

МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ*А.Н. Богданов, В.И. Мазуров*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

MEGALOBlastic ANEMIAS*A.N. Bogdanov, V. I. Mazurov*

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. Russia

© А.Н.Богданов, В.И.Мазуров. 2010 г.

Представлены данные о диагностике, дифференциальной диагностике и лечении мегалобластных анемий (В₁₂-дефицитных и фолиеводефицитных). Описаны этиология и патогенез, клинические особенности этих типов анемий, принципы лабораторной диагностики, современные методы лечения.

Ключевые слова: мегалобластные анемии, В₁₂-дефицитная анемия, фолиеводефицитная анемия, клинические данные, анализ крови, дифференциальный диагноз, лечение.

An information on diagnostic methods, differential diagnosis and treatment of megaloblastic anemias (В₁₂- and folic deficiency) are revealed in the lecture. Etiology and pathogenesis, clinical findings in the types of anemias, principles of laboratory diagnosis, modern methods of treatment were described.

Key words: megaloblastic anemias, В₁₂-deficiency anemia, folic deficiency anemia, clinical findings, blood analysis, differential diagnosis, treatment.

Мегалобластные анемии — группа наследственных и приобретенных анемий, связанных с нарушением синтеза ДНК. Важнейшим признаком этих анемий является мегалобластный эритропоэз в костном мозге: эритроидные клетки имеют больший, чем в норме, размер, нежную структуру ядерного хроматина и диссоциацию созревания ядра и цитоплазмы. В периферической крови выявляются макроциты и мегалоциты.

Основные причины мегалобластных анемий представлены в таблице.

чения площади мембраны эритроцитов (заболевания печени, после спленэктомии); в) при рефрактерных анемиях (вариант миелодиспластического синдрома); г) в других ситуациях (алкоголизм, гипотиреоз).

В₁₂-ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Первое клиническое описание заболевания сделал в 1849 году Т. Addison. Термин «пернициозная» (злокачественная) анемия предложил в 1872 году А. Biermer, поскольку во всех случаях наступал летальный исход.

Таблица

Основные причины мегалобластных анемий

Характер дефицита	Причины дефицита
Дефицит витамина В ₁₂	Пищевой дефицит Уменьшение секреции внутреннего фактора при атрофическом гастрите (В ₁₂ -дефицитная анемия) после гастрэктомии, резекции желудка Заболевания тонкой кишки (энтерит, дивертикулез, резекция) Мальабсорбция внутреннего фактора (врожденная или индуцированная медикаментами)
Дефицит фолиевой кислоты	Пищевой дефицит Повышенное потребление (алкоголизм, цирроз печени, беременность, детский возраст, заболевания с быстрой клеточной пролиферацией)
Комбинированный дефицит В ₁₂ и фолиевой кислоты	Глютеновая энтеропатия Спру
Приобретенные нарушения синтеза ДНК	Дефицит ферментов, участвующих в метаболизме фолатов Дефицит транскобаламина II
Медикаментозные и токсические нарушения синтеза ДНК	Прием цитостатических препаратов (антагонистов фолиевой кислоты, пуринов и пиримидина, алкилирующих препаратов), триметоприма, оральных контрацептивов, антиконвульсантов

Макроцитоз может наблюдаться не только при мегалобластном, но и при нормобластном типе кроветворения: а) при усилении эритропоэза (постгеморрагические и гемолитические анемии); б) в случае увели-

В 1934 году G. Minot и W. Murphy были удостоены Нобелевской премии за открытие способа излечения этого заболевания с помощью печеночной диеты (одновременно с ними Нобелевскую премию получил G. Wipple

за лечение аналогичной диетой постгеморрагической анемии). Позднее было установлено, что причиной пернициозной анемии является дефицит витамина В₁₂, и заболевание получило современное название.

В среднем в популяции частота впервые выявленной В₁₂-дефицитной анемии составляет 10–20 случаев на 100 тыс. населения в год. С возрастом заболеваемость возрастает: у людей старше 60 лет дефицит витамина В₁₂ обнаруживается в 2%, старше 70 лет — в 6–7% случаев. В этой связи в ряде стран у пожилых лиц уровень витамина В₁₂ определяют при диспансеризации. Крайне редко В₁₂-дефицитная анемия наследуется по аутосомно-рецессивному типу и манифестирует в детском возрасте.

Обмен витамина В₁₂ в организме. В отличие от других витаминов группы В, витамин В₁₂ не синтезируется растениями, но продуцируется многими бактериями. Часть кобаламинов синтезируется в толстой кишке у животных. У человека кобаламины содержатся в толстой кишке, но не абсорбируются. В этой связи источником поступления в организм витамина В₁₂ являются только продукты животного происхождения (мясо, субпродукты, яйца, сыр, молоко). Ежедневно человек получает с пищей 5–15 мкг витамина В₁₂, запасы которого составляют 3–5 мг (поэтому дефицит проявляется только через 4–6 лет после прекращения его поступления). После высвобождения в желудке кобаламин связывается с внутренним фактором (гликопротеином, который секретируется париетальными клетками желудка). Комплекс «витамин В₁₂-внутренний фактор» контактирует со специальными рецепторами для внутреннего фактора в слизистой оболочке подвздошной кишки, после чего распадается. Витамин В₁₂ проникает через стенку кишки в кровь, где связывается с транскобаламином II, передающим витамин В₁₂ в костный мозг (для эритропоэза) и печень (основное депо витамина В₁₂).

В организме имеются два кофермента витамина В₁₂: метилкобаламин (необходим для нормального развития кроветворных и эпителиальных клеток) и дезоксикобаламин (участвует в метаболизме жирных кислот). В этой связи при дефиците витамина развиваются нарушения гемопоэза, атрофия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и демиелинизация нервных волокон.

Этиология и патогенез. Главная причина дефицита витамина В₁₂ — нарушение его всасывания вследствие:

- снижения секреции внутреннего фактора (атрофический гастрит, резекция желудка, гастрэктомия, аутоантитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору);
- заболеваний тонкой кишки (энтерит, резекция, дивертикулез, лимфома, спру);
- конкурентного поглощения витамина В₁₂ при инвазии широким лентецом (дифиллоботриоз), дисбактериозе (при синдроме слепой петли, стриктурах тонкой кишки);
- неадекватного поступления с пищей (вегетарианство);
- приема ряда медикаментов (колхицин, аminosалициловая кислота, хлористый кальций);

— нарушения синтеза и структуры транскобаламина II.

В 90% случаев В₁₂-дефицитная анемия развивается при тяжелом атрофическом гастрите. К снижению секреции внутреннего фактора приводят также гастрэктомия или резекция двух третей желудка (при этом одновременно возможно развитие железодефицитной анемии). У 20–30% пациентов в патогенезе имеют значение генетические факторы. Это подтверждается достоверно более частым обнаружением антител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору у больных, родственники которых страдали В₁₂-дефицитной анемией. Установлено также, что В₁₂-дефицитная анемия несколько чаще встречается у лиц с А (II) группой крови и голубоглазых блондинов. В этой связи отмечается увеличение частоты заболевания в странах Северной Европы.

Иногда встречаются врожденные формы заболевания, обусловленные дефицитом внутреннего фактора, мальабсорбцией витамина В₁₂, дефицитом транскобаламина II. Для лечения всех наследственных форм заболевания также используется витамин В₁₂.

Клиническая картина. Классическая картина В₁₂-дефицитной анемией включает три основных синдрома: анемический, поражение желудочно-кишечного тракта и нервной системы. Заболевание развивается в возрасте 50–60 лет, причем от появления первых симптомов до постановки диагноза проходит около одного года. Выделяют три степени заболевания: легкую (гемоглобин ниже нормы, но выше 90 г/л), среднюю (гемоглобин от 70 до 90 г/л) и тяжелую (гемоглобин ниже 70 г/л).

Наиболее часто у пациентов возникают жалобы, обусловленные анемией (общая слабость, утомляемость, сонливость). Патология желудочно-кишечного тракта может проявляться снижением аппетита и массы тела, неприятными ощущениями или болями в полости рта или языке («ошпаренный язык»). У 20% больных возникают симметричные парестезии в нижних и/или верхних конечностях, в более тяжелых случаях — фуникулярный миелоз, обусловленный демиелинизацией задних и боковых столбов спинного мозга (нарушения походки, расстройства мочеиспускания, нарушения зрения). Может возникать субфебрилитет, при нейтропении — инфекционные осложнения.

Из анамнеза важно выяснить наличие гастрэктомии, резекции желудка, заболеваний тонкой кишки или его резекции, дифиллоботриоза, злокачественных новообразований, характер принимаемых медикаментов.

При объективном обследовании выявляются бледность кожи с лимонным оттенком, иногда — субиктеричность склер и желтушность кожи. Несмотря на тромбоцитопению, геморрагический синдром отмечается крайне редко, поскольку функция тромбоцитов не нарушена. У 20–25% больных наблюдается глоссит (участки воспаления, атрофия сосочков, реже — «лакированный» язык). В ряде случаев отмечается незначительная спленомегалия, обусловленная вторичным гемолизом (обычно лишь при инструментальном обследовании). При исследовании сердечно-сосудистой

системы могут выявляться тахикардия, ослабление I тона, систолический шум на верхушке сердца. При поражении нервной системы обнаруживается повышение или снижение рефлексов, положительная проба Ромберга, симптом Бабинского. Ментальные нарушения варьируют от легкой раздражительности до деменции и психотических расстройств.

Классическая картина В₁₂-дефицитной анемии в настоящее время наблюдается редко. Более чем в 90% случаев заболевание характеризуется только анемическим синдромом.

Данные лабораторных и инструментальных исследований

Клинический анализ крови. Выявляется гиперхромная анемия (уровень эритроцитов снижен в большей степени, чем гемоглобина). Гиперхромия проявляется повышением среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (МСН) более 35 пг (пикограммов) или цветового показателя более 1,1. Отмечается также увеличение среднего объема эритроцита (MCV) свыше 100 фемтолитров (фл), нередко — более 120 фл. При сочетании В₁₂-дефицитной и железодефицитной анемии MCV может оставаться в пределах нормы. При просмотре мазка крови выявляются макроцитоз, мегалцитоз, анизоцитоз и пойкилоцитоз. Нередко в периферической крови отмечаются единичные нормоциты и мегалобласты, полихромазия. Количество ретикулоцитов снижено, реже нормально. Через 5–8 дней лечения витамином В₁₂ развивается ретикулоцитарный криз — увеличение количества ретикулоцитов до 200–300% более, что подтверждает диагноз. Количество лейкоцитов обычно несколько снижено. В типичных случаях выявляется сдвиг в лейкоцитарной формуле «вправо» (гигантские сегментоядерные нейтрофилы с гиперсегментированными ядрами, имеющими 6 и более сегментов). У некоторых больных снижено количество тромбоцитов, но функция их сохранена.

Миелограмма. Цитологическое исследование аспирата костного мозга — важнейший метод диагностики В₁₂-дефицитной анемии. В миелограмме при нормальном или повышенном количестве миелокарицитов отмечается выраженная гиперплазия эритроидного ростка и мегалобластный тип кроветворения. Резко уменьшено число оксифильных форм мегалобластов («синий костный мозг»), обнаруживаются полисегментированные и гигантские клетки нейтрофильного ряда. Лейкоэритробластическое соотношение составляет 1:1 и менее. В ряде случаев уменьшается количество мегакарицитов, обнаруживаются гигантские многолопастные мегакарициты с нарушением отщепления тромбоцитов.

Исследование миелограммы информативно только до лечения витамином В₁₂. В аспирате костного мозга, полученного даже после одной инъекции витамина В₁₂, исчезают мегалобласты, а мегалобластный тип кроветворения сменяется нормобластным. В то же время сохраняются качественные изменения клеток нейтрофильного ряда, что помогает поставить правильный диагноз.

Биохимическое исследование. Основным лабораторным признаком заболевания — снижение содержания витамина В₁₂ в сыворотке и/или повышение уровня метилмалонового альдегида в сыворотке крови и в моче (в настоящее время во многих странах это считается достаточным для диагностики). Уровень ферритина нормален или несколько повышен (при сочетании с железодефицитной анемией нередко снижен). Возможна умеренная гипербилирубинемия за счет свободного билирубина.

Исследование кала необходимо для исключения инвазии широким лентецом.

Инструментальные исследования. Основную роль играет фиброгастроскопия (подтверждение атрофического гастрита, исключение опухоли желудка).

Больным В₁₂-дефицитной анемией показана консультация невролога для исключения поражения нервной системы (фуникулярный миелоз).

Диагноз и дифференциальный диагноз. В₁₂-дефицитная анемия не всегда диагностируется своевременно. Основная причина ошибок заключается в том, что часто до уточнения вида анемии врачи назначают комбинированное лечение (препараты железа, поливитамины, содержащие фолиевую кислоту, витамин В₁₂), основываясь только на показателях периферической крови. Затруднения возможны также при сочетании В₁₂-дефицитной и железодефицитной анемии.

Прежде всего, необходимо дифференцировать В₁₂-дефицитную анемию с другими анемиями. Нередко больным ошибочно ставится диагноз гемолитической анемии в связи с гемолитическим синдромом и повышением содержания билирубина, что может быть обусловлено длительно существующим заболеванием и предшествующей патологией печени. Вероятность ошибки увеличивается, если исследование периферической крови проводится на фоне лечения витамином В₁₂ или поливитаминами, содержащими фолиевую кислоту. Правильной диагностике помогает оценка качественных изменений эритроцитов и нейтрофилов в препаратах периферической крови и костного мозга.

В ряде случаев при В₁₂-дефицитной анемии отмечается выраженная лейкопения (до $1,5 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения (до $40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$), что заставляет предполагать апластическую анемию. Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга, динамика гемограммы (нормализация количества лейкоцитов и тромбоцитов через 7–10 дней лечения витамином В₁₂) позволяют поставить правильный диагноз.

Характерные для В₁₂-дефицитной анемии изменения периферической крови (панцитопения, макроцитоз) и костного мозга (мегалобластный эритропоэз) могут встречаться при остром эритроидном лейкозе и миелодиспластических синдромах. Диагностике помогает комплексная оценка показателей гемограммы и миелограммы, при необходимости используют данные иммунофенотипирования, цитогенетических и молекулярно-генетических исследований.

Лечение. Для профилактики дефицита витамина В₁₂ следует включать в рацион достаточное количество животной пищи (мясо, субпродукты, сыр, яйца, молоко).

При развитии В₁₂-дефицитной анемии необходимо назначение витамина В₁₂. При инвазии широким лентецом дополнительно следует провести дегельминтизацию.

В настоящее время для лечения используются два препарата: гидроксикобаламин и цианокобаламин. Витамин В₁₂ может назначаться внутрь в очень больших дозах (5–10 мг) в течение 4–6 недель, однако значительно удобнее парентеральное назначение препарата, которое используется повсеместно. В России применяется цианокобаламин в дозе 400–500 мкг 1 раз/сут в течение 4–6 недель. При фуникулярном миелозе ежедневная доза увеличивается до 1000 мкг.

При адекватной терапии отчетливое улучшение самочувствия и нормализация картины костного мозга наступает через 2–3 дня, ретикулоцитарный криз — через 4–8 дней, нормализация уровня гемоглобина, эритроцитов и MCV — через 25–30 дней. Лечение витамином В₁₂ устраняет парестезии (не ранее, чем через 4–6 месяцев), однако развившийся фуникулярный миелоз до конца не регрессирует.

К побочным эффектам при лечении цианокобаламином относится гипокалиемия, она может способствовать развитию нарушений сердечного ритма, особенно у пожилых больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Во всех случаях В₁₂-дефицитной анемии использование оксикобаламина или цианокобаламина должно привести к быстрой истойкой ремиссии заболевания. Неэффективность терапии свидетельствует о неправильном диагнозе.

Трансфузии эритроцитарной массы больным с тяжелой В₁₂-дефицитной анемией проводят только по жизненным показаниям (гемодинамические нарушения).

После достижения ремиссии с целью вторичной профилактики больные должны пожизненно получать витамин В₁₂ (400–500 мкг один раз в месяц или курсами по 5–10 инъекций 400–500 мкг 2–3 раза в год).

К наиболее серьезным отдаленным осложнениям относятся злокачественные опухоли желудка: частота развития рака желудка у больных В₁₂-дефицитной анемией в 3–5 раз выше, чем в популяции. Кроме того, при В₁₂-дефицитной анемии повышен риск колоректального рака и карциноидных опухолей тонкой кишки.

ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ

Первое описание этого вида анемии сделал L. Wills в 1931 г. Название «фолиевая кислота» обусловлено тем, что впервые она была получена из листьев (*folium*) шпината. Фолиеводефицитные анемии встречаются реже В₁₂-дефицитных, статистические данные о ее распространенности отсутствуют.

Обмен фолиевой кислоты. Фолаты синтезируются высшими растениями и микроорганизмами. Абсорбция фолатов происходит в тощей кишке, а основным депо является печень. Коэнзимы фолиевой кислоты (прежде всего тетрагидрофолиевая кислота) необходимы для синтеза пуринов и пиримидина, образования метионина. Запасы фолиевой кислоты в организме человека составляют 10–12 мг, ежедневная потребность — 0,1 мг. В отличие от витамина В₁₂, истощение запасов фолатов наступает уже через несколько

недель после прекращения поступления. Организм человека получает фолаты только с пищей (мясо, субпродукты, свежие овощи и фрукты). В этой связи повышенный риск развития фолиеводефицитной анемии имеют бедные слои городского населения. Кроме того, потребность в фолатах резко возрастает при беременности, быстром росте ребенка.

Выделяют количественный и качественный дефицит фолиевой кислоты. Количественный дефицит обусловлен ее недостаточным поступлением или повышенной потребностью. Качественный дефицит развивается при невозможности образования активных метаболитов фолиевой кислоты. В ряде случаев (глутеновая энтеропатия, спру) может наблюдаться комбинированный дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂.

Этиология и патогенез. Основные причины дефицита фолиевой кислоты:

- недостаточное поступление с пищей или ее неправильное приготовление (фолиевая кислота, в отличие от витамина В₁₂, разрушается при хранении, воздействии света, приготовлении и обработке пищевых продуктов);
- нарушение всасывания (глутеновая энтеропатия, энтериты, спру, алкоголизм, прием антиконвульсантов);
- повышенный расход (беременность, быстрый рост, наследственные гемолитические анемии);
- нарушение обмена фолиевой кислоты при циррозе печени, инфекциях, новообразованиях, приеме медикаментов (метотрексат, триметоприм).

Нередко наблюдается сочетание нескольких факторов, которые способствуют развитию дефицита фолатов (неполноценное питание и беременность; талассемия, беременность и инфекция мочевыводящих путей и др.).

Клиническая картина. Наиболее часто больные жалуются на снижение аппетита, общую слабость, мышечные боли. Возможно повышение температуры тела до субфебрильной. У ряда больных отмечаются синдром мальабсорбции и диарея.

В анамнезе часто отмечаются алкоголизм, беременность, гемолитическая анемия, прием определенных медикаментов, поражение тонкой кишки, синдром слепой петли. Фолиеводефицитная анемия утяжеляет течение психических заболеваний (эпилепсии, шизофрении). Возможны осложнения в период беременности и родов (выкидыши, кровотечения, отслойка плаценты, недоношенность, мертворождение и др.).

При обследовании отмечают бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, иктеричность склер, возможны умеренные отеки, увеличение печени. Развитие глоссита и атрофического гастрита нехарактерно. В некоторых случаях, особенно у пожилых, выявляются психические изменения вплоть до деменции. Характерная для фуникулярного миелоза неврологическая симптоматика отсутствует.

Данные лабораторных и инструментальных исследований. *Клинический анализ крови.* Изменения идентичны таковым при дефиците витамина В₁₂, но степень их выраженности обычно меньше. Ретику-

лоцитарный криз развивается через 5–8 дней лечения фолиевой кислотой.

Миелограмма — мегалобластный тип кроветворения.

Определение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке и эритроцитах в большинстве стран считается достаточным критерием для диагностики фолиеводефицитной анемии. Параллельно необходимо определять концентрацию витамина В₁₂, которая при отсутствии комбинированного дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты должна быть в пределах или выше нормы.

При дефиците фолиевой кислоты следует иметь в виду возможность наследственной гипергомоцистемии (мутация гена MTHFR, кодирующего фермент метилентатрагидрофолатредуктазу).

Дифференциальный диагноз проводят с другими заболеваниями, которые сопровождаются панцитопенией и гемолитическим синдромом (миелодиспластические синдромы, гемолитические анемии, острый эритроидный лейкоз, цирроз печени, макроцитоз на фоне лечения цитостатическими препаратами).

Важно провести дифференциальный диагноз между В₁₂-дефицитной и фолиеводефицитной анемией (эти заболевания могут сочетаться). При фолиеводефицитной анемии в анамнезе чаще отмечается алкоголизм, плохое питание, не развиваются глоссит, атрофический гастрит и фуникулярный миелоз. Правильному диагнозу способствует исследование содержания витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

Лечение. Для профилактики фолиеводефицитной анемии рекомендуются продукты с высоким содержанием фолатов (свежие овощи и фрукты). Профилактическое назначение фолиевой кислоты показано беременным, лечению противосудорожными средства-

ми и антагонистами фолиевой кислоты, при наследственных гемолитических анемиях и гипергомоцистемии (в последних двух случаях — практически постоянно). При целиакии необходим перевод на аглютеновую диету.

Основным препаратом для лечения фолиеводефицитной анемии является фолиевая кислота, которую назначают в дозе 5–15 мг/сут в течение 3–4 месяцев. У многих пациентов вскоре после начала терапии может возникнуть дефицит железа, о чем свидетельствует снижение MCV ниже 80 фл и уровня ферритина. В этих случаях дополнительно назначаются препараты железа внутрь. При нарушении всасывания развивается дефицит кальция и витамина D, нуждающийся в коррекции.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Клиническая гематология. Руководство для врачей* / Под ред. А.Н.Богданова, В.И.Мазурова. — СПб.: Фолиант, 2008. — С. 192–203.
2. *Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови. Руководство для практикующих врачей* / под общей редакцией А.И.Воробьева. — М.: Издательство «Литтерра», 2009. — С. 552–561.
3. Babior B.M. Metabolic aspects of folic acid and cobalamin. Williams Hematology. Ed. E.Butler, M.A.Lichtman. B.S.Coller et.al.6-th Edition, 2001. — P. 305–318.
4. Babior B.M. The megaloblastic anemias. Williams Hematology. Ed. E.Butler, M.A.Lichtman. B.S.Coller et. al. 6-th Edition, 2001. — P. 442–445.