

Анемии: В₁₂-дефицитные и гемолитические

профессор Хамитов Р.Ф.
зав.кафедрой внутренних болезней №2
КГМУ

Анемии, обусловленные дефицитом витамина В₁₂

группа заболеваний, связанных с
нарушением синтеза ДНК и обмена
высших жирных кислот вследствие
дефицита поступления
цианокобаламина или нарушения его
метаболизма

- 1849 г. – Addison: пернициозная (злокачественная) анемия
- 1872 г. Biermer: прогрессирующая пернициозная анемия
- Fenwick: атрофический гастрит при пернициозной анемии
- Ehrlich: мегалобласты в костном мозге при пернициозной анемии
- 1926 г. Minot, Murphy: эффект приема сырой печени при пернициозной анемии
- 1930 г. Castle: гипотеза о существовании внешнего и внутреннего факторов, необходимых для синтеза некоего гемопоэтического вещества
- 1948 г. Smith, Folkers: выделение витамина В₁₂

Витамин В₁₂

(внешний фактор Кастла)

- содержится в связанном с белком состоянии в мясе, яйцах, сыре, молоке, печени, почках
- суточная потребность человека 1 - 5 мкг
- содержание в организме 2 - 5 мг (160-950 пг/мл)
- термолабильный, щелочеустойчивый гликопротеин с молекулярной массой 50000 - 60000 (внутренний фактор Кастла).

Факторы, предрасполагающие к развитию V_{12} -дефицитной анемии

- возраст старше 60 лет
- женский пол
- европеоидная раса
- семейная предрасположенность
- фенотипические признаки (голубые глаза, витилиго, ранняя седина)
- группа крови A(II)
- аутоиммунная патология (гипотиреоз, гипопаратиреоидизм, АИТ)
- гипогаммаглобулинемия

Факторы, приводящие к развитию V_{12} -дефицитной анемии

1. **Нарушения всасывания V_{12} :**
 - Атрофия желез фундального отдела желудка
 - Опухолевые и токсические поражения желудка (полипоз, рак, хр.алкоголизм)
 - Наследственные нарушения всасывания V_{12} (синдром Имерслунд-Гресбека)
 - Заболевания кишечника (дивертикулез, опухоли, спру, тяжелые энтериты)
 - Операции на желудке и кишечнике (субтотальная резекция желудка, гастрэктомия, резекция кишечника)

Факторы, приводящие к развитию V_{12} -дефицитной анемии

2. Повышенный расход (конкуренентное потребление) V_{12} и нарушение утилизации в костном мозге:
 - Кишечные паразиты (дифиллоботриоз)
 - Синдром «слепой петли» при анастомозах
 - Дисбактериоз кишечника
 - Беременность
 - Заболевания печени и поджелудочной железы
 - Дефицит транскобаламина II
 - Гемобластозы (острый лейкоз, остеомиелофиброз)
 - Прием некоторых медикаментов (дифенин, фенобарбитал; бигуаниды, фенилбутазон, пероральные контрацептивы, циклосерин)

Факторы, приводящие к развитию B_{12} -дефицитной анемии

3. Алиментарная недостаточность B_{12} :
 - У детей раннего возраста на искусственном вскармливании
 - Вегетарианская диета (полная)

Патогенез гематологических проявлений дефицита В₁₂ (метилкобаламин)

- Нарушение синтеза тимидина приводит к нарушению синтеза ДНК и, тем самым, клеточного деления.
- Увеличивается количество незрелых эритроцитов (мегалобластов), ускоренная гибель которых определяет некоторое увеличение селезенки и печени, гипербилирубинемия.
- Нарушение созревания предшественников миелоидного и мегакариоцитарного ростков ведет к лейкопении и тромбоцитопении.

Патогенез неврологических расстройств при дефиците В₁₂

(5-оксиденозилкобаламин)

- Вследствие нарушений обмена жирных кислот происходит накопление пропионовой и метилмалоновой кислот, токсичных для нейронов.
- Дефекты в структуре жирных кислот приводят к нарушению образования миелина, а затем и к повреждению аксона.
- Фуникулярный миелоз

Критерии диагноза V_{12} -ДА

1. Клинические:

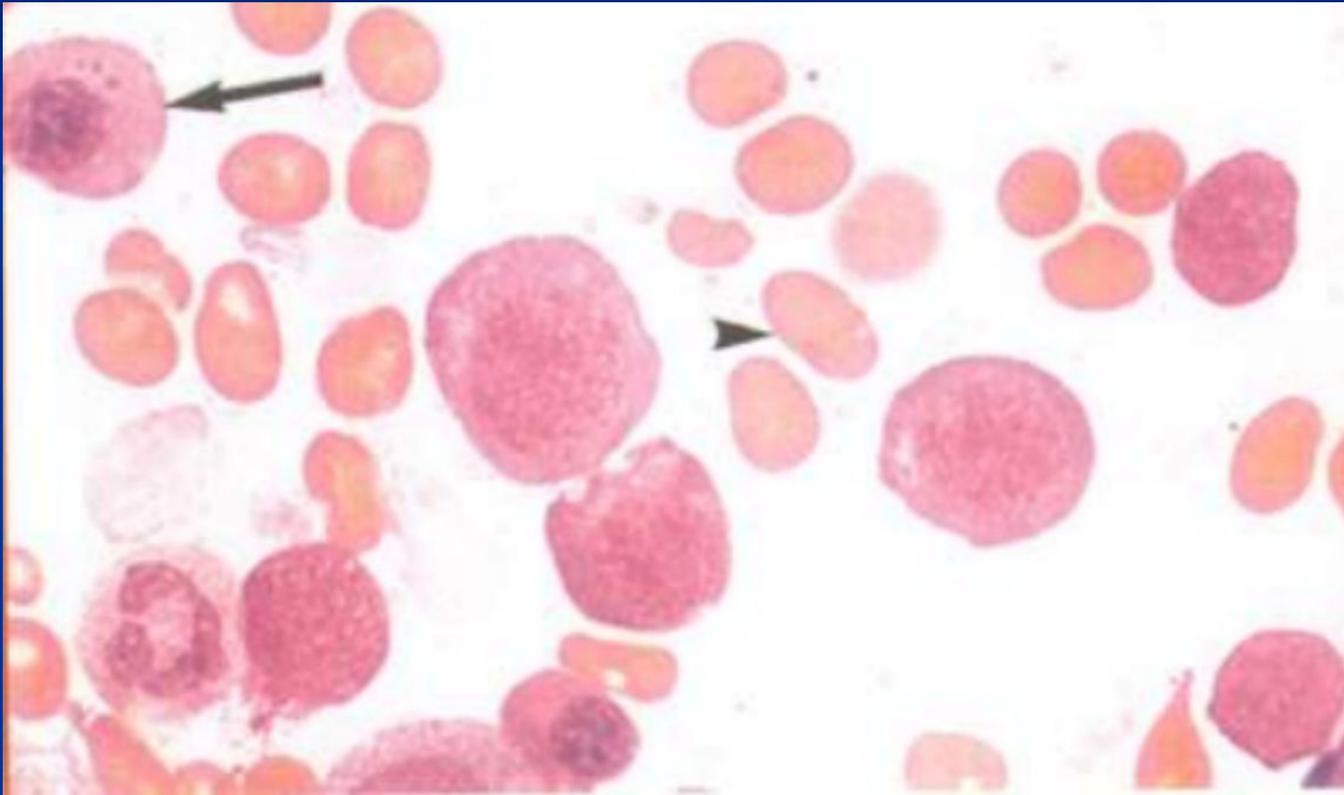
- Анемический синдром (слабость, утомляемость, сердцебиение, одышка при нагрузке)
- Желудочно-кишечный синдром (атрофический глоссит, атрофический гастрит со снижением секреторобразующей функции)
- Фуникулярный миелоз (парестезии и нарушения чувствительности, начинающиеся с нижних конечностей, мышечная слабость). В тяжелых случаях – нарушения вибрационной и глубокой чувствительности, изменения обоняния, слуха, вкуса, трофические расстройства, параличи нижних конечностей, психические нарушения.

Критерии диагноза V_{12} -ДА

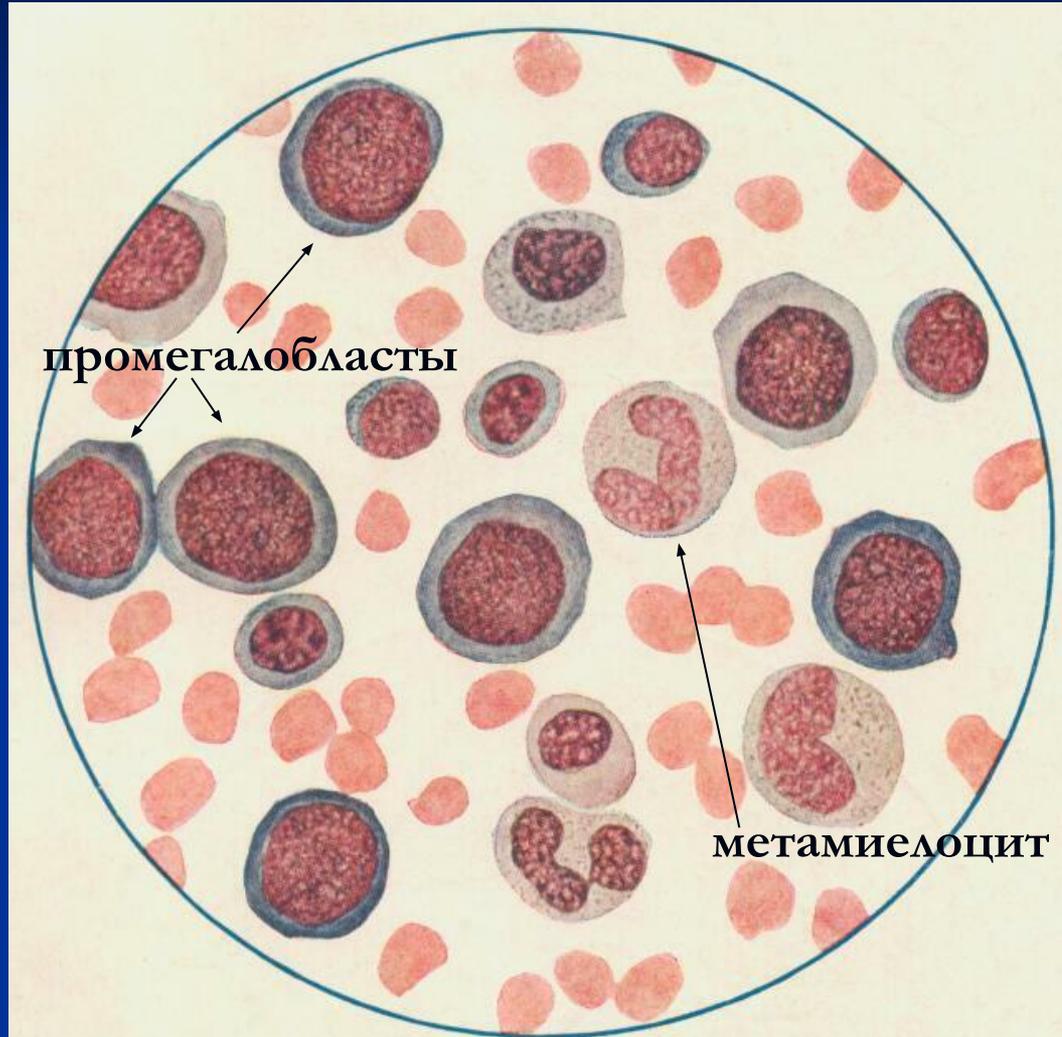
2. Лабораторные:

- Гипер (реже – нормо) хромная анемия. Макроцитоз, анизоцитоз эритроцитов, тельца Жолли, кольца Кебота. Лейкоцитопения, тромбоцитопения (кровоточивости практически не бывает), количество ретикулоцитов в норме или снижено.
- Стернальный пунктат: мегалобласты, полисегментированные нейтрофилы, количество мегакариоцитов снижается лишь в тяжелых случаях, «синий костный мозг» за счет уменьшения числа оксифильных мегалобластов.

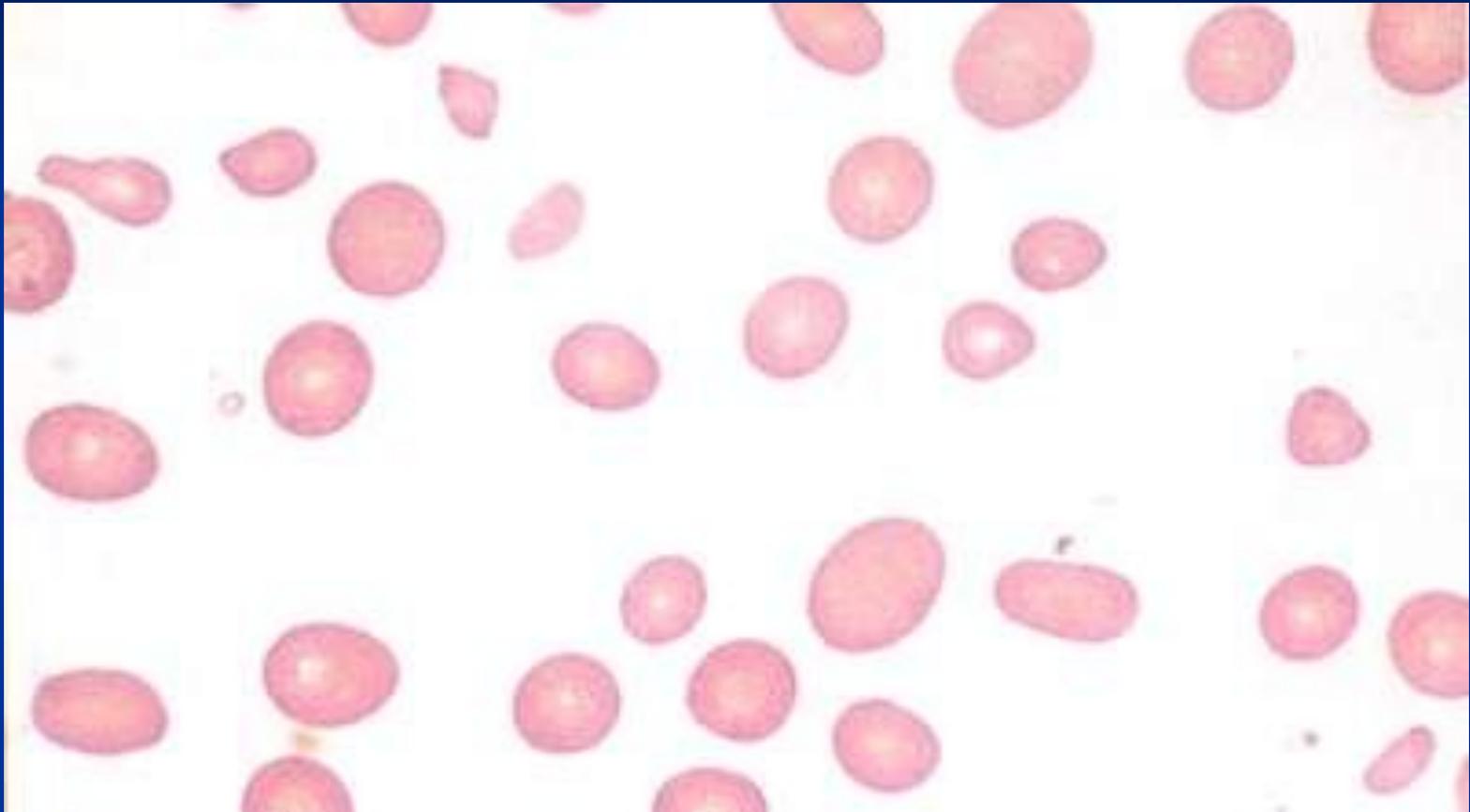
Исследование костного мозга при В12-дефицитной анемии: выявляется мегалобластический эритропоэз. Длинной стрелкой показан мегалобласт, короткой – овальный макроцит.



Промегалобластический «синий» костный мозг (пунктат)



Морфологическая картина периферической крови при макроцитарной анемии



Критерии диагноза V_{12} -ДА

- Умеренная гипербилирубинемия (непрямой), содержание сывороточного железа обычно в норме.
- При копрологическом анализе возможны стеаторея и признаки глистной инвазии.
- Эндоскопическая картина атрофического гастрита.
- Проба Шиллинга (радиологическое исследование нарушения всасывания V_{12}).

Критерии диагноза V_{12} -ДА

- V_{12} - и фолиеводефицитные анемии развиваются, как правило, изолированно и весьма редко - сочетанно. Во многом патогенез их сходен, но вместе с тем имеет и существенные отличия
- При фолиеводефицитной анемии отсутствуют гастроэнтероколитический и неврологический синдромы
- В результате наследственно обусловленного нарушения синтеза пуриновых или пиримидиновых оснований, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот, возможно развитие V_{12} - и (или) фолиево**независимых** мегалобластических анемий

Картина крови при всем при этом будет весьма сходной!

Лечение В₁₂-ДА

- Цианкобаламин 200-500 мкг/сут 1 раз в день в/м (в тяжелых случаях – 2 раза в день) в течение 25 дней (критерий эффективности начальной терапии – ретикулоцитарный криз до 5-8% на 6-12 день лечения).
- Закрепляющая терапия: в течение 2 мес препарат вводят 1 раз в неделю, а затем постоянно 2 раза в месяц по 400-500 мкг (возможно введение в этих дозах ежедневно в течение одного месяца в году).
- Фолиевая кислота (по показаниям) вместе с В₁₂ по 5 мг/сут в течение месяца
- Лечение препаратами железа обычно не требуется (только при доказанном дефиците)
- Дегельминтизация по показаниям (фенасал, экстракт мужского папоротника).
- Гемотрансфузии (эритроцитная масса по 250 - 300 мл) проводят лишь при значительном снижении гемоглобина и/или проявлении симптомов коматозного состояния.

Особые указания

- В процессе лечения необходимо контролировать свертываемость крови и соблюдать осторожность у лиц со склонностью к тромбообразованию
- B_{12} может усилить аллергические реакции, вызванные витамином B_1
- Окисляющие и восстанавливающие вещества (например, аскорбиновая кислота) и соли тяжелых металлов способствуют инактивации витамина B_{12} .
- Не следует вводить совместно (в одном шприце) витамины B_{12} , B_1 , B_6 , так как содержащийся в молекуле цианокобаламина ион кобальта способствует разрушению других витаминов

ПЕРЕРЫВ

Гемолитические анемии -

обширная группа заболеваний, различающихся по этиологии, патогенезу, клинической картине и методам лечения, в основе которых лежит укорочение продолжительности жизни эритроцитов вследствие их повышенного гемолиза.

Классификация ГА

1. По степени замещения разрушенных эритроцитов:
 - компенсированные, некомпенсированные
2. По этиологическому фактору:
 - идиопатические, вторичные
3. По течению:
 - острые, подострые, хронические
4. По виду дефекта:
 - наследственные, приобретенные

1. Наследственные:

- мембранный дефект (микросфероцитоз Минковского-Шоффара, эллиптоцитоз)
- метаболический дефект (недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы)
- дефект структуры или синтеза цепей глобина (талассемия, серповидно-клеточная анемия)

2. Приобретённые:

- иммунные дефекты (лекарственный гемолиз, изоиммунные, аутоиммунные)
- мембранный дефект (пароксизмальная ночная гемоглобинурия Маркиафавы-Микели)
- механические дефекты (искусственные клапаны сердца), маршевая гемоглобинурия
- инфекции (эндотоксины, малярия)
- химические повреждения (гемолитические яды, свинец, органические кислоты)
- внутрисосудистые коагулопатии (ДВС, тромбоцитопеническая пурпура)

Клинические синдромы наследственной ГА (М.-Ш.)

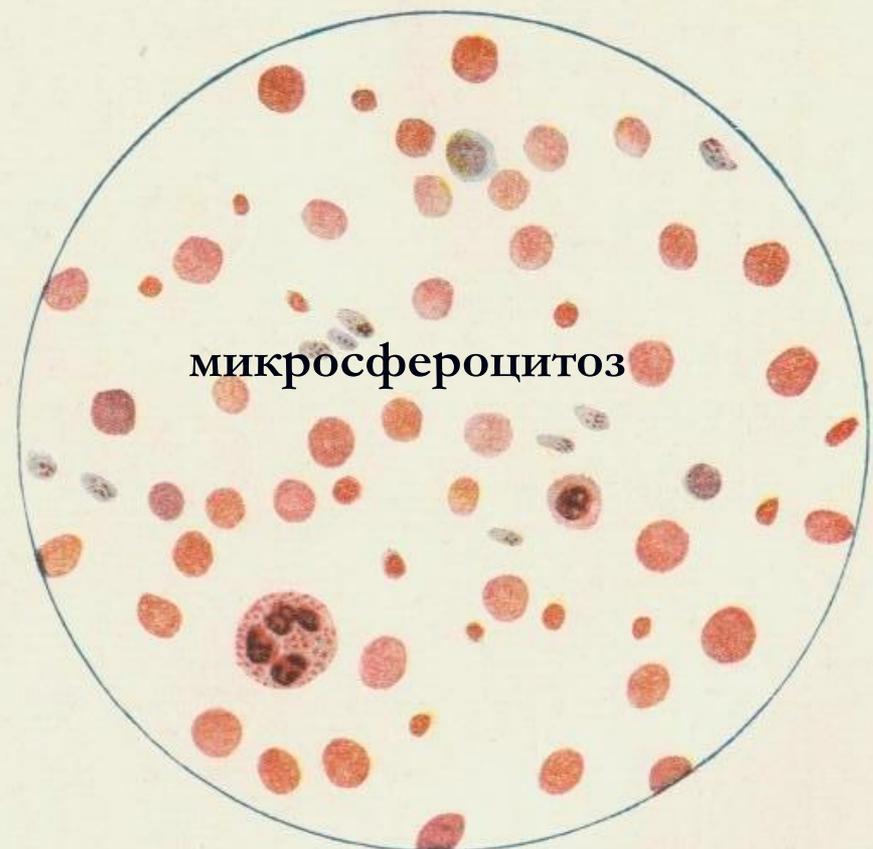
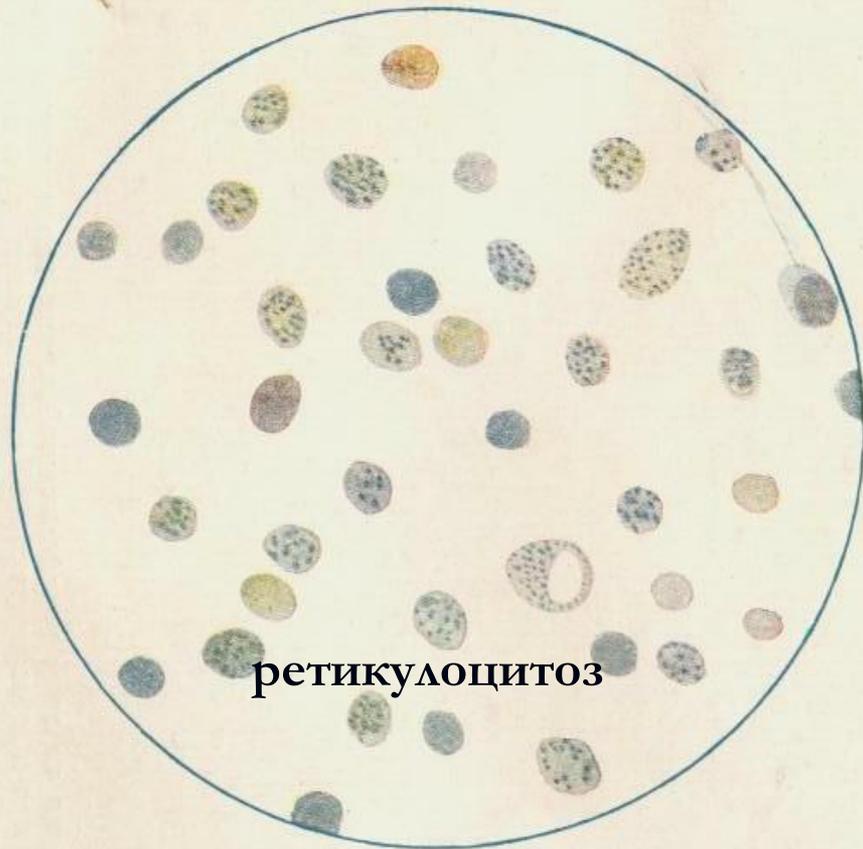
- Желтуха, гемолитический криз
(лихорадка с ознобом, потемнение цвета мочи)
- Анемический синдром
- Сплено- и гепатомегалия
- Часто приступы ЖКБ с признаками холецистита
- Возможны аномалии развития скелета

Лабораторные признаки наследственной ГА (М.-Ш.)

- Нормохромная анемия, микросфероцитоз, ретикулоцитоз
- Гипербилирубинемия (непрямой), повышение содержания уробилина в моче и стеркобилина в кале
- Снижение осмотической резистентности эритроцитов
- Проба Кумбса - отрицательная

Периферическая кровь при наследственной ГА М.-Ш.:

а) выраженный ретикулоцитоз; б) микросфероцитоз



Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА)

- АИГА с неполными тепловыми агглютинидами
- АИГА с тепловыми гемолизинами
- АИГА с холодowymi агглютинидами
- АИГА с двухфазными гемолизинами

Клинические синдромы приобретённой ГА (АИГА)

- Желтуха, гемолитический криз
(лихорадка с ознобом, потемнение цвета мочи)
- Анемический синдром
- Сплено- и гепатомегалия
- Синдром Рейно (АИГА с холодowymi агглютинами)

Лабораторные признаки приобретённой ГА (АИГА)

- Нормо (реже гипер-) хромная анемия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, ретикулоцитоз
- Ускоренное СОЭ
- Гипербилирубинемия (непрямой), увеличение активности ЛДГ
- Повышение содержания уробилина в моче, стеркобилина в кале; гемоглобинурия, гемосидеринурия
- Осмотическая резистентность эритроцитов чаще снижена
- Проба Кумбса - положительная

Диф.диагностика гемолитических анемий

| Признаки | М.-Ш. | АИГА |
|----------------------|-----------------|---------------------------------|
| Провоц. ф-ры | Инфекции | Вирус.инфекции, ХОЛОД |
| Наследств-ть | Есть | Нет |
| Эритроциты | Микросфероцитоз | Часто микро-(реже- макро) |
| Осмот.рез-ть | Снижена | сфероциты снижена |
| Проба Кумбса | Отрицат. | Положит. |
| Гемосидерин- урия | Отсутствует | Может быть |

Диф. диагностика основных анемических синдромов

| Признаки | B_{12} -ДА | ГА |
|---------------|--------------|---------------------------|
| ЦП | ↑ (реже - Н) | Н (реже - ↑) |
| Ретикулоциты | ↓ | ↑ |
| Лейкоциты | Умеренно ↓ | При кризе ↑ |
| Тромбоциты | Умеренно ↓ | Н |
| Сывор. железо | Н (реже ↑) | Н (реже ↑) |
| Селезенка | Чаще Н | Часто ↑ |
| Печень | Часто ↑ | Часто ↑ |
| Костный мозг | Мегалобласты | Гиперплазия эриѳр. ростка |

Лечение наследственной ГА (Минковского-Шоффара)

- Спленэктомия
- Холецистэктомия

Лечение АИГА

- Глюкокортикостероиды (подавляющая доза преднизолона 50-150 мг/сут при гемолитическом кризе, постепенное снижение до поддерживающей – 10-20 мг/сут) – более эффективна при тепловых формах
- Спленэктомия (при недостаточном эффекте ГКС) - более эффективна при агглютининовых формах, чем гемолизиновых
- Иммунодепрессанты (при недостаточном эффекте спленэктомии, невозможности адекватной ГКС-терапии) – нецелесообразны у детей и в острую фазу (позднее развитие эффекта)
- Трансфузии эритроцитарной массы и плазмаферез - по строгим показаниям

Благодарю за внимание !