Боль в конечностях	12	40
Неуверенность при ходьбе	12	40
Нарушение чувствительности в конечностях	30	100
Снижение коленных рефлексов	10	33,3
Снижение ахилловых рефлексов	13	43,3
Неустойчивость в позе Ромберга	11	36,6
Положительный симптом Бабинского	3	10

[9]), а о гастромукопротеидобразующей функции — по концентрации фукомукопротеидов в сыворотке крови [10]. Забор крови проводили непосредственно перед рН-метрией. Показатели выражали в единицах СИ.

Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев.

Для статистической обработки данных применяли критерий Стьюдента. В работе использовали пакет программ Biostatistics и Microsoft Office Excel XP.

Результаты и обсуждение

При осмотре больных обращала на себя внимание соломенно-желтая окраска кожных покровов и склер (у 73%). При этом частота выявления этого симптома отчетливо нарастала с увеличением тяжести анемии. Нормальный индекс массы тела ($18,5—24,9$ кг/м²) зафиксирован у 57,7% больных, сниженный (менее $18,5$ кг/м²) — у 1,9%, повышенный (более 25 кг/м²) — у 40,4%. Это соответствует наблюдениям Л. И. Идельсона [1] и в целом свидетельствует о том, что истощение у больных V_{12} -дефицитной анемией, несмотря на наличие тяжелого заболевания, встречается относительно редко — «голод среди изобилия» (Gastle W. B., 1929).

Нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта имелись у большинства больных и были достаточно специфичны. Так, жалобы на боль или тяжесть в эпигастральной области, на отрыжку, тошноту, снижение аппетита как субъективные проявления хронического гастрита имелись у 77% обследованных. Последнее было подтверждено при ФГДС. Особо следует отметить наличие у части больных глоссита (язык Гюнтера — у 36%) — язык малиновой окраски со сглаженными сосочками («лакированный» язык). У части (15%) больных, помимо этого, на кончике языка и его краях имелись участки воспаления с эрозиями. У 25% больных пальпировалась селезенка, у 19% наблюдалось увеличение печени.

При исследовании сердечно-сосудистой системы выявлялись расширение границ относительной сердечной тупости влево (на 1—2 см), наклонность к тахикардии (средняя частота сердечных сокращений 79,8 в минуту) и артериальной гипотонии ($110/72$ мм рт. ст.).

В крови обследованных обычно выявляли гиперхромную (82,7%), реже нормохромную (17,3%) анемию, умеренную лейкопению и тромбоцитопению. В эритроцитах наблюдали макроцитоз, анизоцитоз, наличие в них остатков ядра (тельца Жолли, кольца Кебота). Количество ретикулоцитов было уменьшено или в пределах нормы.

В костном мозге обнаруживали раздражение красного ростка, выявляли мегалобласты. В результате терапии

Таблица 2. Содержание (в мг/л) пепсиногена в плазме и фукомукопротеидов в сыворотке крови у больных V_{12} -дефицитной анемией ($M \pm t$)

Показатель	Практически здоровые лица	Больные V_{12} -дефицитной анемией	p
Пепсиноген	$75,2 \pm 17,91$	$29,2 \pm 10,2$	$< 0,001$
Фукомукопротеиды	$150,2 \pm 32$	$68 \pm 18,1$	$< 0,001$

витамином V_{12} на 5—7-й день у всех пациентов отмечался ретикулоцитарный криз с вариацией количества ретикулоцитов от 20 до 43%.

Больные, у которых проведено неврологическое обследование, на основании представляемых жалоб и результатов объективного неврологического обследования были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 22 (43%) больных, которые предъявляли жалобы на общую слабость, одышку при физической нагрузке, быструю утомляемость, головокружение, характерные для анемии, однако неврологические симптомы фуникулярного миелоза у них отсутствовали.

Во 2-ю группу включены 30 (57%) больных, у которых наряду с указанными выше жалобами, имелись также субъективные и объективные проявления, типичные для фуникулярного миелоза. Следует отметить, что если больные 1-й группы предъявляли жалобы на общую слабость, то пациенты 2-й группы, как правило, к этому добавляли, что их преимущественно беспокоит слабость в ногах и руках. В табл. 1 приведены основные неврологические симптомы у больных V_{12} -дефицитной анемией.

Как свидетельствуют представленные данные, у больных с фуникулярным миелозом наиболее характерными жалобами были парестезии и слабость в конечностях, а из объективных проявлений — снижение чувствительности (тактильной, болевой, глубокой и вибрационной) в конечностях, реже выявлялись снижение или утрата ахилловых и коленных рефлексов, неустойчивость в позе Ромберга. Особенностью указанных симптомов были симметричность и преимущественное поражение нижних конечностей. И тем не менее даже наличие этих особенностей не позволяет поставить диагноз фуникулярного миелоза без наличия подтвержденной мегалобластной анемии.

К сказанному необходимо добавить, что на ЭЭГ, а также при магнитно-резонансной и компьютерной томографии головного и спинного мозга не выявлено каких-либо изменений. С помощью электроцефалографии обнаружены признаки аксональной, преимущественно сенсорной или сенсомоторной полиневропатии.

Сопоставление частоты развития фуникулярного миелоза с выраженностью синдрома анемии показало, что указанное осложнение наблюдалось с одинаковой частотой как при легкой, так и при умеренной и тяжелой анемии. Это позволяет полагать, что важнейшее значение в развитии фуникулярного миелоза имеет, по-видимому, длительность самого дефицита витамина V_{12} , в том числе и латентного (до развития анемии) [11]. Установить это, однако, в действительности практически невозможно в связи с поздним обращением больных к врачу и неконкретностью основных проявлений болезни.

При целенаправленном исследовании желудка у 25 больных V_{12} -дефицитной анемией выявлено следующее. При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка во всех случаях обнаружен атрофический гастрит, отличительной особенностью которого было поражение не только антрального отде-

ла желудка, что является наиболее типичным [11], но и фундальной его части.

Хронический гастрит на фоне V_{12} -дефицитной анемии гистологически отличался умеренной или выраженной атрофией, частым (44%) выявлением кишечной метаплазии, слабой, реже умеренной инфильтрацией, как лимфоцитарной, так и нейтрофильной. В мазках-отпечатках отмечалась относительно низкая обсемененность слизистой оболочки микрофлорой с выявлением единичных скоплений стрептококков, стафилококков, энтеробактерий, лактобактерий, лептотрихий. *HP* регистрировался в 16% случаев. Уреазный тест был положительным у 24 пациентов. Известно [6, 12], что при хроническом гастрите у больных железодефицитной анемией *HP* в слизистой оболочке желудка встречается достаточно часто (в 76,9% случаев), тогда как у больных V_{12} -дефицитной анемией — 6,5% случаев.

Изучение кислотообразующей функции желудка по анализу результатов интрагастральной рН-метрии показало следующее. У здоровых обследованных наиболее часто (в 70% случаев) выявляли рН в интервале 1,6—2,2 (нормацидность), тогда как при атрофическом гастрите у больных V_{12} -дефицитной анемией рН в указанном интервале вообще не регистрировался ($p < 0,001$). При атрофическом гастрите у больных V_{12} -дефицитной анемией в 72% случаев выявлялись выраженная гипацидность (ДФИ рН 3,6—6,9), в 16% — тотальная ацидность (ДФИ рН 7,0—7,5) и в 12% — гипацидность (ДФИ рН 2,3—3,5).

Результаты изучения содержания пепсиногена в плазме и фукомукопротеидов в сыворотке крови у больных V_{12} -дефицитной анемией представлены в табл. 2. Отчетливо видно, что у больных пернициозной анемией изучаемые показатели были значительно (более чем в 2 раза) снижены по сравнению с таковыми у здоровых лиц.

Без сомнения, хронический гастрит является достаточно часто встречающимся заболеванием, однако приводя в некоторых случаях к утрате выработки внутреннего фактора Кастла, он становится причиной развития V_{12} -дефицитной анемии. Особенностью такого гастрита является то, что он во всех случаях имеет атрофический характер, как правило с поражением антрального и фундального отделов желудка, протекает с существенным снижением кислото-, пепсиноген- и гастромукопротеид-

образующей функции желудка. Не исключено, что такой гастрит имеет особый этиопатогенез [13], что требует проведения специальных исследований, в том числе бактериологических. Недостаточно изученным является вопрос о клинико-морфофункциональных особенностях хронического гастрита, ассоциированного с V_{12} -дефицитной анемией в зависимости от наличия фуникулярного миелоза.

Как свидетельствует опыт, хронический гастрит при V_{12} -дефицитной анемии переносится больными вполне удовлетворительно и сравнительно редко приводит к развитию каких-либо серьезных осложнений. Напротив, фуникулярный миелоз выявляется примерно у половины больных V_{12} -дефицитной анемией и в тяжелых случаях может стать причиной стойкой инвалидизации больных, лишая их в первую очередь возможности передвигаться самостоятельно, а иногда приводя и к деменции.

При традиционном лечении V_{12} -дефицитной анемии цианокобаламином примерно через 4—5 нед исчезают все признаки анемии, включая и мегалобластный тип кровотожения, однако уменьшаются лишь легкие проявления фуникулярного миелоза (слабость в конечностях, парестезии) и остаются без изменений клинические проявления хронического атрофического гастрита. Это создает убеждение, что комплексное лечение больных V_{12} -дефицитной анемией в настоящее время не разработано. Можно полагать, что проведение лечебных мероприятий, направленных на все три компонента клинических проявлений пернициозной анемии, даст лучшие результаты.

Выводы

1. Разнообразные проявления фуникулярного миелоза встречаются у 57% больных V_{12} -дефицитной анемией.
2. Наиболее часто встречающимися признаками фуникулярного миелоза являются слабость в конечностях, преимущественно в ногах, парестезии и снижение чувствительности.
3. Хронический атрофический гастрит, как правило с одновременным поражением антрального и фундального отделов желудка, имеется у всех больных V_{12} -дефицитной анемией.
4. Хронический гастрит у больных V_{12} -дефицитной анемией сопровождается существенным снижением кислото-, пепсиноген- и гастромукопротеидобразующей функции желудка.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Минздрава России

Зырина Галина Виолоновна — канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней с курсами нейрохирургии и медицинской генетики; e-mail: gzyrina@yandex.ru

Воробьев Сергей Александрович — канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Идельсон Л. И. Мегалобластные анемии. Тер. арх. 1978; 7: 139—43.
2. Воробьев А. И., ред. Руководство по гематологии. М.: Ньюмедиамед; 2005.
3. Мамаев Н. Н., Рябов С. И. Гематология: Руководство для врачей. СПб: Спец. Лит.; 2008.
4. Богданов А. Н., Мазуров В. И. Мегалобластные анемии. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии постдипломного образования. 2010; 4: 82—6.
5. Альперин П. М., Митерев Ю. Г. К вопросу о классификации железодефицитных анемий. Гематология и трансфузиология. 1983; 9: 11—14.
6. Аруин Л. И., Капудлер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Трида-Х; 1998.
7. Dixon M. F., Genta R. M., Yardley J. H., Correa P. Classification and grading of gastritis: The updated Sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston, 1994. Am. J. Surg. Pathol. 1996; 20: 1161—81.
8. Чернобровый В. Н. Экспресс-метод внутрижелудочковой рН-метрии. Лабораторное дело. 1990; 3: 113—7.
9. Туголуков В. Н. Современные методы диагностики состояния слизистой оболочки желудка и их клиническое значение. Л.: Медицина; 1965.
10. Рабинович П. Д., Вайстух С. И., Лошакова Н. М. и др. Содержание некоторых сахаров, связанных с биополимерами в секрете тканей желудка, сыворотке крови и моче при язвенной болезни. Вопросы медицинской химии. 1972; 6: 52—8.
11. Перекагова Т. Н., Остроумова М. Н. Еще раз о дефиците витамина V_{12} . Клиническая онкогематология. 2009; 2: 185—96.
12. Зюбина Л. Ю. Клинико-функциональное состояние желудка и печени в условиях хронической сидеропении. Бюллетень СО РАМН. 2009; 3: 56—63.
13. Lahner E., Annibale E. Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. World J. Gastroenterol. 2009; 15 (41): 5121—8.

Поступила 31.10.12