

*Секция «Актуальные вопросы физиологии и патофизиологии»,
научный руководитель – Гуляева И.Л.*

УДК 616.155.194-02-008.64:615.356:577.164.16

V₁₂-ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Махмудова А.А.

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: aziza.mahmudova@inbox.ru*

V₁₂-дефицитная анемия одна из форм мегалобластной анемии, возникающая вследствие недостатка в организме цианокобаламина. Дефицит витамина B₁₂ могут вызвать различные этиологические факторы, которые могут быть как наследственными так приобретаемыми в течении жизни заболеваниями. Данный вид анемии считается сравнительно редко встречающимся клинико-гематологическим синдромом. Склонны к этому виду анемии лица в возрасте 40–50 лет. Клинические проявления долгое время не прослеживаются, так как они наступают лишь после полного истощения запасов, что при отсутствии поступления кобаламина наступает только через 1000 дней. V₁₂-дефицитная анемия характеризуется нарушением превращения витамина B₁₂ в одну из активных форм, в результате анемия приводит к нарушению процесса кроветворения, а также поражениям пищеварительной и нервной системы. Существует несколько методов диагностики данной анемии характеризующиеся выявлением в крови клеток патологической регенерации – мегалобластов и эритроцитов, содержащих тельца Жолли и кольца Кебота. Однако лечение сходится к одному – пероральному и парентеральному введению витамина B₁₂.

Ключевые слова: V₁₂-дефицитная анемия, цианокобаламин, мегалобластная анемия

V₁₂-DEFICIENCY ANEMIA

Mahmudova A.A.

Academician Y.A. Vagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: aziza.mahmudova@inbox.ru

V₁₂-Deficiency anemia is one a forms of megaloblastic anemia, which arises from a deficiency of cyanocobalamin in the body. Deficiency of vitamin B₁₂ can cause various etiological factors, which can be both hereditary and acquired throughout life diseases. This type of anemia is considered a relatively rare clinical – hematological syndrome. People aged 40–50 years are prone to this type of anemia. Clinical manifestations have not been traced for a long time, since they occur only after a complete depletion of stocks, that in the absence of receipt of cobalamin occurs only in 1000 days. V₁₂-deficiency anemia is characterized by a violation of the conversion of vitamin B₁₂ into one of the active forms, as a result of anemia leads to disruption of the hematopoietic process, as well as lesions of the digestive and nervous system. There are several methods of diagnosis of anemia, characterized by the identification of cells in the blood of pathological regeneration – megaloblasts and erythrocytes containing Jolly body and ring Cabot. However, treatment converges to one-oral and parenteral administration of vitamin B₁₂.

Keywords: V₁₂-deficiency anemia, cyanocobalamin, megaloblastic anemia

В настоящее время V₁₂-дефицитная анемия считается сравнительно редко встречающимся клинико-гематологическим синдромом. Причины этой патологии носят различный характер, поэтому изучение вопросов этиологии, патогенеза, диагностики и лечения данной болезни представляет собой актуальную тему для исследования.

V₁₂-дефицитная анемия по типу эритропоэза относится к мегалобластным анемиям, развивающимся из-за нарушения пролиферации и созревания эритрокариоцитов в связи с подавлением синтеза нуклеиновых кислот. Основным признаком данного вида анемии является появление в костном мозге большого количества мегалобластов. Причиной возникновения мегалобластной анемии в данном случае является дефицит витамина B₁₂ [1].

Недостаток цианокобаламина (витамина B₁₂) может возникнуть в результате нарушения всасывания витамина, причиной которого могут быть наследственные или приобретаемые в течении жизни заболевания. К наследственным факторам развития относятся дефицит гастромукопротеина, генетически обусловленные нарушения всасываемости в тонком кишечнике, наследственный дефицит и функциональные аномалии транскобаламина II. Приобретенные формы дефицита витамина B₁₂ проявляются в нарушении секреции гастромукопротеина в желудке, атрофии париетальных клеток слизистой оболочки, антитела к этим клеткам, гастромукопротеину или к его комплексу с цианокобаламином, органические поражения желудка, такие как гастрэктомия, опухоли желудка, распространенный по-

липоз желудка, а также органические нарушения тонкого кишечника в виде резекции кишечника, илеита, болезни Крона. На развитие В12-дефицитной анемии влияет также повышенное потребление организмом кобаламина в связи с беременностью, наличием кишечной флоры при дивертикулезе кишечника или инвазия широкого лентеца. Немаловажной причиной развития данного синдрома является снижение потребления витамина В₁₂ из-за неправильного питания, недостатка продуктов животного происхождения в рационе, вегетарианства [7].

При достаточном поступлении цианкобаламина в организм происходит последовательное протекание преобразовательных процессов. В желудке при кислотном значении рН витамин может связываться с внутренним фактором Касла, продуцируемым париетальными клетками желудка, или R-факторами, находящимися в слюне и желудочном соке. Данные комплексы нужны для защиты витамина В₁₂ от разрушения при транспортировке по системе пищеварительных органов. В тонкой кишке при щелочном значении рН под влиянием протеиназ панкреатического сока цианкобаламин отщепляется от R-протеинов и соединяется с внутренним фактором Касла. В подвздошной кишке комплекс внутреннего фактора с кобаламином связывается с помощью ионов кальция со специфическими рецепторами клеток слизистой оболочки, происходит освобождение витамина В₁₂ и транспорт к тканям, причем транспорт осуществляется с помощью белков плазмы крови – транскобаламинов I, II, III. Транспорт витамина В₁₂ к гемопоэтическим клеткам костного мозга осуществляется преимущественно транскобаламином II. В конечном итоге кобаламин переносится в кровотоки, а внутренний фактор Касла остается в просвете кишечника [3, 4]. *После попадания в клетку витамин преобразуется в одну из активных форм: метил-кобаламин, принимающий активное участие в процессе образования тимидина в ДНК, и дезоксиаденозилкобаламин, который участвует в образовании жирных кислот и синтезе миелина [1, 3].*

Гиповитаминоз в организме приводит к прекращению образования тимидина, нарушению присоединения уридина к ДНК, что приводит к синтезу нуклеиновой кислоты со структурными дефектами. ДНК быстро разрушается, что является причиной прекращения дальнейшего деления и дифференцировки клеток. При этом возникает мегалобластный тип кроветворения,

происходит накопление больших форм лейкоцитов и тромбоцитов, их раннее внутрикостномозговое разрушение и укорочение жизни клеток, циркулирующих крови [3]. В результате гемопоэз оказывается неэффективным, развивается анемия, сочетающаяся с тромбоцитопенией и лейкопенией.

Вместе с тем, кобаламин является коферментом в реакции превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Данная реакция необходима для метаболизма миелина, из которого состоят оболочки нервных волокон, в связи с чем при дефиците кобаламина нарушается проведение нервного импульса по нервам, что может проявляться разнообразными неврологическими симптомами.

Клинические проявления В₁₂-дефицитной анемии долгое время не возможно проследить, так как они наступают лишь после полного истощения запасов, что при отсутствии поступления наступает только через 1000 дней.

Развитие наступает медленно, анемии предшествуют за много лет желудочная ахилия, и может быть малосимптомной. Начальными симптомами болезни являются нарастающая физическая и психическая слабость, утомляемость, головные боли, головокружение, шум в ушах, сонливость днем и ночная бессонница, тахикардия, в последующем присоединяются диспепсические явления, в виде поноса и анорексии. Наблюдаются демиелинизация нервных волокон, повышение сухожильных рефлексов дистальные парестезии, периферическая полиневропатия, расстройства чувствительности, снижение желудочной секреция, атрофия слизистой оболочки желудка [1,3,5]. Таким образом для В12-дефицитной анемии характерна триада: поражение крови, ЖКТ, нервной системы. Чаще болеют лица 40–50 лет.

Но первые симптомы данного синдрома может проследить врач-стоматолог на приеме. Пациент может прийти с жалобами на боли и жжение в языке. Наблюдаются атрофия эпителия языка, глоссит Хантера, выражающийся в появлении на дорсальной поверхности языка болезненных ярко-красных участков воспаления по краям и кончику языка, часто захватывающих весь язык. Язык при пальпации дряблый, поверхность покрыта глубокими складками и края в виде зазубрин. В эпителии языка отмечается уменьшение количества вкусовых рецепторов, а сохранившиеся рецепторы подвергаются некробиотическим изменениям;

рядом с желобоватыми сосочками происходят дегенерационные изменения нервных волокон. Нередко на языке наблюдается высыпание афт, которые распространяются слизистые оболочки глотки, пищевода. В дальнейшем воспалительные явления уменьшаются, сосочки языка атрофируются, язык становится блестящим и гладким («лакированный язык»). В области уздечки языка появляются множественные эрозии. Период обострения болезни характеризуется бледностью кожных покровов с лимонно-желтым оттенком, желтушностью слизистой оболочки, субиктеричностью склер. Лицо опухшее, с выраженной пигментацией в виде «бабочки». У больных часто выявляют множественный кариес [2, 6].

При исследовании шиповатых клеток слизистой оболочки щеки наблюдаются прогрессирующий рост цитоплазмы и ядра; определяются гиперхромия ядер с неравномерным распределением хроматина; выявляется полиморфизм клеток. Также в эпителиальном слое слизистой оболочки присутствует небольшое количество гликогена [2].

Диагностируется V_{12} -дефицитная анемия по исследованиям крови, и тесту Шиллинга. В крови наблюдается уменьшение содержания эритроцитов, моноцитов, снижение гемоглобина, повышение цветного показателя (выше 1.05), базофильная пунктация эритроцитов, макроцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз, гиперхромия, появление мегалобластов, эритроцитов с тельцами Жолли и кольцами Кебота, снижение количества ретикулоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов [4, 7]. В сыворотке наблюдается гипербилирубинемия за счет непрямой фракции. Для уточнения диагноза необходима обязательная пункция костного мозга так как такие изменения в крови могут наблюдаться при лейкозе, гемолитической анемии, апластических и гипопластических состояниях (кроме гипохромии). Число ядродержащих эритроидных элементов увеличено в 2–3 раза больше нормы, в связи с чем снижется число ретикулоцитов и эритроцитов на периферии, и происходит укорочение их продолжительности жизни, что способствует неэффективному эритропоэзу. Обнаруживаются типичные мегалобласты, от наличия которых зависит постановка диагноза V_{12} -дефицитная анемия. Это клетки с «ядерно-цитоплазматической диссоциацией», также обнаруживаются клетки больших размеров гранулоцитарного ростка кроветворения и гигантские мегакарициты [4].

Дополнительно проводится тест Шиллинга. Витамины V_{12} вводится в виде инъекции, если уровень витамина в моче ниже нормы – это свидетельствует о V_{12} -дефицитной анемии. Диагноз мегалобластного кроветворения может быть поставлен только на основании сочетанного исследования мазков крови и костного мозга.

При лечении V_{12} -дефицитной анемии терапия должна быть комплексной. Необходимо назначить правильное сбалансированное питание, содержащее достаточное количество цианкобаламина, нормализовать работу кишечника, с помощью ферментных средств, устранить диспепсические явления и провести заместительную терапию парентеральным введением витамина V_{12} или гидроксикобаламина (метаболит цианкобаламина) в дозах, обеспечивающих удовлетворение дневной потребности и удвоение запасов депо. В течении двух недель внутримышечно вводят по 1000 мкг витамин V_{12} , затем один раз в неделю до нормализации уровня гемоглобина, после чего переходят на введение 1 раз в месяц в течение всей жизни. Начало терапии цианкобаламином быстро улучшает самочувствие больных. Костномозговой эритропоэз уже через 12 часов после введения витамина V_{12} превращается из мегалобластного в нормобластный. Поэтому назначение витамина V_{12} при коматозном состоянии относится к неотложным мероприятиям. Ретикулоцитоз появляется на 3–5 день, пик его (ретикулоцитарный криз) наиболее выражен на 4–10 день. Концентрация гемоглобина нормализуется через 1–2 месяца. Гиперсегментация нейтрофилов сохраняется до 10–14 дней [1,4].

Оксикобаламин по сравнению с кобаламином быстрее переходит в активную форму кофермента, а также более длительное время циркулирует в крови. Применяют препарат дозе 500–1000 мкг каждый день. Если присутствуют симптомы поражения нервной системы, оксикобаламин назначают в дозе 1000мкг курсом в две недели в течении шести месяцев [4].

При наличии изменений со стороны слизистой оболочки полости рта ротовые ванночки с 0,1% раствором димедрола, 3% взвеси анестезина в подсолнечном или персиковом масле, смесь 2 г новокаина и 5 г уротропина в 200 мл дистиллированной воды для обезболивания. С целью снижения чувства жжения в языке и восстановления репаративных процессов в виде эпителизации используют аппликации раствора

витамина В₁₂, смеси подсолнечного масла с каротином (в соотношении 2:1), масел шиповника, облепихи [2].

Эффективность лечения оценивается с помощью изучения картины крови. Критериями подтверждающими правильность назначенного лечения являются: обнаружение резкого ретикулоцитоза, полная нормализация показателей эритроцитов и их качественного состава через 2–2,5 месяца, исчезновение неврологической симптоматики клинко-гематологического синдрома через 6 месяцев после начала терапии [2].

После завершения лечения пациент должен регулярно сдавать анализ крови, чтобы вовремя обнаружить возможные рецидивы данной анемии.

Прогноз при В₁₂-дефицитной анемии зависит от стадии данного синдрома. На начальных этапах патологические изменения легко устраняются заместительной терапией цианкобаламином, но отсутствие необходимого лечения может привести к необратимым поражениям в первую очередь головного, спинного мозга и серд-

ца. С момента применения в лечении В₁₂-дефицитной анемии цианкобаламина внутримышечно прогноз для жизни и здоровья пациентов значительно улучшился. Соблюдение режима приема препарата продлевает длительность жизни больных и снижает риск возобновления проявлений анемии в будущем.

Список литературы

1. Алексеев Н.А. Анемии. – СПб.: Гиппократ, 2004. – 512 с.
2. Боровский Е.В., Данилевский Н.Ф. Атлас заболеваний слизистой оболочки рта. – М.: Медицина, 1991. – 256 с.
3. Внутренние болезни: учебник / В.И. Маколкин, С.И. Овчаренко. – М.: Медицина, 2005. – 592 с.
4. Дворецкий Л.И. Анемии: стратегия и тактика диагностического поиска. Справочник поликлинического врача, 2002. – №6.
5. Детские болезни: учебник / Под ред. А.А. Баранова. – 2-е изд., – 2009. – 1008 с.
6. Практическая терапевтическая стоматология: учеб. пособие / А.И. Николаев, Л.М. Цепов. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 928 с.
7. Экспериментальные модели в патологии: учебник / В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделькин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.