

Л.Б. Филатов

АНЕМИИ

Методическое пособие для врачей

Екатеринбург

Часть II. ГИПЕРХРОМНЫЕ МАКРОЦИТНЫЕ АНЕМИИ

МАКРОЦИТНЫЕ АНЕМИИ делятся на **мегалобластные** и **не мегалобластные**. **НЕ МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ МАКРОЦИТНЫЕ АНЕМИИ** развиваются при заболеваниях печени, сильной алкоголизации, опухолях, апластической анемии, миелопролиферативных заболеваниях, гипотиреозе.

МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ – группа макроцитных анемий, вызванных нарушением синтеза ДНК и характеризуются наличием мегалобластных клеток.

ОСНОВНЫЕ ВИДЫ МЕГАЛОБЛАСТНОЙ АНЕМИИ:

- витамин В₁₂-дефицитная анемия;
- фолиеводефицитная анемия.

Кроме того, к мегалобластным анемиям относятся:

- анемия при миелодиспластическом синдроме (МДС),
- анемия при оротовой ацидурии,
- анемия, индуцированная лекарством (5-фторурацил, азатиоприн, метотрексат, гидроксимочевина, противосудорожные препараты, зидовудин).

Эти виды анемии проявляются одинаковыми изменениями в крови и костном мозге.

1. ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В₁₂/ВИТАМИН В₁₂-ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Частота развития лабораторного дефицита витамина В₁₂ (кобаламина) в возрастной группе старше 60 лет составляет 12–15%¹. Исследования, проводившиеся среди госпитализированных пожилых пациентов, выявили более высокую частоту дефицита витамина В₁₂ – 30–40%². В исследовании, проведенном в Великобритании (1562 человека старше 65 лет), выявлен риск возникновения дефицита витамина В₁₂ у пожилых:

- 65–74 лет (мужчины/женщины) – 10/9%;
- старше 75 лет (мужчины/женщины) – 20/17%³.

Данные екатеринбургского городского гематологического центра: с 1991 г. по 1999 г. количество больных витамин В₁₂-дефицитной анемией увеличилось в 8,7 раза.

Запас витамина В₁₂, имеющийся в организме, достигает 2–5 мг, после прекращения всасывания этого количества хватает на 3–5 лет. **Ежедневная потребность** организма составляет 2–5 мкг⁴.

ВСАСЫВАНИЕ ВИТАМИНА В₁₂ (кобаламина) В ЖКТ⁵:

• ЖЕЛУДОК:

- высвобождение В₁₂ из пищи под воздействием желудочного сока;
- свободный В₁₂ связывается с R протеином (В₁₂-R-комплекс);
- внутренний фактор (ВФ) секретируется париетальными клетками.

• ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНАЯ КИШКА:

- расщепление В₁₂-R-комплекса под действием панкреатических ферментов;
- свободный В₁₂ связывается с ВФ (ВФ-В₁₂) в щелочной среде;
- ВФ транспортирует кобаламин в терминальный отдел подвздошной кишки.

• ТЕРМИНАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ:

- ВФ-В₁₂-комплекс связывается со специфическими рецепторами на клетках слизистой;
- витамин В₁₂ захватывается клеткой, связывается с транскобаламином-II и попадает в циркуляцию.
- пассивная диффузия без участия ВФ (1–5% витамина В₁₂).

ФУНКЦИИ ВИТАМИНА В₁₂. – Характеристика биохимических реакций с участием витамина В₁₂ дана в таблице 13.

Таблица 13

ВИТАМИН В₁₂-ЗАВИСИМЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ⁶

Реакция	Фермент	Ко-фермент	Следствие дефицита витамина В₁₂
Гомоцистеин → Метионин	Метионин синтетаза	Метил-кобаламин	Накопление гомоцистеина
Метилмалонил коэнзим А → Сукцинил коэнзим А	Метилмалонил коэнзим А Мутаза	Аденозил-кобаламин	Накопление метилмалоновой кислоты

Первая реакция (Гомоцистеин → Метионин) происходит при участии (наряду с витамином В₁₂) фолиевой кислоты, которая, отдавая метильную группу для синтеза метионина, переходит в активную форму, необходимую **для синтеза ДНК**. Это обеспечивает нормальное кроветворение и размножение эпителиальных клеток ЖКТ.

Результат нарушения первой реакции – гибель эритрокариоцитов в костном мозге (неэффективный эритропоэз) и эпителия ЖКТ, вызванная нарушением синтеза ДНК (причина – дефицит витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты).

Вторая реакция (Метилмалонил коэнзим А → Сукцинил коэнзим А) необходима **для нормального распада и синтеза некоторых жирных кислот, входящих в состав миелина**.

Результат нарушения второй реакции: токсическое воздействие на нервные клетки накапливающейся в организме метилмалоновой кислоты (ММК).

1.1. ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В₁₂⁷

I. НЕДОСТАТОЧНОЕ ПОСТУПЛЕНИЕ С ПИЩЕЙ:

1. *хроническое недоедание*,

2. *строгое вегетарианство* (исключение из пищи продуктов животного происхождения, включая молочные продукты, яйца).

II. НЕАДЕКВАТНАЯ АБСОРБЦИЯ ВИТАМИНА В₁₂:

1. *недостаточная абсорбция витамина В₁₂ из пищи/ кишечных транспортных белков*¹ (ВФ или R-протеин, характеризуется неспособностью освободить витамин В₁₂ из пищи или кишечных транспортных протеинов, особенно при гипохлоргидрии, когда абсорбция несвязанного кобаламина нормальная):

1.1. атрофический гастрит с/без *H. pylori*,

1.2. длительный приём H₂-блокаторов, ингибиторов протонной помпы,

1.3. хронический панкреатит (дефицит панкреатических ферментов не позволяет витамину В₁₂ освободиться от R-протеина и присоединиться к ВФ),

¹ Впервые синдром описан R. Carmel (1995 г.)

1.4. синдром Золлингера–Эллинсона (из-за низкой рН в двенадцатиперстной кишке витамин В₁₂ не освобождается от R-протеина и не присоединяется к ВФ),

1.5. гастрэктомия;

2. отсутствие внутреннего фактора:

2.1. пернициозная анемия,

2.2. гастрэктомия,

2.3. наследственное нарушение секреции ВФ;

3. недостаточное всасывание в кишечнике:

3.1. резекция терминального отдела тонкого кишечника,

3.2. болезнь Крона,

3.3. лимфома кишечника,

3.4. туберкулёз,

3.5. амилоидоз,

3.6. склеродермия,

3.7. болезнь Уиппла,

3.8. приём лекарств (колхицин, холестерамин),

3.9. врождённый дефицит рецептора ВФ кубилина (синдром Имерслунд–Гресбека),

III. КОНКУРЕНТНОЕ РАСХОДОВАНИЕ:

1. **синдром “слепой петли”** (развитие обильной микрофлоры, уничтожающей витамин В₁₂):

1.1. слепые карманы – участки кишечника, в которых после операции отсутствует пассаж пищи,

1.2. дивертикулёз тонкого кишечника;

2. **инвазия широкого лентеца.**

IV. ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ:

1. **нарушение транспорта витамина В₁₂ в организме** (врождённый дефицит транскобаламина–II),

2. **метаболическое нарушение под действием некоторых веществ** (окись азота, применяемая во время наркоза, при длительной экспозиции разрушает метилкобаламин, вызывая острую мегалобластную анемию; клиника развивается через 6 часов, выраженные изменения в костном мозге – через 12–24 часов, исчезают спонтанно).

Атрофический гастрит – основная причина дефицита витамина В₁₂.

Причины дефицита витамина В₁₂ у пожилых. – Характеристика дефицита витамина В₁₂ у пожилых дана в таблице 14.

Таблица 14

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В₁₂ У ПОЖИЛЫХ⁸

Причина дефицита витамина В ₁₂	Частота, %
Недостаточная абсорбция витамина В ₁₂ из пищи	60–70
Пернициозная анемия	15–20
Пищевой дефицит	< 5
Недостаточное всасывание витамина В ₁₂ в кишечнике	< 5
Наследственные аномалии метаболизма	< 1

У основной части пожилых больных с диагнозом дефицит витамина В₁₂ заболевание вызвано недостаточной абсорбцией витамина из пищи (60–70%), большая группа пациентов страдает пернициозной анемией (15–20%).

ПЕРНИЦИОЗНАЯ АНЕМИЯ – аутоиммунная болезнь с деструкцией слизистой желудка, особенно фундального отдела, характеризующаяся низким содержанием или отсутствием ВФ. Характерны антитела к ВФ (специфичность – 98%, чувствительность – 50%)⁹, антитела к париетальным клеткам (специфичность > 90%, чувствительность < 50%)¹⁰. Отмечается гипергастринемия – средняя, иногда большая (специфичность < 50%, чувствительность > 80%)¹¹.

При пернициозной анемии *H. pylori* в слизистой нет.

Доля пернициозной анемии в структуре дефицита витамина В₁₂ > 80%¹² (у пожилых пациентов – до 20%)¹³.

Пернициозная анемия ассоциирована с аутоиммунными болезнями (аутоиммунный тиреоидит, витилиго, первичная надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет, синдром Шегрена).

Повышенный риск развития опухоли желудка.

1.2. КЛИНИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В₁₂

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В₁₂:

I. Клинические проявления гематологических симптомов:

1. *анемический синдром* (см. подробнее стр. 9):
 - нередко на первый план выходит кардиологическая симптоматика, в этом случае больные госпитализируются в кардиологическое отделение,
 - может произойти глубокое снижение гемоглобина (до 30–40 г/л) с развитием анемической комы (особенно у пожилых),
2. *желтуха*,
3. *тёмная моча*,
4. *увеличение селезёнки*;

II. Желудочно-кишечный тракт:

1. *глоссит Хантера* (боль, жжение в языке),
2. *снижение аппетита* (потеря веса, иногда значительная),
3. *стоматит* (редко);

III. Неврологические симптомы:

1. *парестезии*,
2. *нарушение проприоцептивной чувствительности, вибрационной чувствительности* (скованность ног, неустойчивость),
3. *подострая комбинированная дегенерация спинного мозга* (фуникулярный миелоз (атаксия, спастическая походка)),
4. *оптическая атрофия* (редко),
5. *недержание кала и мочи* (редко);

IV. Психиатрические симптомы:

1. *неуравновешенность, изменение личности*,
2. *снижение памяти*,
3. *деменция*,
4. *психозы*,
5. *депрессия*;

V. Кардиоваскулярные симптомы: возможно, возрастает риск инфаркта миокарда и инсульта.

Неврологическая и/или психиатрическая симптоматика у значительной части пациентов (28–40%) при отсутствии признаков анемии является единственным проявлением дефицита витамина В₁₂¹⁴. Поражение нервной системы при несвоевременно начатом лечении необратимо.

ЛАБОРАТОРНЫЕ СИМПТОМЫ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В₁₂¹⁵:

I. Гематологические симптомы:

- анемия преимущественно со сниженным количеством эритроцитов;
- макроцитоз (МСV > 100 фл);
- гиперхромия (цветовой показатель >1,0; МСН > 35 пг);
- сниженное или нормальное количество ретикулоцитов;
- тромбоцитопения;
- лейкопения;

II. Мазок периферической крови:

- макроовалоцитоз;
- гиперсегментация нейтрофилов;
- анизоцитоз;
- пойкилоцитоз;
- тельца Жолли и кольца Кебота;
- шистоциты – фрагментированные эритроциты (редко);
- эритрокариоциты.

III. Костный мозг:

- гиперклеточность;
- ядерно-цитоплазменная асинхрония;
- мегалобластоз.

IV. Биохимия:

- повышение билирубина (непрямой);
- повышение ЛДГ (изоэнзим 1);
- снижение уровня витамина В₁₂ в сыворотке;
- повышение уровня ММК в сыворотке;
- повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке;
- снижение уровня голотранскобаламина.

Определение уровня витамина В₁₂ в сыворотке. – Обладает высокой чувствительностью (уровень < 200 пг/мл – у 97% с клиническим дефицитом витамина В₁₂), но низкой специфичностью (табл.15–16).

Таблица 15

СОСТОЯНИЯ, ВЛИЯЮЩИЕ НА УРОВЕНЬ ВИТАМИНА В₁₂¹⁶

Ложнопозитивные (снижение уровня витамина В ₁₂)	Ложнонегативные (ложнонормальный уровень витамина В ₁₂)
Дефицит фолиевой кислоты	Острые болезни печени
Прогрессирующая множественная миелома	Лимфома
Оральные контрацептивы	Алкоголизм
Избыточное применение витамина С	Внутрикишечный избыток бактериальной пролиферации
–	Миелопролиферативные болезни

Оценка уровня ММК и ГЦ. – Повышение уровня ММК и ГЦ в сыворотке – более ранний признак дефицита витамина В₁₂, чем снижение уровня витамина В₁₂. Особенно важны для диагностики результаты этих исследований при промежуточном уровне витамина В₁₂ от 200 до 400 пг/мл (табл.16). Но методы оценки уровня ММК и ГЦ являются дорогостоящими и мало доступны в нашей стране.

Таблица 16

**ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В₁₂
ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ, ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ,
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКЕ¹⁷**

Исследование Диагноз	Уровень в сыворотке			
	Витамин В ₁₂ , пг/мл	Фолиевая кислота	ММК	ГЦ
Дефицит витамина В ₁₂	< 200	норма		
Дефицит витамина В ₁₂ (если на фоне лечения уровень нормализуется)	200–400	норма	Повышение уровня любого метаболита	
Нет дефицита витамина В ₁₂	200–400	норма	норма	Норма
Нет дефицита	> 400	норма	–	–

Исследование уровня голотранскобаламина в сыворотке: данные об эффективности нового теста при ранней диагностике дефицита витамина В₁₂ противоречивы.

Пункция грудины – метод диагностики мегалобластной анемии (рис.2) при отсутствии типичной клинико–гематологической картины (подробнее см. п.3.1 стр.37).

! Если принято решение о проведении пункции грудины, необходимо воздержаться от терапии витамином В₁₂ до выполнения процедуры: *одна инъекция приводит к исчезновению мегалобластоза костного мозга (такое же действие оказывают фолиевая кислота и преднизолон).*

Терапия витамином В₁₂ даёт положительный ответ у части пациентов с нормальным уровнем витамина В₁₂, ММК и ГЦ в сыворотке. Таким образом, терапия витамином В₁₂ в этой группе пациентов может выступить индикатором дефицита витамина В₁₂. Необходимо учитывать, что неврологические и психиатрические симптомы при отсутствии своевременного лечения (в течение нескольких месяцев после появления первых признаков заболевания) необратимы.

В настоящее время нет теста “золотого стандарта” для диагностики дефицита витамина В₁₂.

Решающим в диагностике остаётся ответ на лечение витамином В₁₂.

1.3. ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В₁₂

ПЕРВЫЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ: выявление дефицита витамина В₁₂ (основания решения о начале терапии).

1. **Уровень витамина В₁₂ < 200 пг/мл** при наличии клиники – достаточное основание для постановки диагноза и проведения терапии.

2. **При уровне витамина В₁₂ 200–400 пг/мл увеличение уровня хотя бы одного из метаболитов (ММК или ГЦ)** является основанием для проведения терапии, диагноз ставится при нормализации ММК или ГЦ после лечения.

3. **Клинические симптомы** (при отсутствии возможности исследовать витамин В₁₂, ММК, ГЦ либо при нормальном результате анализа) могут рассматриваться как показания для проведения лечения.

3.1. **Типичная клинико-гематологическая картина** – гиперхромная макроцитная анемия с ретикулоцитопенией и признаками дизмиелопоэза (тельца Жолли, кольца Кебота, гиперсегментация нейтрофилов, эритрокарициты в крови), особенно в сочетании с лейкопенией, тромбоцитопенией, гипербилирубинемией, увеличением селезёнки, парастезиями, глосситом – классическое проявление витамин В₁₂-дефицитной анемии.

3.2. **Мегалобластная анемия.** – В некоторых случаях при дефиците витамина В₁₂ (особенно при сочетании с дефицитом железа, талассемией или воспалением) развивается нормохромная и нормоцитная анемия. В связи с этим **при неясной анемии** показана **пункция грудины**. Обнаружение в пунктате костного мозга большого количества мегалобластов позволяет поставить предварительный диагноз – мегалобластная анемия – и начать терапию витамином В₁₂ под контролем ретикулоцитов (рис.2). Развитие ретикулоцитарного криза в результате проводимого лечения даёт основание для диагноза – витамин В₁₂-дефицитная анемия.

3.3. **Поражение нервной системы без развития анемии** (парестезии, нарушение вибрационной чувствительности, атаксическая походка, психические нарушения) может быть единственным проявлением дефицита витамина В₁₂.

ВТОРОЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ: определение причины дефицита витамина В₁₂:

1. С целью выявления атрофического гастрита, опухоли проводят ФГС с биопсией слизистой для исключения *H. pylori*.

2. Пернициозную анемию можно предполагать при обнаружении:

- антител к ВФ и/или париетальным клеткам желудка,
- увеличения уровня гастрина,



Рисунок 2. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ МЕГАЛОБЛАСТНЫХ АНЕМИЙ

– сопутствующей аутоиммунной патологии (см. стр. 36).

3. В диагностике дифиллоботриоза большое значение имеет выявление факта отхождения стробил (в виде лапши), так как исследование кала не всегда обнаруживает инвазию.

4. Пассаж бария по тонкому кишечнику с серийной рентгенографией для исключения дивертикуллёза тощей кишки, слепых петель, межкишечных анастомозов, другой патологии тонкого кишечника рекомендуется:

- при отсутствии атрофического гастрита;
- больным после гастрэктомии (полной или частичной), резекции тонкого кишечника.

5. Для идентификации хронической недостаточности поджелудочной железы полезна эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, определение кальцификации поджелудочной железы при обзорной рентгенографии обычно является достаточным признаком для диагностики этого состояния.

6. ФКС для исключения онкопатологии.

ТРЕТИЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ: дифференциальная диагностика

ДЕФИЦИТ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ. – Клиника дефицита витамина В₁₂ практически неотличима от клиники дефицита фолиевой кислоты, за исключением характерного поражения нервной системы (фуникулярный миелоз) при дефиците витамина В₁₂. В половине случаев в диагностике может помочь определение уровня витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Если исследование не даёт оснований для постановки диагноза, то показана пробная терапия витамином В₁₂.

! Категорически запрещено начинать терапию с фолиевой кислоты, так как это может привести к появлению или усилению симптомов поражения нервной системы.

Такой результат обусловлен тем, что фолиевая кислота участвует в реакции превращения ГЦ в метионин, привлекая для этой реакции витамин В₁₂, усиливая его дефицит в реакции превращения ММК.

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ. – Симптомы гемолиза (желтуха за счёт непрямого билирубина, увеличение селезёнки) могут навести на мысль о гемолитической анемии. **Характерно для витамин–В₁₂–дефицитной анемии:** нет ретикулоцитоза. *Но нередко приходится встречаться с пациентами, направленными к гематологу после назначения препаратов (витамин В₁₂, фолиевая кислота или преднизолон), вызывающих рост количества ретикулоцитов (даже одна инъекция витамина В₁₂ может быть причиной ретикулоцитоза) и исчезновение мегалобластов. Это существенно осложняет диагностику, особенно при отсутствии данных о количестве ретикулоцитов до начала приёма перечисленных препаратов.* **Гемолитическая анемия:** в миелограмме часто обнаруживается небольшое количество мегалобластов вследствие дефицита фолиевой кислоты при гемолизе. Определение уровня витамина В₁₂, фолиевой кислоты в сыворотке может содействовать диагностике при условии, что больной не начал получать эти препараты. Проба Кумбса позволяет исключить аутоиммунную гемолитическую анемию.

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИУРИЯ (ПНГ). – Панцитопения с гемолизом могут иметь место при ПНГ. **Для ПНГ характерен** внутрисосудистый гемолиз, что может проявляться появлением чёрной мочи, в моче будет определяться гемосидерин, в крови – ретикулоцитоз. **Для мегалобластной анемии характерны** макроцитоз и гиперхромия. Гистологическое исследование костного мозга при ПНГ, как правило, выявляет снижение клеточности. Определение мегалобластного кроветворения позволяет поставить диагноз мегалобластная анемия. **Диагноз ПНГ устанавливается** с помощью сахарозной пробы, пробы Хема или на основе полученных при иммунофенотипировании данных о снижении или отсутствии экспрессии CD55 и CD59 на эритроцитах.

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (ТТП). – Появление шистоцитов (фрагментированных эритроцитов) в мазке крови у больных с мегалобластной анемией в сочетании с гипербилирубинемией, повышением ЛДГ, тромбоцитопенией, нарушением сознания (сопор, прекома) даёт основание думать о ТТП.

Для мегалобластной анемии характерны: гиперхромия, макроцитоз, отсутствие геморрагического синдрома. Обнаружение мегалобластного кроветворения в миелограмме, как правило, снимает все вопросы, хотя небольшое количество мегалобластов может быть и при ТТП за счёт гемолиза.

1.4. ЛЕЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В₁₂

Принцип 1: Необходимо воздержаться от терапии витамином В₁₂, если принято решение о проведении пункции грудины до выполнения процедуры!

Принцип 2: Категорически запрещено начинать терапию с фолиевой кислоты!

ЭКСТРЕННАЯ ТЕРАПИЯ. – Трансфузии эритроцитной массы проводятся по жизненным показаниям.

Принцип 3: Оперативность в осуществлении лечения – единственное средство обеспечения обратимости неврологической и психиатрической симптоматики.

Принцип 4: Монотерапия витамином В₁₂ с последующей оценкой эффекта.

БАЗОВАЯ и ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ (табл. 17–18). – Терапия проводится в основном инъекционными препаратами витамина В₁₂ (цианкобаламин и оксикобаламин). За рубежом в последнее время используются пероральные, сублингвальные и интраназальные формы цианкобаламина.

Режимы лечения **цианкобаламином** даны в таблице 17.

Таблица 17

ЛЕЧЕНИЕ ЦИАНКОБАЛАМИНОМ (в/м или п/к)

Страна	Начальная терапия		Терапия Поддержки
	1 этап	2 этап	
Россия ¹⁸	200–500–1000 мкг/день до нормализации крови и исчезновения неврологических симптомов	–	500 мкг в месяц 500 мкг в 2 недели

Страна	Начальная терапия		Терапия Поддержки
	1 этап	2 этап	
Россия ¹⁹	200–400 мкг х 2 раза в день – 4 недели	200–400 мкг/день в течение 2 недель	500 мкг в месяц
Россия ²⁰	1000 мкг/день до нормализации крови при фуникулярном миелозе до 2000 мкг/день	1000 мкг/нед. в течение 2 месяцев	1000 мкг в месяц
Франция ²¹	1000 мкг/день в течение недели	1000 мкг/нед. в течение месяца	1000 мкг в месяц
США ²²	1000 мкг/день в течение 2 недель	1000 мкг/нед. до нормализации крови	1000 мкг в месяц

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ТЕРАПИИ. – В начале терапии витамином В₁₂ может развиваться гипокалиемия за счёт усиленного поступления калия в эритроидные клетки, возможно нарушение ритма сердца, что может потребовать терапии препаратами калия.

Принцип 5: Необходимо лечение причины дефицита витамина В₁₂.

УСТРАНЕНИЕ ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В₁₂:

1. дегельминтизация при дифиллоботриозе;
2. хирургическое устранение анатомических дефектов (слепые карманы, дивертикулёз);
3. отмена лекарств (восстановление абсорбции витамина В₁₂ происходит через 2 недели после отмены препарата);
4. лечение панкреатита;
5. эрадикация *H. pylori*;
6. антибиотикотерапия при синдроме “слепой петли” (цефалексин + метронидазол).

Принцип 6: При невозможности устранения причины дефицита витамина В₁₂ лечение должно быть пожизненным.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ. – В случае неустранимой причины дефицита витамина В₁₂ (атрофический гастрит, состояние после гастрэктомии и т.д.) поддерживающая терапия назначается пожизненно (табл.17–18).

Таблица 18

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ПОЖИЛЫХ²³

Форма/способ введения препарата В ₁₂	Поддерживающая доза
В/м инъекция	100–1000 мкг/1–3 месяца
Оральная форма	500–2000 мкг/день
Сублингвальная форма	2000 мкг/день
Интраназальная форма	500 мкг/нед.

Принцип 7: Необходима адекватная оценка эффекта монотерапии витамином В₁₂.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ. – Оценка результативности терапии проводится на основе анализа динамики клинической и лабораторной симптоматики (табл.19). Улучшение самочувствия отмечается через 1–2 дня.

Таблица 19

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ

Лабораторные данные	Продолжительность терапии
Ретикулоцитарный криз	2 ^{ой} –14 ^{ый} день пик – 5 ^{ый} –8 ^{ой} день
Рост гемоглобина и эритроцитов – 20–30 г/л в неделю	со 2 ^{ой} недели
Нормализация показателей крови	4–8 недель
Восстановление уровня ММК, ГЦ и витамина В ₁₂	3 месяца

Происходит быстрое (7–10 дней) восстановление количества лейкоцитов и тромбоцитов, хотя гиперсегментация нейтрофилов персистирует до 10–14 дня лечения. МСV повышается через 3–4 дня (за счёт увеличения ретикулоцитов), затем – снижается и нормализуется в течение 25–78 дней.

УСТРАНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ. – Необходимо учитывать важность оперативности диагностики и назначения те-

рапии, это обусловлено необратимостью невро–психиатрической симптоматики, возникающей при несвоевременном проведении лечения. Неврологическая симптоматика купируется в течение 3–6 месяцев, но нарушение походки может полностью не восстановиться.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ. 1. Если зафиксировано существенное увеличение ретикулоцитов на 2–14 день терапии, то это свидетельствует об ответе на лечение и дает основание для постановки диагноза витамин– B_{12} –дефицитная анемия. Отсутствие ретикулоцитарного криза при хорошем контроле (2–3 раза в неделю со 2^{-го} по 14^{-ый} день терапии) является поводом для отмены витамина B_{12} и назначения фолиевой кислоты (см. рис. 2 стр. 38).

2. Оценка эффекта гематологических показателей проводится через 1 месяц после начала лечения, в некоторых случаях через 2–3 месяца. О существенном улучшении свидетельствует: снижение MCV (при исходном – более 98 фл) по крайней мере на 5 фл, увеличение гемоглобина, количества эритроцитов, гематокрита в случае их исходного снижения до начала терапии.

3. Оценка неврологического ответа проводится через 1–3 месяца, в некоторых случаях через 6 месяцев после начала терапии.

При положительном ответе на терапию необходимо:

1. чётко зафиксировать факт эффекта, полученного от терапии, в амбулаторной карте больного,

2. поставить диагноз витамин– B_{12} –дефицитная анемия или нейропатия, обусловленная дефицитом витамина B_{12} ,

3. в случае неустранимой причины дефицита витамина B_{12} – назначить пожизненную поддерживающую терапию.

ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА B_{12}

Профилактическая терапия необходима пациентам:

1. после гастрэктомии,

2. после “большой” резекции тонкого кишечника,

3. при строгом вегетарианстве.

С профилактической целью терапия проводится в поддерживающих дозах (см. табл. 17–18).

СКРИНИНГ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В₁₂²⁴

I. Состояния, предполагающие дефицит витамина В₁₂ –

исследовать при первой возможности

II. Пациенты от 50 до 65 лет – первичное исследование в 50 лет:

– уровень витамина В₁₂ > 400 пг/мл – *исследование каждые 5 лет*

– уровень витамина В₁₂ – 200 – 400 пг/мл – *исследовать ММК и ГЦ*

– уровень витамина В₁₂ 200 пг/мл – *лечить* (при наличии симптоматики).

III. Пациенты старше 65 лет – ежегодный скрининг

IV. Все пациенты психиатрических больниц.

2. ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Критерии дефицита фолиевой кислоты: *концентрация фолиевой кислоты в эритроцитах < 102,6 нг/мл либо концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови < 2,6 нг/мл*²⁵.

Исследование, проведённое в Великобритании (1562 человека 65 лет и старше), выявило риск дефицита фолиевой кислоты у пожилых: от 65 до 74 лет – около 10%; старше 75 лет – 20%. Среди пожилых пациентов с низкой концентрацией фолиевой кислоты значительная часть имела низкую концентрацию витамина В₁₂: от 65 до 74 лет – около 10%; старше 75 лет – 20%²⁶.

Фолиевая кислота содержится практически во всех продуктах, особенно в свежих овощах и фруктах, разрушается при длительной (более 10 минут) тепловой обработке пищи. **Минимальная потребность организма** в фолиевой кислоте – 150 мкг/день. **Всасывается фолиевая кислота** в двенадцатиперстной и тощей кишке, **переносится в крови** альбумином. **Запасы фолатов** в организме составляют 10–12 мг, этого количества достаточно на 4 месяца. В кишечнике фолиевая кислота превращается в 5 – метилгидротетрафолиевую кислоту, теряющую метильную группу при синтезе метионина. В процессе циклического обмена участвует в синтезе ДНК.

2.1. ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

I. НЕДОСТАТОК В ПИЩЕ фолиевой кислоты при специфическом питании (особенно в пожилом и старческом возрасте, при вскармливании детей козьим молоком).

II. ПОВЫШЕННАЯ ПОТРЕБНОСТЬ в фолиевой кислоте (в период беременности и лактации, у новорожденных, при гемолизе, эксфолиативном дерматите).

III. НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ, развивающееся при тропическом спру, амилоидозе, иногда после резекции тонкого кишечника, целиакии (глютеновой болезни), болезни Крона.

IV. ПОВЫШЕННАЯ ПОТЕРЯ фолиевой кислоты, возникающая при активных заболеваниях печени, сердечной недостаточности, гемодиализе.

V. НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА В КЛЕТКАХ (врождённый дефицит ферментов).

VI. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ, вызванный цитостатиками, противосудорожными препаратами, оральными контрацептивами, триметопримом.

VII. АЛКОГОЛИЗМ (нарушение метаболизма фолиевой кислоты в сочетании с плохим питанием).

2.2. КЛИНИКА ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Клиника дефицита фолиевой кислоты очень похожа на клинику дефицита витамина В₁₂. Основное отличие клинической картины при дефиците фолиевой кислоты – отсутствие фуникулярного миелоза. Глоссит и ахилия возникают редко в отличие от дефицита витамина В₁₂.

При фолиеводефицитной анемии (ФДА) у 20% пожилых пациентов выявляется нормохромная анемия. При дефиците фолиевой кислоты может развиваться депрессия и деменция. При возникновении дефицита в ранние сроки беременности существует риск развития поражения спинного мозга у плода.

Лабораторные симптомы дефицита фолиевой кислоты:

- **анализ крови и костного мозга** показывает типичную картину мегалобластной анемии (см. подробнее стр. 40);
- **снижение концентрации фолиевой кислоты в эритроцитах**, также снижается при дефиците витамина В₁₂ (диагностическая ценность (ДЦ) средняя)²⁷;
- **снижение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови** (ДЦ средняя)²⁸ приводит к снижению уровня витамина В₁₂ в сыворотке;
- **повышенный уровень ГЦ в сыворотке** (ДЦ высокая)²⁹, как и при дефиците витамина В₁₂.
- **нормальный уровень ММК.**

2.3. ДИАГНОСТИКА ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Алгоритм диагностики ФДА – рисунок 2 (стр. 37).

Диагноз ФДА ставится на основании:

1. мегалобластной анемии в сочетании с низким уровнем фолиевой кислоты в сыворотке и/ или эритроцитах при нормальном уровне витамина В₁₂.
2. мегалобластной анемии при получении ответа на лечение фолиевой кислотой.

2.4. ЛЕЧЕНИЕ ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Принцип: Начиная лечение ФДА, необходимо быть твёрдо уверенным в отсутствии дефицита витамина В₁₂! (см. стр.41).

Терапия проводится пероральными препаратами (хотя существует инъекционная форма – фолинат кальция (лейковорин)), которые эффективны даже при нарушении всасывания фолиевой кислоты.

БАЗОВАЯ ТЕРАПИЯ: фолиевая кислота 1–15 мг/день (4 месяца).

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ: отмечается быстрое улучшение, ретикулоцитарный криз развивается через 5–8 дней лечения.

ЛЕЧЕНИЕ ПРИЧИНЫ ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ:

- коррекция диеты;
- исключение из пищи глютена при целиакии;
- лечение тетрациклинами при тропической спру;
- отмена препарата (если возможно), вызывающего повышенную потерю фолиевой кислоты.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ проводится с учётом основного заболевания (0,4–1,0 мг/день).

ПОЖИЗНЕННАЯ ТЕРАПИЯ необходима:

- при врождённой гемолитической анемии,
- после резекции тонкого кишечника,
- при сублейкемическом миелозе,
- во всех случаях, когда причину дефицита фолиевой кислоты установить невозможно.

ПРОФИЛАКТИКА дефицита фолиевой кислоты необходима:

- беременным и кормящим женщинам – 0,4 мг/день
 - при гемолитической анемии
 - при сублейкемическом миелозе
 - после резекции тонкой кишки
 - больным с ХПН на диализе
- } 0,4–1 мг/день

ЦИТИРУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ *Figlin E. et al. High prevalences of vitamin B₁₂ and folic acid deficiency in elderly subjects in Israel// Br. J. Haemat. 2003; 123: 696–701.*
- ² *Andrès E. et al. Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency in elderly patients// CMAJ 2004; 171(3): 251–259.*
- ³ *Clarke R. et al. Screening for vitamin B–12 and folate deficiency in older persons// Am. J. Clin. Nutr. 2003; 77: 1241–1247.*
- ⁴ *Томилов А.Ф., Мазалова Н.С. Дефицитные анемии. Пособие для врачей. – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 1998. – 50 с.*
- ⁵ *Dharmarajan T.S. et al. Vitamin B₁₂ deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults// Geriatrics 2003; 58(3): 30–38.*
- ⁶ Там же.
- ⁷ *Dharmarajan T.S. et al. Указ. соч.// Geriatrics 2003.*
- ⁸ *Andrès E. et al. Указ. соч.// CMAJ 2004.*
- ⁹ Там же.
- ¹⁰ Там же.
- ¹¹ Там же.
- ¹² *Carmel R. Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues// Blood Reviews 2001; 15: 9–18.*
- ¹³ *Andrès E. et al. Указ. соч. CMAJ 2004.*
- ¹⁴ *Mills J.L. et al. Low vitamin B-12 concentrations in patients without anemia: the effect of folic acid fortification of grain// Am. J. Clin. Nutr. 2003; 77: 1474–1477.*
- ¹⁵ *Dharmarajan T.S. et al. Указ. соч.// Geriatrics 2003.*
- ¹⁶ Там же.
- ¹⁷ *Oh R.C., Brown D.L. Vitamin B₁₂ deficiency// Am. Family Physician 2003; 67(5): 979–986.*
- ¹⁸ *Демидова А.В. Анемии. Учебно–практическое пособие. – М.: Изд-во “Оверлей”, 1993. – 88 с.*
- ¹⁹ *Томилов А.Ф., Мазалова Н.С. Указ. соч.*
- ²⁰ *Идельсон Л.И., Воробьев П.А. Анемии обусловленные дефицитом витамина В₁₂/ Руководство по гематологии. Т.3/ Под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2005. – 416 с.*
- ²¹ *Andrès E. et al. Указ соч.// CMAJ 2004.*
- ²² *Kahn M.J. Underproduction anemias Ch.5./ ASH–SAP Ed. J.N. George and ME. Williams 2003.*
- ²³ *Dharmarajan T.S. et al. Указ. соч.// Geriatrics 2003.*
- ²⁴ Там же, *Dharmarajan T.S. et al. Life threatening vitamin B₁₂ deficiency: will timely screening make a difference?// World J. Gastroenterol. 2000; 6(3): 456–457.*
- ²⁵ *Andrès E. et al. Указ соч.// CMAJ 2004.*
- ²⁶ *Clarke R. et al. Указ. соч.// Am. J. Clin. Nutr. 2003.*
- ²⁷ *Klee G.G. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B₁₂ and folate// Clin. Chem. 2000; 46: 8(B): 1277–1283.*
- ²⁸ Там же.
- ²⁹ Там же.