



Кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета

B_{12} - ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ (МЕГАЛОБЛАСТНАЯ, ПЕРНИЦИОЗНАЯ)

Профессор В. А. Сулимов

ЕДИНОЙ ОБЩЕПРИЗНАННОЙ КЛАССИФИКАЦИИ АНЕМИЙ НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ НЕ СУЩЕСТВУЕТ

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ

- **Анемии вследствие острой кровопотери**
- **Анемии вследствие нарушения синтеза гемоглобина**
 - ✓ Железодефицитные (нарушением синтеза гема)
 - ✓ Синероахрестические (нарушение синтеза порфиринов)
 - ✓ Анемии хронических заболеваний
- **Анемии вследствие нарушения образования и созревания эритроцитов (дисэритропоэтические)**
- ❖ **Анемии вследствие нарушения синтеза ДНК**
 - ✓ В₁₂ – дефицитная анемия
 - ✓ Фолиево – дефицитная анемия
- ❖ **Апластические (гипопластические) анемии**
 - ✓ Идиопатическая апластическая анемия
 - ✓ Вторичная апластическая анемия (лекарства, инфекции, интоксикации, радиация)
 - ✓ Метапластические анемии (гемобластозы, метастическое поражение костного мозга)
- **Анемии вследствие дефицита эритропоэтина**
 - ✓ Почечная анемия
 - ✓ Аутоантитела к эритропоэтину
- **Анемии вследствие повышенного кроверазрушения (гемолитические)**
 - ✓ Врожденные
 - ✓ Приобретенные



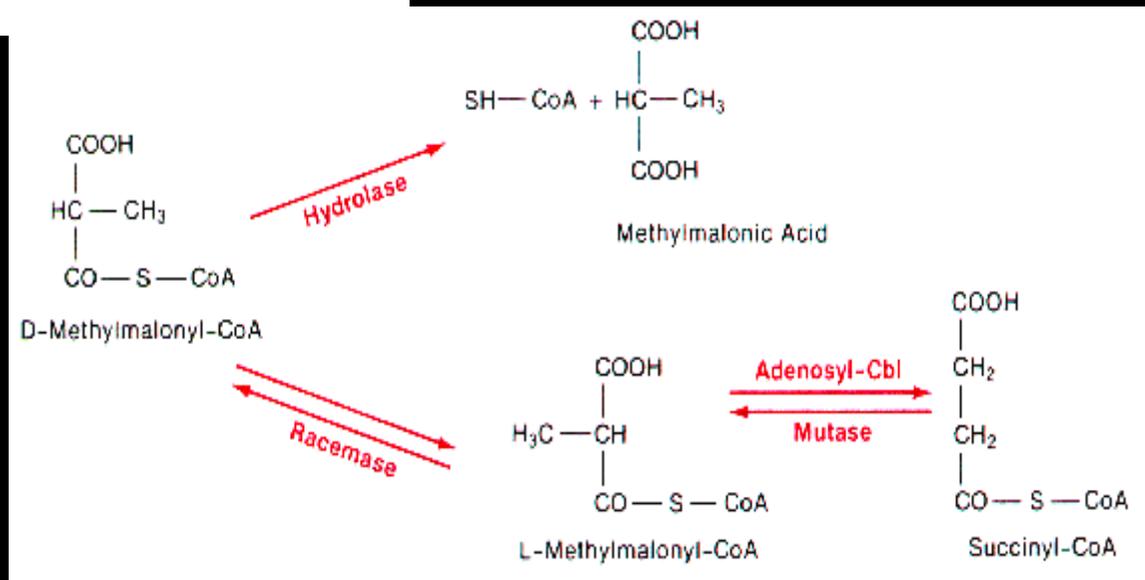
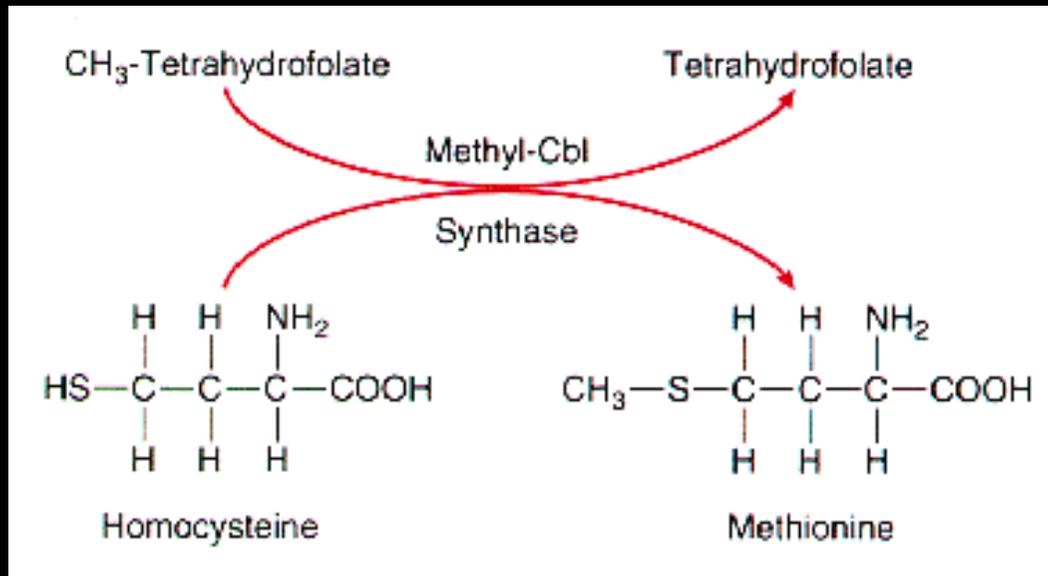
V₁₂ ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ



**Сущность V₁₂ дефицитной анемии
заключается в нарушении процесса
созревания красного ростка костного мозга
вследствие дефицита витамина V₁₂ или
фолиевой кислоты**



Гатогенез клинических синдромов при В₁₂ дефицитной анемии



ЭТИОЛОГИЯ В₁₂ ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

I. Нарушения всасываемости витамина В₁₂

➤ Приобретенные формы дефицита витамина В₁₂

- ❖ **Нарушение секреции гастромукопротеина (внутреннего фактора) в желудке**
 - ✓ Атрофия париетальных клеток слизистой оболочкой желудка
 - ✓ Антитела к париетальным клеткам слизистой оболочкой желудка
 - ✓ Антитела к гастромукопротеину или к комплексу гастромукопротеин +вит. В₁₂
- ❖ **Органические поражения желудка (гастрэктомия, опухоли желудка, распространенный полипоз желудка)**
- ❖ **Органические заболевания тонкого кишечника (резекция кишечника, илеит, болезнь Крона, спру)**

➤ Наследственные формы дефицита витамина В₁₂

- ❖ **Наследственный дефицит «внутреннего фактора» (гастромукопротеина)**
- ❖ **Генетически обусловленные нарушения всасываемости комплекса гастромукопротеин+вит. В₁₂ в энтероците (болезнь Имерслунд – Гресбека)**
- ❖ **Наследственный дефицит и функциональные аномалии транскобаламина II**

II. Повышенный расход витамина В₁₂

- ❖ **беременность**
- ❖ **кишечная флора при дивертикулезе кишечника**
- ❖ **инвазия широкого лентеца**

III. Уменьшенное потребление витамина В₁₂

- ❖ **Плохое питание**
- ❖ **Отсутствие продуктов животного происхождения**
- ❖ **Строгое вегетарианство**



ПАТОГЕНЕЗ В₁₂ ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Вит. В₁₂ является кофактором 2-х ферментов: метионин синтетазы и L-метилмалоновой коэнзим А мутазы

Дефицит Вит. В₁₂

Дефицит кофермента метилкобаламина

Нарушение синтеза метионина

Нарушение синтеза тимидина

Нарушение синтеза ДНК

Нарушение кроветворения в костном мозге

Гематологический синдром
Мегалобластная анемия
(преимущественно)
Лейкопения
Тромбоцитопения

Дефицит кофермента аденозилкобаламина

Нарушение обмена
жирных кислот

Накопление токсичных
метилмалоновой и
пропионовой кислот

Поражение нервной системы

Гастроэнтерологический синдром
Глоссит
Стоматит
Атрофия слизистой желудка
и кишечника

Нейро-психический синдром
Фуникулярный миелоз
Нарушения
чувствительности
Нарушения памяти

Нарушение синтеза
миелина



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ В₁₂ ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

- В течение жизни В₁₂ дефицитной анемией страдает 1% населения
- Дефицит витамина В₁₂ в крови отмечается у 10% людей старше 70 лет



НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ В₁₂ ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

- Циркуляторно- гипоксический синдром
- Гастроэнтерологический синдром
- Синдром нейропсихических расстройств
- Гематологический синдром



ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ В₁₂ ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

ЦИРКУЛЯТОРНО-ГИПОКСИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Является компенсаторной реакцией организма на гипоксию тканей, обусловленную нарушением «дыхательной» функции крови (доставка кислорода к тканям)

- бледность кожных покровов и слизистых оболочек (иногда с иктеричным оттенком)**
- слабость, повышенная утомляемость**
- головокружения**
- одышка при физической нагрузке**
- тахикардия (гиперкинетическое состояние кровообращения)**
- систолические шумы («анемические») над поверхностью сердца**
- при длительном течении анемии – развитие миокардиодистрофии (появление негативных зубцов Т на ЭКГ)**



ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ V_{12} ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

➤ Гастро - энтерологический синдром

- **субъективные расстройства** (отсутствие аппетита, боли в языке, диспептические расстройства, неустойчивый стул)
- **изменения слизистой оболочки желудочно – кишечного тракта** (атрофия слизистой оболочки пищевода, желудка, кишечника; снижение секреторной функции желудка (гистамин устойчивая ахилия), Гюнтеровский глоссит (редко))
- **увеличение печени**





ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ В₁₂ ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

➤ **Нейропсихические расстройства**

- фуникулярный миелоз (демиелинизация задних и боковых столбов спинного мозга с последующим их склерозом)
- парестезии
- нарушения тактильной, болевой, вибрационной чувствительности
- атаксия
- снижение мышечной силы
- усиление рефлексов
- симптом Бабинского
- симптом Ромберга
- недержание мочи и кала
- депрессия
- паранойя
- галлюцинации
- бессонница
- психозы



ПОКАЗАТЕЛИ КРАСНОЙ КРОВИ В НОРМЕ

➤ Гемоглобин (Hb)

- Мужчины = 135 – 180 г/л
- Женщины = 120 – 160 г/л

➤ Фракции гемоглобина

- $A_1 = 96 - 98\%$, $A_2 = 3\%$, A_3 – следы, $F < 2\%$

➤ Эритроциты

- Мужчины = 4,0 – 5,5 млн. в 1 мм^3
- Женщины = 3,7 – 5,1 млн. в 1 мм^3

➤ Диаметр эритроцитов

- 5,0 мкм – 0,5%; 6,0 мкм – 4%; 7,0 мкм – 39%; 8,0 мкм – 54%; 9,0 мкм – 2,5%.

➤ Ретикулоциты

- 0,5 – 1,5% от количества эритроцитов

➤ Гематокрит

- Мужчины = 40 – 52%
- Женщины = 36 – 48%

➤ Цветовой показатель

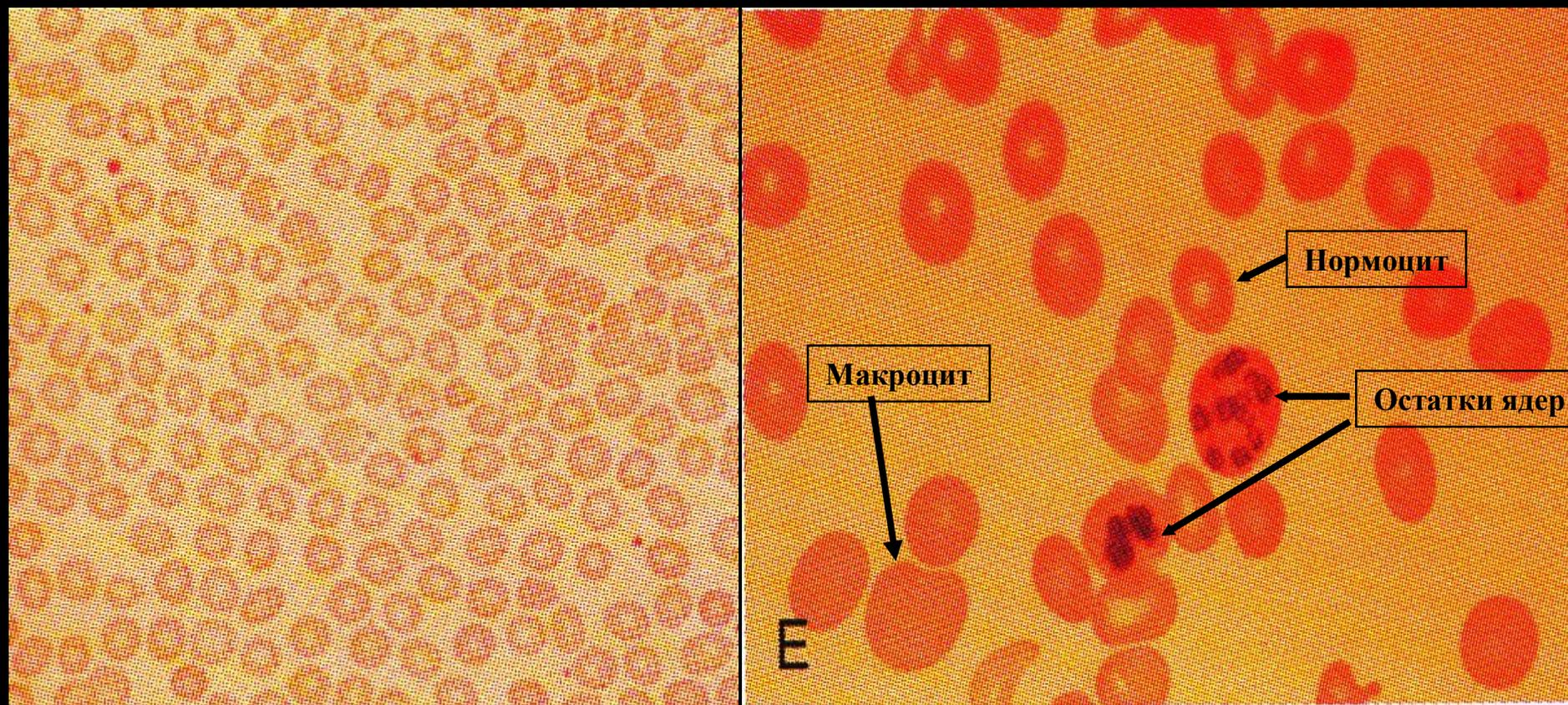
- $(\text{Hb} \times 3 : \text{первые 2 цифры число эритроцитов}) = 0,86 - 1,05.$



СНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ V_{12} ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

➤ Гематологический синдром
Картина нормальной периферической крови

➤ V_{12} дефицитная анемия
(макроцитоз, гиперхромия)

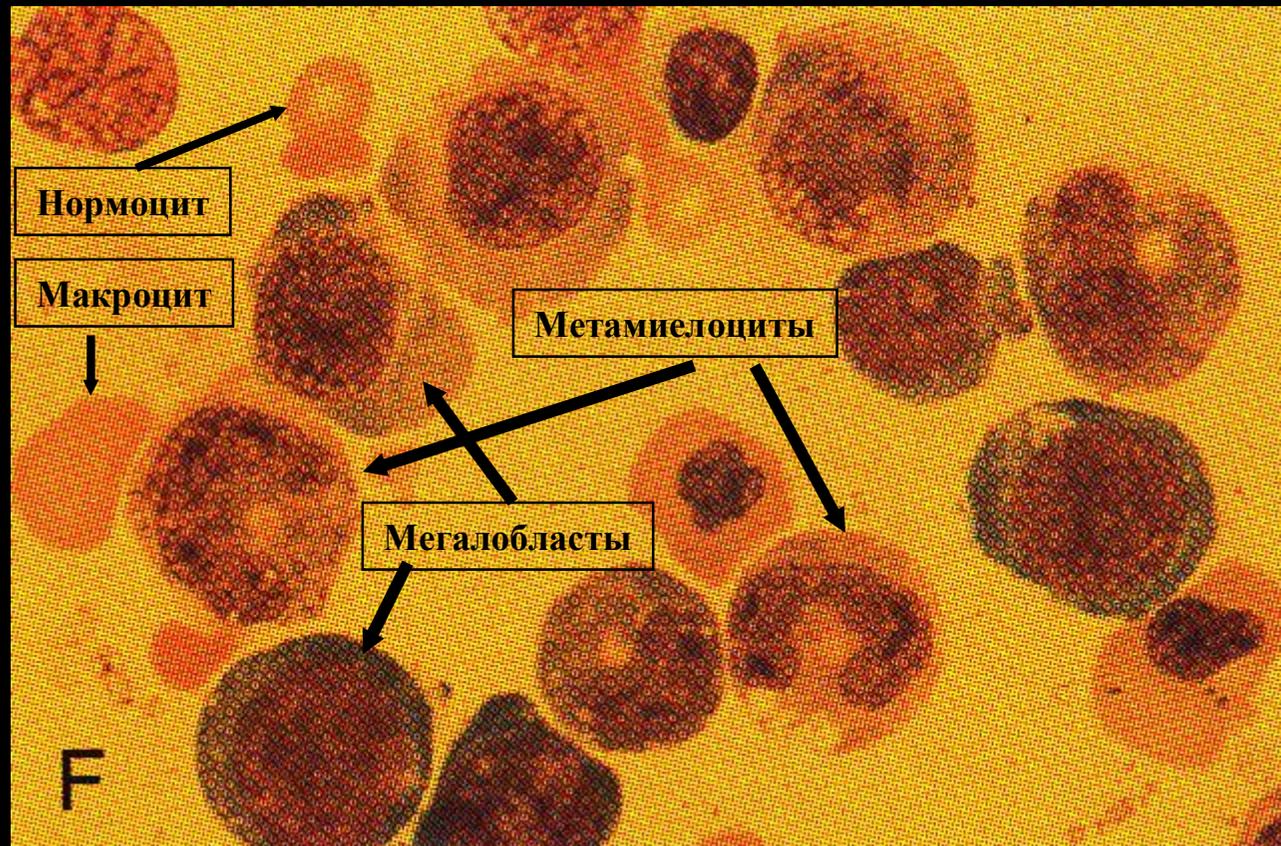




ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ V_{12} ФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

➤ Гематологический синдром

Картина костного мозга при V_{12} дефицитной анемии (мегалобласты и гигантские метамиелоциты)





ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ В₁₂ ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

- Снижение уровня Hb < 135 г/л для мужчин и < 120 г/л для женщин
- Снижение уровня гематокрита < 40% у мужчин и < 36% у женщин
- Снижение количество эритроцитов ниже 4,0 млн. в 1 мм³ для мужчин и ниже 3,7 млн. в 1 мм³ для женщин
- Увеличение среднего объема эритроцитов (MCV) > 100 μ³ (fL).
- Увеличение среднего содержания Hb в эритроцитах (MCH) > 35 пг
- Увеличение цветового показателя > 1,1
- Увеличение количества макроцитов (больших, овальных эритроцитов диаметром > 100 μ³ (fL) в периферической крови и появление мегалоцитов – эритроцитов диаметром более 120 μ³ (fL).
Сдвиг кривой Прайс – Джонса вправо

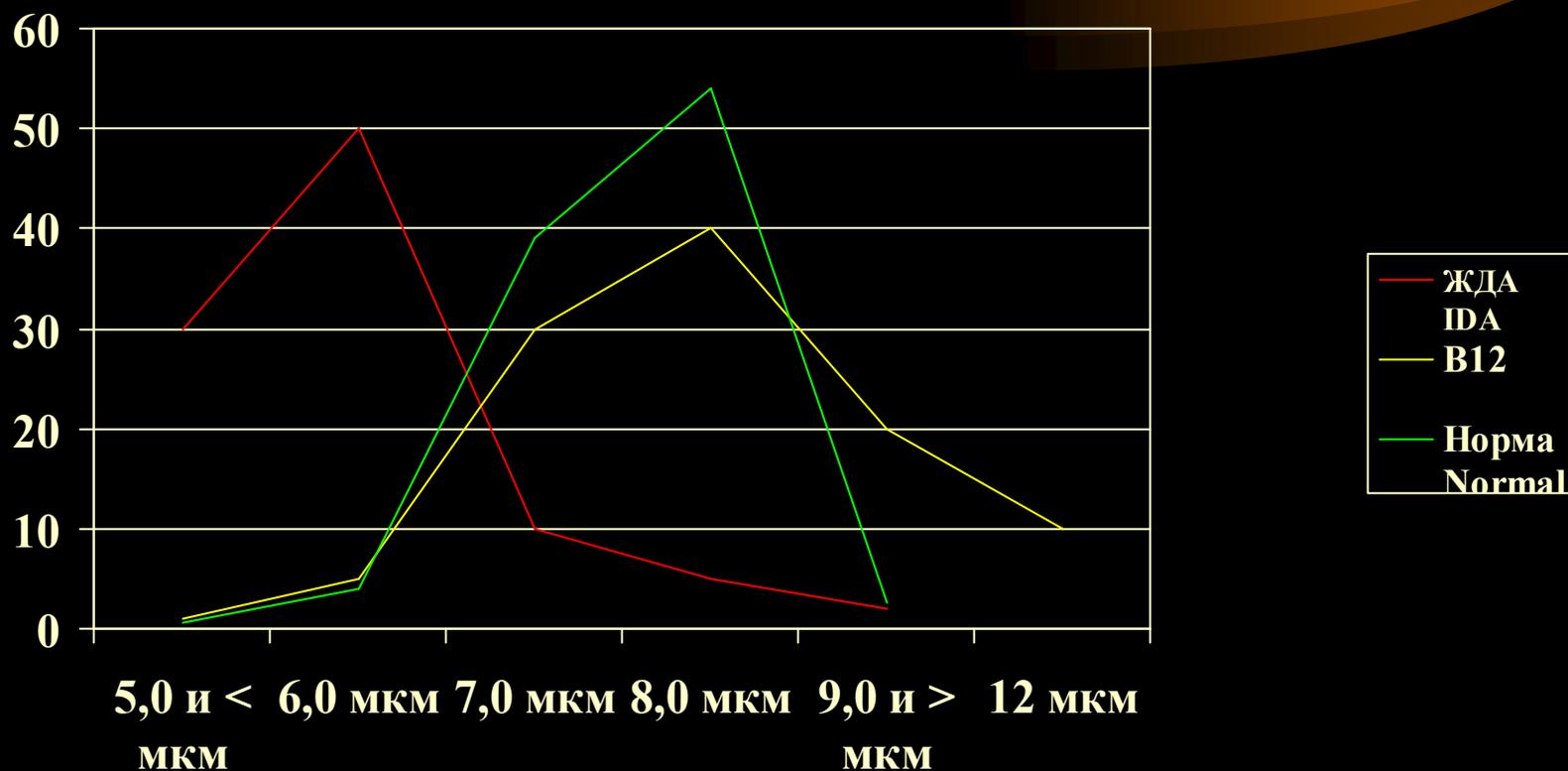


ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ В₁₂-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

- **Изменение морфологии эритроцитов (пойкилоцитоз, ядерные формы, остатки ядра – тельца Жолли и кольца Кебота)**
- **Гиперсегментация нейтрофилов**
- **Лейкопения, тромбоцитопения, ретикулоцитопения**
- **Наличие мегалобластов в костном мозге (иногда – в периферической крови)**
- **В период обострения – повышение уровня сывороточного железа (более 170 мкг%)**
- **В период обострения – повышение уровня непрямого билирубина (более 1,3 мг%)**



РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ ПО ДИАМЕТРУ (КРИВАЯ ПРАЙС – ДЖОНСА)





БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ V_{12} ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

ПОКАЗАТЕЛЬ	НОРМАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ	V_{12} ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ
Кобаламин плазмы крови	200-900 pg/mL	↓
Метилмалоновая кислота	70 – 270 nmol	↑↑
Гомоцистеин	5 – 16 μ mol	↑↑

Лечение анемии (основные принципы)



- 1. Не начинать терапию до установления диагноза анемии**
- 2. Назначать строго пато-генетическую терапию**
- 3. Не проводить терапию бесконтрольно**



Лечение V_{12} дефицитной анемии (1)

➤ Воздействие на этиологический фактор

- ✓ Дегельминтизация
- ✓ При органических поражениях кишечника – ферменты, закрепляющие средства
- ✓ Нормализация кишечной флоры – ферменты, диета
- ✓ Сбалансированное питание с достаточным количеством белка, витаминов, запрещение алкоголя
- Патогенетическая терапия (парентеральное введение витамина V_{12} , при необходимости – нейтрализация антител к гастромукопротеину, комплексу «гастромукопротеин-витамин V_{12} »)



ЛЕЧЕНИЕ В₁₂ ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

- Патогенетическая терапия – парентеральное введение цианкобаламина (вит. В₁₂)
- Цианкобаламин вводится внутримышечно по 1000 мкг 1 раз в неделю в течение 8 недель
- При тяжелой анемии цианкобаламин вводится внутримышечно по 200-500 мкг/сут в течение 4-6 нед до наступления гематологической ремиссии
 - ✓ Критерий ремиссии – ретикулоцитарный криз на 5-6 день лечения, трансформация мегалобластического кроветворения в нормобластическое
- После нормализации гематологических показателей в периферической крови и костном мозге цианкобаламин профилактически пожизненно вводится внутримышечно 1 раз в месяц по 1000 мкг
- При фуникулярном миелозе цианкобаламин вводится внутримышечно по 500-1000 мкг/сут в течение 10 дней, далее – по 1-3 раза в нед. до исчезновения неврологической симптоматики
- Переливание эритроцитарной массы (200-300 мл) – только при анемической коме
- При аутоиммунной природе болезни – преднизолон 20-30 мг/сут



Кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ





АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

➤ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Апластическая анемия заболевание, проявляющееся панцитопенией, гиполазией или аплазией костного мозга с подавлением в нем процессов кроветворения, при этом признаки гемобластоза отсутствуют



АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Сущность апластической анемии заключается в угнетении костномозгового кроветворения в результате повреждения под влиянием различных патологических факторов стволовых клеток костного мозга либо в одновременном поражении клеток-предшественниц эритропоэза, миелопоэза и лимфопоэза; изолированное поражение эритроцитарного ростка наблюдается редко.



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

- В Европе апластической анемией болеют 2 человека на 1000 населения; в Азии – 4 человека на 1000 населения
- Приобретенными формами апластической анемией болеют преимущественно подростки и молодые люди. Средний возраст начала заболевания = 25 лет.
- Среди больных с идиопатической формой апластической анемии 80% составляют люди старше 50 лет.



ФАКТОРЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ АПЛАСТИЧЕСКУЮ АНЕМИЮ

➤ ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ

- ✓ Ионизирующая радиация
- ✓ Химические вещества
- ✓ Лекарственные препараты

➤ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

- ✓ Интерферон - γ
- ✓ Фактор некроза опухолей

➤ ЭНДОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ

- ✓ Дефицит факторов стимулирующих кроветворения (эритропоэтин)



КЛАССИФИКАЦИЯ И ЭТИОЛОГИЯ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

В 50% случаев апластическая анемия является «идиопатической», когда причину заболевания установить не удастся

➤ **ПРИБРЕТЕННАЯ**

- ✓ **Ионизирующее излучение**
- ✓ **Лекарственные препараты**
 - антибиотики (пенициллин, эритромицин, стрептомицин)
 - сульфаниламиды
 - нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин, индометацин, ибупрофен)
 - диуретики (гипотиазид)
 - иммунодепрессанты (азатиоприн, циклоспорин)
- ✓ **Химические вещества (бензин)**
- ✓ **Вирусные заболевания**
 - Инфекционный мононуклеоз (вирус Эпштейн – Барра)
 - Гепатит ни А- ни В – ни С
 - Иммунодефицит человека (ВИЧ)
- ✓ **Иммунные заболевания**
 - Тимома
 - Гипоиммуноглобулинемия

➤ **НАСЛЕДСТВЕННЫЕ**

- ✓ **Анемия Фанкони** (панцитопения + гипоплазия костного мозга + аномалии скелета + аномалии мочевыводящей системы)
- ✓ **Синдром Даймонда – Блакфана** (врожденная изолированная эритроцитарная аплазия)



ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

- **Циркуляторно - гипоксический синдром**
- **Геморрагический синдром (кровоподтеки, петехии, кровоизлияния в сетчатку глаза, носовые кровотечения, меноррагии)**
- **Инфекционно – воспалительный синдром (пневмонии, отиты, пиелиты и др.)**
- **Гематологический синдром**
- ✓ **Обязательное исследование костного мозга (стерильная пункция, трепанобиопсия)**



ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

➤ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ

- ✓ Панцитопения (снижение числа эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов и гранулоцитов)
- ✓ Анемия нормохромная
- ✓ Макроцитоз

➤ КОСТНЫЙ МОЗГ

- ✓ Гемопозитические клетки занимают менее 25% площади костного мозга
- ✓ Абсолютное число нейтрофилов $< 500/\text{mm}^3$
- ✓ Число тромбоцитов $< 20,000/\text{mm}^3$
- ✓ Абсолютное число ретикулоцитов $< 40,000/\text{mm}^3$ или $< 1\%$

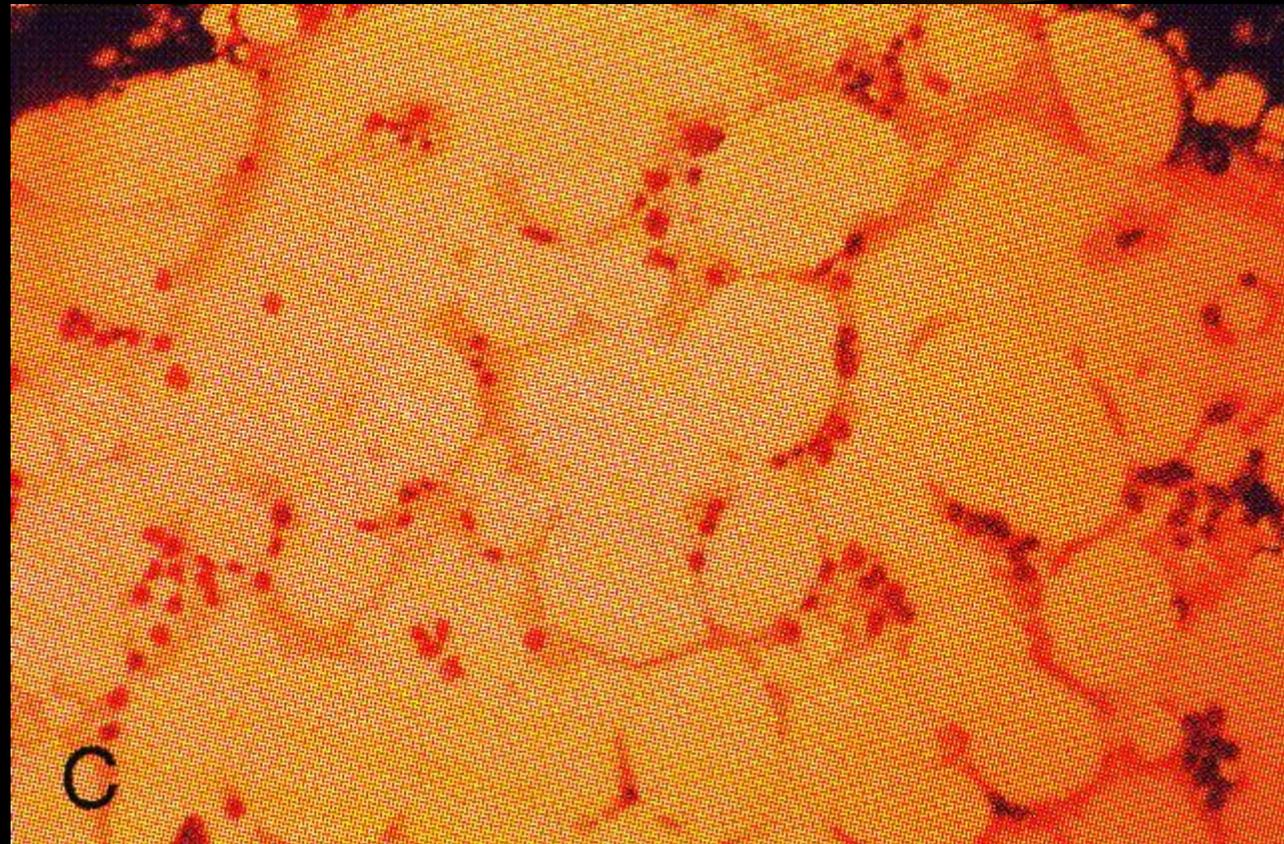


ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

➤ Гематологический синдром

Картина костного мозга при апластической анемии

(исчезновение костномозговых элементов, замещение их жировой тканью, небольшие очаги кроветворения, мегалобласты)





ЛЕЧЕНИЕ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

➤ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

- ✓ Метод выбора у пациентов моложе 20 лет. При полной гистосовместимости выживаемость составляет 65 – 90%. Не рекомендуется больным старше 45-50 лет

➤ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

- ✓ Антитимоцитарный глобулин (АТГ) в/в 40 мг/кг/день в течение 4 дней. Эффективность 50%. Сочетается с кортикостероидами для профилактики аллергических реакций на введение чужеродного белка (метилпреднизолон 1 мг/кг/день в течение 14 дней).
- ✓ Циклоспорин 12-15 мг/кг/день или циклоспорин + антитимоцитарный глобулин. Эффективность 50 – 70%.

➤ АНДРОГЕНЫ

- ✓ Нандролон в/м по 5мг/кг/неделю в течение 3 месяцев
- ✓ Даназол внутрь в дозе 800 мг/день

➤ ПЕРЕЛИВАНИЕ ЭРИТРОМАССЫ

- ✓ При снижении гемоглобина ниже 7 г/дл