

АНЕМИИ

Дефицит железа в организме человека является довольно частым состоянием и выявляется по данным многочисленных авторов у 10-20% населения. Особенно часто дефицит железа обнаруживается у женщин в репродуктивном периоде, достигая 30%. Клинически значимые проявления в виде гипохромной анемии выявляются в 2-3 раза реже. Развитие анемии характеризует значительное истощение содержания железа в организме и отражает несвоевременную коррекцию при выявлении факторов риска его дефицита. Своевременное выявление железодефицитных состояний позволит не допустить их прогрессирование с развитием гипохромных анемий.

Следует отметить, что гипохромия не является достоверным свидетельством дефицита железа в организме. Около 10% гипохромных анемий являются следствием других состояний, не связанных с дефицитом железа, при которых назначение препаратов железа не только не эффективно, но и оказывает повреждающее действие в виде сидероза внутренних органов.

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ

Общее содержание железа в организме человека зависит от антропометрических данных и пола – вариации ОЦК, мышечной массы, объёма естественных потерь. Обычно у женщин содержание железа на 500-800 мг меньше чем у мужчин. Учитывая некоторые различия в количественной трактовке содержания железа в организме, мы приводим усреднённые данные, отражающие принципиальные процессы обмена железа в организме.

У мужчины весом 70 кг общее содержание железа в организме составляет 4,2 гр. Почти всё железа входит в состав различных белков, что позволяет выделить его различные фрагменты.

1. Гемовое железо составляет 3 г. или около 70% общего содержания железа в организме. В свою очередь оно подразделяется на:

А) железо гемоглобина – 2,6 г;

Б) железо миоглобина – 0,4 г.

2. Запасное железо – 1,0-1,2 г.

3. Транспортное железо – 20-40 мг.

4. Ферментативное (внутриклеточное) - 20-40 мг.

ГЕМОВОЕ ЖЕЛЕЗО

Гемоглобин осуществляет перенос кислорода от лёгких к тканям. Гемоглобин является сложной трёхкомпонентной структурой, подразделяющейся на белковую часть – глобин и гемм, состоящий из 4 пирольных колец, соединённых друг с другом в кольцо протопорфирина (порфирин 111) и молекулы железа. Одна молекула гемоглобина содержит 4 гемма. На долю железа приходится 0,35%, на долю гемма – 3,5% и глобина 96% от общей массы гемоглобина А, поэтому периферические эритроциты в 100 мл крови содержат около 50 мг железа.

В эритроците происходит синтез протопорфирина, превращающегося в гемм после включения железа, затем присоединяется глобиновый комплекс. По мере синтеза гемма содержание протопорфирина в эритроците прогрессивно снижается. Синтез гемоглобина начинается на стадии превращения базофильного нормоцита в полихроматофильный. Излишек железа, не вошедший в состав гемоглобина, включается в ферритиновый комплекс, представляющий собой запасное железо (депо), что обнаруживается при окраске берлинской лазурью в виде сидеробластов и сидероцитов.

В норме для эритропоэза используется главным образом железо, высвобождающееся при макрофагальном фагоцитозе стареющих эритроцитов. Железо макрофагов захватывается плазменным трансферрином, который перемещает его в костный мозг, где оно используется для синтеза гемоглобина. Ежедневно разрушается 0,8-1% эритроцитов (длительность жизни 100-120 дней), что аналогично 45 мл крови, с высвобождением 22-25 мг железа. Плазменный трансферрин, нагруженный железом, связывается в костном мозге с рецепторами на поверхности эритроцитов и поглощается. Как только железо включается в синтез гемоглобина, трансферрин-рецепторный комплекс снова возвращается на поверхность клетки, трансферрин высвобождается и снова включается в транспортный цикл, то есть промежуточный обмен железа в основном связан с процессами синтеза и распада гемоглобина. Суточный расход железа на синтез гемоглобина составляет 20-22 мг в сутки.

Миоглобин также является гемосодержащим протеином, обеспечивающим поступление кислорода в миоциты адекватно их метаболической активности. В отличие от гемоглобина он содержит одну молекулу гемма с одним атомом железа. Различаются «красные» мышцы с высоким содержанием миоглобина, постоянно работающие, и соответственно с большим потреблением кислорода. К ним относятся антигравитационная поперечно-полосатая мускулатура, сердечная мышца, гладкая мускулатура внутренних органов (прежде всего сфинктеры), сосудистой стенки. Локомоторные мышцы относятся к «белым» с меньшим содержанием миоглобина.

ЗАПАСНОЕ ЖЕЛЕЗО

Запасное железо (депо) представлено в виде белково-железистых комплексов: ферритина и гемосидерина. В депо откладывается железо не вошедшее в синтез гемоглобина и железосодержащих ферментов. Белок апоферритин связывает свободное двухвалентное железо и депонирует его в виде трёхвалентного, превращаясь в ферритин. На долю железа ферритина, находящегося в печени, приходится 600-700 мг, в мышцах содержится 400-600 мг ферритина. Железо в виде ферритина содержится также в макрофагах костного мозга, эритрокариоцитах, селезёнке. В макрофагах ферритин может быть превращён в гемосидерин. Железо ферритина быстро

используется для синтеза гемма (лабильное депо), в то время как железо гемосидерина гораздо медленнее включается в метаболизм.

Сывороточный ферритин находится в равновесии с содержанием ферритина в тканях и отражает величину запасов железа в организме. В норме концентрация сывороточного ферритина составляет от 20 до 250 мкг/л.

Качественным методом, характеризующим содержание железа депо, является окрашивание берлинской лазурью макрофагов пунктата или биопата костного мозга, выявляющее внутриклеточные гранулы ферритина и гемосидерина. Аналогичные включения ферритина, не израсходованные на синтез гемоглобина, содержатся в норме в 40-60% эритрокариоцитов, обозначаемых как сидеробласты. При окраске периферической крови включения ферритина выявляются в 10-20 эритроцитах – сидероциты. Количество сидеробластов менее 20% и сидероцитов менее 10% свидетельствует о дефиците запасного железа.

ТРАНСПОРТНОЕ ЖЕЛЕЗО

Трансферрин – транспортный белок железа (из фракции бета-глобулинов) синтезируется в печени, производящей 15-20 мг трансферрина на 1 кг массы тела. Сывороточная концентрация трансферрина составляет в среднем от 2,3 г/л у женщин и 3 г/л у мужчин до 4 г/л. Одна молекула трансферрина связывает две молекулы трёхвалентного железа. Трансферрин способен связать ионы других металлов (цинка, кобальта). Только 30-50 % трансферрина содержит железо (коэффициент насыщения трансферрина). Коэффициент насыщения трансферрина железом рассчитывается исходя из концентрации трансферрина в крови и сывороточного железа. Коэффициент насыщения трансферрина является производным от деления концентрации сывороточного железа в мг/л на концентрацию сывороточного трансферрина в г/л, умноженным на 100. В норме он составляет 30-55%. При дефиците железа наблюдается снижение концентрации сывороточного железа при увеличении концентрации трансферрина, что ведёт к уменьшению процента насыщения трансферрина и является достоверным признаком железодефицитного состояния.

Косвенным показателем концентрации трансферрина может служить общая железо связывающая способность сыворотки (ОЖСС), так как около половины транспортного железа может быть связано с другими белками плазмы крови. На долю трансферрина, в зависимости от процента насыщения, приходится 6-8 мг железа. Под ОЖСС понимают не абсолютное количество трансферрина, а количество железа, которое может связать трансферрин при его недонасыщенности. В норме ОЖСС составляет 54-72 мкмоль/л.

Показатели сывороточного или диссоциированного железа менее диагностичны и дают лишь косвенное представление о количестве железа, транспортируемого плазмой. Возможно его увеличение при некротических процессах в тканях (печёночный, мышечный цитолиз), снижение при

воспалительных процессах. Нижняя граница концентрации сывороточного железа в норме составляет для женщин 9,0 и для мужчин – 11,5 мкмоль/л.

Вычитая из ОЖСС железо сыворотки определяют латентную или ненасыщенную ЖСС, составляющую в норме в среднем 50 мкмоль/л. Производное от деления железа сыворотки на ОЖСС, выраженное в процентах, характеризует коэффициент насыщения железом крови, составляющий в среднем 30%.

Сывороточный трансферрин играет ключевую роль в промежуточном обмене железа в организме. Он поставляет железо эритроциту для синтеза гемоглобина (22-24 мг в сутки) прежде всего из макрофагов, осуществляющих лизис эритроцитов, в меньшем количестве поступающее при распаде миоглобина и железо содержащих ферментов. Трансферрин осуществляет транспорт пищевого железа из энтероцитов, восполняющего естественную потерю его из организма. Он же осуществляет транспорт железа из депо при избыточной его потере и восполняет дефицит запасов при его поступлении (лекарственном, пищевом), превышающем потребность.

ФЕРМЕНТАТИВНОЕ ЖЕЛЕЗО

Менее 1% железа организма (около 40 мг) находится в виде железосодержащих ферментов внутриклеточной дыхательной цепи и окислительно-восстановительных ферментов: цитохромы, железосеропротеины, оксидазы, гидроксилазы, супероксиддисмутазы и др.

ВСАСЫВАНИЕ ЖЕЛЕЗА

При полноценной диете с пищей поступает 15-20 мг железа у мужчин и 10-15 мг у женщин. Основное значение в всасывании железа имеет мясная пища, содержащее гемовое железо (миоглобин, гемоглобин) и ферритин – телятина, говядина, печень и в меньших количествах мясо птицы и рыбы. Растительная пища (овощи, злаки) имеет меньшее значение, так как содержит фосфаты и фитаты, препятствующие всасыванию железа. Аскорбиновая кислота (цитрусовые), органические кислоты, лактоза, фруктоза, сорбит увеличивают всасывание железа. Соляная кислота увеличивает всасывание трёхвалентного железа, не влияя на всасывание гемового железа, поэтому ахилия ограничивает всасывание пищевого железа не более чем на 0,5 мг/сутки.

Железо всасывается в 12 перстной и тощей кишке. Всасывание пищевого железа лимитированный процесс, обусловленный содержанием мукозного апотрансферрина, секретируемого энтероцитами проксимальных отделов тонкой кишки. Мукозный апотрансферрин, располагаясь на поверхности энтероцитов, захватывает пищевое железо, превращаясь в мукозный трансферрин, который проникает обратно в энтероцит. Там он отдаёт железо своему плазменному аналогу, вновь превращаясь в апотрансферрин, способный снова захватить железо из кишечного содержимого. При предельном насыщении плазменного трансферрина

высвобождение мукозного апотрансферрина не происходит и всасывание железа прекращается. Истощение содержания железа в организме и снижение насыщения плазменного трансферрина ведёт к большому захвату железа из энтероцитов с высвобождением большого количества мукозного апотрансферрина и большему всасыванию железа, то есть всасывание лимитируется белковотранспортной ёмкостью мукозного апоферритина. Таким образом, пищевого железа всасывает столько, сколько железа теряется из организма, но не более 2-2,5 мг в сутки. Даже избыточное употребление мяса не может привести к перенасыщению организма железом.

Небольшое количество железа превращается в энтероцитах в ферритин, что обуславливает потерю с калом в сутки 0,6 мг железа из-за постоянного слущивания эпителия кишечника.

Суточная естественная потеря железа у мужчин составляет 1 мг в сутки: кал (эпителий, желчь), слущивание эпителия кожи и слизистых, волосы (дефицит чаще у рыжих), ногти, моча, пот. У 80-70% женщин репродуктивного периода выведение железа из организма составляет 1,5-1,8 мг в сутки за счёт дополнительной кровопотери в период месячных, что соответствует 15-25 мг железа или до 50 мл крови в месяц. Такое же количество железа усваивается из пищи.

ЭРИТРОПОЭЗ

Родоначальницей эритропоэза взрослого человека является морфологически не идентифицируемая унипотентная стволовая клетка КОЕ-Э – колоний образующая эритроцитарная единица эритропоэза, пролиферативная активность которой регулируется посредством секреции эритропэтина (эритропэтино чувствительная). Первым морфологически распознаваемым предшественником эритропоэза является эритробласт, последовательно дифференцирующийся в пронормоцит и нормоциты. Существуют некоторые разночтения в обозначении распознаваемых элементов эритропоэза. Мы придерживаемся терминологией, предложенной в руководстве по гематологии под редакцией А.И.Воробьева. В скобках даны синонимы.

Первым морфологически идентифицируется эритробласт (проэритробласт), последовательно дифференцирующийся в пронормоцит (пронормобласт), а затем в нормоциты (эритробласты), различающиеся по степени гемоглобинизации и соответственно окраски цитоплазмы на базофильные, полихроматофильные и оксифильные. Синтез гемоглобина начинается на стадии полихроматофильных нормоцитов и завершается на стадии оксифильных. С началом гемоглобинизации цитоплазмы происходит инволюция ядра. Последним делящимся является полихроматофильный нормоцит. На стадии оксифильного нормоцита клетка лишается ядра, превращаясь в ретикулоцит с остаточной ядерной субстанцией в виде сеточки (ретикулум). До выхода на периферию ретикулоциты 2-4 дня задерживаются в костном мозге, где в основном окончательно теряют

ретикулум, превращаясь в зрелый эритроцит. Цикл превращения эритроблеста в эритроцит занимает в среднем 5-7 суток.

Эритроцит человека в норме имеет двояковогнутую, дискоидную форму, обеспечивающую большую диффузионную поверхность. Поверхностный цитоскелет эритроцита обеспечивает его высокую способность к деформации. За 100-120 дней циркуляции снижается стойкость эритроцита к деформации и осмотическому лизису, что и обуславливает макрофагальный фагоцитоз стареющих эритроцитов в селезёнке.

Размеры нормальных эритроцитов человека изменчивы, но можно установить пределы средних колебаний. Диаметр эритроцитов составляет 7,5-8,3 мкм, толщина 2,1 мкм, что и определяет средний объём эритроцитов в пределах 86-101 .

Средний объём рассчитывается исходя из числа эритроцитов и гематокрита.

Количественное соотношение эритроцитов разных объёмов выражается графически – эритроцитметрия (кривая распределения Прайс-Джонса). На абсциссе (горизонтальная линия) отмечаются объёмы эритроцитов, а на ординате (вертикальная линия) процентное распределение эритроцитов в зависимости от объёма. Пик кривой характеризует объём преобладающей популяции эритроцитов. Нередко нормальная средняя величина отражает суммацию клонов эритроцитов, различающихся по объёму вследствие неодинаковой активности клонов по захвату железа и витамина В12. В этом случае отмечается уширение основания кривой, отражающее присутствие эритроцитов разных объёмов (анизоцитоз). Сдвиг к меньшим объёмам указывает на присутствие микроцитов, к большим объёмам – макроцитов. Микроцитоз отражает активацию эритропоэза эритропоэтином, характерную для дефицита железа.

Эритропоэз регулируется эритропоэтином, вырабатываемым главным образом в перитубулярных интерстициальных клетках внутренней части коркового и наружной мозгового вещества почек. Предполагается основная локализация эритропоэтин продуцирующих клеток в юкстагломерулярном треугольнике, контактирующим с артериолоами и дистальным канальцем. Небольшое количество эритропоэтина синтезируется в печени. Концентрация эритропоэтина в норме поддерживается на определённом для каждого человека уровне, что определяет индивидуальные колебания эритроцитов и гемоглобина.

Эритропоэтин активирует пролиферацию и дифференцировку клеток эритроцитарного ростка. Физиологическим стимулом, увеличивающим синтез эритропоэтина, является гипоксемия – снижение кислородной ёмкости крови при анемии, дыхательная недостаточность, высотная гипоксия. Повышение секреции эритропоэтина обычно наблюдается при уровне гемоглобина 100 г/л и ниже. Существует обратная отрицательная связь – снижение секреции эритропоэтина при эритроцитозах.

Провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли, интерлейкин-1, интерферон – подавляют секрецию эритропоэтина и пролиферацию клеток

эритроидного ряда. Кроме того, снижается поступление железа к эритроциту из макрофагов, основного источника транспортного железа, что обуславливает гипохромную анемию при воспалительных процессах при нормальном содержании железа в организме.

Развитие дефицита железа в организме, учитывая большой объём его депо в норме, представляет собой, как правило, хронический процесс. Острота возникновения железодефицитной анемии в большинстве случаев является лишь кажущейся, так как часто имеет длительную и нередко комплексную предысторию в виде факторов риска, формирующих истощение запасов железа в организме. Классификация железодефицитных состояний служит не только основой диагностического поиска при уже выявленной анемии, но и диктует необходимость определения показателей обмена железа в организме при факторах риска его дефицита для своевременной коррекции до развития анемии. Таким образом, анемия является финалом истощения запасов железа в организме.

Дефицит железа в организме формируется в основном в результате двух процессов – избыточная потеря, превышающая лимит всасывания, и ограничение всасывания. Часто наблюдается сочетание обоих факторов формирования дефицита.

ЭТИОЛОГИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ (АНЕМИЙ)

- Хронические постгеморрагические:
 - ✓ маточные кровотечения;
 - ✓ кровотечения из органов ЖКТ;
 - ✓ геморрагические диатезы;
 - ✓ почечные кровотечения;
 - ✓ лёгочные кровотечения;
 - ✓ кровотечения других локализаций.
- Беременность.
- Врождённый дефицит железа.
- Нарушения всасывания.
- Пищевой дефицит

Менструации (физиологическая кровопотеря) при нормальном балансе железа в организме не могут привести к его дефициту. Однако 10-20% женщин репродуктивного периода теряют за период месячных более 40 мг железа (более 70 мл крови) и около 5% - более 45 мг (более 90 мл крови). То есть, в пересчёте на суточную, потеря железа составит 2-2,5 мг/сутки. Учитывая другие естественные пути выведения железа из организма (0,7-1 мг/сутки), общая потеря железа достигает 2,7-3,5 мг/сутки, что превышает лимит всасывания на 0,5-1 мг/сутки. Таким образом, в течение 5-10 лет, иногда и более, происходит полное истощение запасов железа в организме.

Метроррагии (маточные кровотечения вне цикла) могут привести, учитывая большой объём кровопотери, к дефициту железа и в более короткие сроки.

Эндомитриоз – эктопически расположенные полости, выполненные эндометрием. При расположении эндомитриозной полости в теле матки, других органах кровотечения в период месячных (отторжение эндометрия) происходят в замкнутое пространство без реутилизации железа, что увеличивает его потерю без видимых кровотечений. У части женщин эндомитриозная полость сообщается с полостью матки, обуславливая гиперполименоррею. При её локализации в бронхах, кишечнике возникают наружные кровотечения (лёгочные, кишечные), совпадающие с периодом месячных.

У мужчин и неменструирующих женщин самыми частыми причинами дефицита железа являются кровотечения из желудочно-кишечного тракта, что требует обязательного детального обследования: эзофаго-гастро-дуоденоскопия, колоноскопия.

Кровопотери из органов ЖКТ имеют разную локализацию, нередко трудно идентифицируемую. Видимые кровотечения (гематомезис, милона) возникают при объёме излившейся крови, превышающей 100 мл/сутки. Анализ кала на скрытую кровь выявляет кровопотерю, превышающую 30 мл/сутки (реакция Вебера с бензидином) или 15 мл/сутки (реакция Грегерсена с гваяковым реактивом) и не являются специфичными. Более чувствительны иммунохимические («Гемоселект») и радиологические (эритроциты меченные хромом) методы, выявляющие кровопотерю более 2 мл/сутки.

Источниками пищеводных кровотечений являются: варикозно расширенные вены пищевода при портальной гипертензии (нередко диапедезные), рецидивирующие эрозии при рефлюкс-эзофагите, рецидивирующий синдром Малори-Вейса, опухоли.

Атрофический гастрит без эрозий не может рассматриваться как причина дефицита железа, так как отсутствие соляной кислоты снижает всасывание железа лишь на 0,5 мг/сутки. Снижение желудочной секреции может лишь способствовать дефициту железа при избыточной его потере.

Значимыми в плане развития железodefицитных состояний являются: грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, обострения язвенной болезни, хронический эрозивный гастрит, злокачественные и доброкачественные опухоли.

Источниками кровопотери могут быть злокачественные и доброкачественные опухоли кишечника (преимущественно толстого), дивертикулы (дивертикул Меккеля) с воспалением и эрозиями в них, болезнь Крона, язвенный колит, геморрой.

Кровотечения при геморрагических диатезах чаще имеют органную направленность: наружные, гематомные - при гемофилиях; желудочно-кишечные, маточные - при тромбоцитопениях; слизистые полости рта, носа, бронхов - при болезни Рендю-Ослера.

Почечные потери железа из организма наблюдаются как при частых рецидивах макрогематурии (гематурическая форма хронического гломерулонефрита – болезнь Берже, МКБ, опухолевые процессы почек и мочевыводящих путей), так и при гемоглино- и гемосидеринуриях, сопровождающих внутрисосудистый гемолиз (гемолитические анемии, болезнь Маркиафавы-Микели).

Помимо рецидивирующих, наружных лёгочных кровотечений (туберкулёз, бронхоэктатическая болезнь, опухоли) значительно реже потеря железа происходит при диапедезе эритроцитов в лёгочную ткань. Лёгочные макрофаги, высвобождая железо, откладывают его в виде гемосидерина без последующей утилизации. Данный механизм присутствует при идиопатическом лёгочном сидерозе, синдроме Гудпасчера.

Возможно развитие дефицита железа при рецидивирующих носовых кровотечениях, систематическом донорстве, глистных инвазиях (анкилостомидоз), чрезмерном потоотделении.

Во время беременности и в послеродовом периоде происходят следующие процессы, повышающие потребность в железе.

1. Внутриутробная передача железа в депо плода, составляющая 400-600 мг в зависимости от многоплодия и сроков беременности.
2. Увеличение ОЦК во 2-3 триместр беременности за счёт плацентарного кровотока, требующая 400-500 мг железа (обратимая потеря).

В период беременности суточная потребность в железе достигает 5-8 мг/сутки, что значительно превышает суточное пищевое поступление (2-2,5 мг) и ведёт к мобилизации железа депо.

3. Кровотечение в родах, объём крови в плаценте – 50-100 мг.
4. Лактация, определяющая потерю 150-200 мг железа.

Таким образом, в период беременности, родов и лактации женщина необратимо теряет из организма 700-800 мг железа. Одна беременность и лактация без предшествующего дефицита железа не приводят к существенному истощению его запасов и в последующем компенсируется пищевым железом в течение 1,5-2 лет. Последующие через короткий срок беременности, особенно при многоплодии, ведут к нарастающему дефициту железа. Первая беременность, протекающая на фоне скрытого дефицита железа, может сразу привести к развитию гипохромной анемии. Всем женщинам, планирующим беременность, особенно с факторами риска дефицита железа, необходимо определение показателей железа депо (сывороточный ферритин) и транспортного (ОЖСС, сывороточное железо) для своевременной пищевой и лекарственной коррекции.

Врождённый дефицит железа в организме детей, матери которых имели дефицит железа в беременность. Причина дефицита обусловлена сниженным поступлением железа в депо плода из крови матери и меньшим содержанием железа в молоке матери. Риском развития дефицита железа может являться многоплодие, недоношенность. У детей, в отличие от взрослых всасывание железа при его дефиците не увеличивается, а уменьшается, так как для

усвоения пищевого железа (молоко матери) требуются ферменты кишечника, также содержащие железо.

Значительный дефицит железа обычно проявляется уже в младшем возрасте, в период ускоренного роста и связан с повышенной в нём потребностью (увеличение ОЦК, мышечной массы). Чаще это происходит у девочек в возрасте 5-8 лет и у мальчиков – 6-10 лет. Развитию анемии предшествует сидеропенический синдром.

Латентный дефицит железа обычно проявляется у девушек с появлением месячных, повышающих потребность в железе – ювенильный хлороз. У юношей в период полового созревания увеличение андрогенов активизирует всасывание железа и эритропоэз.

Пищевой дефицит. Существенную роль в развитии дефицита железа, особенно у женщин, играет вегетарианство. Ограничивают всасывание железа продукты, содержащие кальций (молоко и молочные продукты), препараты кальция, кофе, чай.

Снижение всасывания железа с развитием его дефицита наблюдается при хронических энтеритах, резекции тощей кишки и, как правило, является одним из проявлений общего синдрома нарушенного всасывания. Характерно сочетание с поносами, гипопротеинемией и гипохолестеринемией. Нередко анемия имеет сочетанный генез за счёт развития дефицита В12 и фолиевой кислоты.

При анализе этиологических факторов дефицита железа в организме часто выявляется комплекс причин, каждая из которых может не достигать значимой выраженности: гиперменоррагии на фоне неполноценного питания или врождённого дефицита; беременность при неполноценном питании или нарушении всасывания; грыжа пищеводного отверстия диафрагмы с хроническим атрофическим гастритом и нарушенным всасыванием; эндометриоз и вегетарианство; незначительное опухолевое кровотечение (чаще в толстой кишке) на фоне исходного дефицита железа. Указанное диктует необходимость детального обследования больных на предмет выявления всех этиологических факторов, не останавливаясь на одно, двух установленных.

Развитие дефицита железа, учитывая большой запас его в норме, чаще всего длительный процесс, позволяющий выявить ряд этапов его формирования. Выделяются прелатентный и латентный периоды, предшествующие развитию гипохромной, микроцитарной анемии. Указанное обусловлено главенствующей ролью железа эритрона – гемоглобина, обеспечивающего захват кислорода и его транспорт к тканям.

При несоответствии поступления пищевого железа потребностям в нём организма вначале происходит мобилизация железа депо с постепенным его истощением, что обозначается как прелатентный дефицит железа. Прелатентный дефицит железа необходимо выявлять у лиц, имеющих факторы риска его развития, так как общеклинические проявления отсутствуют.

Диагностика прелатентного периода основывается прежде всего на снижении сывороточного ферритина (ниже 20 мкг/л). Установление снижения содержания железа в макрофагах костного мозга при окраске берлинской лазурью, как правило, не проводится и имеет скорее теоретическое значение. Однако, учитывая главенствующую роль эритрона в захвате транспортного железа, количество сидеробластов (40-60%) и сидероцитов (10-20%) находится в пределах нормы. В этот период запасы железа в организме не превышают 100-300 мг. Особую важность выявление этого периода имеет при предполагаемой беременности, когда резко возрастёт потребность в железе, обуславливая дефицит его у плода. Пока депо железа значительно не истощено показатели транспортного железа сохраняются в пределах нормы, анемия отсутствует, гипохромии и повышения протопорфирина (норма 30-50 мкг%) в эритроцитах нормального объёма – нет.

При дальнейшем истощении запасов железа развивается латентный период. Железо в макрофагах костного мозга не определяется, количество сидеробластов – менее 20% и сидероцитов – менее 10%. Происходит дальнейшее снижение сывороточного ферритина (менее 15 мкг/л). Истощение железа депо ведёт: к снижению насыщения трансферрина (менее 30%) и соответственно к увеличению общей (более 70 мкмоль/л) и латентной (более 80 мкмоль/л) ЖСС. Концентрация сывороточного железа падает ниже 9,5 мкмоль/л у женщин и 11 мкмоль/л – у мужчин. Концентрация гемоглобина чаще находится в пределах 100-120 г/л. Этот период не сопровождается повышением синтеза эритропоэтина и интенсификацией эритропоэза, поэтому микроцитоз и гипохромия не выявляются. Возможно лёгкая анемия нормоцитарного, нормохромного характера, так как активность эритропоэза снижается из-за недостатка железа, необходимого для синтеза гемма. В эритроцитах выявляется избыток протопорфирина, не включённого в гемм (более 100 мкг%). В этот же период снижается синтез миоглобина и уменьшается количество железосодержащих внутриклеточных окислительно-восстановительных ферментов, что сказывается прежде всего на регенерации и функции эпителия. Латентный период проявляется в комплексе клинических проявлений, обозначаемых как сидеропенический синдром.

Дальнейшее истощение содержания железа ведёт к развитию железодефицитной анемии разной степени тяжести с появлением циркуляторно-гипоксического синдрома. Интенсификация эритропоэза эритропоэтином сначала ведёт к микроцитозу (снижение МСУ), а затем и к их гипохромии (снижение МСН) при гемоглобине ниже 100 г/л. Выявляется дальнейшее снижение сывороточного ферритина (ниже 10 мкг/л), насыщения трансферрина (ниже 10%), увеличение общей (более 75 мкмоль/л) и латентной (более 70 мкмоль/л) ЖСС. Концентрация протопорфирина в эритроцитах превышает 200 мкг%.

СИДЕРОПЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Сидеропенический синдром начинает формироваться при латентном дефиците железа в организме, прогрессируя по мере развития анемии. Последовательность и выраженность его клинических проявлений индивидуальна, но чаще совокупна.

В первую очередь дефицит железа испытывает эпителий, как наиболее пролиферирующая ткань.

1. Повреждение кожного эпителия и его придатков:

а) шелушение, сухость кожи с трещинами на руках, ногах, нередко выявляются трещины в углах рта; ломкость волос с ранним их поседением; истерченность, ломкость, расслаивание, ложкообразность (вогнутость) ногтей, обозначаемая как койлонихия;

б) атрофия эпителия языка с его покраснением и болью (атрофический глоссит), с повреждением вкусовых рецепторов и повышением порога вкусовых восприятий. Удовольствие доставляют грубые термические, химические и механические раздражители: любовь к холодному (снег, лёд – погофагия), солёной и острой пище (зубная паста), механические грубая пища (сухие макаронные изделия, крупы, мел, глина);

в) атрофия эпителия носа с атрофическим ринитом, вплоть до озены, и повреждением рецепторов обоняния с пристрастием к запахам выхлопных газов, керосина, бензина, красок, лаков, ацетона, гуталина;

г) атрофия, сухость эпителия глотки и верхней трети пищевода с образованием трещин, что обуславливает затруднение глотания и спстическое состояние верхней трети пищевода (дигфагия);

д) атрофически гастрит с нарастающей ахилией и снижением всасывания железа на 0,3-0,5 мг в сутки, что ускоряет нарастание его дефицита.

2. Снижение содержания миоглобина ведёт:

а) к общей мышечной слабости, предшествующей и опережающей степень анемии, с ограничением работоспособности и производительности труда;

б) к слабости сфинктера мочевого пузыря с непроизвольным мочеиспусканием при повышении внутрибрюшного давления (натуживание, кашель, смех), что характерно для дневного времени суток;

в) к снижению перистальтической активности пищевода с атонией его дистальной части и затруднением прохождения пищевого комка (дисфагия) при нормальных данных эзофагоскопии;

г) к снижению миоглобина в сердечной мышце, что нарушает транспорт кислорода и её сократимость;

д) к снижению базального сосудистого тонуса с склонностью к обморокам (ортостатическим) до появления анемии.

3. Незавершённый фагоцитоз со сниженной сопротивляемостью к инфекциям, прежде всего бактериальным.

Указанные клинические проявления могут быть связаны с конкретными органами заболеваниями, но требуют обязательного исключения дефицита железа в организме по показателям железа депо и транспортного железа.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Анемия лёгкой степени соответствует латентному периоду дефицита железа. Отмечается снижение гемоглобина до 100 г/литр, что не ведёт к гиперсекреции эритропоэтина. Выявляется чаще не значимое снижение эритроцитов с нормальным их объёмом и содержанием гемоглобина – нормоцитарная, нормохромная анемия. Показатели МСУ и МСН находятся на нижней границе нормы. Однако латентный дефицит железа устанавливается по снижению сывороточного ферритина (ниже 20 мкг%), сывороточного железа, процента насыщения трансферрина (ниже 30%), с повышением общей (более 70 мкмоль/л) и латентной ЖСС. Выявляется повышение протопорфирина в эритроцитах (более 100 мкг%).

При анемии средней степени тяжести гемоглобин снижается со 100 г/л до 60-50 г/л, что ведёт к гиперсекреции эритропоэтина с интенсификацией и железодефицитной перестройкой эритропоэза. Появляется достоверный микроцитоз (снижение МСУ) с гипохромией (снижение МСН) эритроцитов и значительным ростом в них протопорфирина (более 200 мкг%). Сывороточная концентрация ферритина – менее 10 мкг %. Происходит дальнейшее снижение сывороточного железа, процента насыщения трансферрина (менее 10%), увеличение общей (более 75 мкмоль/л) и латентной ЖСС.

При исследовании костного мозга – отсутствуют железосодержащие макрофаги, сидеробласты менее 20%. Отмечается гиперплазия красного ростка при неизменённом объёме лейкоцитарного с соотношением эритро/лейко более 1/3, что отражает эритропоэтино обусловленную стимуляцию эритропоэза. Отражением гиперплазии красного ростка является увеличение ретикулоцитов в периферической крови, более характерное для постгеморрагической этиологии. Снижается гемоглобинизация эритрокариоцитов – уменьшение оксифильных нормоцитов с увеличением полихроматофильных и базофильных. Однако, указанное, как и периферическая гипохромия, лишь предполагает дефицит железа, в отличие от изменения показателей обмена железа в организме.

Анемия тяжёлой степени диагностируется при гемоглобине менее 60-50 г/л с дальнейшим нарастанием микроцитоза и гипохромии эритроцитов. Показатели обмена железа в организме указывают на полное опустошение железа депо и значительные изменения показателей транспортного железа.

Следует отметить, что гипохромия эритроцитов и эритрокариоцитов менее, чем в 10% случаев не связана с дефицитом железа. Нарушения соотношения любого из компонентов гемоглобина приводит к гипохромии и нередко к микроцитозу. В этом случае назначение препаратов железа, всасывание которых не лимитировано, ведёт к значительному увеличению сывороточного железа, оказывающему повреждающее действие на внутренние органы (сидероз): лёгкие, печень, поджелудочная железа, почки, головной мозг, сердце. Помимо этого, при избытке железа в организме конкурентно развивается дефицит меди и цинка.

Сочетание гипохромии и микроцитозом выявляется при таласемиях (нарушения соотношения цепей гемоглобина), наследственных и

приобретённых (свинцовые отравления) нарушениях порфиринового обмена, наследственном гемахроматозе. В этих случаях выявляется верхняя граница или увеличение концентрации сывороточного ферритина, сывороточного железа, % насыщения трансферрина при нормальных показателях ОЖСС. В костном мозге увеличено содержание железосодержащих макрофагов и эритрокариоцитов с включением железа (сидеробластов), что дало название этим анемиям – сидеробластные.

Труднее отличить абсолютный дефицит железа от перераспределительного, который наблюдается при острых и хронических воспалительных заболеваниях, онкологических процессах. При бактериальной инфекции анемия лёгкой степени (концентрация гемоглобина 100-120 г/л) может развиваться в течение 24-48 часов. Причиной развития анемии являются провоспалительные цитокины: интерлейкин-1, интерферон, фактор некроза опухоли, неоптерин. Анемия вначале лёгкой степени, нормоцитарная, нормохромная обусловлена угнетением пролиферации эритрона из-за подавления цитокинами выработки эритропоэтина, в дальнейшем присоединяется гипохромия, обусловленная снижением высвобождения железа из макрофагов и депо. В этом случае отмечается умеренное снижение сывороточного железа при тенденции к увеличению сывороточного ферритина, % насыщения трансферрина и снижению ОЖСС.

ЦИРКУЛЯТОРНО-ГИПОКСИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Снижение при гипохромии кислородной ёмкости крови компенсируется увеличением объёма протекающей крови, обеспечивающим метаболические потребности тканей. Увеличение МОК и скорости кровотока осуществляется посредством роста ударного объёма и частоты сердечных сокращений. Метаболически обусловленное снижение периферического сосудистого тонуса ведёт к увеличению сосудистой ёмкости, компенсируемой выбросом катехоламинов с гипердинамическим типом кровообращения.

При анемии лёгкой степени указанные процессы чаще не достигают клинической значимости и не являются поводом для обращения к врачу. Однако, возможно снижение толерантности к значительной физической нагрузке, ортостатические обморочные состояния.

При анемии средней степени тяжести происходит дальнейшее компенсаторное увеличение МОК с жалобами на сердцебиения, одышку при обычной нагрузке. Состояние сердца является наиболее чувствительным индикатором тканевой гипоксии. Сердечная мышца подвергается не только дополнительной нагрузке объёмом с последующей гипертрофией и повышением потребности в кислороде, но и снижает свою сократимость, обусловленную дефицитом миоглобина. При физикальном обследовании отмечается усиление ограниченного верхушечного толчка с возможным смещением его влево и увеличением левых границ сердца (гипертрофия при длительной анемии). При аускультации – тоны сердца звучные, постепенно присоединяется систолический шум над отверстиями вследствие турбулентных завихрений из-за ускорения кровотока при снижении вязкости

крови (аорта, лёгочная артерия, верхушка). На ЭКГ возможно выявление признаков начальной гипертрофии левого желудочка.

При анемии тяжёлой степени, сопровождающейся стойкой гипоксией в состоянии покоя, присоединяется жировая дистрофия внутренних органов. Больные предъявляют жалобы на стойкое сердцебиение, одышку, отёчный синдром, вплоть до значительных явлений сердечной недостаточности. При обследовании выявляется ослабление разлитого верхушечного толчка, существенное смещение границ влево (миогенная дилатация). Усиливается систолический шум над всеми точками аускультации, особенно над верхушкой – относительная недостаточность митрального клапана. На ЭКГ выявляется депрессия Т, отрицательный зубец Т, отражающие тяжесть дистрофических изменений. У пожилых пациентов часто диагностируется ложное прогрессирование ИБС в виде впервые возникшей или прогрессирующей стенокардии напряжения.

МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ

Мегалобластные анемии относятся к группе анемий, обусловленных нарушением кровообразования вследствие дефицита витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты. Непосредственным механизмом ведущим к патологии гемопоэза является угнетение синтеза ДНК и РНК в клеточных ядрах с последующим замедлением деления клеток, наиболее демонстративно проявляющееся в направлении эритропоэза. Наиболее часто выявляется дефицит витамина В₁₂.

В 1849 году Адиссон и в 1872 году Бирмер описали пернициозную или злокачественную анемию. Эрлих, обнаружив при этой болезни в костном мозге крупные клетки со своеобразной структурой хроматина, назвал её мегалобластной. В 1930 году Кастрл предположил наличие «внутреннего» и «внешнего» факторов. Последующие исследования позволили выяснить ряд особенностей эритропоэза, обусловленных внутриутробным развитием плода человека. Установлена сменяемость унипотентных клеток предшественников эритропоэза, предназначенная для оксигенации плода: Бурстообразующие единицы эритропоэза (БОЕ-Э) и колонийобразующая единица (КОЕ-Э), различающиеся местом расположения в кроветворных органах, чувствительностью к эритропоэтину и синтезом гемоглобина.

БОЕ-Э-незрелая является наиболее ранней клеткой предшественницей, дифференцирующейся только в направлении красного ростка. Эритропоэз начинается у 20 дневного эмбриона человека в кроветворных островках желточного мешка, где заканчивается к 4 месяцу внутриутробного периода. Итогом дифференцировки БОЕ-незрелых являются истинные мегалобласты и мегалоциты, синтезирующие фетальный гемоглобин (НвГ), имеющий большее сродство с кислородом, чем гемоглобин А (НвА), что обеспечивает оксигенацию плода, забирая кислород от гемоглобина матери. БОЕ-незрелые имеют низкую чувствительность к эритропоэтину. Внешне мегалобласты напоминают мегалобластоидные клетки при пернициозной анемии, не являющиеся ими. У взрослого человека, сохранившиеся в ничтожном количестве БОЕ-незрелые, циркулируют преимущественно в периферической крови и при выраженной гипоксии могут растормаживаться с появлением истинного мегалобластного эритропоэза и с ростом в крови НвГ (выраженная анемия любой этиологии, высокогорная гипоксия).

В последующем в печени и периферической крови плода появляются БОЕ-зрелые, имеющие меньшие размеры, более компактное ядро, чувствительные к эритропоэтину и синтезирующие НвГ у плода и НвА – у взрослого человека.

У взрослого человека в костном мозге преобладают КОЕ-Э высокочувствительные к эритропоэтину. Они являются наиболее зрелыми и пролиферирующими клетками, предшественницами эритробластного гемопоэза, синтезирующими НвА. Сохраняется небольшое количество БОЕ-зрелых. У взрослого человека НвА составляет 98-99% и НвГ – 1-2%.

После 5 недель внутриутробного периода начинается второй – печёночный период кроветворения, достигающий максимума к 5 месяцу. Кроветворение – преимущественно эритроидное. Зрелых элементов гранулопоэза в печени плода – нет, а макрофагальных элементов – много. Эритроидные клетки предшественницы представлены активно пролиферирующими зрелыми БОЕ и КОЕ. Печёночный период эритропоэза – нормобластический и представлен макронормобластами. На 4-5 месяце начинается миелоидный период кроветворения, полностью вытесняющий гепатолиенальный и мало отличающийся от эритропоэза взрослого человека.

Смена кроветворных органов у плода сопровождается сменой типов синтезируемого красными клетками гемоглобина. В печени потомство эритроидных клеток содержит НвГ. НвА до 30 недели составляет лишь 10%. К моменту рождения НвГ составляет около 60%, а к первому году жизни НвГ не превышает 1-2%.

В основе внутриклеточных метаболических нарушений, приводящих к мегалобластной анемии, является блокада превращения уридин-монофосфата в пиридин-монофосфат, необходимый для синтеза ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты), содержащейся в ядерном хроматине (хромосомах). Тимидин-монофосфат образуется под действием активной коферментной формы фолиевой кислоты – 5,10-метилентетрагидрофолиевой кислоты, превращающейся после его синтеза в неактивную 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту. Коферментная форма витамина В₁₂ превращает её в тетрагидрофолиевую кислоту, которая вновь используется для синтеза 5,10-метилентетрафолиевой кислоты и соответственно тимидин-монофосфата. При дефиците витамина В₁₂ последовательный цикл указанных превращений блокируется, приводя к снижению синтеза тимидин-монофосфата. Накапливающаяся в клетках при дефиците В₁₂, неактивная 5-метилентетрагидрофолиевая кислота постепенно выводится из клетки, подвергаясь разрушению.

В основе внутриклеточных метаболических нарушений, приводящих к мегалобластной анемии, угнетение синтеза дезокситимидинмонофосфата и пуринов, необходимых для синтеза ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты), содержащейся в ядерном хроматине (хромосомах). В норме тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК) превращается в активную форму – 5,10-метилен-ТГФК (донора метильных групп) посредством получения метиленовой группы от серина при синтезе глицина. В свою очередь 5,10-метилен-ТГФК превращается в 5-метил-ТГФК в процессе образования дезокситимидинмонофосфата и также принимает участие в синтезе пуринов. Образовавшаяся 5-метил-ТГФК (неконъюгированная форма ТГФК) – не активна. Для превращения её вновь в активную ТГФК необходимо участие коферментной формы витамина В₁₂, которая в процессе синтеза метионина из гомоцистеина, переносит метильную группу с образованием конъюгированной формы ТГФК, вновь включающейся в последовательный цикл указанных превращений.

Таким образом, влияние дефицита B_{12} на деление клеток (в частности гемопоэза) опосредуется через снижение содержания фолиевой кислоты в тканях.

При дефиците витамина B_{12} также блокируется синтез метионина из глицина. Снижение содержания метионина тормозит синтез миелина.

В процессе превращения под действием B_{12} 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты в дегидротетрафолиевую осуществляется синтез метионина из гомоцистеина, поэтому дефицит B_{12} ведёт к снижению содержания метионина, что тормозит образование холина и холиносодержащих фосфолипидов – лецитина и сфингомиелина. Указанное сопровождается нарушением синтеза миелина и демиелинизации нервных волокон и блокаде проведения нервных импульсов по аксонам. Кроме того, при метаболизме некоторых жирных кислот образуется пропионовая кислота, которая при распаде превращается в метилмалоновую кислоту. Кофермент витамина B_{12} – дезоксиаденозилкобаламин участвует в преобразовании метилмалоновой кислоты в янтарную. Таким образом, при дефиците B_{12} неврологическая симптоматика обусловлена нарушением синтеза миелина и накоплением нейротоксичных метилмалоновой и пропионовой кислот.

Фолиевая кислота активна в виде производных тетрагидрофолиевой кислоты, субстрата последующих превращений в 5,10-метилтетрагидрофолиевую кислоту необходимого компонента образования тимидин-монофосфата и синтеза ДНК. Дефицит фолиевой кислоты, также как и витамина B_{12} , ведёт к подавлению синтеза ДНК (хроматина) в клетках и соответственно их деления.

Дефицит фолиевой кислоты непосредственно снижает содержание ТГФК в клетке – субстрата последующих превращений с блокадой синтеза ДНК.

При дефиците витамина B_{12} в клетке накапливается неконъюгированная, неактивная форма ТГФК (5-метил-ТГФК), которая выводится из клетки, подвергаясь разрушению. Таким образом, влияние дефицита витамина B_{12} на синтез ДНК и деление клеток (в частности гемопоэза) опосредуется снижением содержания в них активных форм фолиевой кислоты.

Следовательно, при дефиците витаминов B_{12} и фолиевой кислоты происходит замедленное накопление нуклеотидов в клеточных ядрах (хроматина), необходимое для деления, что тормозит митотический цикл. Постепенно начинают преобладать клетки с большими ядрами, не достигшими уровня деления (удвоение хроматина) – мегалобластоидность костного мозга. В первую очередь страдают наиболее пролиферирующие ткани: эритроцитарный, гранулоцитарный, тромбоцитарный ростки гемопоэза, эпителий ЖКТ.

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА B_{12} В ОРГАНИЗМЕ

Витамин B_{12} (кобаламин) содержат в основном продукты животного происхождения: печень, мясо, почки, яйца, молочные продукты. Всасывание

V_{12} представляет собой ряд последовательных процессов, неполноценность которых и приводит к постепенному развитию дефицита его в организме.

В желудке под влияние пепсина происходит высвобождение витамина V_{12} , образующего стойкое соединение с желудочным Р-протеином, предохраняющим его от разрушения соляной кислотой. В 12-перстной кишке под действием ферментов поджелудочной железы комплекс V_{12} +Р-протеин разрушается и V_{12} соединяется с внутренним фактором Касла – гастромукопротеином (гликопротеином). Внутренний фактор секретируется париетальными клетками желудочных желёз в основном в фундальном отделе и в меньшей степени тела желудка и связывает 2 молекулы витамина V_{12} .

Комплекс внутренний фактор+ V_{12} устойчив к щелочам и действию пищеварительных ферментов. В дистальной части подвздошной кишки на поверхности энтероцитов имеются рецепторы к внутреннему фактору (селективное всасывание), которые захватывают комплекс внутренний фактор+ V_{12} . В энтероцитах комплекс разрушается с высвобождением V_{12} . В свою очередь из энтероцитов V_{12} захватывается транспортным белком крови – транскобаламином и разносится по местам потребления (костный мозг, другие ткани) и в депо. У человека всасывается не более 6-9 мкг пищевого витамина V_{12} в сутки. Депо организма содержит 4 мг витамина V_{12} : 2 мг – в печени и 2 мг – в других тканях. Суточная потребность в витамине V_{12} составляет не менее 2,5 мкг, поэтому истощение депо при полном прекращении его поступления происходит в течение 3-5 лет.

КЛАССИФИКАЦИЯ V_{12} ДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ

Этиологические факторы дефицита витамина V_{12} связан прежде всего со снижением его всасывания.

1. Гастрогенный дефицит:
 - а) хронические гастриты;
 - б) резекция желудка;
 - в) множественный Полипоз, рак желудка;
 - г) ювенильный, аутоиммунный;
 - д) наследственный и врождённый.
2. Энтерогенный дефицит:
 - а) хронические энтериты;
 - б) резекция подвздошной кишки.
3. Панкреатогенный дефицит.
4. Гепатогенный дефицит.
5. Конкурентное потребление:
 - а) глистная инвазия (широкий лентец);
 - б) дисбактериоз тонкой кишки;
 - в) беременность.
6. Пищевой дефицит.

Хронические гастриты, ведущие к атрофии желудочных желёз со снижением секреции внутреннего фактора, являются ведущей причиной дефицита витамина В₁₂ в организме.

Выделяются гастриты «А», рассматриваемые как аутоиммунное поражение прежде всего желёз фундального отдела желудка. Ускоренная гибель железистого эпителия ведёт к нарушению дифференцировки полипотентных камбиальных клеток с рано развивающейся их функциональной недостаточностью желёз и снижением продукции внутреннего фактора. Указанная форма гастрита достаточно редка (не более 5% всех хронических гастритов). Чаще болеют женщины с клинической манифестацией гастрита в виде В₁₂ дефицитной анемии (сопряжённое состояние).

Большую группу пациентов с дефицитом витамина В₁₂ составляют больные с хроническим гастритом «В» (хеликобактерным) с первичным поражением антрально-пилорического отдела в стадии тотальной вторичной атрофии. Учитывая длительность распространения процесса к фундальному отделу, анемия чаще выявляется у лиц пожилого возраста. Дополнительное значение имеет токсическое воздействие на слизистую оболочку желудка алкоголя (особенно не разведённого спирта), что и определяет несколько большую частоту дефицита В₁₂ у мужчин.

Большое значение имеет объём хирургических вмешательств. Дефицит В₁₂ с мегалобластной анемией развивается при всех случаях гастроэктомии, реже при резекциях более 2/3 желудка. Дефицит развивается постепенно с появлением анемии спустя 3-5 лет. Дополнительным фактором, ускоряющим развитие дефицита, является последующее микробное обсеменение тонкой кишки (дисбактериоз).

Нередко сочетание дефицита витамина В₁₂ с раком желудка любой локализации, множественным полипозом. В этом случае повышенная выработка келонов тормозит по принципу обратной отрицательной связи пролиферацию и дифференцировку эпителия интактных желудочных желёз с их атрофией.

Указанные этиологические факторы В₁₂ дефицитной анемии сочетаются с нарушением секреции соляной кислоты и пепсиногена.

При редких ювенильных (детских) формах В₁₂ дефицитной анемии часто выявляются антитела к внутреннему фактору. Иногда у этих больных В₁₂ дефицитная анемия сочетается с аутоиммунным тиреоидитом Хошимото, глюкокортикоидной и надпочечниковой недостаточностью. Назначение глюкокортикоидов может вызвать ремиссию.

В ряде случаев дефицит витамина В₁₂ имеет наследственную обусловленность и проявляется в грудном и раннем детском возрасте. Так у трети родственников больных с В₁₂ дефицитной анемией также встречается это заболевание. Описаны случаи В₁₂ дефицитной анемии у однойцевых близнецов. Возможны определённые фенотипические признаки: голубые глаза, витилиго, ранняя седина, группа крови А (II). Анемия обусловлена

отсутствием или неактивностью внутреннего фактора в желудочном соке при нормальной секреции соляной кислоты и пепсиногена.

Нарушения всасывания витамина B_{12} в кишечнике чаще является отражением общего синдрома нарушенного всасывания при хронических энтеритах, особенно при целиакии (глютеновая энтеропатия), тропической спру, болезни Крона (терминальный илеит), илео-цекальном туберкулёзе, амилоидозе. Учитывая место всасывания комплекса внутренний фактор+ B_{12} в дистальных отделах подвздошной кишки, риском развития его дефицита является резекция этого отдела при болезни Крона, аппендикулярном инфильтрате, опухолевых процессах.

Тяжёлая ферментативная недостаточность поджелудочной железы снптижает высвобождение витамина B_{12} из комплекса с Р-протеином, препятствуя тем самым присоединению внутреннего фактора и последующему всасыванию. Хронический алкоголизм, как наиболее частая причина хронических панкреатитов, часто сочетается с атрофией желудочных желёз и поражением печени.

Нередко развитие дефицита B_{12} при стойкой печёночно-клеточной недостаточности 2-3 степени (цирроз печени) в связи со снижением его депонирования и синтеза транскобаламина.

Дифиллоботриоз (инвазия широким лентецом) обусловлена употреблением сырой рыбы. Дисбактериоз тонкой кишки возникает при застое её содержимого со значительным микробным обсеменением. Активное поглощение B_{12} размножающейся микрофлорой до места его всасывания (дистальные отделы подвздошной кишки) приводит к его дефициту и анемии. Чаще всего указанные процессы происходят при пострезекционном синдроме приводящей петли, дивертикуле Миккеля. Возможно ретроградное микробное обсеменение подвздошной кишки при несостоятельности боугиниевой заслонки с цекальным рефлюксом толстокишечного содержимого.

Передача витамина B_{12} плоду может привести к его дефициту у беременной женщины. Однако, учитывая большой объём депо в норме, это происходит на фоне исходного дефицита другой этиологии. Лекарственное купирование дефицита B_{12} в этом случае не означает устранения причин его предшествующего возникновения и требует после беременности детального обследования, динамического наблюдения и профилактического лечения.

Пищевой дефицит витамина B_{12} обусловлен прежде всего строгим вегетарианством с полным отсутствием продуктов животного происхождения. Возможно влияние лекарственных препаратов, ингибирующих всасывание B_{12} : аминосалициловая кислота, фенобарбитал, неомицин, колхицин (лечение подагры, амилоидоза).

К редким формам относятся случаи дефицита транскобаламина, снижающего транспорт B_{12} к тканям. Возможен мегалобластоз костного мозга при B_{12} рефрактерном миелодиспластическом синдроме, касающийся только эритронов, при нормальном состоянии гранулоцитарных ростков. Данное состояние рассматривается как следствие мутации на уровне

стволовой клетки – предшественницы эритропоэза с высокой вероятностью развития острого эритробластного лейкоза (предлейкоз).

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Гематологический синдром является основным и чаще первым проявлением мегалобластной анемии. В настоящее время сходство мегалобластоидных элементов эритропоэза с эмбриональными эритрокариоцитами (мегалобластами) считается чисто внешним, а не отражает возврата к истинному мегалобластному кроветворению. Однако, термин мегалобласты традиционно сохраняется. Кроме того, мегалобластоидная перестройка выявляется и в других ростках гемопоэза: преимущественно нейтрофильном гранулоцитарном и мегакариоцитарном.

Большой объём депо витамина B_{12} определяет постепенность его истощения. Развитие дефицита неоднозначно сказывается на клонах эритрокариоцитах, различающихся по активности захвата витамина B_{12} . Клоны с низкой активностью раньше испытывают его дефицит и соответственно раньше подвергаются мегалобластоидной перестройке.

Большое депо витамина B_{12} в организме обуславливает постепенность и определённую последовательность развития гематологических изменений при его дефиците. Выделяются этапы перестройки гемопоэза при нарастающем дефиците витамина B_{12} : неэффективный, а затем и незавершённый гемопоэз.

Первоначальные изменения выявляются со стороны наиболее активно пролиферирующих ростков с большей потребностью в витамине B_{12} для осуществления митотического цикла: эритроцитарного, нейтрофильного гранулоцитарного, тромбоцитарного.

Наиболее демонстративные изменения происходят в эритробластном кроветворении. Замедленное накопление хроматина ведёт к удлинению митотического цикла и соответственно к снижению пролиферативной активности эритрона с меньшим поступлением эритроцитов на периферию – неэффективный эритропоэз. В костном мозге начинают преобладать эритрокариоциты с большими ядрами, длительно находящиеся на стадии, предшествующей митозу. Торможение пролиферативной активности эритрона ведёт к меньшему поступлению гиперхромных макроцитов на периферию. Дополнительным фактором, снижающим содержание эритроцитов в периферической крови является внутриселезёночный гемолиз макроцитов с увеличением свободного билирубина.

При гемоглобине 100 г/л происходит гиперсекреция эритропоэтина, активирующая пролиферацию в основном ранних предшественников эритропоэза с увеличением соотношения эритро/лейко в костном мозге более 1/3-4. При нарастающем дефиците витамина B_{12} выявляется выраженная мегалобластоидность эритрона с увеличением размера ядра и самих клеток: мегалобластоидные эритробласты, пронормоциты, нормоциты, условно обозначаемые как мегалобласты. На стадии ретикулоцитов предшествующий избыток ядра проявляется значительной

остаточностью хроматина в виде колец Кеббота и телец Жюли (мегалобластоидные ретикулоциты), что свидетельствует о завершённости эритропоэза.

В этот период постепенно присоединяется, а затем и преобладает при выраженном дефиците витамина В₁₂ незавершённый эритропоэз. Неоднородность реакции эритрона на дефицит витамина В₁₂ обусловлена разной активностью клонов эритропоэза по его захвату. Прлиферирующие при гиперсекреции эритроэтина, ранние предшественники эритропоэза (эритробласты, пронормоциты) имеют более короткий митотический цикл и более активны по захвату витамина В₁₂, поэтому их представительство в костном мозге в виде мегалобластоидных форм увеличивается, придавая при его окраске преобладание базофилии – «синий» костный мозг. Длительно не делящиеся мегалобластоидные предшественники подвергаются внутрикостномозговому разрушению (фагоцитозу) – незавершённый эритропоэз. Прекращение дальнейшей дифференцировки усугубляет периферическую анемию. Длительно неделящиеся мегалобластоидные предшественники подвергаются внутрикостномозговому разрушению (фагоцитозу) – незавершённый эритропоэз.

При анемии и гипоксемии крайне тяжёлой степени любой этиологии возможно растормаживание в периферической крови БОЕ-Э незрелых с появлением истинных мегалобластов и мегалоцитов, что сопровождается увеличением содержания фетального гемоглобина. Однако в настоящее время, учитывая эффективность лечения витамином В₁₂, это не наблюдается.

Аналогичные, в той же последовательности изменения происходят в гранулоцитарном нейтрофильном ростке. Вначале преобладает неэффективный нейтропоэз с появлением в костном мозге мегалобластоидных предшественников и периферической нейтропенией. Мегалобластоидность (избыток ядра) миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных проявляется на уровне периферических нейтрофилов полисегментацией ядра (5 и более сегментов), что свидетельствует о завершённости мегалобластоидного нейтропоэза. Постепенно присоединяется незавершённый нейтропоэз с дальнейшим усугублением нейтропении. Гиперсекреции колонийстимулирующего фактора (КСФ) не происходит, так как стимулом к его продукции являются эндотоксины микроорганизмов. Незавершённый нейтропоэз с разрушением предшественников ведёт к сокращению миелоидного (белого) ростка костного мозга.

Мегакариобластный (тромбоцитарный) росток также подвергается при дефиците витамина В₁₂ мегалобластоидной перестройке с неэффективным и незавершённым тромбоцитопоэзом и периферической тромбоцитопенией. Однако геморрагический синдром петехиально-пятнистого типа развивается редко.

Другие ростки гемопоэза, как медленно пролиферирующие подвергаются при дефиците витамина В₁₂ меньшей перестройке и

угнетению. Описаны случаи лимфоидной гипоплазии при выраженном дефиците витамина В₁₂.

Указанная последовательность изменений позволяет выявить этапы становления гематологического синдрома при нарастающем дефиците витамина В₁₂.

При анемии лёгкой степени (снижение гемоглобина до 100 г/л) достоверные признаки мегалобластной анемии отсутствуют. В периферической крови выявляется умеренная макроцитарная анемия (увеличение МСУ) со сдвигом эритроцитометрической гистограммой вправо (к большим объёмам), гипрехромия (увеличение МСН), снижение ретикулоцитов. Указанное трактуется как неэффективный эритропоэз, обусловленный замедлением митотического цикла. Показатели периферической крови колеблются от парциальной (анемия) до трёхростковой цитопении с присоединением лейкопении при абсолютной нейтропении с относительным лимфо- и моноцитозом, тромбоцитопения.

В костном мозге отмечается диагностически незначимая мегалобластоидность эритрокариоцитов без гиперплазии красного ростка, так как гиперсекреции эритропоэтина и стимуляции эритропоэза при гемоглобине до 100 г/л ещё не происходит. Исследование костного мозга производится для исключения начальных стадий миелодиспластических состояний: латентной (начальной) стадии острого лейкоза, эритромиелоза, апластической анемии. В этом случае диагностически значимо определение радиоиммунным методом концентрации в крови кобаламина (норма 150-1000 пг/мл), проба Шиллинга, выявляющие дефицит витамина В₁₂ в организме и состояние его депо.

При отсутствии указанных заболеваний крови целесообразно проведение пробной терапии витамином В₁₂. Обнаружение на 5 сутки ретикулоцитарного криза диагностично для дефицита витамина В₁₂ с последующим выявлением этиологических факторов.

При большом дефиците витамина В₁₂ неэффективный эритропоэз становится более значимым, что ведёт к дальнейшему снижению поступления гиперхромных макроцитов (значительные величины МСУ и МСН) и падению гемоглобина. При гемоглобине ниже 100 г/л начинается гиперсекреция эритропоэтина, стимулирующая эритропоэз. Внутриселезёночный гемолиз макроцитов не только увеличивает периферическую анемию, но и сопровождается значимым увеличением свободного билирубина. Нарастает нейтропения и тромбоцитопения. Диагностически значимым для мегалобластной анемии является обнаружение в периферической крови в макроцитах базофильных хроматиновых включений в виде колец Кеббота и телец Жюлли, а также гиперсегментация ядер нейтрофилов

В костном мозге выявляется значительная гиперплазия красного ростка с постепенным сокращением белого, что даёт значительное увеличение отношения эритро/леко, достигающее 5-10. Появляется значительная мегалобластоидность не только эритрокариоцитов, но и

предшественников нейтро- и тромбоцитопоза, Присоединяется незавершённый эритропоэз с блокадой дифференцировки на уровне ранних предшественников, внутрикостномозговое разрушение которых дополнительно увеличивает содержание свободного билирубин в крови.

При анемии тяжёлой степени (гемоглобин ниже 50 г/л) дальнейшее нарастание цитопений за счёт незавершённого гемопоэза. В костном мозге в основном выявляются ранние, мегалобластоидные предшественники эритропоэза с базофильной окраской цитоплазмы – «синий» костный мозг. Возможно обнаружение в периферической крови истинных мегалобластов и мегалоцитов, сопровождающееся увеличением содержания фетального гемоглобина.

Показатели содержания железа в организме находятся в диапазоне нормы. Возможно снижение ОЖСС с повышением сывороточного железа из-за торможения эритропоэза, синтеза гемоглобина с меньшим потреблением железа эритроном. Дополнительным фактором является высвобождение железа при лизисе эритроцитов в селезёнке. Однако обязательно определение сывороточного ферритина, При дефиците депо железа лечение витамином В₁₂, активирующее эритропоэз и повышающее потребность в железе, может привести к снижению транспортного железа, торможению прироста эритроцитов и тенденцией к микроцитозу и гипохромии.

ЦИРКУЛЯТОРНО-ГИПОКСИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Увеличение МОК за счёт тахикардии и сердечного выброса направлено на обеспечение необходимой оксигенации тканей при снижении уровня гемоглобина и кислородной ёмкости крови (гипоксемии). Включение циркуляторной компенсации гипоксемии происходит параллельно тяжести анемии и гипоксемии.

При анемии лёгкой степени сердцебиения беспокоят лишь при физической нагрузке, что редко является поводом обращения пациента к врачу. При анемии средней тяжести небольшие нагрузки сопровождаются тахикардией, одышкой, обморочными состояниями. При анемии тяжёлой степени постоянная тахикардия сочетается с жировой дистрофией внутренних органов, обусловленной стойкой гипоксией. Жировая дистрофия сердечной мышцы проявляется диффузными изменениями на ЭКГ – депрессия сегмента Т, отрицательный зубец Т, возможны стенокардитические боли с ложным прогрессированием ИБС у пожилых больных. Регрессия анемии сопровождается нормализацией картины ЭКГ.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Неврологический синдром при дефиците витамина В₁₂ обусловлен снижением синтеза миелина и накоплением нейротоксических метилмалоновой и пропионовой кислот. Неврологическая симптоматика возможна уже на ранних этапах развития анемии. Поражения нервной

системы проявляется в виде демиелинизации, а затем и дегенерации нервных аксонов, в связи с чем неврологические нарушения довольно часто не поддаются лечению.

Вначале чаще наблюдаются явления полиневритов, причём нижние конечности поражаются в первую очередь (длиннее аксоны), чаще симметрично. Выявляются парестезии, онемения с лёгкими болевыми ощущениями, напоминающие покалывание булавками. Реже опоясывающие боли вследствие корешковых поражений. Присоединяются дегенеративные изменения различных нервов – седалищного, срединного, локтевого и других. Отмечается мышечная слабость с возможной мышечной атрофией. Руки поражаются меньше, чем ноги.

К явлениям полиневритов присоединяется поражение спинного мозга (задние и боковые столбы) – фуникулярный миелоз. Нарушается проприоцептивная (глубокая) чувствительность – шаткость походки, неустойчивость в пробе Ромберга, снижается вибрационная чувствительность. Присоединяется спастический паразетез с повышением, а затем и патологическими рефлексам (Бабинского, Россолимо, Бехтерева). В тяжёлых случаях нарушается функция тазовых органов, поражаются черепномозговые нервы (снижение обоняния, вкуса, слуха). Возможны психические нарушения – бред, слуховые и зрительные галлюцинации.

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ СИНДРОМ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта являются в основном этиологической причиной дефицита витамина В₁₂. Однако, если этиологическим фактором является конкурентный захват (дифиллобатриоз, дисбактериоз, беременность), поражения желудочно-кишечного тракта являются вторичными. В этом случае дефицит витамина В₁₂ угнетает пролиферацию, быстро обновляемого при естественном слущивании, эпителия. Наиболее демонстративны изменения языка, обозначаемые как «гюнтеровский глоссит». На языке выявляются ярко красные участки воспаления, располагающиеся вначале по краям, а затем и распространяющиеся на весь язык – «ошпаренный язык». При прогрессировании присоединяется атрофия с возможными афтами – «лакированный язык». В дальнейшем изменения могут распространяться на дёсны, слизистую щёк, мягкого нёба, глотки, редко пищевод. Глоссит выявляется у четверти больных, «лакированный язык» - у 10%. Изменения не являются строго патогномичными и часто встречаются при дефиците железа. Отмечаются жжения, боли в языке, повышенная чувствительность к острой, кислой пище. Вторично снижается желудочная секреция.

Вследствие повышенного разрушения макроцитов и незавершённого эритропоэза отмечается иктеричность склер, слизистых (увеличение свободного билирубина). Выявляется увеличение селезёнки, иногда печени, что более характерно для длительного течения анемии.

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА

Фолиевая кислота (птероилглутаминовая) содержится в продуктах как растительного (овощи, фрукты, дрожжи), так и животного происхождения (печень, мясо). Обычно с пищей поступает 500-600 мкг фолиевой кислоты (0,5-0,6 мг). Более половины фолиевой кислоты разрушается при кулинарной обработке. В тонкой кишке происходит расщепление полиглутаматов на моно- и диглутаматы, которые неселективно всасываются в проксимальных отделах тощей кишки. Небольшое количество фолиевой кислоты синтезируется микрофлорой кишечника.

Суточная потребность в фолиевой кислоте составляет 100-200 мкг (минимальная 50-100 мкг). Депо фолиевой кислоты содержит 5000-10000 мкг (5-10 мг), находится преимущественно в печени и компенсирует дефицит её в течение 2-4 месяцев. Коецентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови составляет 5-25 мкг/л с суммарным содержанием в крови 30-120 мкг.

ЭТИОЛОГИЯ ДЕФИЦИТА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

1. Нарушение всасывания:
 - А) хронические энтериты с синдромом нарушенного всасывания и диареей (особенно целиакия, глютеновая болезнь, тропическое спру);
 - Б) резекция тощей кишки
 - В) хронический алкоголизм.
2. Конкурентный захват:
 - А) дисбактериоз тонкой кишки;
 - Б) дифиллобатриоз (широкий лентец);
3. Повышенная потребность:
 - А) беременность;
 - Б) период ускоренного роста;
 - В) хронические гемолитические анемии.
4. Лекарственные препараты.
5. Пищевой дефицит.

В период беременности потребность в фолиевой кислоте возрастает в несколько раз (до 500 мкг в сутки), увеличиваясь при многоплодии. Мегалобластная анемия в период беременности чаще имеет фолиеводефицитную обусловленность из-за значительно меньшего объёма депо по сравнению с витамином В₁₂. Мегалобластная анемия в этом случае развивается остро на 4-5 месяце беременности, когда эмбриональное кроветворение начинает сменяться нормобластическим.

Дефицит фолиевой кислоты в раннем детстве чаще обусловлен недоношенностью и искусственным вскармливанием с использованием козьего молока.

Повышение потребности в фолиевой кислоте также возникает при хронических гемолитических анемиях вследствие компенсаторной интенсификации гемопоэза.

Дефицит фолиевой кислоты может возникать вследствие применения при эпилепсии противосудорожных препаратов (люминал, дифенин) и проведении цитостатической терапии.

Чаще всего дефицит фолиевой кислоты является следствием комплекса этиологических факторов: нарушение всасывания (диарея), повышенная потребность (беременность), пищевой недостаток. Аналогичные причины обуславливают и дефицит витамина В₁₂. Учитывая большую суточную потребность в фолиевой кислоте при меньшем объёме депо в организме, её дефицит в этих случаях более вероятен. Однако, лечение необходимо начинать с витамина В₁₂, так инициальное назначение фолиевой кислоты при сочетанном дефиците, активируя гемопоэз и повышая потребность в витамине В₁₂, может сопровождаться утяжелением неврологической симптоматики из-за накопления нейротоксичных жирных кислот.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Основной функцией фолиевой кислоты и её производных является перенос одноуглеродных групп, например метильных, от одних органических соединений к другим. Итогом чего и является синтез тимидин монофосфата и пуринов – структурных компонентов ДНК. Гематологические проявления, обусловленные замедлением, а затем и блокадой митотического цикла, при дефиците фолиевой кислоты аналогичны наблюдаемым при дефиците витамина В₁₂.

ЦИРКУЛЯТОРНО-ГИПОКСИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Клинические проявления циркуляторно-гипоксического синдрома определяются тяжестью анемии (снижения гемоглобина) и имеют аналогичную дефициту витамина В₁₂ последовательность развития.

ГАСТРО-ЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Подавление пролиферативной активности эпителия ЖКТ с последующей его атрофией проявляются не только атрофическим глосситом, но и вторичной атрофией эпителия желудка – атрофическим гастритом. В отличие от дефицита витамина В₁₂ поражения желудка не влияют на всасывание фолиевой кислоты и не являются этиологически значимыми для развития её дефицита.

Неврологический синдром при дефиците фолиевой кислоты отсутствует.