ЛЕКЦИЯ

ТЕМА: В12 - ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ.

В12- дефицитная анемия относится к группе мегалобластных анемий.

Мегалобластные анемии - группы заболеваний, характеризующихся ослаблением синтеза ДНК, в результате чего нарушается деление всех быстропролиферирующих клеток (гемопоэтических 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. Основной причиной мегалобластной анемии является дефицит цианкобаламина или фолиевой кислоты.

***Этиология и патогенез.***

Роль цианкобаламина и фолиевой кислоты в развитии мегалобластной анемии связана с их участием в широком спектре обменных процессов и обменных реакций в организме. Фолиевая кислота в форме 5,10 - метилентетрагидрофолата участвует в метилировании дезоксиуридина, необходимого для синтеза тимидина, при этом образуется 5-метилтетрагидрофолат.

Цианокобаламин является кофактором метилтрасферазной каталитической реакции, осуществляющей ресинтез метионина и одновременно регенерацию 5-метилтетрагидрофолата в тетрагидрофолат и 5,10 метилентетрагидрофолат.

При недостаточности фолатов и (или) цианкобаламина нарушается процесс включения уридина в ДНК развивающихся гемопоэтичеких 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, развивается анемия, сочетающаяся с тромбоцитопенией и лейкопенией.

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

Цианкобаламин содержится в пищевых продуктах животного происхождения - печени, почках, яйцах, молоке. Запасы его в организме взрослого человека (главным образом в печени) велики - около 5 мг, и если учесть, что суточная потеря витамина составляет 5 мкг, то полное истощение запасов при отсутствии поступления (нарушение всасывания, при вегетарианской диете) наступает только через 1000 дней. Цианкобаламин в желудке связывается (на фоне кислой реакции среды) с внутренним фактором - гликопротеином, продуцируемым париетальными клетками желудка, или другими связывающими белками - R-факторами, присуствующими в слюне и желудочном соке. Эти комплексы предохраняют цианкобаламин от разрушения при транспорте по ЖКТ. В тонкой кишке при щелочном значении рН под влиянием протеиназ панкреатического сока цианкобаламин отщепляется от R-протеинов и соединяется с внутренним фактором. В пдовздошной кишке комплекс внутреннего фактора с цианкобаламином связывается со специфическими рецепторами на поверхности эпителиальных клеток, освобождение цианкобаламина из клеток кишечного эпителия и транспорт к тканям происходит с помощью особых белков плазмы крови - транскобаламинов 1,2,3, причем транспорт цианкобаламина к гемопоэтическим клеткам осуществляется преимущественно транскобаламином 2.

Фолиевая кислота содержится в зеленых листьях растений, фруктах, печени, почках. Запасы фолатов составляют 5-10 мг, минимальная потребность - 50 мкг в день. Мегалобластная анемия может развиться через 4 месяца полного отсутствия поступления фолатов с пищей.

Различные этиологические факторы могут вызывать дефицит цианкобаламина или фолиевой кислоты (реже комбинированную недостаточность обоих) и развитие мегалобластной анемии.

Дефицит цианкобаламина могут обусловить следующие причины:

1. низкое содержание в рационе
2. вегетарианство
3. низкая абсорбция
4. дефицит внутреннего фактора
5. пернициозная анемия
6. гастрэктомия
7. поверждение эпителия желудка химическими вещества
8. инфильтративные изменения желудка (лимфома или карцинома)
9. болезнь Крона
10. целиакия
11. резекция подвздошной кишки
12. атрофические процессы в желудке и кишке
13. повышенная утилизация витамина В12 бактериями при их избыточном росте
14. состояние после наложения желудочно-кишечного анастомоза
15. дивертикулы тощей кишки
16. кишечный стаз или обструкция, обусловленная стриктурами
17. глистная инвазия
18. лентец широкий (Diphyllobotrium latum)
19. патология абсорбирующего участка
20. туберкулез подвздошной кишки
21. лимфома тонкой кишки
22. спру
23. регионарный энтерит
24. другие причины
25. врожденное отсутствие транскобаламина 2 (редко)
26. злоупотребление закисью азота (инактивирует витамин В12 окисляя кобальт).
27. нарушение всасывания, обусловленное применением неомицина, колхицина

Причинами дефицита фолатов могут быть:

1. **Недостаточное поступление**
2. скудный рацион
3. алкоголизм
4. нервно-психическая анорексия
5. парентеральное питание
6. несбалансированное питание у пожилых
7. **Нарушение всасывания**
8. мальабсорбция
9. изменения слизистой оболочки кишечника
10. целиакия и спру
11. болезнь Крона
12. регионарный илеит
13. лимфома кишечника
14. уменьшение реабсорбирующей поверхности после резекции тощей кишки
15. прием антиконвульсантов
16. **Увеличение потребности**
17. беременность
18. гемолитическая анемия
19. эксфолиативный дерматит и псориаз
20. **Нарушение утилизации**
21. алкоголизм
22. антагонисты фолатов: триметоприм и метотрексат
23. врожденные нарушения метаболизма фолатов

Классическим примером мегалобластной анемии является пернициозная (В12-дефицитная анемия) анемия. Чаще этой анемией болеют лица старше 40-50 лет.

Клиническая картина: анемия развивается относительно медленно и может быть малосимптомной. Клинические признаки анемии неспецифичны: слабость, быстрая утомляемость, одышка, головокружение, сердцебиение. Больные бледны, субиктеричны. Есть признаки глоссита - с участками воспаления и атрофии сосочков, лакированный язык, может быть увеличение селезенки и печени. Желудочная секреция резко снижения. При фиброгастроскопии выявляется атрофия слизистой оболочки желудка, которая подтверждается и гистологически. Наблюдаются и симптомы поражения нервной системы (фуникулярный миелоз), которые не всегда коррелируют с вырженностью анемии. В основне неврологических проявлений лежит демиелинизация нервных волокон. Отмечается дистальные парестезии, периферическая полиневропатия, расстройства чувствительности, повышение сухожильных рефлексов. Таким образом для В12-дефицитной анемии характерна триада:

1. поражение крови
2. поражение ЖКТ
3. поражение нервной системы

Диагностика:

1. Клинический анализ крови
2. снижение количества эритроцитов
3. снижение гемоглобина
4. повышение цветного показателя (выше 1.05)
5. макроцитоз (относится к группе макроцитарных анемий)
6. базофильная пунктация эритроцитов, наличие в них телец Жолл и колец Кебота
7. появление ортохромных мегалобластов
8. снижение ретикулоцитов
9. лейкопения
10. тромбоцитопения
11. снижение моноцитов
12. анэозинфилия
13. В окрашенных мазках - типичная картина: наряду с характерными овальными макроцитами встречаются эритроциты нормального размера, микроциты и шизоциты - пойкило- и анизоцитоз.
14. Уровень билирубина в сыворотке повышен за счет непрямой фракции
15. Обязательна пункция костного мозга так как такая картина на периферии может быть при лейкозе, гемолитической анемии, апластических и гипопластических состояниях (однако, необходимо отметить, что гиперхромия характерна именно для В12-дефицитной анемии). Костный мозг клеточный, число ядросодержащих эритроидных элементов увеличено в 2-3 раза противо нормы, однако эритропоэз неэффективный, о чем свидетельствует снижение числа ретикулоцитов и эритроцитов на периферии и укорочение их продолжительности жизни (в норме эритроцит живет 120-140 дней). Находят типичные мегалобласты - главный критерий постановки диагноза В12-дефицитная анемия. Это клетки с "ядерно-цитоплазматической диссоциацией" (при зрелой гемоглобинизированной цитоплазме нежное, сетчатого строения ядро с нуклеолами); также обнаруживаются клетки гранулоцитарного ряда большого размера и гигантские мегакариоциты.

Лечение.

1. диета: ограничить жиры, так как они являются тормозом для кроветворения в костном мозге. Повысить содержание белков в пище, а также витаминов и минеральных веществ
2. витамин В12 в виде цианкобаламина и оксикобаламина. Эти препараты отличаются по усвояемости. Цианкобаламин усваивается быстро. Оксикобаламин - более медленно.

Принципы терапии:

1. насытить организм витамином
2. поддерживающая терапия
3. предупреждение возможного развития анемии

Чаще пользуются цианкобаламином в дозах 200-300 микрограмм (гамм). Данная доза применяется если нет осложнений (фуникулярный миелоз, кома). Сейчас применяют 500 микрограмм ежедневно. Вводят 1-2 раза в день. При наличии осложнений 1000 микрограмм. Через 10 дней доза уменьшается. Инъекции продолжаются 10 дней. Затем, в течение 3 месяцев еженедельно вводят 300 микрограмм. После этого, в течение 6 месяцев делается 1 инъекция в 2 недели.

Если причиной анемии явилось нарушение выработки внутреннего фактора, то назначают глюкокортикоиды.

Если причиной анемии явилась глистная инвазия, то дают фенасал.

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

**Критерии оценки эффективности терапии**:

1. резкий ретикулоцитоз через 5-6 инъекций, если его нет то имеется ошибка диагностики
2. полное восстановление показателей крови происходит через 1.5 - 2 месяца, а ликвидация неврологических нарушений в течение полугода

Диагноз фолиеводефицитной анемии подтверждается определением содержания фолиевой кислоты в сыворотке крови и эритроцитах при использовании микробиологических методов. Лечение осуществляется препаратами фолиевой кислоты в дозе 5-10 мг/сут. Профилактика фолиеводефицитной анемии должна проводиться у беременных женщин, имеющих риск развития этого дефицита в дозе не более 5 мг в сутки.