

Сучасні аспекти вітаміну-В₁₂-дефіцитної анемії

С.В. Видиборець¹, С.М. Гайдукова¹, Ю.Ю. Попович²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Ужгородський національний університет

У статті викладені сучасні аспекти етіології, патогенезу, діагностики, диференційної діагностики та лікування вітаміну-В₁₂-дефіцитної анемії. Особлива увага приділена її лабораторній діагностиці.

Ключові слова: вітаміну-В₁₂-дефіцитна анемія, етіологія, патогенез, діагностика, диференційна діагностика, лікування.

Вітаміну-В₁₂-дефіцитна анемія (В₁₂-ДА) є захворюванням системи крові з групи мегалобластичних анемії, які характеризуються мегалобластичним типом кровотворення з неефективним еритропоезом, відповідною картиною периферійної крові та специфічними клінічними проявами [2]. В основі їхнього виникнення та розвитку лежать порушення процесів синтезу РНК та ДНК у гемопоетичних клітинах кісткового мозку, що виникають внаслідок дефіциту вітаміну В₁₂, фолієвої кислоти і, можливо, інших факторів. У клінічній практиці найчастіше зустрічаються мегалобластичні анемії, які обумовлені дефіцитом вітаміну В₁₂, фолієвої кислоти та поєднанням означених вище факторів [1].

Поширеність. Хворіють на В₁₂-ДА частіше особи старшого віку [7, 11]. Так, серед осіб понад 40 років захворюваність становить 25 випадків на 100 тис. мешканців на рік. У США до 20% осіб похилого віку мають різного ступеня вираженості дефіцит кобаламіну, що обумовлено, на думку дослідників, синдромом мальабсорбції. В Європі В₁₂-ДА виявляють у 0,1% всіх мешканців, але серед осіб літнього, похилого і старечого віку – до 1%. Зустрічається захворювання і у вегетаріанців.

Коротка історична довідка. В₁₂-ДА (перніціозна анемія, хвороба Аддісона-Бірмера) є одним із найдетальніше вивчених захворювань групи МА [4]. Але, не дивлячись на давню історію її вивчення, відомий етіологічний чинник та чіткі діагностичні критерії захворювання, у повсякденній практиці виникають значні діагностичні та диференційно-діагностичні труднощі. Вперше анемія, що обумовлена дефіцитом вітаміну В₁₂, була описана у 1849 році Т. Addison. Термін «перніціозна» (від лат. *perniciosis* – загибель) анемія був запропонований А. Biermer у 1872 році, перекладається як «злаякісна», «загибельна» анемія, має суто історичне значення, оскільки на сьогодні це захворювання успішно лікується. Але до встановлення причини її виникнення і вибір способів лікування цього колись смертельного захворювання, смертність від нього була доволі високою. Так, до 1926 року щорічно у світі помирало близько 6 тис хворих на перніціозну анемію. Першим висловив припущення щодо зв'язку між перніціозною анемією і атрофічним гастритом Fenwick, а виявив і описав при цьому захворюванні крупні клітини в кістковому мозку P. Ehrlich. Він назвав їх «мегалобластами».

Після того як вдалося продемонструвати ефективність сирової печінки при даній анемії (Minot G.R., Murphy W.B., 1926), вперше було висунуто ідею про існування зовнішнього і внутрішнього фактора. Дані узгоджувались із думкою W.B. Castle, який встановив, що у чисельних випадках смерті від перніціозної анемії була операція вилучення шлунка при його раку. Але спосіб лікування даного захворювання, який існував на той час (хворі мали щодня з'їдати не менше 200 г субпродуктів із печінки), що спонукало до нових пошуків. У 1928 році було отримано екстракт печінки, який виявився у десятки разів активнішим, ніж натуральний продукт. Але діюча лікарська речовина залишалася невстановленою.

W.B. Castle та співавтори (1929) спостерігали позитивний клінічний ефект у хворих на анемію невідомого генезу з тяжким перебігом, які вживали яловичину, оброблену нормальним шлунковим соком, у той час як ні м'ясо, ні шлунковий сік окремо подібного ефекту не давали. Ці дані послужили новим підґрунтям для думки, що м'ясо містить зовнішній фактор, який, комбінуючись із внутрішнім – шлунковим, дає позитивний результат у лікуванні. У 1948 році, незалежно один від одного, E.L. Smit, L.F.J. Parker та E.L. Rickes та співавтори виділили у чистому вигляді вітаміну В₁₂. Було з'ясовано, що саме він є зовнішнім фактором. Glass та співавтори (1956), Grasbeck та співавтори (1956) встановили, що внутрішній фактор (ВФ) представлений зв'язувальним протеїном, який виробляється слизовою оболонкою шлунка і є необхідним для абсорбції вітаміну В₁₂. Внутрішній фактор є термолабільним, стійким до лугів глікопротеїном з молекулярною масою 50–60 тис. Утворюється у фундальній частині і в ділянці тіла шлунка, секретується парієтальними клітинами [2, 4, 5, 9].

Етіологія та патогенез. Вітаміну В₁₂ міститься тільки у продуктах тваринного походження, насамперед, у печінці, м'ясі, яйцях та рибі. Добова потреба дорослих у вітаміні В₁₂ становить 3–4 мкг. Наводимо дані про вміст вітаміну В₁₂ (ціанкокобаламіну) у деяких харчових продуктах (мкг/100 г):

- молоко – 1,0;
- сир жирний – 0,5;
- вершки 20% – 0,36;
- телятина – 2,6;
- печінка теляча – 60,0;
- серце теляче – 10,0;
- курятина – 0,55;
- яйце куряче – 0,52.

У 100,0 мл жіночого молока міститься 0,1 мкг вітаміну В₁₂. Деяка кількість вітаміну В₁₂ синтезується мікрофлорою кишечника. Прийнятий із їжею вітаміну В₁₂ під дією протеолітичних ферментів із зв'язаного із білками стану у шлунку вивільняється і з'єднується із ВФ. Комплекс ВФ-вітаміну В₁₂, взаємодіючи із рецепторами мікроросиннок слизової оболонки дистальної частини здухвинної кишки, всмоктується в ентероцити. Усмоктування фізіологічних доз вітаміну В₁₂ відбувається при нейтральному рН у присутності іонів Са²⁺. Цей процес активний, енергетично залежний. У клітинах слизової оболонки кишки вітаміну В₁₂ транспортується до мітохондрій, звідки після певних перетворень потрапляє у систему кровообігу портальної вени, де зв'язується з білками плазми, головним чином – транскобаламіном-II, і в незначних кількостях – транскобаламіном I та/або III.

У плазмі крові вітаміну В₁₂ знаходиться у вигляді коензимів: метилкобаламіну, 5-дезоксиденозілкобаламіну та гідроксикобаламіну. Метилкобаламін необхідний для процесів гемопоєзу, а саме – для синтезу тимідинмонофосфату, який входить до складу ДНК. Синтез тимідинмонофосфату здійснюється із уридинмонофосфату. Із метилкобаламіну також синтезується і тетрагідрофолієва кислота. Остання реакція потребує участі коферментної форми фолієвої кислоти. Відомо, що 5-дезоксиденозілкобаламін бере участь у метаболізмі метилмалонової кислоти, яка є проміжним продуктом обміну

жирних кислот і метаболізується до янтарної кислоти. Тому дефіцит вітаміну V_{12} проявляється підвищенням рівня метилмалонової кислоти у крові, і вона екскретується із сечею. Депонується вітамін V_{12} переважно у печінці. Відомі дані, що V_{12} -ДА виникає лише через 2–4 роки після припинення надходження вітаміну V_{12} в організм, коли повністю вихолощується його депо.

Отже, вітамін V_{12} бере участь у діяльності низки ферментних систем як проміжний переносник метильної групи. Участь ціанкобаламіну у процесах трансамінування забезпечується його ліпотропними властивостями, а участь у біосинтезі нуклеїнових кислот визначає вплив на процеси поділу клітин. Тому дефіцит вітаміну V_{12} проявляється змінами кровотворної системи, слизової оболонки травного тракту та ознаками ураження нервової системи [1, 5, 6].

Показниками адекватної забезпеченості організму вітаміном V_{12} є рівень його ренальної екскреції не менше 0,02 мкг на добу та вміст у сироватці крові у межах 200–1000 нг/мл. Важливим показником нормального метаболізму вітаміну V_{12} в організмі є ренальна екскреція метилмалонової кислоти (норма 1–4 мг/добу) [11].

Авітаміноз V_{12} може виникати при тривалому недостатньому надходженні вітаміну V_{12} в організм із їжею, і може спостерігатись у вегетаріанців за тривалої відсутності у раціоні продуктів тваринного походження. Іншими причинами дефіциту вітаміну V_{12} можуть бути:

- тотальна гастректомія,
- рак шлунка,
- поліпи шлунка і кишечника,
- регіональні ентерити,
- резекції тонкої кишки,
- хронічний алкоголізм,
- хвороба Іммерслунда–Грезбека,
- дивертикули травного тракту,
- глистяні інвазії,
- спру,
- аутоімунні процеси,
- вагітність,
- вроджена нестача ВФ або білка-носія транскобаламіну.

Слід також пам'ятати, що у новонароджених депо вітаміну V_{12} у печінці становить близько 25 мкг і дуже різко виснажується до кінця першого року життя.

При V_{12} -ДА завжди виявляють атрофію слизової оболонки шлунка: від поверхневого гастриту до повної або значної недостатності секреції, у тому числі і ВФ. Гастрит зазвичай прогресує, як і прогресує зменшення шлункової секреції. Спочатку зникає секреція хлористоводневої кислоти, потім пепсину і ВФ. До відомих на сьогодні причин розвитку гастриту відносять хімічні, термічні і механічні ураження слизової оболонки, дефіцит заліза, аскорбінової кислоти, інкреторну недостатність залоз внутрішньої секреції (підшлункової, надниричкових залоз, щитовидної тощо), генетичні аномалії та аутоімунні процеси. Висловлюють припущення про зв'язок дефіциту вітаміну V_{12} з іншими аутоімунними захворюваннями (аутоімунний тиреоїдит, вітіліго, хвороба Аддісона, гіпоамаглобулінемія, хвороба Грейвса тощо).

У сироватці хворих на V_{12} -ДА виявляють декілька видів антитіл. Частіше це антитіла проти антигенів цитоплазми парієтальних клітин шлунка, рідше – до ВФ та білків-носіїв. Це так звані блокуючі антитіла, які упереджують комплексування вітаміну V_{12} із ВФ. Іноді зустрічаються преципітуючі антитіла, які зв'язуються із одним ВФ або комплексом ВФ-вітамін V_{12} . Усі зазначені види антитіл відносяться до Іg класу G. У деяких хворих виявляють циркулюючі сироваткові цитотоксичні антитіла, які направлені проти лімфоцитів. Вони зустрічаються в осіб з аутоімунними захворюваннями, такими, як системний червоний вовчак, аутоімунна гемолі-

тична анемія, ревматоїдний артрит тощо. Антитіла можуть виявлятися і в шлунковому соці, де вони можуть мати імунологічну специфічність імуноглобулінів класів IgG або IgA. У родичів хворих виявляють комплементфіксовані антитіла до цитоплазми клітин фундального відділу шлунка. Виявлені зміни свідчать про спадковий характер дефектності імунної системи у хворих на V_{12} -ДА [1, 2, 9, 11].

Клініка. Зазвичай хворі звертаються до лікаря у стадії вираженої анемії. Шкіряні покриви мають лимонно-жовтий відтінок, який обумовлений блідістю та іктеричністю. На шкірі може спостерігатись дифузна або плямиста пігментація. При глибокій анемії може мати місце субфебрилітет. Втрата маси тіла зазвичай обумовлена анорексією. Скарги хворих на втрату апетиту, печію, нудоту, блювання, дискомфорт в епігастрії іноді вимушують лікаря запідозрити злоякісну пухлину травного тракту, виразкову хворобу тощо. Глосит Гентера, який зустрічається у 25–50% хворих, є класичним, але не обов'язковим симптомом цього захворювання. Язик при дефіциті V_{12} стає гладеньким і блискучим. Іноді відбувається ураження слизових оболонок шік, ясен, глотки, стравоходу. Однією із ознак вітамін- V_{12} -дефіцитної анемії є діарея, яка, вочевидь, обумовлена атрофічними змінами травного тракту та вторинним синдромом мальабсорбції. Печінка може бути дещо збільшеною. Частіше буває збільшена селезінка. Задишка, серцебиття, відчуття перебоїв, слабкість, запаморочення, шум у вухах та інші ознаки анемічної гіпоксії можуть обумовити помилкову діагностику серцево-судинного захворювання [4–7, 11].

Неврологічний синдром, який зазвичай спостерігають при глибокому дефіциті вітаміну V_{12} , частіше буває обумовлений ураженням білої речовини задніх і бокових стовпців спинного мозку (фунікулярний мієлоз) і церебральними порушеннями, іноді – дегенерацією периферійних нервів. Хворі скаргяться на пощипування і оніміння кінчиків пальців, язика, спотворення смаку і нюху. За тривалого та нелікованого захворювання, у розгорнутій стадії V_{12} -ДА з'являються ознаки ураження задніх стовпців спинного мозку: хода стає некоординованою, розвивається атаксія, знижується вібраційна, позиційна чутливість, порушується проба Реберга. При ураженні бокових стовпців спинного мозку виникає прогресуюча загальна слабкість, спастична хода, визначається позитивний симптом Бабинського. Нерідко розвивається гіперрефлексія і клонус стоп. До менш частих неврологічних проявів дефіциту вітаміну V_{12} належать: офтальмоплегія, атонія сечового міхура, ретробулярні неврити. У тяжких випадках можливе порушення вібраційної і глибокої чутливості з втратою нюху, смаку, слуху. Серйозним ускладненням є зміна психіки у хворих: галюцинації, маніакальні спалахи, параноїдні і шизофренічні стани. Може спостерігатись емоційна невірноваженість, подразливість, агресивність. Параноїдний синдром при дефіциті вітаміну V_{12} відомий здавна і має назву «мегалобластне божевілля». Відомі випадки погіршення пам'яті, причому до такого стану, як при хворобі Альцгеймера. Неврологічна симптоматика з'являється в запущених випадках, проте іноді церебральні порушення можуть передувати іншим ознакам захворювання. Ушкодження нервової системи є наслідком накопичення токсичної для нервових клітин метилмалонової кислоти. Неврологічні розлади можуть мати місце і без анемії. Є дані про те, що при дефіциті вітаміну V_{12} чим є вищим показник гематокриту, тим тяжчі прояви з боку нервової системи [2, 4, 5].

Лабораторна діагностика. Розмаїття клінічних проявів V_{12} -ДА становить значні труднощі при проведенні її діагностики. Тому чільне місце при цьому посідають лабораторні методи [2, 3, 8, 10]. Порушення гемопоєзу при V_{12} -ДА супроводжується специфічними змінами складу периферійної крові. У мазках крові виявляють макрооалоцитоз еритроцитів. Такі

Деякі лікарські засоби, які можуть викликати макроцитоз

Антимікробні	Приметамін, фанзидар, малоприм, триметоприм/сульфаметоксазол, нітрофурнтоїн
Противірусні	Зідовудин, ацикловір
Протисудомні	Примідон (мізолін), фенітоїн (дилантін, епануїн), барбітурати (фенобарбітал, туїнал, фенілметилбарбітурова кислота)
Седативні	Глутетимід
Цитостатики і антиметаболіти	Азатиопрін, метотрексат, фторурацил, 6-меркаптопурин, тіогуанін, піриметамін (дараприм), гідроксисечовина, антагоністи вітаміну В ₁₂
Протитуберкульозні	Піразинамід, циклосерин, ПАСК
Інші	Закис азоту, миш'як, фенілбутазол

еритроцити містять багато гемоглобіну, внаслідок чого зона центрального просвітлення у них зменшена або зовсім відсутня. Необхідно пам'ятати, що вживання деяких лікарських засобів (табл. 1) може спричинювати макроцитоз. У таких випадках вважають, якщо макроцитоз не супроводжується анемією, то немає необхідності у відміні препаратів.

Спостерігають анізо- і пойкилоцитоз еритроцитів, а іноді – внутрішньоклітинні вклучення: базофільну пунктацію, тільця Жоллі, кільця Кебота, дифузну поліхроматофілію клітин. У периферійній крові можуть виявляти ортохромні, поліхроматофільні та базофільні ядерні клітини еритроциту. Порушення лейкоцитопоезу у периферійній крові проявляються наявністю незвично великих гранулоцитів (20–30 мкм) різних стадій дозрівання, частіше – метамієлоцитами. Ядра гігантських метамієлоцитів збільшені абсолютно або відносно до розмірів клітин. Лейкоцитопенія зазвичай глибока, до $1,5 \cdot 10^9$ /л. Властивою ознакою є наявність гігантських сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів, ядра яких мають 8–10 сегментів.

Мегакаріоцитопоез при дефіциті вітаміну В₁₂ також порушується. Проявом цього є тромбоцитопенія у периферійній крові, яка іноді сягає $20\text{--}30 \cdot 10^9$ /л. Різний ступінь змін у периферійній крові при В₁₂-ДА залежить від кількісного дефіциту вітаміну В₁₂ в організмі. Загалом гемопоєз при В₁₂-ДА неефективний, є значною внутрішньокістковомозкова загибель якісно неповноцінних клітин. Так, з боку еритроцитопоезу спостерігається внутрішньоклітинний гіпергемоліз (що проявляється жовтизною слизових оболонок і шкіряного покриву, підвищенням фракції вільного білірубину у сироватці, нерідко – збільшенням селезінки), спостерігається гіперсидеринемія. Кістковий мозок – гіперпластичний.

Характерною ознакою мегалобластів є їх великі розміри і тонкий, сіткоподібний ядерний хроматин, що відрізняється від щільного ядерного хроматину нормобластів. Ці морфологічні зміни відзначаються на всіх стадіях мегалобластичного еритроцитопоезу: на рівні промегалобластів, базофільних, поліхроматофільних та ортохромних мегалобластів. Цитоплазма клітин дуже ранніх стадій дозрівання еритроїдних клітин є базофільною. В ортохромних мегалобластах виявляють широку цитоплазму, яка має ознаки зрілості, а ядро зберігає риси незрілості. Внаслідок цього виникає явище, яке називають ядерно-цитоплазматичною дисоціацією.

Серед елементів еритроцитопоезу зустрічаються незвично великі фігури мітозів. Нерідко виявляють так звані клітини Гоузе – крупні ретикулярні клітини з ознаками гемоглобінізації цитоплазми і зернистим ядром, яке містить ядерця. При мегалобластичному кровотворенні клітина вивільняється від ядра каріорексисом, а не простим виштовхуванням ядра, що є властивим для нормальних умов, тому у цитоплазмі нормобластів можна бачити крупні зерна ядерної субстанції. Поряд із морфологічно аномальними клітинами виявляють і їхню нормальну популяцію усіх класів (еритро-

цитарну, гранулоцитарну, тромбоцитарну), а також перехідні форми від здорових до патологічних клітин [2, 4, 8].

Мегалобластичні зміни у кістковому мозку можуть спостерігатися при деяких гематологічних захворюваннях, таких, як мієлодиспластичний синдром, гострі лейкози, гіпопластичні анемії та призначенні таких лікарських засобів, як антагоністи піримідину (5-фторурацил, азауридин), інгібітори рибонуклеотидної редуктази (гідроксисечовина), антагоністи пурину (6-меркаптопурин, азатиопрін, тіогуанін) тощо.

Фарбування мегалобластів кісткового мозку алізарином червоним дозволяє виявити мегалобласти на ранніх стадіях дозрівання (фарбуються у яскраво-червоний колір) та нормальні еритрокаріоцити (фарбуються у жовтий колір). Результати цього дослідження мають диференційно-діагностичне значення для розмежування дефіциту вітаміну В₁₂ та дефіциту фолієвої кислоти. При дефіциті останньої мегалобласти, як і нормальні еритрокаріоцити, фарбуються у жовтий колір.

Мікроденситометрія та авторадіографія з [³H]-тимідином дає можливість виявити у мегалобластах при В₁₂-ДА порушення цитокінетичних параметрів, а саме: збільшення частки клітин, які знаходяться у G2-фазі клітинного циклу, та наявність клітин із вмістом ДНК від 2n до 4n.

ШИК-реакція у мегалобластах у більшості випадків є негативною, рідше – помірно- чи слабкопозитивною, головним чином у ранніх мегалобластах. Гранули вільного заліза у мегалобластах спостерігаються значно частіше, ніж у нормальних еритроїдних попередниках, хоча сидеробластоз не досягає такого рівня як при рефрактерних анеміях. Слід наголосити, що єдиним дослідженням, яке верифікує діагноз вітамін-В₁₂-дефіцитної анемії є аспіраційна біопсія кісткового мозку з наступним вивченням мієлограми.

Гістамінофторидна ахлоргідрія може бути непрямою ознакою дефіциту вітаміну В₁₂. Біохімічні ознаки, які можуть свідчити на користь В₁₂-ДА, наступні: збільшення лактатдегідрогенази у сироватці крові (як наслідок руйнування у кістковому мозку великої кількості мегалобластів, які містять цей фермент), непрямого білірубину до 30–47 мкмоль/л (як наслідок гемолізу еритроїдних клітин), збільшення ненасиченої вітамін-В₁₂-зв'язувальної здатності сироватки крові (норма – до 2200 пг/мл), рівень ренальної екскреції вітаміну В₁₂ із сечею менше 0,02 мкг/добу та його вміст у сироватці крові менше 200 пг/мл (норма – від 200 до 880 пг/мл).

Діагностичне значення може мати і визначення ренальної екскреції метилмалонової та формілінглутамінової кислоти. У нормі за добу виводиться 0,6–0,7 мг метилмалонової кислоти, а при дефіциті вітаміну В₁₂ – до 200 мг і більше. Вживання валіну (10,0 г) у нормі не збільшує виведення метилмалонової кислоти, а при дефіциті вітаміну В₁₂ прийом валіну призводить до збільшення виділення метилмалонової кислоти із сечею. Концентрація заліза у сироватці крові при вираженій В₁₂-ДА зростає понад норму (12,5–32,4 мкмоль/л), порушу-

Основні синдроми, які супроводжуються гіперхромією та макроцитозом еритроцитів

№	Синдром
1	Синдром Achor-Smith
2	Синдром Arakawa
3	Синдром Biermer
4	Синдром Dyke-Joung
5	Синдром Ester-Damashek
6	Синдром Evans
7	Синдром Fanconi
8	Синдром Fanconi-Patras
9	Синдром Fischer-Evans
10	Синдром Gasser (II)
11	Синдром Gerbasi
12	Синдром Heubner-Herter
13	Синдром Imlerslund-Grasbeck
14	Синдром kwashikor
15	Синдром Lambling
16	Синдром Sickinger
17	Синдром Stryker-Halbeisen
18	Синдром Wilkinson
19	Синдром Wills
20	Синдром Zuelzer-Ogden

ються інші показники метаболізму заліза. Слід зауважити, що коли В₁₂-ДА розвивається на тлі залізодефіцитної анемії, виникають певні діагностичні і лікувальні труднощі, оскільки показники метаболізму заліза будуть заниженими, і у периферійній крові може спостерігатись властива для дефіциту заліза картина. Такі анемії називають диморфними. При лікуванні В₁₂-ДА може виникати утилізаційний дефіцит заліза. Він настає внаслідок переходу повільного малоефективного мегалобластичного типу еритроцитопоезу у швидкий – нормобластичний. Виникає транзиторна гіпоферемія при збереженні депо заліза у хворого.

Для вивчення всмоктування і екскреції вітаміну В₁₂ проводять тест Шиллінга. Приймають per os вітамін В₁₂, мічений Со⁶⁰ у дозі 1000 мкг, а потім визначають радіоактивність добової сечі. Для вітамін-В₁₂-дефіцитної анемії є властивим зниження радіоактивності добової сечі, як наслідок порушення всмоктування вітаміну В₁₂ у травному тракті. Пробу не бажано застосовувати у дітей через радіоактивність препарату, який містить вітамін В₁₂, що використовують під час проведення проби.

Певне діагностичне значення може мати уробілінурія, плейхромія жовчі та калу.

Диференційна діагностика В₁₂-ДА повинна проводитись із фолієводефіцитною анемією, хворобою Ді Гульєльмо, дефіцитом цинку в організмі та захворюваннями і синдромами, які супроводжуються гіперхромією та макроцитозом еритроцитів у периферійній крові та мегалобластичними змінами у кістковому мозку (табл. 2).

Слід зауважити, що **дефіцит фолієвої кислоти** зустрічається рідко, але може спостерігатись при:

- зменшенні вмісту фолатів у їжі (дуже рідко),
- підвищенні потреб у фолієвій кислоті при захворюваннях, які супроводжуються гемолізом еритроцитів,
- мієлопроліферативних захворюваннях,
- вагітності,
- алкоголізмі,
- вживанні деяких препаратів – антагоністів фолієвої кислоти (метотрексат, піриметамін тощо), аналогів пурину і піримідину,
- вигодовуванні немовлят козином молоком.

Диференційний діагноз В₁₂-ДА та фолієводефіцитної анемії за клінічними ознаками практично неможливий. Зміни периферійної крові і кісткового мозку при обох захворюваннях дуже схожі. Диференційно-діагностичне значення має фарбу-

вання мегалобластів кісткового мозку алізарином червоним (див. вище) та визначення концентрації фолатів у сироватці крові та еритроцитах. При фолієводефіцитній анемії знижується вміст фолієвої кислоти: спочатку у сироватці крові (норма – 5–6 мг/мл), а потім і в еритроцитах (норма – 160–640 мг/мл). Оскільки визначення фолатів у сироватці крові та еритроцитах проводять мікробіологічним шляхом зі штамом *Lactobacillus casei*, який добре росте у присутності 5-метилтетрагідрофолієвої кислоти, то не слід перед обстеженням за вказаним тестом хворому призначати антибіотики (пригнічують ріст бактерій).

Слід пам'ятати, що вміст фолієвої кислоти у нормобластах і ретикулоцитах вищий, ніж в еритроцитах. Тому при гемолітичних анеміях після гемолітичного кризу показники фолатів в еритроцитах будуть завищені. Підвищення ре-

Спадкові форми В₁₂-ДА

Порушення абсорбції вітаміну В ₁₂	
Недостатня секреція ВФ	1. Вроджений дефіцит ВФ (кількісний і якісний)
	2. Ювенільна аутоімунна перніціозна анемія
	3. Ювенільна аутоімунна перніціозна анемія з аутоімунною ендокринопатією
	4. Ювенільна аутоімунна перніціозна Анемія з дефіцитом IgA
Селективна мальабсорбція вітаміну В₁₂	1. Аномальний ВФ
	2. Синдром Імерслунд-Гресбека
Порушення транспортування вітаміну В ₁₂	
Дефіцит транскобаламіну (ТК)	1. Вроджений дефіцит ТК II
	2. Транзиторний дефіцит ТК II
	3. Парціальний дефіцит ТК I
Порушення метаболізму вітаміну В ₁₂	
1. Дефіцит аденозилкобаламіну – хвороби кобаламіну А і В	
2. Дефіцит метилманойл-КоА-мутази	
3. Комбінований дефіцит аденозилкобаламіну та метилманойл-КоА-мутази – хвороби кобаламіну С, D, F	
4. Дефіцит метилкобаламіну – хвороби кобаламіну Е і G	

нальної екскреції метилмалонової (норма – 0,6–4,7 мг/добу) та формімінглутамінової (норма – до 2 мг/год) кислот не є патогномонічним для дефіциту фолієвої кислоти. Нагадаємо, що останній показник може також підвищуватись при дефіциті вітаміну В, туберкульозі, інфекційних та запальних захворюваннях, тиреотоксикозі тощо.

Гострий еритромієлоз (хвороба Ді Гульєльмо) супроводжується мегалобластозом (а не мегалобластичним) типом кровотворення. Диференційну діагностику проводять на підставі клінічних, гематологічних та морфологічних особливостей кісткового мозку. Для гострого еритромієлозу властиві клінічні симптоми: пропасниця, осалгія, тромбоцитопенічний, геморагічний синдром. Лейкопенія і тромбоцитопенія можуть бути при обох захворюваннях, але наявність мієлобластів у периферійній крові властива тільки для гострого еритромієлозу. При цьому захворюванні у стерильному пункті виявляють гіперплазію і помолодшання гранулоцитарного паростка аж до бластозу. Призначення вітаміну В₁₂ при гострому еритромієлозі є неефективним.

Гіпоцинкоз (дефіцит цинку) є поширеним мікроелементозом, який може обумовити виникнення та розвиток анемії. Цинк впливає на процеси синтезу ДНК і РНК, білків, вивільнення заліза із феритину, поділ попередників еритроцитів (через регулювання синтезу ДНК і РНК). Клінічними ознаками дефіциту цинку є апатія, депресія, подразливість, емоційні порушення, тремор, атаксія, запальні процеси слизової оболонки ротової порожнини, гіпогевзія (зниження смакової чутливості), дисгевзія (спотворення смаку), геофагія, анорексія, діарея, гемералопія (порушення адаптації до темноти), алопеція, порушення росту, гіпогнадизм, олігоспермія тощо. Дефіцит цинку може супроводжуватись мегалобластозом кровотворенням з ознаками гемолізу, оскільки цинк-залежні ферменти контролюють процеси клітинного поділу. Діагноз гіпоцинкозу підтверджують визначенням рівня цинку у плазмі крові та його екскреції із сечею (норма 1 мкмоль/добу).

Під час проведення диференційної діагностики необхідно враховувати наступні **спадкові форми** захворювань, для яких властива наявність вторинної В₁₂-ДА (табл. 3).

Хвороба Імерслунд-Гресбека – аутосомно-рецесивне захворювання (локус розміщений на хромосомі 10), яке проявляється мальабсорбцією вітаміну В₁₂ у тонкій кишці, мегалобластною анемією, ураженням епітелію ниркових каналців та шкіри. В основі захворювання лежить системний дефект епітелію спадкового характеру – системна епітеліопатія, яка проявляється вогнищевою гіпоплазією і атрофією епідерміса, атрофією епітелію травного тракту, змінами епітелію проксимального відділу ниркових каналців, десквамацією епітелію бронхів, альвеол, плеври. Хворіють особи обох статей. Захворювання проявляється у ранньому дитинстві. Клінічна і гематологічна симптоматика аналогічна В₁₂-ДА. На відміну від останньої ферментативна діяльність травного тракту при хворобі Імерслунд-Гресбека не порушується. Кислотність шлункового соку і об'єм шлункової секреції нормальні, активність ВФ не змінена. Дане захворювання розцінюють як есенціальну епітеліопатію із синдромом МА. Діагноз верифікують на підставі низького рівня вітаміну В₁₂ у сироватці крові, визначенні нормальної активності ВФ, негативними результатами тесту Шиллінга, відсутністю ахлоргідрії (кислотність і об'єм шлункового соку на введення гістаміну нормальні), високих цифр екскреції із сечею метилмалонової кислоти. Особливістю даного синдрому є протеїнурія (у 90% хворих) без інших змін у сечі. Механізм протеїнурії до кінця не в'яснений: ознаки ураження нирок навіть при тривалому спостереженні не виявляють. Вважають, що протеїнурія обумовлена порушенням здатності епітелію проксимального відділу ниркових каналців до резорбції молекул білка.

Лікування при даному синдромі проводять введенням великих доз вітаміну В₁₂ парентерально – 1000 мкг внутрішньом'язово щоденно протягом 2 тиж. Підтримуюча терапія – протягом усього життя – парентерально – 1000 мкг внутрішньом'язово один раз в місяць.

Спадкове порушення секреції внутрішнього фактора – аутосомно-рецесивне захворювання, яке проявляється у перший рік життя. Серед клінічних ознак називають: слабкість, діарею, драгівливість. При цьому з'являється різке схуднення, втрата апетиту, виникнення жовтизни склер, шкіри, атрофії сосочків язика. Ознак атрофії слизової оболонки шлунка при цьому не виявляють. Може спостерігатись зниження спінальних рефлексів, причому аж до атаксії. Картина периферійної крові є типовою для дефіциту вітаміну В₁₂, у сироватці зменшений його вміст і всмоктування (за даними тесту Шиллінга). При призначенні концентрату ВФ або шлункового соку відбувається нормалізація всмоктування вітаміну В₁₂.

Дефіцит транскобаламіну II успадковується аутосомно-рецесивно. Його вперше було описано порівняно недавно. Клінічна картина проявляється у віці 3–5 років. При цьому захворюванні спостерігалися всі ознаки В₁₂-ДА, причому вміст ВФ, всмоктування вітаміну В₁₂, вміст транскобаламіну I і транскобаламіну III були у нормі, а рівень транскобаламіну II був надзвичайно низьким або взагалі не виявлявся. Відзначали різко виражену анемію з нейтро- і тромбоцитопенією. Спостерігали імунні порушення, обумовлені змінами гуморального і клітинного імунітету. Їх наслідок – підвищена сприйнятливості до інфекцій. Для діагностики дефіциту транскобаламіну II застосовують метод іонообмінної хроматографії або електрофорез сироватки у поліакриламідному гелі з міченим вітаміном В₁₂ (⁵⁷Co). Наразі стала можлива пренатальна діагностика дефіциту транскобаламіну II, оскільки він синтезується і амніоцитами. Для лікування даного захворювання рекомендують застосовувати введення великих доз вітаміну В₁₂ парентерально та переливання свіжозамороженої донорської плазми. Підтримувальна терапія – протягом усього життя.

Усі **порушення метаболізму вітаміну В₁₂** є спадковими, аутосомно-рецесивними. Оскільки кобаламін є кофактором двох внутрішньоклітинних ферментів – метилманоніл-КоА-мутази і метіонінсинтази (гомоцистеїн-метіонінметилтрансферази), дефіцит вітаміну В₁₂ супроводжується порушенням певних метаболічних ланок. Метіонінсинтаза каталізує шляхи утворення метіоніну, підтримує в активному стані фолатну систему, бере участь у синтезі пуринів, тимідину, інакше кажучи – відіграє важливу роль у синтезі нуклеїнових кислот.

Метилманоніл-КоА-мутаза – фермент мітохондрій, що здійснює дисиміляцію метіоніну, валіну, ізолейцину, треоніну, на етапі ізомеризації метилманоніл-КоА у скчиніл-КоА. Зниження активності ферменту, що обумовлене дефіцитом кобаламіну, призводить до порушення пропіонатного шляху метаболізму аміномалонату, екскреції з організму проміжного продукту – метилмалонату, вилучення його із циклу Кребса. Хвороби кобаламінів А, В, С, D, E, F можна встановити, провівши відповідні дослідження у плода в культурі фібробластів, амніотичної рідини або сечі матері. Іноді добрий ефект спостерігають при терапії вітаміном В₁₂ in utero. При підтвердженні діагнозу вагітній з II триместра призначають вітамін В₁₂ по 500 мкг парентерально двічі на тиждень.

Дефіцит аденосилкобаламіну – хвороби кобаламіну А і В. Відсутність синтезу аденосилкобаламіну супроводжується розвитком у немовляти у перші тижні або місяці життя важкого метаболічного ацидозу. Відзначають затримку росту і розвитку, гіпоглікемію, гіпергліцинемію при відсутності мегалобластної анемії та при нормальному рівні вітаміну В₁₂. Хворим призначають вітамін В₁₂ по 1000–2000 мкг парентерально двічі на тиждень протягом усього життя.

Комбінований дефіцит аденозилкобаламіну і метилкобаламіну – хвороби кобаламіну С, D, F. Захворювання характеризується відсутністю синтезу аденозилкобаламіну і метилкобаламіну. У перші роки життя дитини виявляють мегалобластну анемію, відставання в розумовому і фізичному розвитку. Розвивається апатія, гідроцефалія, печінкова недостатність, іноді – судоми. Прогноз залежить від своєчасності встановлення діагнозу та адекватності лікування. При сприятливому перебігу призначають вітамін В₁₂ по 1000–2000 мкг парентерально двічі на тиждень протягом усього життя. При несприятливому – можливий летальний кінець уже в перші тижні після народження.

Дефіцит метилкобаламіну – хвороби кобаламіну Е і G. Дефіцит метилкобаламіну супроводжується зменшенням активності метіонінсинтетази. Захворювання проявляється у перші роки життя мегалобластною анемією, відставанням у розумовому і фізичному розвитку, різноманітними неврологічними розладами. У подальшому приєднуються гіпо- або гіпертензія, атаксія, можуть виникати сліпота, порушення мозкового кровообігу тощо. Призначають гідроксикобаламін по 1000–2000 мкг парентерально двічі на тиждень протягом усього життя.

Лікування В₁₂-ДА можна розпочинати тільки після проведення аспіраційної біопсії кісткового мозку, оскільки навіть одна ін'єкція вітаміну В₁₂ може викликати трансформацію мегалобластичного типу кровотворення у нормобластичний, а це зведе нанівець інформативність стернальної пункції. Лікування В₁₂-ДА повинно, перш за все, бути спрямованим на усунення причини її виникнення, корекцію наявних анемічних і неврологічних проявів, відновлення депо ціанокобаламіну в організмі хворого. Після верифікації діагнозу лікування проводять внутрішньом'язевими ін'єкціями вітаміну В₁₂ (ціанокобаламін, оксикобаламін). Можливе застосування внутрішньовенного введення препарату. Ціанокобаламін призначають по 500–1000 мкг внутрішньом'язово, 1 раз на добу, щоденно протягом 7–10 днів, а потім дозу зменшують вдвічі і продовжують лікування ще 7–10 днів. З 14–20-го дня переходять на введення препарату через день у дозі 200 мкг протягом 4–6 тиж. На 3–4-й день від початку лікування при патогенетично обґрунтованому лікуванні у периферійній крові спостерігають збільшення кількості ретикулоцитів, а починаючи з 7–10-го дня настає ретикулоцитарний криз (кількість ретикулоцитів сягає 20–60% і більше). Призначення вітаміну В₁₂ у дозі понад 1000 мкг одночасно є не доцільним, оскільки у таких концентраціях препарат повністю не зв'язується з білками крові.

Оксикобаламін призначають по 1 мг/добу через день протягом 4–6 тиж. Після курсу лікування призначають закріплюючу терапію: ціанокобаламін по 500 мкг вводять 1 раз на тиждень протягом 2 міс, а потім постійно 2 рази в місяць по 500 мкг. Оксикобаламін можна вводити рідше: протягом 3 міс його вводять 1 раз на тиждень по 1 мг, а потім 1 раз в місяць по 500 мкг.

При фунікулярному мієлозі призначають великі дози вітаміну В₁₂ (1000 мкг щодня) у поєднанні з коферментом вітаміну В₁₂ – кобамідом (500 мкг 1 раз на добу, внутрішньом'язово), який бере участь у метаболізмі жирних кислот і покращує функціонування структур спинного моз-

ку і нервових волокон. В означеній дозі вітамін В₁₂ вводять аж до зникнення клініки мієлозу.

При доброму всмоктуванні кобаламіну можливе пероральне його призначення по 2–5 мг/добу.

Необхідно враховувати, що проліферуючими кровотворними тканинами посилено споживаються фолат і залізо. Виникає їхній відносний дефіцит при терапії вітаміном В₁₂, що диктує короткочасне їх призначення у комплексному лікуванні. Препарати заліза при В₁₂-ДА призначають при зниженні колірного показника до 0,8 і менше. Але, на нашу думку, доцільним є призначення препаратів заліза і фолатів лише за умови наявності полідефіцитної анемії.

Переливання еритроцитної маси не є патогенетично обґрунтованим при В₁₂-ДА і повинно проводитись тільки за життєвими показаннями. У всіх випадках дефіциту вітаміну В₁₂ застосування його препаратів повинно супроводжуватись швидкою і стійкою ремісією.

Критеріями ефективності лікування є суб'єктивне покращення в перші дні після призначення вітаміну В₁₂, наявність ретикулоцитозу, який має бути максимально вираженим на 7–10-й день від початку лікування:

- приріст концентрації гемоглобіну і кількості еритроцитів, починаючи з 2-го тижня лікування;
- нормалізація показників кількості лейкоцитів і тромбоцитів через 3–4 тиж від початку лікування.

Неефективним лікування буває у випадках неправильно встановлення діагнозу чи за наявності супутніх захворювань, таких, як рак шлунка, поліпоз травного тракту, пухлини іншої локалізації тощо.

За відсутності ефекту від вітамінотерапії у разі чітко верифікованого діагнозу В₁₂-ДА і наявності аутоантитіл в якості імунодепресантів призначають кортикостероїди. Іноді їхнє призначення супроводжується зменшенням титру антитіл до парієтальних клітин.

Режими введення ціанокобаламіну при проведенні підтримуючої терапії можуть бути різноманітними:

- тижневі курси зі щоденним введенням 200–500 мкг препарату кожні 3 міс (або оксикобаламіну по 200 мкг 1 раз в півроку);
- щомісячне введення по 1000 мкг однократно;
- однократне введення 200–500 мкг щотижня.

Диспансеризація хворих на В₁₂-ДА здійснюється гематологом, дільничним терапевтом або сімейним лікарем. Хворі оглядаються 4–6 разів на рік, а також 1 раз невропатологом, гінекологом (жінки), отоларингологом. Загальний аналіз крові контролюється 4–6 разів щорічно, а біохімічні показники – один раз протягом року. Щорічно призначають фіброгастроскопію, огляд гастроентеролога і проктолога. Профілактичне лікування вітаміну В₁₂-дефіцитної анемії здійснюють 2 рази на рік, застосовуючи по 500 мкг ціанокобаламіну щодня протягом 10–15 днів. Диспансерне спостереження здійснюється протягом усього життя хворого.

Прогноз загалом сприятливий. У випадках, коли причину захворювання усунути неможливо (тотальна або субтотальна гастректомія тощо), хворі потребують регулярної, часто пожиттєвої підтримувальної терапії.

Современные аспекты витамин-В₁₂-дефицитной анемии

С.В. Выдыборец, С.Н. Гайдукова, Ю.Ю. Попович

В статье изложены современные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения витамин-В₁₂-дефицитной анемии. Особое внимание уделено ее лабораторной диагностике.

Ключевые слова: витамин-В₁₂-дефицитная анемия, этиология, патогенез, диагностика, дифференциальная диагностика, лечение.

Modern aspects of the vitamin-В₁₂-deficiency anemia

S.V. Vydyborets, S.M. Gaidukova, Yu.Yu. Popovich

The article presents the modern aspects of etiology, pathogenesis, diagnosis, differential diagnosis and treatment of the vitamin-В₁₂-deficiency anemia are described. The special attention was paid to their laboratory diagnosis.

Key words: vitamin-В₁₂-deficiency anemia, etiology, pathogenesis, diagnosis, differential diagnosis, treatment.

Сведения об авторах

Выдворец Станислав Владимирович – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9; тел.: (044) 483-16-61

Гайдукова Светлана Николаевна – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9; тел.: (044) 483-16-61

Попович Юрий Юрьевич – Ужгородский национальный университет, 88000, г. Ужгород, пл. Народня, 3; тел.: (063) 654–67-89

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Байдури С.А. Клиническая гематология: учебное пособие / С.А. Байдури. – Караганда: ИП «АКНУР», 2018. – 400 с.
2. Видворец С.В. Мегалобластні анемії: монографія / Видворец С.В., Гайдукова С.М., Сергієнко О.В., Чорноброва О.І. – Вінниця-Бориспіль: ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2012. – 136 с.
3. Видворец С.В. Особливості перебігу та лікування анемії, що зумовлена комбінацією дефіциту заліза і вітаміну В₁₂: монографія / Видворец С.В., Гайдукова С.М., Сергієнко О.В., Чорноброва О.І. – К.: НМАПО імені П.Л. Шупика, 2011. – 113 с.
4. Гайдукова С.Н. Витамин-В₁₂-дефіцитна анемія / С.Н. Гайдукова, С.В. Выдворец // Лаб. диагностика. – 2001. – № 1. – С. 56–61.
5. Гематологія і трансфузіологія / За ред. проф. С.М. Гайдукової. – К.: Три крапки, 2001. – 756 с.
6. Гематологія: національне керівництво / под ред. проф. О.А. Рукавицина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 776 с.
7. Гриншпун Л.Д. В₁₂-дефіцитна анемія / Л.Д. Гриншпун. – В кн.: Геріатрична гематологія. под ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. Т. 2. – М.: Медиум, 2012. – С. 415–419.
8. Гриншпун Л.Д. Цитологічна пункційна діагностика. Показання і оцінка результатів / Л.Д. Гриншпун. – В кн.: Геріатрична гематологія. под ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. Т. 1. – М.: Медиум, 2011. – С. 178–191.
9. Коломєць М.Ю. Клінічна гематологія: навчальний посібник / Коломєць М.Ю., Хухліна О.С., Антофійчук П.П., Ходоровський В.М., Шевчук В.В. – Чернівці: БДМУ, 2008. – 212 с.
10. Левина А.А. Лабораторна діагностика анемії / А.А. Левина. – В кн.: Геріатрична гематологія. под ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. Т. 1. – М.: Медиум, 2011. – С. 284–293.
11. Wintrobe's clinical hematology / [ed. by J.P. Greer, D.A. Arber, B. Glader et al.], 13th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014. – 2278 p.

Стаття поступила в редакцію 30.01.2019