СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Жураева Н.Т., Раджабова С.О.

EMU University

Ключевые слова: дефицит фолатов, нарушение эритропоэза, макроцитоз, пойкилоцитоз, макроцитарная гиперхромная анемия, мегалобластная анемия.

Резюме. Фолиеводефицитная анемия (ФДА) – это анемия, развивающаяся вследствие дефицита фолиевой кислоты. Основными характеристиками ФДА являются мегалобластный эритропоэз в костном мозге и макроцитарная гиперхромная анемия, зачастую сопровождающаяся тромбоцитопенией и нейтропенией [1]. Классификация отсутствует, поскольку дефицит фолатов, как правило, имеет вторичный характер. Наследственные нарушения всасывания фолиевой кислоты встречаются крайне редко, а их молекулярные механизмы до настоящего времени остаются недостаточно изученными [3]. Содержание фолатов в организме человека варьирует в пределах 7-22 мг. В отличие от дефицита витамина В12 истощение запасов фолатов наступает быстро, уже через несколько недель или месяцев с момента появления причины. Фолаты содержатся во многих растительных (помидоры, авокадо, лук, грибы) и животных (печень, мясо) продуктах. Но, в отличие от витамина В12, при термической обработке фолаты быстро разрушаются. При достаточном количестве свежих овощей и фруктов в рационе питания в сутки с пищей поступает 400 - 600 мкг фолатов, однако потребность существенно возрастает при беременности, быстром росте ребенка, больших физических нагрузках и резкой активации эритропоэза. Всасывается фолиевая кислота в тощей кишке, в соединении с молекулой глутаминовой кислоты. После попадания в организм фолиевая кислота превращается в активный метаболит тетрагидрофолиевую кислоту.

Тетрагидрофолиевая кислота – активная коферментная форма фолатов. Фолаты участвуют в синтезе пуринов и пиримидинов, тимидин-монофосфата из уридина и образовании метионина из гомоцистеина (процесс метилирования). Дефицит фолиевой кислоты приводит к нарушению клеточного деления и накоплению токсичных метаболитов, таких как гомоцистеин [1–4].

Клиническая картина складывается из симптомов, характерных для всех анемических синдромов: слабость, головокружение, одышка, сердцебиение при физической нагрузке, повышенная утомляемость, плохой аппетит, вялость или повышенная возбудимость. Кроме того, могут наблюдаться ангулярный стоматит, глоссит, диспепсические расстройства (тошнота, рвота, боли в животе, диарея). Возможна легкая желтушность кожи и склер, что обусловлено наличием неэффективного эритропоэза в костном мозге и, вследствие этого, повышенного разрушения гемоглобин-содержащих клеток, что приводит к повышению в крови уровня непрямого билирубина. При тяжелых формах ФДА может наблюдаться небольшое увеличение селезенки (реактивная гиперплазия). Таким образом, имеется некоторое сходство симптоматики фолиеводефицитной анемии и гемолитической анемии. Проявления ФДА напоминают симптоматику при В12 дефицитной анемии, но обычно менее выражены. В отличие от В12–дефицита для ФДА не характерно поражение нервной системы (исключения составляют пациенты с алкоголизмом и эпилепсией, имеющие неврологическую симптоматику по другой причине) [6]. Клиническое течение ФДА зависит от причины, лежащей в основе ее развития, успеха лечения «основного» заболевания и редко бывает тяжелым, если не сочетается с другими тяжелыми «дефицитными» или гемолитическими анемиями [1,2].

Материалы и методы исследования. Диагноз ФДА основывается на характерной клинико-гематологической картине заболевания и наличии лабораторных доказательств дефицита фолиевой кислоты: макроцитарная,

гиперхромная анемия, с увеличением среднего объема (MCV) и среднего содержания гемоглобина (MCH) эритроцитов в сочетании с картиной мегалобластного кроветворения в костном мозге и низким уровнем фолатов в сыворотке крови. Клинические проявления анемического синдрома неспецифичны, а характерные признаки дефицита фолатов не позволяют провести дифференциальную диагностику с B12-дефицитной анемией. В соответствии с этим, решающее значение в диагностике ФДА имеют лабораторные исследования. Рекомендуется всем пациентам с макроцитарной анемией проводить комплекс лабораторных исследований для диагностики фолатодефицитной анемии (ФДА) и дифференциальной диагностики состояний, сопровождающихся макроцитозом: 1.Общий анализ крови с оценкой уровня гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов и ретикулоцитов, а также эритроцитарных индексов, включая средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC); 2.Определение концентрации витамина B12 (цианокобаламина) и фолиевой кислоты в крови; 3.Исследование показателей обмена железа для исключения сопутствующего железодефицита, включая определение уровня ферритина, трансферрина и сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), а также насыщения трансферрина железом (НТЖ); 4.Биохимический анализ крови с определением общего белка, альбумина, общего и фракций билирубина, активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), а также концентрации креатинина и мочевины; 5.Определение уровня гомоцистеина в крови, являющегося дополнительным маркером нарушения обмена фолатов; 6.Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) — для исключения аутоиммунной гемолитической анемии.

Рекомендуется всем пациентам с макроцитарной анемией умеренной-тяжелой степени тяжести, а также при развитии двух- или трехростковых цитопений проведение цитологического исследования мазка костного мозга (миелограмма) с целью выявления характерных для дефицита фолатов нарушений гемопоэза и исключения других заболеваний системы крови. Для ФДА типично резкое повышение клеточности костного мозга и наличие мегалобластов (более 10%). Исследование костного мозга необходимо проводить до начала терапии фолиевой кислотой, т.к. характерные признаки мегалобластного кроветворения в костном мозге исчезают через несколько часов после приема фолиевой кислоты.

1. **Результаты и обсуждение.** Для ФДА характерна макроцитарная, гиперхромная анемия, с увеличением среднего объема (MCV) и средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCH) и отрицательной прямой пробой Кумбса. Типичными морфологическими находками при просмотре эритроцитов в мазке крови являются базофильная пунктация, тельца Жолли и кольца Кебота, а также единичные нормобласты. Число ретикулоцитов, как правило, снижено, но может быть и нормальным. Ранним признаком ФДА служит гиперсегментация ядер нейтрофилов, гранулоцитопения и тромбоцитопения без геморрагических проявлений. Морфологическое исследование костного мозга традиционно рассматривается как основное подтверждение мегалобластного типа эритропоэза, характерного для фолатодефицитной анемии (ФДА). Вместе с тем в последние годы в ряде стран для установления диагноза ФДА достаточным критерием считается снижение концентрации фолатов в сыворотке крови. Диагноз ФДА подтверждается снижением уровня фолатов в сыворотке крови в сочетании с нормальной или повышенной концентрацией витамина B12 и отрицательным результатом прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса). К характерным, но неспецифическим лабораторным признакам ФДА относятся

гипербилирубинемия преимущественно за счет непрямой фракции, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и уровня гомоцистеина в сыворотке крови. В отдельных случаях пограничные значения концентрации фолатов (4–8 нг/мл) могут сочетаться с повышенным уровнем гомоцистеина, что следует расценивать как дополнительный признак дефицита фолатов. Напротив, пограничная концентрация фолатов при нормальном уровне гомоцистеина сама по себе не является достаточным доказательством фолатного дефицита [7]. Гипергомоцистеинемия является одним из характерных биохимических признаков ФДА. Ее выраженность может зависеть от генетических особенностей фолатного цикла, в частности от распространенных полиморфизмов генов, кодирующих метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), метионинсинтазу (MTR) и метионинсинтазу-редуктазу (MTRR). Дифференциальный диагноз ФДА проводят с другими заболеваниями, протекающими с гемолитическим компонентом и панцитопенией: В12-дефицитная анемия, различные формы гемолитических анемии, миелодиспластические синдромы (рефрактерные анемии, в том числе и рефрактерная сидеробластная анемия, рефрактерная анемия с избытком бластов), острый эритромиелоз, макроцитоз сопряженный с цитостатической терапией (цитарабин, гидроксикарбамид, метотрексат), заболевания печени с гиперспленизмом, первичный амилоидоз, гипотиреоз.

Лечение и вторичная профилактика фолевой дефицитной анемии: Рекомендуется всем пациентам старше 18 лет и детям старше 3-х лет с установленным диагнозом ФДА назначение фолиевой кислоты в дозе 1-5 мг в сутки (у детей доза фолиевой кислоты может составлять менее 1 мг в сутки, в соответствии с инструкцией к препарату). Пациентам старше 18 лет с установленным диагнозом ФДА в случае синдрома мальабсорбции назначение фолиевой кислоты в дозе 5-15 мг/сутки. Пациентам в возрасте от 1 месяца до 3-х лет с установленным диагнозом ФДА

назначение фолиевой кислоты в дозе не более 1 мг в сутки (расчетная начальная доза 15 мкг/кг в сутки, терапевтическая доза 30-45 мкг/кг в сутки).

При сочетании дефицита фолиевой кислоты с дефицитом витамина В12 лечение следует начинать с назначения лекарственных препаратов витамина В12, далее (после купирования дефицита витамина В12) присоединяют препараты фолиевой кислоты. У пациентов старше 18 лет профилактическая доза фолиевой кислоты составляет от 150 мкг/сут до 1 мг/сутки. Профилактическая доза фолиевой кислоты для детей до 3 лет составляет 25-50 мкг/сут, доза фолиевой кислоты для детей 4-6 лет составляет 75 мкг/сут, для детей 7 лет и старше – 100 мкг/сут [3]. Длительность профилактики определяется индивидуально.

Заключение. Своевременная диагностика и лечение ФДА, а также устранение причины ее развития, как правило, приводит к быстрой ликвидации дефицита фолатов и восстановлению гематологических показателей через 4-6 недель. Наличие ретикулоцитарного криза на 7-10 день лечения лекарственными препаратами фолиевой кислоты является важным критерием эффективности лечения ФДА. Признаки улучшения состояния пациента, уменьшение «анемических» жалоб, появляются после первой недели приема препарата, а повышение уровня гемоглобина начинается через 10-12 дней. Нормализация гемоглобина наблюдается, как правило, через 4-6 недель от начала лечения и является окончательным подтверждением правильности диагноза. Эффективность терапии можно также оценить по нормализации сывороточных показателей фолатов, ЛДГ, свободного и связанного билирубина, гомоцистеина. Дополнительную информацию об эффективности лечения может представить динамика сывороточных показателей обмена железа (снижение или нормализация показателей ферритина и железа). Длительность терапии ФДА определяется причиной, лежащей в основе ее развития. Курс лечения длительностью 4 месяца обычно достаточен для достижения ремиссии. Однако если основная причина

дефицита фолатов не устранена, требуется длительный или постоянный прием фолиевой кислоты (2-4 мг в сутки), например, при наследственных гемолитических анемиях или врожденной гипергомоцистеинемии, обусловленной гомозиготной мутацией гена МТГФР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волчкова Н.С., Субханкулова С.Ф. Диагностика и лечение анемий в общей врачебной практике: связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022;10(34):44-53.

2. Naderi N., House J.D. Recent Developments in Folate Nutrition // Advances in Food and Nutrition Research. 2018. Vol. 83.

3. Ortiz Z. et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (Review) // Cochrane Database Systemic Review. 2019.

4. Congenital errors of folate metabolism // Baillieres Clin Haematol. Baillieres Clin Haematol, 2015. Vol. 8, № 3. P. 603–616.

5. Green R., Datta Mitra A. Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes // Medical Clinics of North America. 2017. Vol. 101, № 2. 11. Green R., Dwyre D.M. Evaluation of Macrocytic Anemias // Seminars in Hematology.

6. Nagao T., Hirokawa M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults // Journal of General and Family Medicine. 2017. Vol. 18, № 5.

7. De Bruyn E., Gulbis B., Cotton F. Serum and red blood cell folate testing for folate deficiency: New features? // Eur J Haematol. 2014. Vol. 92, № 4.

8. Khan K.M., Jialal I. Folic Acid (Folate) Deficiency // StatPearls. 2018. 15. Егорова М.О. Цветаева Н.В., Сухачева Е.А., Комолова Е.Н.