

- макроцитарна анемія (великі еритроцити, зменшення їх кількості);
- нормохромна нормоцитарна анемія (зменшення кількості еритроцитів нормального розміру, кожен з яких має нормальний вміст гемоглобіну);
- змішані варіанти.

Подальший аналіз може включати визначення концентрації феритину, заліза, вітаміну B₁₂ і фолієвої кислоти в сироватці крові та мікроскопічне дослідження мазків кісткового мозку. Це дає змогу більш точно з діагностичного погляду групувати анемії за:

- дефіцитом поживних речовин, необхідних для кровотворення, найголовніші з яких:
 - залізо;
 - фолієва кислота та вітамін B₁₂;
 - піридоксин і вітамін С.
- депресією кісткового мозку, яка зазвичай спричинена:
 - токсичністю лікарських засобів (наприклад, протипухлинні препарати, **клозапін**);
 - опроміненням, зокрема променевою терапією;
 - захворюванням кісткового мозку (наприклад, ідіопатична апластична анемія, лейкемія);
 - зниженням вироблення еритропоєтину або реагування на нього (наприклад, хронічна ниркова недостатність, ревматоїдний артрит, СНІД);
- надмірним руйнуванням еритроцитів (гемолітична анемія), що має багато причин, зокрема *гемоглобінопатії* (такі як серпоподібно-клітинна анемія), побічні реакції на лікарські засоби та порушені імунні реакції.

ГЕМАТОЛОГІЧНІ ЗАСОБИ

Використання гематологічних засобів часто є лише доповненням до лікування основної причини анемії – наприклад у разі операції у зв'язку з раком товстої кишки (поширена причина дефіциту заліза) – або до антигельмінтозних препаратів для пацієнтів з анкілостомозом (частою причиною анемії у деяких регіонах Африки та Азії; розд. 56). Іноді лікування полягає у припиненні застосування лікарських засобів, наприклад нестероїдного протизапального препарату, який спричиняє втрату крові з органів травлення (розд. 27).

ЗАЛІЗО

Залізо є перехідним металом з двома важливими властивостями, що відповідають його біологічній ролі, а саме його здатності до декількох ступенів окиснення та утворення стабільних координаційних комплексів.

В організмі чоловіка, що важить 70 кг, міститься близько 4 г заліза, 65 % якого циркулює

в крові у вигляді гемоглобіну. Приблизно половина залишку зберігається в печінці, селезінці та кістковому мозку переважно у вигляді *феритину* та *гемосидерину*. Залізо в цих молекулах доступне для синтезу гемоглобіну. Решта, недоступна для синтезу гемоглобіну, міститься в міоглобіні, цитохромах та різних ферментах.

Розподіл і оборот заліза в організмі середньостатистичного дорослого чоловіка наведено в табл. 26.1 та на рис. 26.1. Відповідні показники у жінок приблизно на 45 % менші. Оскільки біль-

Таблиця 26.1 Розподіл заліза в організмі у здорового чоловіка, вагою 70 кг

Білок	Тканина	Вміст заліза (мг)
Гемоглобін	Еритроцити	2600
Міоглобін	М'язи	400
Ферменти печінки (цитохром, тканинна каталаза, гуанілциклаза та ін.)		25
Трансферин	Плазма і позаклітинна рідина	8
Феритин і гемосидерин	Печінка	410
	Селезінка	48
	Кістковий мозок	300

(Дані: Jacobs, A., Worwood, M., 1982. Ch. 5. In: Hardisty, RM, Weatherall, DJ (Eds). Blood and Its Disorders. Blackwell Scientific, Oxford)



Рис. 26.1 Поширення та обіг заліза в організмі. Цифри над стрілками вказують середню кількість, що передається щодня. Перенесення 6 мг з попередників еритроцитів у фагоцити репрезентує перервані клітини, які не перетворюються на функціональні еритроцити. *mnp* – мононуклеарні фагоцити (переважно в печінці, селезінці та кістковому мозку)

ша частина заліза в організмі є частиною гемоглобіну, найбільш очевидний клінічний наслідок дефіциту заліза – анемія, і єдине показання для застосування заліза – лікування або профілактика залізодефіцитної анемії.

Гемоглобін складається з чотирьох субодиниць білкового ланцюга (глобінів), кожна з яких містить один гемовий фрагмент. Гем утворюється з тетрапірольного порфіринового кільця, що містить залізо (Fe^{2+}). Кожна група гемів може нести одну молекулу кисню, яка оборотно пов'язана з Fe^{2+} та залишком гістидину в глобіновому ланцюзі. Це оборотне зв'язування є основою транспортування кисню.

ОБОРОТ І БАЛАНС ЗАЛІЗА

Нормальна добова потреба в залізі становить близько 5 мг для чоловіків і 15 мг для дітей і жінок під час менструації. Вагітній потрібно заліза від 2 до 10 разів більше, ця кількість необхідна через потреби плоду та підвищені потреби матері¹. Стандартний раціон у Західній Європі забезпечує 15–20 мг заліза на день, переважно з м'ясом. Залізо у м'ясі зазвичай наявне у вигляді гему, і близько 20–40 % гемового заліза доступне для поглинання.

▼ Люди пристосовані поглинати гемове залізо. Вважається, що однією з причин, чому сучасні люди мають проблеми з підтримкою балансу заліза (у світі налічується 500 млн осіб з дефіцитом заліза), є те, що перехід від полювання до вирощування зерна 10 000 років тому зумовив виведення зернових культур, які містять мало корисного заліза, замінюючи м'ясо в раціоні. Негемове залізо в продуктах харчування в основному перебуває у тривалентному стані, і його потрібно перетворити на двовалентне залізо для поглинання. Солі заліза мають низьку розчинність при нейтральному рН тонкої кишки; однак у шлунку залізо розчиняється і зв'язується з мукопротеїновим носієм. За участі аскорбінової кислоти, фруктози та різних амінокислот залізо відривається від носія, утворюючи розчинні низькомолекулярні комплекси, що дають змогу залишатися у розчинній формі в кишках. Аскорбінова кислота стимулює поглинання заліза частково шляхом утворення розчинних залізо-аскорбатних хелатів, а частково шляхом відновлення заліза до більш розчинної його форми. **Тетрапептид** утворює нерозчинний хелат заліза, погіршуючи всмоктування обох речовин.

Таким чином, кількість заліза в раціоні та різні фактори, що впливають на його доступність, – важливі детермінанти всмоктування, але регуляція всмоктування заліза є функцією слизової оболонки кишок, на яку впливають запаси заліза в організмі. Оскільки не існує механізму, за допомогою якого регулюється його виведення, абсорбційний механізм відіграє центральну роль у балансі заліза, це єдиний механізм, за допомогою якого здійснюється контроль заліза в організмі.

Всмоктування заліза відбувається в дванадцятипалій кишці та верхній частині тонкої кишки і є двостадійним процесом, що включає погли-

нання через щіточкову облямівку в слизових клітинах з подальшим перенесенням у плазму. Другий етап, який обмежує швидкість, залежить від енергії. Гемове залізо в раціоні поглинається як неушкоджений гем, а негемове залізо виділяється в слизових клітинах під дією гемоксидази. Воно поглинається у неперетвореному стані. Усередині клітини двовалентне залізо окиснюється до тривалентного, яке зв'язується з внутрішньоклітинним носієм – трансферино-подібним білком. Потім залізо або зберігається у клітині слизової оболонки як *феритин* (якщо запаси заліза в організмі великі), або передається в плазму (якщо запаси заліза малі).

▼ Залізо надходить у плазму, зв'язану з *трансферин*ом, β -глобуліном з двома ділянками зв'язку тривалентного заліза. Ділянки зв'язування зазвичай насичені приблизно лише на 30 %. Плазма містить 4 мг заліза в будь-який час, але добовий оборот становить близько 30 мг (див. рис. 26.1). Більша частина заліза, яке потрапляє в плазму, направляється до мононуклеарних фагоцитів після деградації старих еритроцитів. Кишкове всмоктування та мобілізація заліза зі сховищ є незначними. Більша частина заліза, яка щодня залишає плазму, використовується для синтезу гемоглобіну попередниками еритроцитів (еритробластами). Вони мають рецептори, які зв'язують трансферин, попередньо захопивши залізо, яке з ним надійшло.

Залізо зберігається у двох формах: розчинний феритин та нерозчинний *гемосидерин*. Феритин наявний у всіх клітинах, мононуклеарних фагоцитах печінки, селезінки та кісткового мозку, що містять особливо високі концентрації. Він також є у плазмі. Попередник феритину, *апоферитин*, – білок з молекулярною масою 450 000, що складається з 24 однакових поліпептидних субодиниць, які закривають порожнину, в котрій може зберігатися до 4500 атомів заліза. Апоферитин поглинає двовалентне залізо, окиснює його та відкладає тривалентне залізо в свою серцевину. У цій формі він утворює феритин, основну форму зберігання заліза, в якій залізо є найбільш доступним. Тривалість життя цього завантаженого залізом білка становить лише кілька днів. Гемосидерин – це деградована форма феритину, в якій агрегуються залісні ядра кількох молекул феритину після часткового розпаду зовнішніх білкових оболонок. Залізо не є найбільш розчинним з металів, отже, його потреба – зв'язуватися з трансферином (при перенесенні по організму) та феритином для використання всередині клітин (феритин міститься переважно всередині клітин, але може бути і в плазмі, функціонуючи для транспортування заліза в клітини). Феритин у плазмі містить дуже мало заліза, оскільки дві третини відкладень заліза в організмі перебуває в еритроцитах, в організмі більше феритину, ніж вільного незв'язаного заліза. Повільний оборот заліза, що всмоктується з їжі й переноситься в організмі за допомогою трансферину, а потім зберігається у клітинному сховищі феритином, означає, що більша частина загального корисного заліза міститься в еритроцитах, і їх швидкий обмін є основним джерелом звільненого заліза. Однак залізо, зв'язане з феритином у плазмі крові, перебуває в рівновазі з феритином, що зберігається в клітинах, і його концентрація в плазмі крові (норма 40–100 нг/мл) є клінічно корисним показником загальних запасів заліза в організмі, оскільки значення нижче ніж 40 нг/мл сигналізує про незначний дефіцит заліза, незважаючи на нормальний гемоглобін,

¹ Кожна вагітність «коштує» матері 680 мг заліза, що еквівалентно 1300 мл крові, через потреби плоду плюс потреби в збільшеному об'ємі крові та кровотраті при пологах.

морфологію еритроцитів, концентрацію заліза в сироватці крові та насиченість трансферину, значення нижче як 20 та 10 нг/мл сигналізує про середню та тяжку анемію відповідно. Організм не має засобів для активного виведення заліза. Невелика кількість залишає організм через клітини слизової оболонки, що містять феритин, а ще менша вивільняється з жовчю, потом та сечею. Загалом щодня втрачається близько 1 мг. Тому баланс заліза критично залежить від механізму активного всмоктування в слизовій оболонці кишок. На це поглинання впливають запаси заліза в організмі, але точний механізм цього контролю не визначений. Баланс заліза наведено на рис. 26.1. Оскільки еритроцити містять приблизно 0,6 мг заліза на мл крові, втрата лише декількох мілілітрів крові на добу істотно збільшує потребу в залізі з їжі.

ПРИЗНАЧЕННЯ ЗАЛІЗА

Залізо зазвичай призначають перорально, наприклад у вигляді **сульфату заліза**. Інші солі для вживання всередину – це **сукцинат заліза**, **глюконат** або **фумарат**.

Парентеральне введення заліза (наприклад, **декстран заліза**, **сахароза заліза**) може знадобитися особам, в яких перорально вжите залізо не засвоюється через синдром порушення всмоктування або внаслідок хірургічних втручань, або запальних станів органів травлення. Цей шлях введення також застосовується у пацієнтів, які не переносять пероральні препарати, та пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю або з анемією, спричиненою хіміотерапією, які отримують лікування еритропоєтином (див. с. 402–403). Декстран заліза можна вводити шляхом глибоких внутрішньом'язових ін'єкцій або повільної внутрішньовенної інфузії; сахароза заліза вводиться шляхом повільної внутрішньовенної інфузії. Невелика початкова доза дається з огляду на ризик анафілактоїдної реакції.

Небажані ефекти

Небажані ефекти перорального введення заліза є дозозалежні і включають нудоту, спазми в животі та діарею. Парентерально введене залізо може спричиняти анафілактоїдні реакції (розд. 58). Залізо є важливою поживною речовиною для кількох патогенів, однак викликає занепокоєння те, що надмірна кількість заліза може погіршити клінічний перебіг інфекції. З цієї причини під час зараження зазвичай уникають лікування залізом.

Гостра токсичність заліза, переважно у маленьких дітей, які проковтнули схожі на цукерки привабливі кольорові таблетки, що містять залізо, може привести до серйозного некротизувального гастриту з блюванням, кровотечею і проносом, а потім циркуляторним колапсом.

Перевантаження залізом

Хронічна токсичність заліза, або перевантаження залізом, виникає при хронічних гемолітичних анеміях, що потребують частого переливання крові, таких як *таласемія* (велика група генетичних порушень синтезу ланцюга глобіну) та *гемохроматоз* (генетичне захворювання, спричинене

Клінічне застосування солей заліза



Лікування залізодефіцитної анемії, яка може бути спричинена:

- *хронічною крововтратою* (наприклад, при менорагії, анкілостомозі, ракові товстої кишки);
- *підвищеною потребою в залізі* (наприклад, під час вагітності та в ранньому дитинстві);
- *нестачею їжі* (рідко у розвинених країнах);
- *неадекватним всмоктуванням* (наприклад, після гастроектомії або при таких захворюваннях, як целіакія, коли слизова оболонка кишок пошкоджена внаслідок імунологічної непереносимості пшеничного білка глютену).

Залізо



- Залізо важливе для синтезу гемоглобіну, міоглобіну, цитохромів та інших ферментів.
- Для всмоктування у травному тракті необхідно, щоб тривалентне залізо (Fe^{3+}) перетворилось на двовалентне (Fe^{2+}).
- Абсорбція передбачає активне транспортування у клітини слизової оболонки дванадцятипалої та тонкої кишок (верхнього відділу клубової кишки), звідки залізо може транспортуватися в плазму та/або зберігатися внутрішньоклітинно у вигляді феритину.
- Загальний вміст заліза в організмі контролюється виключно всмоктуванням; при дефіциті заліза в плазму транспортується більше, ніж зберігається як феритин у слизовій оболонці товстої кишки.
- Втрата заліза відбувається переважно внаслідок відшарування клітин слизової оболонки, що містять феритин.
- Залізо в плазмі зв'язується з трансферином і використовується переважно для еритропоезу. Частина зберігається у вигляді феритину в інших тканинах. Залізо зі старих та зруйнованих еритроцитів надходить у плазму для повторного використання.
- Основним терапевтичним препаратом є **сульфат заліза**; **сахароза заліза** може застосовуватися у вигляді внутрішньовенної інфузії.
- Небажані ефекти включають розлади травної системи. Сильні токсичні ефекти виникають при потраплянні великих доз; гостре отруєння можна лікувати **дефероксаміном**, хелатором заліза, як і хронічне перевантаження залізом при таких захворюваннях, як таласемія.

накопиченням заліза внаслідок його підвищеного поглинання, що призводить до пошкодження печінки, острівців Лангерганса, суглобів та шкіри)².

² «Бронзовий діабет» – хронічне перевантаження залізом лікується повторними кровопусканнями, один із небагатьох випадків застосування нині цього, колись майже універсального, «засобу»; також поліцитемія вірусна (спричинена мутаціями еритроїдних попередників, що посилюють їх проліферацію).

Лікування гострої та хронічної токсичності заліза передбачає використання хелаторів заліза, таких як **дефероксамін**. Ці препарати утворюють комплекс із тривалентним залізом, яке, на відміну від незв'язаного, виводиться із сечею. Дефероксамін не всмоктується з кишок. Для лікування хронічного перевантаження залізом (наприклад при таласемії) його потрібно вводити у вигляді повільної підшкірної інфузії кілька разів на тиждень. При гострому передозуванні заліза – дефероксамін вводиться внутрішньом'язово або внутрішньовенно (а також внутрішньошлунково для секвестрації неабсорбованого заліза). **Деферипрон** – це пероральний хелатор заліза, що всмоктується, застосовується як альтернативне лікування перевантаження залізом у пацієнтів із великою таласемією, які не можуть приймати дефероксамін. Агранулоцитоз та інші патологічні зміни крові небезпечні потенційними побічними ефектами. **Деферасірокс** подібний, але може спричинити шлунково-кишкові кровотечі.

ФОЛІЄВА КИСЛОТА ТА ВІТАМІН В₁₂

Вітамін В₁₂ і фолієва кислота є важливими складовими раціону людини, необхідними для синтезу ДНК і, отже, для проліферації клітин. Їх біохімічні дії взаємозалежні (див. блок, с. 403), і лікування фолієвою кислотою коригує деякі, але не всі особливості дефіциту вітаміну В₁₂. Дефіцит вітаміну В₁₂ або фолієвої кислоти впливає на тканини зі швидким оборотом клітин, зокрема кісткового мозку, але дефіцит вітаміну В₁₂ також спричиняє важливі нейрональні розлади, що не коригуються (або навіть можуть ускладнюватися) застосуванням фолієвої кислоти. Дефіцит будь-якого вітаміну зумовлює *мегалобластний гемопоєз*, при якому відбувається невідповідний еритробластний та дефектний еритропоєз у кістковому мозку. У кістковому мозку з'являються великі аномальні попередники еритроцитів, кожен із високим співвідношенням РНК/ДНК унаслідок зменшення синтезу ДНК. Аномальні еритроцити, що циркулюють («макроцити» – тобто великі еритроцити), – це великі тендітні клітини, часто спотворені за формою. Помірна лейкопенія і тромбоцитопенія (тобто низький вміст лейкоцитів і тромбоцитів) зазвичай супроводжують анемію, а ядра поліморфноядерних лейкоцитів (ПМЛ) структурно аномальні (гіперсегментовані – як молоді ПМЛ, які дозрівають). Ці ядра набувають «пелюстки» у формі дискретних опуклостей, що призводить до гіперсегментації в дозрілих клітинах. Ядра мегалобластів – попередників макроцитарних еритроцитів у пацієнтів з дефіцитом В₁₂ або фолієвої кислоти функціонально асинхронні та слабоактивні порівняно з ядрами клітин низьким вмістом гемоглобіну. Неврологічні розлади, спричинені дефіцитом вітаміну В₁₂, включають периферійну нейропатію та деменцію, а також

*підгостру комбіновану дегенерацію*³ спинного мозку. Дефіцит фолієвої кислоти внаслідок певної дієти, особливо в період підвищеної потреби (наприклад, під час вагітності – особливо важливо через зв'язок між дефіцитом фолієвої кислоти та дефектами нервової трубки у дитини (див. розд. 58) або через хронічний гемоліз у пацієнтів з гемоглобінопатіями, такими як *серпоподібна-клітинна анемія* – див. с. 405). Однак дефіцит вітаміну В₁₂ зазвичай зумовлений зниженим всмоктуванням (див. с. 401).

ФОЛІЄВА КИСЛОТА

Деякі аспекти структури та метаболізму фолатів розглядаються в розд. 51 та 57, оскільки декілька важливих антибактеріальних та протипухлинних препаратів є антиметаболітами, які перешкоджають синтезу фолатів у мікроорганізмах або клітинах пухлини. Печінка та зелені овочі є багатими джерелами фолієвої кислоти (також відомої як вітамін В₉). Організм здорової невагітної дорослої людини потребує її щодня близько 0,2 мг на добу, але під час вагітності потреба в ній збільшується. Розвиток здорової нервової системи плода, зокрема, вимагає достатньої кількості фолієвої кислоти в харчуванні матері, інакше її дефіцит призводить до дефектів цього розвитку.

Механізм дії

Результатом відновлення фолієвої кислоти, яке каталізоване *дигідрофолатредуктазою* у дві стадії, є *дигідрофолат* (FH₂) і *тетрагідрофолат* (FH₄), кофактори, які переносять метильні групи (1-вуглецеві перенесення) у кілька важливих метаболічних шляхів. FH₄ є важливим для синтезу ДНК через його роль як фактора у синтезі пуринів та піримідинів. Це також необхідно для реакцій, що беруть участь у метаболізмі амінокислот.

FH₄ важливий для перетворення дезоксиурідилату монофосфату (DUMP) в монофосфат дезокситимідилату (DTMP). Ця реакція обмежує швидкість синтезу ДНК у ссавців і каталізує тимідилатсинтезазу з FH₄, що діє як донор метилу.

Фармакокінетичні аспекти

Терапевтично фолієва кислота призначається всередину і всмоктується в клубовій кишці. Метил-FH₄ – це форма, в якій фолієва кислота зазвичай переноситься в кров і яка потрапляє в клітини. Він не активний до тих пір, поки не буде деметильований унаслідок вітамін-В₁₂-залежної реакції (див. с. 401). Фолат потрапляє в гепатоцити та клітини кісткового мозку шляхом активного транспортування. У клітинах фолієва кислота відновлюється і формується, перш ніж перетворитися в активну форму поліглутамату. **Фолінова кислота**, синтетичний FH₄, набагато швидше перетворюється у форму поліглутамату.

³ «Комбінована», оскільки задіяні і бічні, і спинні стовпи, що спричиняє як рухові, так і сенсорні симптоми.

Клінічне застосування фолієвої кислоти та вітаміну B₁₂ (гідроксокобаламіну)



Фолієва кислота (вітамін B₉)

- Лікування мегалобластної анемії внаслідок дефіциту фолієвої кислоти, що може бути спричинено:
 - неправильним харчуванням (поширеним серед алкозалежних);
 - синдромом мальабсорбції;
 - прийманням ліків (наприклад **фенітоїну**).
- Лікування або запобігання токсичності від **метотрексату**, антагоніста фолієвої кислоти (див. розд. 27 та 57).
- Профілактично в осіб, яким загрожує небезпека розвитку дефіциту фолієвої кислоти, наприклад:
 - вагітних жінок та до зачаття (особливо якщо є ризик розвитку вроджених вад);
 - недоношених дітей;
 - пацієнтів з тяжкими хронічними гемолітичними анеміями, включаючи гемоглобінопатії (наприклад серпоподібно-клітинна анемія).

Вітамін B₁₂ (гідроксокобаламін)

- Лікування **перніціозної анемії** та інших станів, пов'язаних з дефіцитом вітаміну B₁₂.
- Профілактично після хірургічних операцій з видалення ділянок продукування внутрішнього фактора (шлунок) чи абсорбції вітаміну B₁₂ (термінальний відділ клубової кишки).

Небажані ефекти

Небажані наслідки не виникають навіть при великих дозах фолієвої кислоти – за винятком лише наявності дефіциту вітаміну B₁₂, коли можливо, що введення фолієвої кислоти може посилити анемію, одночасно збільшуючи неврологічне ураження. Тому важливо визначити, чи мегалобластна анемія спричинена дефіцитом фолієвої кислоти чи вітаміну B₁₂, і відповідно лікувати.

ВІТАМІН B₁₂

Вітамін B₁₂, який також називають кобаламіном, коригує перніціозну анемію. Препарат вітаміну B₁₂, який використовується клінічно, – **гідроксокобаламін**, отриманий з культивованих мікроорганізмів. Основні харчові джерела – м'ясо (також печінка, де він зберігається), яйця і молочні продукти. Для активності кобаламіни мають бути перетворені в **метилкобаламін** (метил-B₁₂) або **5'-дезоксіденозилкобаламін** (ado-B₁₂). Середньоевропейський раціон містить 5–25 мкг вітаміну B₁₂ на добу, а добова потреба становить 2–3 мкг. Для абсорбції необхідний **внутрішній фактор** (глікопротеїн, що виділяється парієтальними клітинами шлунка). Вітамін B₁₂ у поєднанні із внутрішнім фактором поглинається активним транспортом у межовій частині клубової кишки. Здоровий шлунок виділяє великий надлишок внутрішнього фактора, але у пацієнтів з перніці-

озною анемією (аутоімунний розлад, при якому атрофується слизова оболонка шлунка) або після повної гастректомії запас внутрішнього фактора недостатній для підтримання всмоктування вітаміну B₁₂ протягом тривалого часу. Хірургічне видалення термінального відділу клубової кишки, наприклад у разі лікування хвороби Крона (див. розд. 31), також може погіршити абсорбцію B₁₂.

Вітамін B₁₂ переноситься в плазмі шляхом зв'язування з білками, які називаються **транскобаламінами**. Він зберігається в печінці, загальна кількість в організмі становить близько 4 мг. Цей запас настільки великий порівняно з добовою потребою, що якщо абсорбція вітаміну B₁₂ раптово припиняється – як після повної гастректомії – потрібно 2–4 роки, щоб виявилися ознаки його дефіциту.

Механізм дії

▼ Вітамін B₁₂ необхідний у людей для двох основних біохімічних реакцій.

Перетворення метил-FH₄ у FH₄. Метаболічна активність вітаміну B₁₂ та фолієвої кислоти пов'язана з синтезом ДНК. Також завдяки цьому шляху лікування фолатом/вітаміном B₁₂ може знизити концентрацію гомоцистеїну в плазмі. Оскільки підвищена концентрація гомоцистеїну може спричиняти небажані судинні ефекти (розд. 24, табл. 24.1), це може мати наслідки для терапії та громадського здоров'я. Реакція включає перетворення як метил-FH₄ у FH₄, так і гомоцистеїну в метіонін. Фермент, який здійснює це (**гомоцистеїн-метіонінметилтрансфераза**), потребує вітаміну B₁₂ як кофактора та метилу-FH₄ як донора метилу. Метильна група з метил-FH₄ переноситься спочатку до B₁₂, а потім до гомоцистеїну з утворенням метіоніну. Таким чином, дефіцит вітаміну B₁₂ вловлює фолат у неактивній формі метил-FH₄, тим самим виснажуючи коферменти фолієвої кислоти і поліглутамату, необхідні для синтезу ДНК. Залежний від вітаміну B₁₂ синтез метіоніну також впливає на синтез коферментів поліглутамату фолату за додатковим механізмом. Кращим субстратом для синтезу поліглутамату є форміл-FH₄, і для перетворення FH₄ у форміл-FH₄ потрібен донор форміату, такий як метіонін.

Ізомеризація метилмалоніл-КоА до сукциніл-КоА. Ця ізомеризація є реакцією, частиною шляху, за яким пропіонат перетворюється в сукцинат. За цією схемою холестерин, жирні кислоти з непарним ланцюгом, деякі амінокислоти та тимін можуть бути використані для глюконеогенезу або для виробництва енергії за допомогою циклу трикарбонових кислот (TCA). Кoenзим B₁₂ (ado-B₁₂) є важливим кофактором, тому КоА накопичується при дефіциті вітаміну B₁₂. Це спотворює структуру синтезу жирних кислот у нервовій тканині та може бути основою нейропатії при дефіциті вітаміну B₁₂.

Введення вітаміну B₁₂

З терапевтичною метою вітамін B₁₂ використовується як **гідроксокобаламін**, і зазвичай вводиться ін'єкційно⁴, оскільки, як пояснювалося вище,

⁴ Принаймні в англосаксонських країнах; у Франції дуже великі дози вітаміну B₁₂ призначаються всередину з метою досягнення достатнього всмоктування для терапевтичної ефективності, незважаючи на відсутність внутрішнього фактора. Кожен із цих методів є значно кращим, ніж споживання величезних кількостей сирової печінки, передбачене «дієтою печінки» Мінота та Мерфі 1925 р.! Яким би поганим не був смак вітаміну B₁₂, він все ж таки кращий за це!

сти до атрофії шкіри, включно з розтяжками (стріями) та дрібними видимими судинами (телеангіектазами), яка лише частково є зворотною після припинення лікування.

- **Системні ефекти.** Системне всмоктування теоретично може спричинити пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, як описано в розд. 34, але у звичайній клінічній практиці це не становить значного ризику (Castela et al., 2012).
- **Поширення інфекції.** Оскільки глюкокортикоїди пригнічують імунну систему, є небезпека, що вони можуть стимулювати або реактивувати інфекцію. З цієї причини вони протипоказані при вугровому висипі, коли спостерігається супутня інфекція.
- **«Стероїдна розацеа» (почервоніння шкіри та прищі)** є визнаною проблемою при лікуванні шкіри обличчя високоактивними глюкокортикоидними.

У серйозніших випадках екземи або псоріазу за неефективності глюкокортикоїдної терапії успішним може бути місцеве або системне застосування імуносупресантів, таких як **циклоспорин**, **пімекролімус** або **такролімус** (розд. 27). Застосування спеціалістами (часто «не за призначенням») у тяжких випадках біофармацевтичних препаратів, таких як **адалімумаб** та **інфліксимаб** та інших «модуляторів цитокінів», зростає і виглядає дуже перспективним (див.: Williams, 2012; Noda et al., 2015).

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ РОСТУ ВОЛОССЯ

Ріст волосся в осіб обох статей обумовлений андрогенами, як і облісіння за чоловічим типом. Тому антагоністи андрогенів або сполуки, що модулюють метаболізм андрогенів, можна використовувати для лікування як гірсутизму в жінок, так і андрогенної алопеції у чоловіків.

Ко-циприндіол – це суміш антиандрогену, **ципротерону ацетату** та жіночого статевого гормону, **етинілестрадіолу**. Антиандрогенна дія цього препарату зменшує вироблення шкірного сала сальними залозами, а також ріст волосся (який залежить від андрогенів), тому його можна використовувати для лікування вугрів, а також гірсутизму в жінок. До небажаних ефектів належить венозна тромбоемболія, і лікарський засіб протипоказаний жінкам із серцево-судинними захворюваннями в сімейному анамнезі.

Фінастерид пригнічує фермент (5 α -редуктазу), який перетворює тестостерон у більш потужний андроген, дигідротестостерон (див. розд. 36). Препарат застосовують місцево (зазвичай у поєднанні з **міноксидилом**) для лікування андрогенної алопеції, а також перорально при гіпертрофії простати. Для досягнення реальних змін лікування може тривати місяці. До побічних ефектів, що виникають унаслідок дії цього лікарського засобу на метаболізм андро-

генів, належать зменшення лібідо, можлива імпотенція та болючість грудей.

Ефлорнітин спочатку розробляли як протипротозойний препарат (див. розд. 55). Його можна застосовувати місцево для лікування гірсутизму, оскільки він незворотно інгібує *орнітин-декарбоксилазу* у фолікулах волосся і внаслідок цього призупиняє реплікацію клітин і ріст нового волосся. До небажаних ефектів належать шкірні реакції та вугрі.

Міноксидил – це судинорозширювальний препарат, який спочатку було розроблено для лікування артеріальної гіпотензії (див. розд. 23). При місцевому застосуванні він трансформується у фолікулах волосся у потужніший метаболіт, міноксидилу сульфат (деякі препарати містять цю сіль). Можливо, завдяки здатності збільшувати кровопостачання волоссяних фолікулів він стимулює ріст нового волосся та розвиток нового фолікула через послідовні фази клітинного циклу (розд. 6). Первинна дія цього лікарського засобу спрямована на «втрата» наявних фолікулів волосся, що зазвичай зупиняються у фазі спокою (телогені), а отже, потрібно звільнити місце для нових фолікулів, які швидко ростуть, тому початкове випадання волосся після лікування є частим, небажаним і досить тривожним ефектом препарату. Інших побічних дій мало, але можливе виникнення місцевого подразнення. При припиненні місцевого застосування випадання волосся поновлюється.

РЕТИНОЇДИ

Відомо, що порушення метаболізму вітаміну А призводить до патології шкіри. Зазначений вітамін зазвичай отримують у формі складного ефіру з харчових джерел. Він перетворюється на *ретинол* у кишківнику, і це є формою накопичення вітаміну.

Вітамін А виконує різні біологічні ролі. У *цитівці ока* це важливий компонент родопсину, а отже, має вирішальне значення для нормального зору. Однак він також може зазнати незворотного окиснення до *ретиноевої кислоти*, яка не впливає на зорову систему, але виявляє потужну дію на шкірний гомеостаз.

Ретиноїдні лікарські засоби є похідними ретиноевої кислоти (рис. 28.2). Серед цих препаратів основними є **ацитретин**, **адапален**, **алітretiноїн**, **ізотretiноїн**, **третиноїн**, **тазаротен**. Їх широко використовують (іноді в поєднанні з іншими препаратами) для лікування вугрів, екземи та псоріазу. Зазвичай застосовують місцево, але іноді у тяжких випадках призначають пероральну терапію.

Більшість дослідників вважають, що ретиноїди діють, зв'язуючись з ядерними рецепторами, а саме з рецептором ретиноїду X (RXR) та рецептором ретиноевої кислоти (RAR) (див. розд. 3 та рис. 28.2), у клітинах-мішенях, до яких належать кератиноцити та клітини сальних залоз, хоча деякі науковці ставлять під сумнів цей механізм

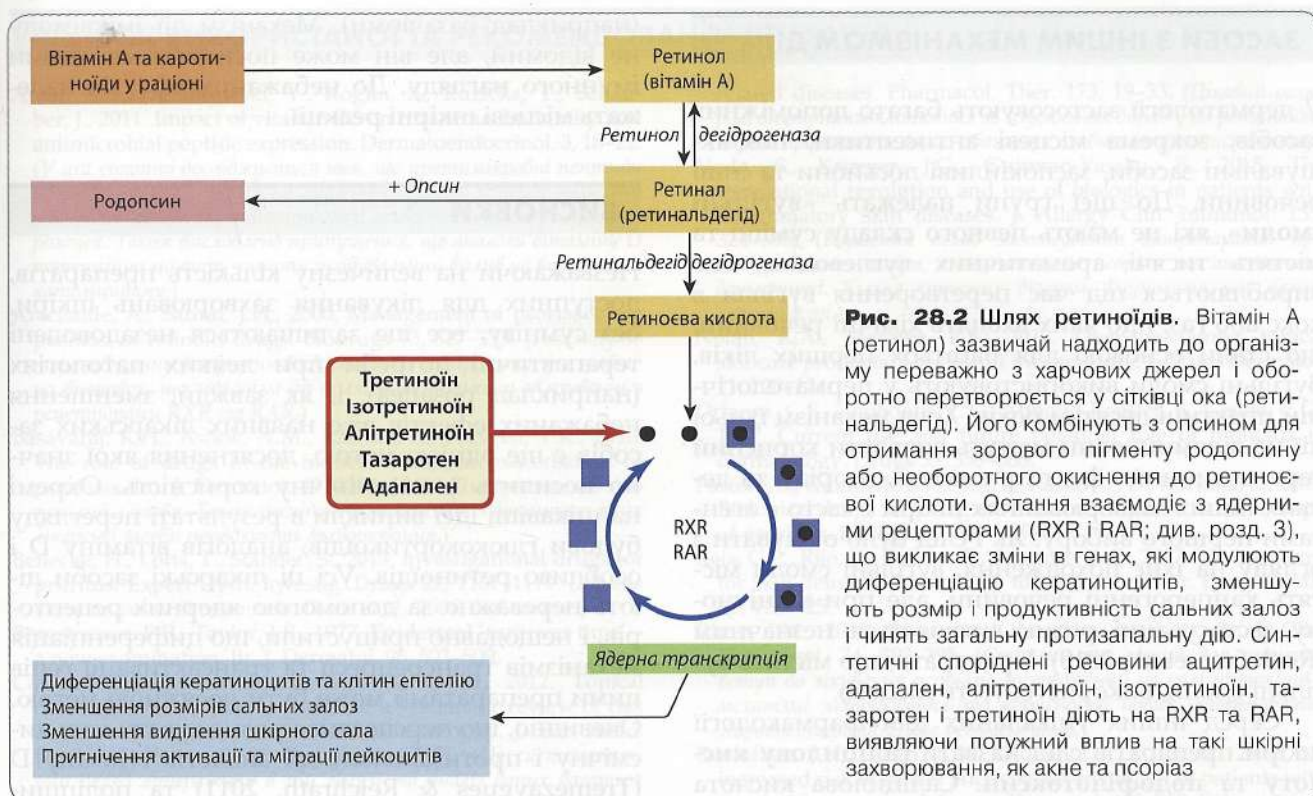


Рис. 28.2 Шлях ретиноїдів. Вітамін А (ретинол) зазвичай надходить до організму переважно з харчових джерел і оборотно перетворюється у сітківці ока (ретинальдегід). Його комбінують з опсином для отримання зорового пігменту родопсину або необоротного окиснення до ретиноевої кислоти. Остання взаємодіє з ядерними рецепторами (RXR і RAR; див. розд. 3), що викликає зміни в генах, які модулюють диференціацію кератиноцитів, зменшують розмір і продуктивність сальних залоз і чинять загальну протизапальну дію. Синтетичні споріднені речовини ацитретин, адапален, алітретиноїн, ізотретиноїн, тазаротен і третиноїн діють на RXR та RAR, виявляючи потужний вплив на такі шкірні захворювання, як акне та псоріаз

(Arechalde & Saurat, 2000). Ретиноїдозв'язувальні білки (англ. retinoid binding proteins, RBP) на поверхні та всередині клітини допомагають транспортувати молекулу до її рецептора та полегшують її можливий катаболізм (Napoli, 2017). Основний дерматологічний ефект ретиноїдів передбачає модуляцію росту клітин епідермісу, зменшення активності сальних залоз та вироблення шкірного сала. Вони також виявляють плейотропну дію на адаптивну і вроджену імунну систему та виявляють протизапальний ефект (Fisher & Voorhees, 1996; Orfanos et al., 1997).

Небажані ефекти. Після перорального прийому ретиноїди здатні спричинити сухість або лущення шкіри, відчуття поколювання або печіння та біль у суглобах, можливо, внаслідок активації рецептора TRPV1 (Yin et al., 2013). Ретиноїди є тератогенними речовинами (це пов'язано з їхнім впливом на диференціацію епідермісу, що лежить в основі ефективності ретиноїдів) і можуть застосовуватися у жінок лише за наявності відповідної контрацепції (див. розд. 36 і 58).

АНАЛОГИ ВІТАМІНУ D

Вітамін D фактично є сумішшю кількох споріднених речовин. Хоча вітамін D₃ (холекальциферол) класифікують як «вітамін» і, отже, це важливий дієтичний фактор, він синтезується шкірою за наявності достатньої кількості сонячного світла (*фототерапія*, насправді, є важливим терапевтичним методом при деяких шкірних захворюваннях з цієї та інших причин). Інші форми вітаміну (наприклад D₂) можна отрима-

ти з продуктів харчування. Вітамін відіграє вирішальну роль у метаболізмі кальцію та фосфатів, а також у формуванні кісток (див. розд. 37). Він також виявляє комплексну регуляторну дію на імунну систему, зменшуючи активність адаптивної системи, але збільшуючи активність вродженої імунної системи (Di Filippo et al., 2015; Trochoutsou et al., 2015).

Синтез біологічно активного метаболіту *кальцитріолу* (див. розд. 37) в організмі відбувається як багатоступеневий процес, що потребує трансформації в печінці та нирках (рис. 37.4). На молекулярному рівні вітамін D та його аналоги діють подібно до гормонів через ядерні рецептори групи VDR (розд. 3) у кератиноцитах, фібробластах, клітинах Лангерганса та сальних залозах, модулюючи транскрипцію генів. Серед ефектів, що спостерігаються після лікування, – антипроліферативна та продиференціювальна дія на кератиноцити, посилений апоптоз бляшок кератиноцитів (Tiberio et al., 2009) та інгібування активації T-клітин (Tremezaugues & Reichrath, 2011).

Основними використовуваними аналогами є сам *кальцитріол*, *кальципотріол* і *такальцитол*. Головним їх клінічним призначенням є лікування псоріазу. Можливий пероральний шлях введення, але зазвичай їх застосовують місцево, іноді в поєднанні з глюкокортикоїдами.

Небажані ефекти. Завжди непокоїть можливий вплив лікарських засобів на кістки, тому слід уникати призначення цих препаратів пацієнтам, які мають проблеми з метаболізмом кальцію або кісток. Місцеве застосування може спровокувати подразнення шкіри.

РАЛОКСИФЕН

Ралоксифен – це СМЕР, який стимулює остеобласти та пригнічує остеокласти. Він також чинить агоністичну дію на серцево-судинну систему та антагоністичну дію на тканини грудної залози й матку.

Ралоксифен добре всмоктується в ТТ і зазнає суттєвого метаболізму при першому проходженні через печінку, утворюючи глюкуронід, який характеризується ентерогепатичною рециркуляцією. Системна біодоступність становить лише близько 2 %. Незважаючи на низьку концентрацію в плазмі, ралоксифен концентрується в тканинах і перетворюється на активний метаболіт у печінці, легенях, кістках, селезінці, матці та нирках. Середній період його напіввиведення становить 32 год. Препарат виводиться з організму переважно з фекаліями.

До *небажаних ефектів* належать прилипи, судоми в ногах, грипоподібні симптоми та периферійні набряки. Рідше трапляються тромбоз флебіт і тромбоемболія. Інші рідкісні побічні ефекти – це тромбоцитопенія, порушення роботи ТТ, висип, підвищений артеріальний тиск та артеріальна тромбоемболія. Ралоксифен не рекомендовано застосовувати для первинної профілактики остеопоротичних переломів, але це одна з альтернатив бісфосфонатам для вторинної профілактики у жінок під час постменопаузи, які не переносять бісфосфонати.

ПАРАТИРЕОЇДНИЙ ГОРМОН І ТЕРИПАРАТИД

ПТГ та фрагменти ПТГ, введені в низьких дозах, парадоксально *стимулюють* активність остеобластів та *посилюють* формування кісток, і їх застосовують для лікування остеопорозу, особливо в тих пацієнтів, які отримують системні кортикостероїди. Основним препаратом, який нині використовують, є **теріпаратид** – пептидний фрагмент (1–34) рекомбінантного ПТГ. Тісно пов'язана молекула, абалопаратид (що складається з 34 амінокислот людського, спорідненого з паратиреоїдним гормоном, пептиду), нещодавно отримала ліцензію в США для лікування остеопорозу в жінок у постменопаузі, які мають високий ризик переломів або не можуть застосовувати інші методи лікування. Вважають, що більша спорідненість абалопаратиду до конформації RG рецептора ПТГ 1-го типу зумовлює збільшення утворення кісткової тканини, не спричиняючи резорбції кістки (Harslof & Langdahl, 2016).

Теріпаратид є ефективним при остеопорозі, стимулюючи утворення нових кісток. Він збільшує кісткову масу, структурну цілісність та міцність кістки за рахунок підвищення кількості остеобластів та активації тих остеобластів, які вже є в кістці. Препарат також зменшує апоптоз остеобластів.

Теріпаратид вводять підшкірно один раз на день. Він добре переноситься і має досить мало

серйозних побічних ефектів. Можуть виникати нудота, запаморочення, головний біль та артралгії. Є повідомлення про легку гіперкальціємію, транзиторну ортостатичну гіпотензію та судоми в ногах. З огляду на занепокоєння щодо довготривалої ефективності та безпеки, максимальну тривалість лікування теріпаратидом потрібно обмежити до 24 міс. і не повторювати.

ПРЕПАРАТИ ВІТАМІНУ D

Препарати вітаміну D використовують для лікування дефіциту вітаміну D, проблем з кістками, пов'язаних з нирковою недостатністю («ниркова остеодистрофія»), та гіпопаратиреозу – гострий гіпопаратиреоз лікують внутрішньовенними препаратами кальцію та ін'єкційними препаратами вітаміну D.

Основним препаратом вітаміну D, який застосовують у клінічній практиці, є **ергокальциферол**. Інші препарати – **альфакальцидол** і **кальцитріол**. Їх усі можна використовувати перорально, і вони добре всмоктуються, якщо немає обструктивних захворювань печінки (вітамін D є жиророзчинним, а для його засвоєння потрібні солі жовчних кислот). **Парикальцитол**, синтетичний аналог вітаміну D, менше потенційно здатний спричинити гіперкальціємію, застосовують для лікування та профілактики вторинного гіпопаратиреозу, який виникає у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю через пов'язану з цим гіперфосфатемію (Salusky, 2005).

При пероральному застосуванні вітамін D зв'язується зі специфічним α -глобуліном у крові, а екзогенний вітамін D зберігається в жировій тканині протягом багатьох місяців після введення. Основний шлях виведення – з фекаліями.

Інформацію про клінічне використання препаратів вітаміну D узагальнено у відповідному блоці нижче.

Надмірне застосування вітаміну D спричиняє гіперкальціємію. Якщо гіперкальціємія зберігається, особливо за наявності підвищеної концентрації фосфатів, солі кальцію відкладаються в нирках та сечі, спричиняючи ниркову недостатність та камені в нирках.

Клінічне використання вітаміну D

- Стани дефіциту: профілактика та лікування рахіту, остеомалії та дефіциту вітаміну D, зумовлених порушеннями всмоктування та захворюваннями печінки (**ергокальциферол**).
- Гіпокальціємія, спричинена гіпопаратиреозом (**ергокальциферол**).
- Остеодистрофія при хронічній нирковій недостатності, що є наслідком зниженого вироблення кальцитріолу (**кальцитріол** або **альфакальцидол**).

Під час терапії вітаміном D слід контролювати рівень Ca^{2+} у плазмі крові.