

Выдыборец С.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика,
Киев, Украина

Vydyborets S.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Современное лицо витамин-В₁₂-дефицитной анемии. Что должен знать интернист?

The Modern Face of Vitamin-B₁₂-deficiency Anemia.

What Should an Internist Know?

Резюме

Изложены этиология, патогенез, диагностика, дифференциальная диагностика и лечение витамин-В₁₂-дефицитной анемии. Особое внимание уделено ее лабораторной диагностике.

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

Abstract

The modern sidhts on etiology, pathogeneses, diagnosis, differential diagnosis and treatment of the vitamin-B₁₂-deficiency anemia are described. The special attention was paid to their laboratory diagnosis.

Keywords: vitamin-B₁₂-deficiency anemia, etiology, pathogenesis, diagnosis, differential diagnosis, treatment.

■ ВВЕДЕНИЕ

Витамин-В₁₂-дефицитная анемия (В₁₂-ДА) является заболеванием системы крови из группы мегалобластных анемий (МА). МА характеризуются мегалобластическим типом кроветворения с неэффективным эритропоэзом, соответствующей картиной периферической крови и специфическими клиническими проявлениями. В основе их возникновения и развития лежат нарушения процессов синтеза РНК и ДНК в гемопозитических клетках костного мозга, которые возникают вследствие дефицита витамина В₁₂, фолиевой кислоты и, возможно, других факторов. В клинической практике чаще всего встречаются МА, которые обусловлены дефицитом витамина В₁₂, фолатов и сочетанием перечисленных факторов [8].

Краткая историческая справка

В₁₂-ДА (пернициозная анемия, болезнь Аддисона – Бирмера) является одним из наиболее изученных заболеваний из группы МА. Но, невзирая на давнюю историю изучения, известный этиологический фактор

и четкие диагностические критерии заболевания, в повседневной практике возникают значительные диагностические и дифференциально-диагностические трудности [2]. Термин «пернициозная» переводится как «злокачественная» анемия, был предложен Biermer в 1872 году и имеет сугубо историческое значение, поскольку сегодня это заболевание успешно лечится. W.B. Castle et al. (1929) наблюдали положительный клинический эффект у пациентов с анемией неизвестного генеза с тяжелым течением, которые употребляли говядину, обработанную нормальным желудочным соком, в то время как ни мясо, ни желудочный сок отдельно подобного эффекта не давали. Эти данные послужили основой для мнения, что мясо содержит внешний фактор, который, комбинируясь с внутренним – желудочным, дает положительный результат в лечении. В 1948 году независимо друг от друга E.L. Smit, L.F.J. Parker и E.L. Rickes et al. выделили в чистом виде витамин B_{12} . Было установлено, что именно он является внешним фактором, а внутренний фактор (ВФ) представлен связывающим протеином, который вырабатывается слизистой оболочкой желудка и является необходимым для абсорбции витамина B_{12} [3, 5, 6, 8].

Этиология и патогенез

Витамин B_{12} содержится только в продуктах животного происхождения, в первую очередь, печенке, мясе, яйцах и рыбе. Суточная потребность взрослых в витамине B_{12} составляет 3–4 мкг. Приводим данные о содержании витамина B_{12} (цианокобаламина) в некоторых пищевых продуктах (мкг/100 г): молоко – 1,0; творог жирный – 0,5; сливки 20% – 0,36; телятина – 2,6; печенька телячья – 60,0; сердце телячье – 10,0; курятина – 0,55; яйцо куриное – 0,52 [2, 8]. В 100,0 мл женского молока содержится 0,1 мкг витамина B_{12} . Некоторое количество витамина B_{12} синтезируется микрофлорой кишечника. Принятый с пищей витамин B_{12} под воздействием протеолитических ферментов из связанного с белками состояния в желудке высвобождается и соединяется с ВФ. ВФ является гликопротеином, который вырабатывается париетальными клетками тела и фундальной частью желудка. Комплекс ВФ – витамин B_{12} , взаимодействуя с рецепторами микроворсинок слизистой оболочки дистальной части подвздошной кишки, всасывается в энтероциты. Всасывание физиологических доз витамина B_{12} происходит при нейтральном pH в присутствии ионов Ca^{2+} . Этот процесс активный, энергетически зависимый. В клетках слизистой оболочки кишки витамин B_{12} транспортируется в митохондрии, откуда после определенных превращений попадает в систему кровообращения портальной вены, где связывается с белками плазмы, главным образом – с транскобаламином-II и в незначительных количествах – с транскобаламином I и/или III. В плазме крови витамин B_{12} находится в виде коэнзимов: метилкобаламина, 5-дезоксидезоксиаденозилкобаламина и гидроксикобаламина. Метилкобаламин необходим для процессов гемопоеза, а именно для синтеза тимидинмонофосфата, который входит в состав ДНК. Синтез тимидинмонофосфата осуществляется из уридинмонофосфата. Из метилкобаламина также синтезируется и тетрагидрофолиевая кислота. Последняя реакция нуждается в участии коферментной формы фолиевой кислоты. 5-дезоксидезоксиаденозилкобаламин соучаствует в метаболизме метилмалоновой кислоты,

которая является промежуточным продуктом обмена жирных кислот и метаболизируется в янтарную кислоту. Поэтому дефицит витамина В₁₂ проявляется повышением уровня метилмалоновой кислоты в крови, и она экскретируется с мочой. Депонируется витамин В₁₂ преимущественно в печени. Есть данные, что В₁₂-ДА возникает только через 2–4 года после прекращения поступления витамина В₁₂ в организм, когда полностью выхолащивается его депо. Таким образом, витамин В₁₂ участвует в деятельности ряда ферментных систем как промежуточный переносчик метильной группы. Участие цианокобаламина в процессах трансаминирования обеспечивается его липотропными свойствами, а участие в биосинтезе нуклеиновых кислот определяется воздействием на процессы деления клеток. Поэтому дефицит витамина В₁₂ проявляется изменениями кроветворной системы, слизистой пищеварительного тракта и признаками поражения нервной системы [3, 8].

Показателями адекватного обеспечения организма витамином В₁₂ является уровень его ренальной экскреции не менее 0,02 мкг/сутки и содержание в сыворотке крови в пределах 200–1000 нг/мл. Важным показателем нормального метаболизма витамина В₁₂ в организме является ренальная экскреция метилмалоновой кислоты (в норме 1–4 мг/сутки) [2].

Авитаминоз В₁₂ может возникать при длительном недостаточном поступлении витамина В₁₂ в организм с пищей и может наблюдаться у вегетарианцев при длительном отсутствии в рационе продуктов животного происхождения. Другими причинами дефицита витамина В₁₂ могут быть: тотальная гастрэктомия, рак желудка, полипы желудка и кишечника, региональные энтериты, резекции тонкой кишки, хронический алкоголизм, болезнь Имерслунд – Гресбека, дивертикулы пищеварительного тракта, инвазии глистов, спру, аутоиммунные процессы, беременность, врожденная недостаточность ВФ или белка-носителя транскобаламина. Следует помнить также, что у новорожденных депо витамина В₁₂ в печени составляет около 25 мкг и очень резко истощается к концу первого года жизни.

При В₁₂-ДА всегда выявляют атрофию слизистой оболочки желудка: от поверхностного гастрита до полной или значительной недостаточности секреции, в том числе и ВФ. Гастрит, как правило, прогрессирует, как и прогрессирует уменьшение желудочной секреции. Сначала исчезает секреция хлористоводородной кислоты, потом пепсина и ВФ. К известным на сегодня причинам развития гастрита относят химические, термические и механические повреждения слизистой оболочки, дефицит железа, аскорбиновой кислоты, инкреторную недостаточность желез внутренней секреции (поджелудочной, надпочечников, щитовидной и т. д.), генетические аномалии и аутоиммунные процессы.

В сыворотке крови пациентов с В₁₂-ДА выявляют несколько видов антител. Чаще это антитела против антигенов цитоплазмы париетальных клеток желудка, реже – ВФ и белков-носителей. Это так называемые блокирующие антитела, которые предотвращают комплексообразование витамина В₁₂ с ВФ. Реже встречаются преципитирующие антитела, которые связываются с одним ВФ или комплексом ВФ – витамин В₁₂. Все названные виды антител относятся к Ig класса G. У некоторых пациентов выявляют циркулирующие сывороточные

цитотоксические антитела, которые направлены против лимфоцитов. Они встречаются у лиц с аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, аутоиммунная гемолитическая анемия, ревматоидный артрит и т. д. Антитела могут выявляться и в желудочном соке, где они могут иметь иммунологическую специфичность иммуноглобулинов классов Ig G или Ig A. У родственников пациентов выявляют комплементфиксированные антитела к цитоплазме клеток фундального отдела желудка. Обнаруженные изменения свидетельствуют о наследственном характере дефектности иммунной системы у пациентов с B_{12} -ДА [3, 8].

Клиника

Обычно пациенты обращаются к врачу в стадии выраженной анемии. Кожные покровы имеют лимонно-желтый оттенок, который обусловлен бледностью и иктеричностью. На коже может наблюдаться диффузная или пятнистая пигментация. При глубокой анемии может иметь место субфебрилитет. Потеря массы тела, как правило, обусловлена анорексией. Жалобы пациентов на потерю аппетита, изжогу, тошноту, рвоту, дискомфорт в эпигастрии иногда вынуждают врача заподозрить злокачественную опухоль пищеварительного тракта, язвенную болезнь и т. д. Глоссит Гентера, который встречается у 25–50% пациентов, является классическим, но не обязательным симптомом этого заболевания. Язык при дефиците витамина B_{12} становится гладким и блестящим. Иногда происходит поражение слизистых щек, десен, глотки, пищевода. Одним из признаков B_{12} -ДА является диарея, которая, очевидно, обусловлена атрофическими изменениями пищеварительного тракта и вторичным синдромом мальабсорбции. Печень может быть несколько увеличенной. Чаще бывает увеличенная селезенка. Одышка, сердцебиение, ощущение перебоев, слабость, головокружение, шум в ушах и другие признаки анемической гипоксии могут обусловить ошибочную диагностику сердечно-сосудистого заболевания. Неврологический синдром, который обычно наблюдают при глубоком дефиците витамина B_{12} , чаще бывает обусловлен поражением белого вещества задних и боковых столбиков спинного мозга (фуникулярный миелоз) и церебральными нарушениями, иногда – дегенерацией периферических нервов. Пациенты жалуются на пощипывание и онемение в кончиках пальцев, языке, извращение вкуса и обоняния. При длительно не леченном заболевании в развернутой стадии B_{12} -ДА появляются признаки поражения задних столбиков спинного мозга – походка становится некоординированной, развивается атаксия, снижается вибрационная, позиционная чувствительность, нарушается проба Реберга. При поражении боковых столбиков спинного мозга возникает прогрессирующая общая слабость, спастическая походка, определяется положительный симптом Бабинского. Нередко развивается гиперрефлексия и клонус стоп. К менее частым неврологическим проявлениям дефицита B_{12} относятся: офтальмоплегия, атония мочевого пузыря, ретробулярные невриты. Серьезным осложнением является изменение психики у пациентов: галлюцинации, маниакальные вспышки, параноидные и шизофренические состояния. Может наблюдаться эмоциональная неуравновешенность, раздражительность, агрессивность.

Неврологическая симптоматика появляется в запущенных случаях, но иногда церебральные нарушения могут предшествовать другим признакам заболевания [3, 6, 8].

Лабораторная диагностика

Нарушение гемопоэза при V_{12} -ДА сопровождается специфическими изменениями состава периферической крови [1–3, 7]. В мазках крови выявляют макрооцитарноэритроцитоз эритроцитов. Такие эритроциты содержат много гемоглобина, вследствие чего зона центрального просветления в них уменьшена или совсем отсутствует. Наблюдаются анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов, а иногда и внутриклеточные включения: базофильную пунктацию, тельца Жолли, кольца Кебота, диффузную полихроматофилию клеток. В периферической крови могут выявлять ортохромные, полихроматофильные и базофильные ядерные клетки эритроцитов. Нарушения лейкоцитопоэза проявляются наличием в периферической крови необычно больших гранулоцитов (20–30 мкм) различных стадий созревания, чаще всего это метамиелоциты. Ядра гигантских метамиелоцитов увеличены абсолютно или относительно к размерам клеток. Лейкоцитопения, как правило, глубокая, до $1,5 \times 10^9/\text{л}$. Свойственным признаком является наличие гигантских сегментоядерных нейтрофилов, ядра которых имеют 8–10 сегментов. Мегакариоцитопоэз при дефиците витамина V_{12} также нарушается. Проявлением этого является тромбоцитопения в периферической крови, которая иногда достигает $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$. Разная степень изменений в периферической крови при витамин- V_{12} -дефицитной анемии зависит от количества дефицита витамина V_{12} в организме. В целом гемопоэз при V_{12} -ДА не эффективен, сопровождается значительной внутрикостномозговой гибелью качественно неполноценных клеток. Так, со стороны эритроцитопоэза наблюдается внутриклеточный гипергемолиз (что проявляется желтизной слизистых оболочек и кожных покровов, повышением фракции свободного билирубина в сыворотке, нередко – увеличением селезенки), наблюдается гиперсидеринемия. Костный мозг – гиперпластический. Характерными признаками мегалобластов являются их большие размеры и тонкий, сеткообразный ядерный хроматин, который отличается от плотного ядерного хроматина нормобластов. Эти морфологические изменения отмечаются на всех стадиях мегалобластического эритроцитопоэза: на уровне промегалобластов, базофильных, полихроматофильных и ортохромных мегалобластов. Цитоплазма эритроидных клеток очень ранних стадий созревания является базофильной. В ортохромных мегалобластах выявляют широкую цитоплазму, которая имеет признаки зрелости, а ядро хранит черты незрелости. Вследствие этого возникает явление, которое называют ядерно-цитоплазматической диссоциацией. Среди элементов эритроцитопоэза встречаются необычно большие фигуры митозов. Нередко выявляют так называемые клетки Гюзе – крупные ретикулярные клетки с признаками гемоглобинизации цитоплазмы и зернистым ядром, которое содержит ядрышки. При мегалобластическом кроветворении клетка высвобождается от ядра кариорексисом, а не простым выталкиванием ядра, как это происходит при нормальных условиях, поэтому в цитоплазме нормобластов можно видеть крупные зерна ядерной субстанции. Рядом

с морфологически аномальными клетками выявляют и их нормальную популяцию всех классов (эритроцитарную, гранулоцитарную, тромбоцитарную), а также переходные формы от здоровых до патологических клеток [1, 3, 8]. Мегалобластические изменения в костном мозге могут наблюдаться при некоторых гематологических заболеваниях, таких как миелодиспластический синдром, острые лейкозы, гипопластические анемии, и при назначении таких лекарственных средств, как антагонисты пиримидина (5-фторурацил, азауридин), ингибиторы рибонуклеотидной редуктазы (гидроксимочевина), антагонисты пурина (6-меркаптопурин, азатиоприн, тиогуанин) и т. д.

Окрашивание мегалобластов костного мозга ализарином красным позволяет обнаружить мегалобласты на ранних стадиях созревания (красятся в ярко-красный цвет) и нормальные эритрокариоциты (красятся в желтый цвет). Результаты этого исследования имеют дифференциально-диагностическое значение для разграничения дефицита витамина B_{12} и дефицита фолиевой кислоты. При дефиците последней мегалобласты, как и нормальные эритрокариоциты, красятся в желтый цвет [2].

Микроденситометрия и автордиография с $[3H]$ -тимидиновой меткой дала возможность обнаружить в мегалобластах при B_{12} -ДА нарушения цитокинетических параметров, а именно: увеличение доли клеток, которые находятся в G2-фазе клеточного цикла, и наличие клеток с содержанием ДНК от $2n$ до $4n$ [2, 8]. ШИК-реакция в мегалобластах в большинстве случаев является отрицательной, реже – умеренно или слабоположительной, главным образом в ранних мегалобластах. Гранулы свободного железа в мегалобластах наблюдаются значительно чаще, чем в нормальных эритроидных предшественниках, хотя сидеробластоз не достигает такого уровня, как при рефрактерных анемиях [5]. Следует отметить, что единственным исследованием, которое верифицирует диагноз B_{12} -ДА, является аспирационная биопсия костного мозга с последующим изучением миелограммы. Гистаминастойкая ахлоргидрия может быть косвенным признаком дефицита витамина B_{12} [2]. Биохимические признаки, которые могут свидетельствовать в пользу B_{12} -ДА, следующие: увеличение лактатдегидрогеназы в сыворотке крови (как следствие разрушения в костном мозге большого количества мегалобластов, содержащих этот фермент), непрямого билирубина (как следствие гемолиза эритроидных клеток), увеличение ненасыщенной витамин- B_{12} -связывающей способности сыворотки крови (норма до 2200 пг/мл), уровень ренальной экскреции витамина B_{12} с мочой менее 0,02 мкг/сутки и его содержание в сыворотке крови менее 200 пг/мл (норма от 200 до 880 пг/мл). Диагностическое значение может иметь и определение ренальной экскреции метилмалоновой и формиминглутаминовой кислоты [18–20, 23]. В норме за сутки выводится 0,6–0,7 мг метилмалоновой кислоты, а при дефиците витамина B_{12} – значительно бóльшие ее количества – до 200 мг и более. Прием валина (10,0 г) в норме не увеличивает выведение метилмалоновой кислоты, а при дефиците витамина B_{12} прием валина приводит к увеличению выведения метилмалоновой кислоты с мочой. Концентрация железа в сыворотке крови при выраженной B_{12} -ДА превышает норму (12,5–32,4 мкмоль/л), нарушаются другие показатели метаболизма железа [1, 3, 8]. Следует

заметить, что когда В₁₂-ДА развивается на фоне железодефицитной анемии, возникают определенные диагностические и лечебные трудности, поскольку в этом случае показатели метаболизма железа будут заниженными и в периферической крови может наблюдаться свойственная для дефицита железа картина [8]. Такие анемии называют диморфными. При лечении витамин-В₁₂-дефицитной анемии может возникать утилизационный дефицит железа. Он наступает вследствие перехода медленного малоэффективного мегалобластического типа эритроцитопоза в быстрый – нормобластический. Возникает транзиторная гипоперримия при сохранном депо железа у пациента [2, 8].

Для изучения всасывания и экскреции витамина В₁₂ проводят тест Шиллинга. Принимают per os витамин В₁₂, меченный Со⁶⁰ в дозе 1000 мкг, а потом определяют радиоактивность суточной мочи. Для В₁₂-ДА свойственно снижение радиоактивности суточной мочи, как следствие нарушения всасывания витамина В₁₂ в пищеварительном тракте. Пробу не желательно применять у детей из-за радиоактивности препарата, содержащего витамин В₁₂, который используют при проведении пробы.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика В₁₂-ДА должна проводиться с фолиеводефицитной анемией, болезнью Ди Гульельмо, дефицитом цинка в организме, заболеваниями и синдромами, которые сопровождаются гиперхромией и макроцитозом эритроцитов в периферической крови и мегалобластическими изменениями в костном мозге.

Основные синдромы, которые сопровождаются гиперхромией и макроцитозом эритроцитов:

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 – Patراسi.
9. Синдром Fischer – Evans.
10. Синдром Gasser (II).
11. Синдром Gerbasi.
12. Синдром Heubner – Herter.
13. Синдром Imerslund – Grasbeck.
14. Синдром kwashikor.
15. Синдром Lambling.
16. Синдром Sickinger.
17. Синдром Stryker – Halbeisen.
18. Синдром Wilkinson.
19. Синдром Wills.
20. Синдром Zuelzer – Ogden.

Следует заметить, что дефицит фолиевой кислоты встречается редко, но может наблюдаться при уменьшении содержания фолатов в пище (очень редко), повышении потребности в фолиевой кислоте при

заболеваниях, которые сопровождаются гемолизом эритроцитов, миелопролиферативных заболеваниях, беременности, алкоголизме, приеме ряда медикаментов – антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат, пириметамин и т. д.), аналогов пурина и пиримидина, вскармливании младенцев козьим молоком. Проведение дифференциального диагноза B_{12} -ДА и фолиеводефицитной анемии по клиническим признакам практически невозможно. Изменения периферической крови и костного мозга при обоих заболеваниях очень похожие. Дифференциально-диагностическое значение имеет окрашивание мегалобластов костного мозга ализарином красным и определение концентрации фолатов в сыворотке крови и эритроцитах. При фолиеводефицитной анемии снижается содержание фолиевой кислоты: сначала в сыворотке крови (норма 5–6 мг/мл), а потом и в эритроцитах (норма 160–640 мг/мл). Так как определение фолатов в сыворотке и эритроцитах проводится микробиологическим путем со штаммом *Lactobacillus casei*, который хорошо растет в присутствии 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты, то не следует перед проведением указанного теста назначать пациенту антибиотики (подавляют рост бактерий). Следует помнить, что содержание фолиевой кислоты в нормобластах и ретикулоцитах выше, чем в эритроцитах. Поэтому при гемолитических анемиях после криза показатели фолатов в эритроцитах будут завышены. Повышение ренальной экскреции метилмалоновой (норма 0,6–4,7 мг/сутки) и формиминглутаминовой (норма до 2 мг/год) кислот не является патогномичным для дефицита фолиевой кислоты. Напомним, что последний показатель может также повышаться при дефиците витамина B_{12} , туберкулезе, инфекционных и воспалительных заболеваниях, тиреотоксикозе и т. д. [3, 5, 8].

Острый эритромиелоз (болезнь Ди Гульельмо) сопровождается мегалобластозидным (а не мегалобластическим) типом кроветворения. Дифференциальную диагностику проводят на основании клинических, гематологических и морфологических особенностей костного мозга. Для острого эритромиелоза свойственны клинические симптомы: лихорадка, оссалгии, тромбоцитопенический, геморрагический синдромы. Лейкоцитопения и тромбоцитопения могут быть при обоих заболеваниях, но наличие миелобластов в периферической крови характерно только для острого эритромиелоза. При этом заболевании в стерильном пунктате выявляют гиперплазию и признаки омоложения гранулоцитарного ростка вплоть до бластоза. Назначение витамина B_{12} при остром эритромиелозе является неэффективным [3].

Болезнь Имерслунд – Гресбека – аутомно-рецессивное заболевание, которое проявляется вследствие мальабсорбции витамина B_{12} в тонкой кишке мегалобластной анемией, поражением эпителия почечных канальцев и кожи. Болеют лица обоих полов. Заболевание проявляется в раннем детстве. Клиническая и гематологическая симптоматика аналогичны таковым при витамин- B_{12} -дефицитной анемии. В отличие от последней ферментативная деятельность пищеварительного тракта при болезни Имерслунд – Гресбека не нарушается. Кислотность желудочного сока и объем желудочной секреции нормальные, активность ВФ не изменена. Данное заболевание расценивают как эссенциальную эпителиопатию с синдромом МА. Диагноз верифицируют на основании низкого уровня витамина B_{12} в сыворотке крови, определения

нормальной активности ВФ, отрицательных результатов теста Шиллинга, отсутствия ахлоргидрии (кислотность и объем желудочного сока на введение гистамина нормальные), высоких цифр экскреции с мочой метилмалоновой кислоты [3, 8].

Гипоцинкоз (дефицит цинка) является распространенным микро-элементозом, который может обусловить возникновение и развитие анемии. Цинк влияет на процессы синтеза ДНК и РНК, белков, высвобождения железа из ферритина, деление предшественников эритроцитов (через регулирование синтеза ДНК и РНК). Клиническими признаками дефицита цинка являются: апатия, депрессия, раздражительность, эмоциональные нарушения, тремор, атаксия, воспалительные процессы слизистой оболочки ротовой полости, гипогевзия (снижение вкусовой чувствительности), дисгевзия (извращение вкуса), геофагия, анорексия, диарея, гемералопия (нарушение адаптации к темноте), алопеция, нарушение роста, гипогонадизм, олигоспермия и т. д. Дефицит цинка может сопровождаться мегалобластическим кроветворением и признаками гемолиза, поскольку цинк-зависимые ферменты контролируют процессы клеточного деления. Диагноз гипоцинкоза подтверждают определением уровня цинка в плазме крови и его экскреции с мочой (норма 1 мкмоль/сутки) [2, 3].

Лечение

Лечение В₁₂-ДА можно начинать только после проведения аспирационной биопсии костного мозга, поскольку даже одна инъекция витамина В₁₂ способна вызывать трансформацию мегалобластического типа кроветворения в нормобластический, а это приведет к тому, что стерильная пункция будет неинформативной [3, 5, 7]. После верификации диагноза лечение проводят внутримышечными инъекциями витамина В₁₂ (цианокобаламин, оксикобаламин). Цианокобаламин назначают по 500–1000 мкг в/м, 1 раз в сутки, ежедневно 7–10 дней, а потом дозу уменьшают вдвое и продолжают лечение еще 7–10 дней. С 14–20-го дня переходят на введение препарата через день в дозе 200 мкг в течение 4–6 недель. На 3–4-й день от начала лечения при патогенетически обоснованном лечении в периферической крови наблюдают увеличение количества ретикулоцитов, а на 7–10-й день наступает ретикулоцитарный криз (количество ретикулоцитов достигает 20–60 % и более).

Оксикобаламин назначают по 1 мг/сутки через день в течение 4–6 недель. После курса лечения назначают закрепляющую терапию: цианокобаламин по 500 мкг вводят 1 раз в неделю в течение 2 месяцев, а потом постоянно 2 раза в месяц по 500 мкг. Оксикобаламин можно вводить реже: в течение 3 месяцев его вводят 1 раз в неделю по 1 мг, а потом 1 раз в месяц по 500 мкг.

При фуникулярном миелозе назначают большие дозы витамина В₁₂ (1000 мкг ежедневно) в сочетании с коферментом витамина В₁₂ – кобамидом (500 мкг 1 раз в сутки, внутримышечно), который принимает участие в метаболизме жирных кислот и улучшает функционирование структур спинного мозга и нервных волокон. В отмеченной дозе витамин В₁₂ вводится вплоть до исчезновения клиники миелоза.

Переливание эритроцитарной массы не является патогенетически обоснованным при В₁₂-ДА и должно проводиться только по жизненным

показаниям [2]. Во всех случаях дефицита витамина В₁₂ применение его препаратов должно сопровождаться достижением быстрой и стойкой ремиссии. Критериями эффективности лечения являются субъективное улучшение в первые дни после назначения витамина В₁₂, наличие ретикулоцитоза, который должен быть максимально выражен на 7–10-й день лечения: прирост концентрации гемоглобина и количества эритроцитов, начиная со 2-й недели от начала лечения; нормализация показателей количества лейкоцитов и тромбоцитов через 3–4 недели от начала лечения. Неэффективным лечение бывает в случаях неправильного установления диагноза или при наличии сопутствующих заболеваний, таких как рак желудка, полипы пищеварительного тракта, опухоли другой локализации и т. д. [2, 5, 8].

Диспансеризация и прогноз

Диспансеризация пациентов с В₁₂-ДА осуществляется гематологом или участковым терапевтом. Пациенты осматриваются терапевтом 4–6 раз в год, а также 1 раз невропатологом, гинекологом (женщины), оториноларингологом. Общий анализ крови контролируется 4–6 раз ежегодно, а биохимические показатели 1 раз в течение года. Ежегодно назначается фиброгастроскопия, осмотр гастроэнтеролога и проктолога. Профилактическое лечение В₁₂-ДА осуществляют 2 раза в год, применяя по 500 мкг цианокобаламина ежедневно в течение 10–15 дней. Диспансерное наблюдение осуществляется в течение всей жизни пациента.

Прогноз в целом благоприятный.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bajdurin S.A. (2018) *Klinicheskaia gematologija: rukovodstvo dlja vrachej* [Clinical haematology: guide for physicans]. Karaganda: «AKHYP», 400 p. (in Russian)
2. Gaidukova S.N., Vydyborets S.V. (2001) Vitamin-B₁₂-deficiency anemia [Vitamin B12-deficiency anemia]. *Laboratornaja diagnostika* [Laboratory diagnostics], no 1, pp. 56–61.
3. Gaidukova S.N. (Ed.) (2001) *Gematologija i transfuziologija: pidruchnyk* [Hematology and transfusiology: textbook]. Kyiv: Try krapky, 756 p. (in Russian)
4. Rukavitsin O.A. (Ed.) (2015) *Gematologija: nazional'noe rukovodstvo* [Hematology: national guide]. Moscow: Izdatel'skaja gruppa "GEOTAR-Media", 776 p. (in Russian)
5. Greer J.P., Arber D.A., Glader B. et al. (Ed.) (2014) *Wintrobe's clinical hematology 13th ed.*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2278 p.
6. Grinshpun L.D. (2012) B₁₂-deficiency anemia. *Geriartricheskaia gematologija: rukovodstvo* [Geriatric hematology; guide]. Moscow: Medium, vol. 2, pp. 415–419.
7. Kolomoiez M.Yu., Chuchlina O.S., Antofijchuk M.P., Chodorovskij V.M., Shevchuk V.V. (2008) *Klinicheskaia gematologija: rukovodstvo dlja vrachej* [Clinical haematology: guide for physicans]. Chernivtzi: BDMU, 212 p. (in Russian)
8. Vydyborets S.V., Gaidukova S.N., Sergienko O.V., Chornobrova O.I. (2012) *Megaloblastni anemii: monografija* [Megaloblastic anemias: monograph]. Vinnitsa-Boryspil': Mercuri-Podillja, 136 p. (in Russian)

Поступила/Received: 30.01.2019
Контакты/Contacts: vydyborets57@gmail.com