

**Витамин В12
и фолиеводефицитные
анемии**

Шустов В.Я.

Фолиеводефицитные анемии обусловлены недостаточным поступлением в организм или невозможностью утилизации витамина В12 и фолиевой кислоты, обладающих выраженными гемостимулирующими свойствами.

При их дефиците замедляется образование нуклеопротейдов (пиримидиновых или пуриновых оснований), нарушается синтез ДНК и РНК, сокращается число циклов клеточного деления, происходит остановка митозов в наиболее ранних фазах.

Вследствие этого нарушается синхронность созревания и гемоглобинизации эритроцитов. Удлинение времени клеточного деления и блокирование митозов приводят к образованию клеток больших размеров — мегалобластов и мегалоцитов. Значительная часть патологических мегалобластов не созревает до стадии эритроцита, накапливается и погибает в костном мозге, не элиминируя в периферическую кровь. Те мегалобласты, развитие которых все же завершается выходом мегалоцитов в кровь, тем не менее продуцируют их в единицу времени во много раз меньше по сравнению с нормальными эритробластами. В цитоплазме этих клеток обнаруживаются остатки ядерной субстанции в виде телец Жолли и колец Кебота.

Присутствие их обусловлено тем, что из-за большого объема клетки и значительно более медленного созревания ядра в мегалобластах по сравнению с нормальными нормобластами процесс удаления его из клетки затруднен. Резко изменяется соотношение элементов белой и красной крови, достигая 1:1 и 1:2. Следовательно, развитие малокровия при недостатке витамина В12 и фолиевой кислоты связано с неполноценностью мегалобластного кроветворения, способствующего продукции эритроцитов с укороченной продолжительностью жизни и неспособностью костного мозга к усилению эффективного эритропоэза.

Витаминодефицитные анемии могут иметь как экзогенное, так и эндогенное происхождение. Витамин В12 и фолиевая кислота широко распространены в природе, особенно ими богаты мясо, почки, яйца, сыры, молоко, дрожжи, шпинат. Содержание витамина В12 в организме взрослого здорового человека составляет 2-5 мг, фолиевой кислоты — значительно меньше; печень является основным депо; суточные потери их ничтожны.

Очень чувствительны к недостатку витаминов беременные женщины и дети, особенно младшего возраста, быстрый рост которых требует устойчивого эритропоэза. Поэтому наиболее часто встречающейся у детей формой витаминodefицитных анемий является алиментарная мегалобластная анемия раннего детского возраста, значительно реже она встречается у детей старшего возраста и у взрослых.

Эндогенная недостаточность В12
возникает при нарушениях всасывания
его из кишечника (рак и ожог желудка,
тотальная гастрэктомия, резекции тонкого
кишечника, целиакия, спру, стеаторея) и
при глистных инвазиях. У
взрослых особенно распространена
эндогенная В12-дефицитная анемия
Аддисона-Бирмера. Одновременное
сочетание дефицита В12 и фолиевой
кислоты при мегалобластных анемиях
встречается довольно редко.

Витамин В12-дефицитная анемия, или болезнь Аддисона-Бирмера, встречается во всех странах, однако наиболее распространена в северных. Болеют лица, особенно женщины, старше 40 лет, у которых наблюдается атрофия слизистой оболочки желудка и ахилия. Болезнь развивается исподволь, медленно, приобретая в последующем хроническое рецидивирующее течение.

Согласно современным представлениям, анемию Аддисона-Бирмера считают эндогенным авитаминозом В12, обусловленным недостатком так называемого антианемического внутреннего фактора Касла.

В начале нашего века анемия Аддисона-Бирмера (пернициозная, «злокачественная») являлась одним из фатальных заболеваний, рефрактерных к терапии. Майнот и Мерфи впервые в 1926 году указали на антианемический эффект сырой печени. Касл в 1930 году предположил наличие в мясе внешнего фактора, ответственного за развитие заболевания, а в желудочном соке - внутреннего фактора; взаимодействие этих факторов дает гемопоэтическое вещество, содержащееся в печени.

Внутренний фактор по химической природе представляет собой гликопротеин (гастромукопротеин) и секретруется париетальными клетками дна и тела желудка. Внешним антианемическим фактором является витамин В12 (выделен в 1948 году), который представлен двумя коферментами: метилкобаламином и дезоксиаденозилкобаламином. Первый, участвуя в синтезе ДНК, обеспечивает нормальное эритробластическое кроветворение. В процессе этой реакции из уридинмонофосфата образуется тимидинмонофосфат, входящий в состав ДНК.

Другой фермент - дезоксиаденозилкобаламин, не имея отношения к фолиевой кислоте и не оказывая влияния на эритропоэз, участвует в метаболизме жирных кислот. При его недостатке нарушается процесс образования янтарной кислоты из метилмалоновой кислоты. Она, будучи нейротоксичной, при избыточном накоплении поражает заднебоковые столбы спинного мозга и способствует развитию одного из важнейших неврологических признаков дефицита витамина В12 - фуникулярного миелоза.

Атрофия слизистой оболочки желудка с угнетением секреции внутреннего фактора является наиболее частой причиной нарушения всасывания витамина В12 и составляет сущность и патогенетическую основу болезни Аддисона-Бирмера.

При исследовании слизистой желудка с использованием метода аспирационной биопсии во многих случаях были обнаружены в сыворотке крови аутоантитела, направленные против добавочных клеток желудка. Это приводит к повреждению слизистой желудка с развитием атрофических изменений и нарушению выработки гастромукопротеина. Выявляются также антитела в сыворотке крови непосредственно против внутреннего фактора.

Внутренний фактор содействует проникновению витамина В12 через кишечный барьер, выполняя, таким образом, функцию активного кондуктора. Установлено, что у здоровых людей поступающий с пищевыми веществами витамин В12 вступает в связь с гастромукопротеином, который извлекает витамин из пищи и обеспечивает всасывание его в кишечнике. В крови он соединяется с глобулинами (транскобаламинами), переносится в печень, где и депонируется в виде протеинцианокобаламина, поступая затем в костный мозг. При болезни Аддисона-Бирмера внутренний фактор или не продуцируется совершенно, или вырабатывается в недостаточном количестве.

Клиника.

Заболевание характеризуется комплексом симптомов поражения кроветворной системы, пищеварительного тракта и нервной системы. Медленное развитие анемии создает условие для адаптации к ней. Поэтому, несмотря на значительное малокровие, у больных длительное время сохраняется трудоспособность, вплоть до появления выраженных симптомов клинико-гематологической декомпенсации. В ряде случаев возможно начало заболевания в связи с инфекцией (грипп, ангина), физической и нервно-психической травмой.

Отмечается резкая бледность кожи с лимонно-желтым оттенком, склеры субиктеричны. Кожа сухая, ногти ломки, утолщены; питание больных вполне удовлетворительное. У многих больных возникает лихорадка, иногда достигающая 38°, в происхождении которой определенную роль играет распад эритроцитов. Одним из наиболее характерных классических симптомов этой формы анемии считается глоссит. При стихании воспалительных явлений язык становится гладким и блестящим (лакированным) вследствие атрофии сосочков. Атрофические изменения касаются также слизистой глотки, пищевода и желудка, что сопровождается болями при глотании (дисфагией), ахилией.

Изменения со стороны центральной нервной системы выражаются в развитии фуникулярного миелоза, обусловленного дегенерацией и склерозом задних и боковых столбов спинного мозга. Повышаются сухожильные рефлексy, появляются патологические симптомы Бабинского, Бехтерева, Россолимо. В тяжелых случаях могут развиваться нарушения функции мочевого пузыря, прямой кишки и параличи нижних конечностей, а также галлюцинации, депрессивные или маниакальные состояния.

Картина периферической крови характеризуется гиперхромной макроцитарной анемией с дегенеративными изменениями в эритроцитах, с наличием мегалоцитов, реже мегалобластов; жизненный цикл мегалоцитов укорочен. В крови встречаются полихроматофильные или оксифильные нормобласты, цветовой показатель выше единицы. Наряду с изменениями красной крови, особенно для рецидива анемии характерны лейкопения ($1,5-10^9/\text{л}$) с наличием гигантских полисегментированных нейтрофилов, а также тромбоцитопения ($50-10^9/\text{л}$), СОЭ почти всегда ускорена.

Наиболее типичным признаком анемии Аддисона-Бирмера является появление мегалобластов на фоне гиперплазии эритропоэтической ткани костного мозга с увеличением процентного и абсолютного количества эритро-нормобластов. Среди последних преобладают базофильные и полихроматофильные формы, что свидетельствует о задержке созревания нормобластов. Наблюдается изменение соотношения клеток белого и красного ряда за счет увеличения последних. В сыворотке крови отмечается умеренная непрямая билирубинемия до 1-2 мг% (18-35 мкмоль/л), увеличение стеркобилина в кале, наличие уробилина в моче. Все это свидетельствует об усиленном гемолизе. Течение заболевания циклическое.

Прогноз.

Прогноз в современных условиях благоприятный, ибо использование средств патогенетической терапии (витамин В12) в корне изменило течение заболевания.

Для диагностики дефицита витамина В12 используют метод определения в моче метилмалоновой кислоты. Недостаток витамина В12 в организме сопровождается распадом жирных кислот с последующим накоплением их в крови и моче.

Болезнь Аддисона-Бирмера следует дифференцировать с пернициозоподобными анемиями при глистной инвазии, раке желудка, кишечника, остром лейкозе, а также с фолиеводе-фицитной анемией.

Глистная пернициозоподобная анемия возникает в связи с дефицитом витамина В12 при поглощении больших количеств его паразитами (чаще всего широким лентецом) в тонком кишечнике. Существует предположение, что глистная инвазия может быть провоцирующим фактором истинной болезни Аддисона-Бирмера, ибо в некоторых случаях после его изгнания анемия продолжает развиваться и приобретает все специфические черты. Подобный дефицит витамина В12 отмечается при резекции тонкого кишечника с наложением анастомозов и наличием отрезков кишки, свободных от пассажа пищи, а также при его множественном дивертикулезе; в этих участках бактериальная флора поглощает В12.

У беременных в ряде случаев, обычно на 5-6 месяце, т. е. с момента исчезновения у плода эмбрионального мегалобластического кроветворения и развития нормобластического, при отсутствии достаточного количества витамина В12 в организме может возникнуть пернициозоподобная анемия. Она, при известном сходстве, обнаруживает и ряд отличий от истинной пернициозной анемии. Отсутствует ахилия, нет лейкопении, менее выражена гиперхромия. Часто наблюдается гемолиз, субиктеричность, непрямая билирубинемия. Количество мегалобластов в костном мозге незначительно.

В12-ахрестическая анемия весьма сходна г, В12-дефицитной, но отличается сохранением желудочной секреции (нет дефицита внутреннего фактора), отсутствием фуникулярного миелоза (метаболизм аденозилкобаламина не нарушен) и рефрактерностью к В12-терапии. Костный мозг не утилизирует гемопозитические вещества, что, видимо, связано с нарушением метаболизма метилкобаламина. Наблюдается гиперхромная анемия мегалобластического типа, лейкопения и тромбоцитопения. Не исключено, что В12-ахрестическая анемия является начальным проявлением эритромиелоза. Прогноз неблагоприятный, болезнь протекает 1-2 года.

Лечение.

Основным терапевтическим средством является витамин В12. Его вводят внутримышечно, в зависимости от тяжести заболевания ежедневно или через день по 100-200 мкг. По мере увеличения количества эритроцитов и гемоглобина дозу витамина уменьшают. Длительность курса лечения 3-4 недели. Менее эффективно применение внутрь витамина В12 в сочетании со свиным гастромукопротеином (бифактон, муковит).

При фуникулярном миелозе следует назначать по 500-1000 мкг витамина В12 ежедневно или через день в течение первых дней, а затем 2 раза в неделю до исчезновения неврологических симптомов. Одновременно с витамином В12 при фуникулярном миелозе показано применение витамина В1 по 100 мкг в день. Обычно нормализация кроветворения после внутримышечного введения витамина В12 намечается через 2-3 суток. Об эффективности лечения свидетельствует появление ретикулоцитарного криза на 4-6 день лечения.

Фолиевая кислота при дефиците витамина В12 не показана. Гемотерапия должна использоваться лишь по жизненным показаниям - при тяжелой анемии или коматозном состоянии. После курсового лечения необходимо введение еженедельно или 2 раза в месяц витамина В12 по 400-500 мкг, так как запасы его постепенно истощаются и неизбежно наступают рецидивы этого заболевания. В дальнейшем больные должны находиться под диспансерным наблюдением с обязательным контролем крови каждые 2-3 месяца. В связи с возможностью развития рака желудка у таких больных необходимы рентгеноскопия желудка и фиброгастродуоденоскопия (не реже раза в год).

Лечение больных с глистной анемией в первую очередь заключается в дегельминтизации, используется фенасал и дихлорофен, после которых в большинстве случаев не требуется длительного курса В12-терапии. При анемии беременных рекомендуются витамины В12, С, фолиевая кислота, преднизолон (при гемолизе). Лечение больных с В12-ахрестической анемией проводится как при гипоплазии кроветворения.

Фолиеводефицитная анемия.

Мегалобластная анемия, обусловленная нарушением синтеза ДНК в связи с дефицитом фолиевой кислоты, чаще всего встречается у детей, особенно раннего возраста, и у молодых женщин. Важную роль в развитии этой формы анемии у детей играет недостаток аскорбиновой кислоты, при дефиците которой, видимо, требуется большее количество фолиевой кислоты для эритропоэза. Подобный авитаминоз у детей может быть вызван неправильным питанием, в первую очередь односторонним вскармливанием, особенно порошковым молоком и козьим, бедным этими витаминами, к тому же разрушающимися при кипячении и сушке.

Дефицит фолиевой кислоты наступает при белковом голодании в связи с недоеданием или расстройствами пищеварения при энтеритах, энтеропатиях, резекции тощей кишки, сопровождающихся синдромом недостаточного всасывания белков и витаминов, при циррозе печени, алкоголизме, после длительного приема лекарств (антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты, фенобарбитала), при плохом питании у беременных и больных, страдающих гемолитической анемией.

Дифференциальный диагноз.

Для дифференциальной диагностики фолиеводефицитной анемии мазки костного мозга окрашивают ализарином красным. При этом окрашиваются только В12-дефицитные мегалобласты и не окрашиваются мегалобласты при дефиците фолиевой кислоты. В лечении больных с фолиеводефицитной анемией используется фолиевая кислота в дозе 5-15 мг в сутки, что достаточно при пероральном приеме даже в случаях нарушения всасывания. При беременности или во время лактации назначают те же дозы препарата, при нормализации эритропоэза переходят на поддерживающие дозы - 1 мг в сутки на весь период беременности и лактации.