

ვიტამინ **B**₁₂ დეფიციტური ანემია

კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაცია

(გაიდლაინი)

კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაცია (გაიდლაინი) „ვიტამინ B₁₂ დეფიციტური ანემია“ მიღებულია კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაციების (გაიდლაინები) და დაავადებათა მართვის სახელმწიფო სტანდარტების (პროტოკოლები) შემუშავების, შეფასების და დანერგვის ეროვნული საბჭოს 2008 წლის 5 ნოემბრის №1 სხდომაზე და დამტკიცებულია საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის 2009 წლის 21 იანვრის № 41/ო ბრძანებით.

1. დაავადების დეფინიცია

ვიტამინ B₁₂ დეფიციტური ანემია მიეკუთვნება მეგალობლასტურ ანემიათა ჯგუფს, რომლებიც გამოწვეულია ერთროკარიოციტებში დნმ-ის სინთეზის დარღვევით. ის უპირატესად განპირობებულია ვიტამინ B₁₂ და/ან ფოლიუმის მუავის დეფიციტით. ლიტერატურაში ხშირად ვხვდებით განსაზღვრებას ვიტამინ B₁₂ (ფოლიუმის) – დეფიციტური ანემია. თუმცა ამ ორი ვიტამინის კომბინირებული დეფიციტი იშვიათია.

პერნიციოზული ანუ ავთვისებიანი ანემია პირველად აღწერა ადისონმა და ბირმერმა XIX საუკუნის მეორე ნახევარში. ბირმერმა ამ დაავადებას უწოდა “პროგრესირებადი პერნიციოზული ანემია”, პერნიციოზული ავთვისებიანს ნიშნავს. XX საუკუნის დასაწყისში პერნიციოზული ანემია (ადისონ ბირმერის დაავადება) ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ და არაკურაბელურ დაავადებად ითვლებოდა. XX საუკუნის 20-იან 40-იან წლებში დადგინდა დაავადების პათოგენეზი, დაავადების გამომწვევი შინაგანი და გარეგანი ფაქტორები, რამაც საფუძველი დაუდო ამ დაავადების თანამედროვე მკურნალობას და დაავადება განკურნებადი გახდა (1).

სინონიმები და ტერმინოლოგია

ვიტამინ B₁₂ დეფიციტური ანემია, პერნიციოზული ანემია, ადისონ-ბირმერის დაავადება, მაკროციტული ანემია, კობალამინის დეფიციტი, აქილია, ადენოზილკობალამინი, მეთილკობალამინი, ციანკობალამინი, ოქსიკობალამინი, ინტრიზინგ ფაქტორი, აქლორჰიდრია, გასტრექტომია, ტროპიკული სპრუ, ენტერიტი, კოლიტი, მლივი ნაწლავის ლიმფომა, მეგალობლასტური ანემია, პარესთეზია, დნმ-ის სინთეზის დარღვევა, ფოლიუმის მუავის დეფიციტი.

2. ეპიდემიოლოგია

ვიტამინ B₁₂ დეფიციტური ანემია სისხლის დაავადებათა შორის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული პათოლოგიაა. უმეტესად ავადდებიან 60 წელზე მეტი ასაკის ორივე სქესის წარმომადგენლები, უპირატესად ქალები (2,3) [A]. ახალგაზრდათა შორის ავადობა შეადგენს 0,1%. მოხუცებში 1%, 75 წელზე მეტ ასაკში კი გვხვდება 4% (4) [A]. საქართველოში საკმაოდ გავრცელებული პათოლოგიაა, მაგრამ ბოლო წლებში ამ პათოლოგიის ეპიდემიოლოგიური კვლევა არ ჩატარებულა და ციფრობრივი მონაცემები არ მოიპოვება.

3. ეტიოპათოგენეზი

ვიტამინ B₁₂ დეფიციტური ანემიის პათოგენეზი დადგინდა XX საუკუნის დასაწყისში, აღმოჩენილ იქნა დაავადების გამომწვევი ძირითადი მიზეზები, გარეგანი ფაქტორი ვიტამინი B₁₂ და შინაგანი ფაქტორი გასტრომუკოპროტეინი, რომელსაც მისი აღმოჩენის საპატივცემულოდ ეწოდა კასლის ფაქტორი.

გარეგან ფაქტორს ვიტამინ B₁₂ დიდი რაოდენობით შეიცავს ცილოვანი პროდუქტები: ხორცი, კვერცხი, რძე, ყველი, განსაკუთრებით ბევრია ის ღვიძლსა და თირკმელში (5) [A]. საკვებში ვიტამინი B₁₂ შეკავშირებულია ცილასთან. კულინარული დამუშავებისას, აგრეთვე კუჭში მარილმუავასა და პროტეოლიზური ფერმენტების მოქმედების შედეგად ის საკვებიდან თავისუფლდება. კუჭში ვიტამინი B₁₂-ს გარეგანი ფაქტორი უკავშირდება ”R” ცილებს (Rapid-binders - რომლებმაც სახელწოდება მიიღეს გასტრომუკოპროტეინთან შედარებით სწრაფი ელექტროფორული მოძრაობის გამო). ეს ცილები არსებობს კუჭის წვეწოში, სისხლის პლაზმაში, ნერწყვში, ქალის რძეში, ფაგოციტებში და გამომუშავდება სანერწყვე ჯირკვლების, ლორწოვანი გარსების უჯრედებისა და ფაგოციტების მიერ.

შემდეგ ეტაპზე კომპლექსი “ვიტამინი B₁₂ + ცილა R” გადაადგილდება თორმეტგოჯა ნაწლავში. პანკრეასის პროტეოლიზური ფერმენტების მოქმედებით, ამ კომპლექსიდან წყდება ცილა “R” და ვიტამინი B₁₂ უკავშირდება გასტრომუკოპროტეინს (კასლის შინაგან ფაქტორს), რომელიც გამოიმუშავდება კუჭის ფუნდალური ნაწილის პარიეტული უჯრედების მიერ. 1მგ გასტრომუკოპროტეინს შეუძლია 25მგ ვიტამინ B₁₂-ის შებოჭვა. თორმეტგოჯა ნაწლავის ტუტე არე აძლიერებს ვიტამინ B₁₂ და გასტრომუკოპროტეინის კავშირს, გასტრომუკოპროტეინი იცავს ვიტამინ B₁₂-ს პროტეოლიზური ფერმენტების ზემოქმედებისაგან.

ამის შედეგად კომპლექსი “ვიტამინი B₁₂ + გასტრომუკოპროტეინი” გადაადგილდება წვრილი ნაწლავის გასწვრივ და ხვდება მღივ ნაწლავში. აქ იგი Ca²⁺ ერთად ურთიერთმოქმედებს სპეციფიურ რეცეპტორებთან, იშლება და გამონთავისუფლებული ვიტამინი B₁₂ ნაწლავის ღორწოვანიდან ტრანსპორტირდება სისხლში, სადაც უერთდება სატრანსპორტო ცილებს - ტრანსკობალამინებს. ცნობილია 3 ტიპის ტრანსკობალამინი - I, II, III. მათ შორის განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს ტრანსკობალამინ II (იგი სინთეზირდება ჰეპატოციტების, ენტეროციტების, მონოციტების, ფიბრობლასტების, ძვლის ტვინის ჰემოპოეზის წინამორბედი უჯრედების მიერ). ვიტამინი B₁₂-ის მცირე ნაწილი უკავშირდება ტრანსკობალამინ II, მისი საშუალებით ტრანსპორტირდება ღვიძლში და ძვლის ტვინში. ამ ორგანოებში ვიტამინი B₁₂ თავისუფლდება ტრანსკობალამინისაგან ლიზოსომური ჰიდროლიზის გზით. ტრანსკობალამინ I ძალიან ჰგავს კუჭის წველის “R” ცილებს. ტრანსკობალამინ I სინთეზირდება ლეიკოციტების მიერ. ის ბოჭავს სისხლის პლაზმის ვიტამინ B₁₂-ის უდიდეს ნაწილს, შემდგომში ხდება კომპლექსის “ვიტამინ B₁₂ + ტრანსკობალამინი” ელიმინირება ნაღვლის საშუალებით. ვიტამინი B₁₂ ტრანსკობალამინ I-ის მიერ ძვლის ტვინში არ მიიტანება. ტრანსკობალამინ I-ის ფუნქცია არ არის დაზუსტებული. ასევე უცნობია ტრანსკობალამინ III ფუნქციაც (6).

ამგვარად, საბოლოოდ ვიტამინი B₁₂ ხვდება ძვლის ტვინში და ღვიძლში. ძვლის ტვინში ვიტამინი B₁₂ გამოიყენება სისხლწარმოქმნისთვის, ღვიძლში დეპონირდება და საჭიროების შემთხვევაში ხვდება სისხლში. ღვიძლიდან ვიტამინ B₁₂-ის ნაწილი ნაღვლის საშუალებით ისევ ხვდება თორმეტგოჯა ნაწლავში და იწოვება ზემოთ მოყვანილი მექანიზმით.

სრულფასოვანი კვების პირობებში ადამიანის დღე-ღამის რაციონი შეიცავს 30მკგ ვიტამინ B₁₂-ს. ადამიანის ორგანიზმის მოთხოვნილება შეადგენს 8,4მკგ-ს (7) [A]. დღე-ღამის განმავლობაში შეიწოვება 6-9მკგ. შარდითა და განავლით კი გამოიყოფა 2-5 მკგ.

ჯანმრთელი ადამიანის ორგანიზმი შეიცავს 2-5 მგ ვიტამინ B₁₂-ს. ძირითად ორგანოს სადაც დეპონირდება ვიტამინი B₁₂ წარმოადგენს ღვიძლი. მისი მარაგი ღვიძლში ადამიანის ორგანიზმისთვის საკმარისია 3-5 წელი ვიტამინი B₁₂-ის მიღების სრული შეწყვეტის პირობებში (8).

ვიტამინ B₁₂ და შესაბამისად კოფერმენტ მეთილკობალამინის ნაკლებობა არღვევს თიმიდინის სინთეზს, რომელიც შედის დნმ-ში, რის შედეგადაც ირღვევა მიტოზური ციკლი და სინთეზური პროცესები სწრაფად პროლიფერირებად უჯრედებში (ძვლის ტვინი, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ეპითელი); პოლიპოტენტური (თრომბოციტების, გრანულოციტების და ერითროციტული რიგის წინამორბედი) უჯრედები კარგავენ მომწიფების უნარს - ფერხდება ერითროკარიოციტების მომწიფება - სისხლწარმოქმნა არის მეგალობლასტური ტიპის. ასეთი უჯრედების სიცოცხლის ხანგრძლივობა შედარებით ხანმოკლეა, ირღვევა გრანულოციტოპოეზი და თრომბოციტოპოეზიც. წარმოიქმნება გიგანტური ფორმის თრომბოციტები, მათი რაოდენობა მცირდება. გრანულოციტები ჰიპერსეგმენტირებულია. ამ მდგომარეობას ახასიათებენ, როგორც არაეფექტურ ერითროპოეზს. იზრდება ძვლის ტვინის

მაკროფაგების მიერ ნეიტროფილების ფაგოციტოზი, რაც ხელს უწყობს ნეიტროპენიის განვითარებას და ნეიტროფილების მიმართ აუტოანტისხეულების გამომჟღავნებას.

ამგვარად ვიტამინ B₁₂ –ის და მისი კოფერმენტის, მეთიკობალამინის დეფიციტი ერთის მხრივ იწვევს ძვლის ტვინში არაეფექტურ ჰემოპოეზს, მეგალობლასტური ანემიის, ლეიკოპენიის, თრომბოციტოპენიის სახით, მეორეს მხრივ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ეპითელური უჯრედების მომწიფების დარღვევის გამო – ლორწოვანის ატროფიას.

ვიტამინ B₁₂-ის მეორე კოფერმენტის დეზოქსიადენოზილკობალამინის დეფიციტი იწვევს ცხიმოვანი მჟავების ცვლის დარღვევას. გროვდება ნერვული სისტემისთვის ტოქსიური მეთილმალონინის და პროპანის მჟავა. ზემოაღნიშნული დარღვევების გამო ხდება ზურგის ტვინის უკანა და გვერდითი სვეტების დაზიანება, მცირდება ნერვული ბოჭკოების მიელინის სინთეზი.

ეტიოლოგია

ვიტამინ B₁₂ დეფიციტის გამომწვევი მიზეზები (Harrison)

- I. საკვების არასაკმარისი რაოდენობით მიღება: ვეგეტარიანელები
- II. შეწოვის დარღვევა
 - ა) კასლის შინაგანი ფაქტორის დეფიციტი
 1. ადისონ-ბირმერის დაავადება
 2. გასტრექტომია
 3. შინაგანი კასლის ფაქტორის თანდაყოლილი არარსებობა ან ბიოლოგიურად არააქტიური კასლის ფაქტორის სეკრეცია (იშვიათად)
 - ბ) მღვივი ნაწლავის დისტალური ნაწილის დაზიანება
 1. სპრუ
 2. ცელიაკია
 3. კრონის დაავადება
 4. ნაწლავის რეზექცია.
 5. სიმსივნეები და გრანულომატოზი (იშვიათად)
 6. იმერსლუნდ-გრესბეკის სინდრომი (იშვიათად)
 - გ) ვიტამინ B₁₂ კონკურენტული მოხმარება
 1. დიფილობოტრიოზი
 2. წვრილი ნაწლავის მრავლობითი დივერტიკული.
 - დ) სამკურნალო საშუალებები ამილოსალიცილის მჟავა, კოლხიცინი, ნეომიცინი.
- III. სხვა მიზეზები:
 - ა) აზოტის ზეუანგი
 - ბ) ტრანსკობალამინ II ნაკლებობა (იშვიათად)

I. საკვების არასაკმარისი რაოდენობით მიღება

მიზეზი არის მკაცრი ვეგეტერიანელობა, როდესაც ავადმყოფი არ იღებს ცხოველური წარმოშობის პროდუქტებს (ხორცს, თევზს, ღვიძლს, თირკმელს და სხვა), ასევე რძის პროდუქტებს და კვერცხს (10,11). ახალგაზრდებში ძალიან იშვიათად ვითარდება მხოლოდ ხანგრძლივი ვეგეტერიანელობის პირობებში (12).

II. შეწოვის დარღვევა

– **კასლის შინაგანი ფაქტორის დეფიციტი** ვითარდება ადისონ-ბირმერის დაავადების დროს, რომელიც ყველაზე ხშირია ვიტამინ B₁₂ დეფიციტურ ანემიათა შორის. გასტრომუკოპროტეინის წარმოქმნის დარღვევის ყველაზე ხშირი მიზეზია ატროფიული გასტრიტი. ეს აუტოიმუნური დაავადებაა, მას ახასიათებს აქილია, პეპსინის არარსებობა კუჭის წვენში და ანტისხეულების პროდუქცია პარიეტული უჯრედების მიმართ, რომელებიც გამოიმუშავენ გასტრომუკოპროტეინს.

ვიტამინ B₁₂ დეფიციტური ანემიის განვითარებაში იმუნური ფაქტორების მონაწილეობა დღემდე მსჯელობის საგანს წარმოადგენს. მას ჰყავს, როგორც მოწინააღმდეგეები ასევე მომხრეები. იმუნური თეორიის მომხრეებს მოყავთ შემდეგი მტკიცებულებები:

- 1) დაავადება უფრო ხშირად უვითარდებათ იმ პირებს, რომლებსაც აქვთ სხვა აუტოიმუნური დაავადებებიც – დიფუზური ტოქსიური ჩიყვი, ქრონიკული ლიმფოციტური თირეოდიტი (ეუთირეოდიტი ან ჰიპერთირეოდიტი), პირველადი თირკმელზედა უკმარისობა, ვიტილიგო ან ჰიპოპარათირეოზი.
- 2) ავადმყოფთა 90%-ს აქვს ანტისხეულები კუჭის ლორწოვანის უჯრედებისადმი, 60%-ს კასლის შინაგანი ფაქტორისადმი.
- 3) ავადმყოფთა ნათესავებსაც აღენიშნებათ ანტისხეულები კასლის ფაქტორის მიმართ მაშინაც კი თუ მათ არა აქვთ ანემია.
- 4) გლუკოკორტიკოიდებით მკურნალობა რემისიას იწვევს.

- ვიტამინ B₁₂ დეფიციტური ანემიის ხშირი მიზეზია გასტრექტომია ან კუჭის სუბტოტალური რეზექცია, რასაც მოყვება გასტრომუკოპროტეინის არარსებობა. დაავადება არ ვითარდება კუჭის 2/3 რეზექციის შემთხვევაში, სუბტოტალური რეზექციის შემთხვევაში კი დაავადება 3-5 წელიწადში ყალიბდება, როდესაც ამოიწურება ვიტამინ B₁₂ მარაგი ღვიძლში (13, 14).
- შინაგანი კასლის ფაქტორის თანდაყოლილი არარსებობა ან ბიოლოგიურად არააქტიური კასლის ფაქტორის სეკრეცია იშვიათი პათოლოგიაა. დაავადება აუტოსომურ რეცესიულია. კლასიკური ადისონ-ბირმერის დაავადებისაგან განსხვავებით პეპსინისა და მარილმჟავას სეკრეცია ნორმალურია და კუჭის ლორწოვანის ატროფია არ არის.
- კუჭის კიბო ვიტამინ B₁₂ დეფიციტური ანემიის ხშირი მიზეზია. აღინიშნება კუჭის ლორწოვანის ატროფია და გასტრომუკოპროტეინის წარმოქმნის შემცირება.
- კუჭის პოლიპოზი შეიძლება გახდეს გასტრომუკოპროტეინის წარმოქმნის შემცირების მიზეზი.

– წერილ ნაწლავში ვიტამინ B₁₂ შეწოვის დარღვევა

- მაღაბსორბციის სინდრომთან არის დაკავშირებული ტროპიკული სპრუ, ცელიაკია, კრონის დაავადება, ქრონიკული ენტერიტი, წერილი ნაწლავის რეზექცია, ამილოიდოზი, ლიმფომა, წერილი ნაწლავის კიბო, ტუბერკულოზი (15).
- ქრონიკული პანკრეატიტის დროს ტრიპსინის წარმოქმნის დარღვევა იწვევს თორმეტგოჯა ნაწლავში ვიტამინ B₁₂-ის გადატანას R ცილიდან შინაგან კასლის ფაქტორამდე.
- ზოლინგერ-ელისონის სინდრომის /ჰიპერქლორჰიდრია/ დროს ვიტამინ B₁₂-ის შეწოვა ფერხდება წერილ ნაწლავში მაღალი მუავიანობის გამო. მუავე არეში ვიტამინი B₁₂ უფრო ცუდად უკავშირდება შინაგან ფაქტორს და ვიტამინ B₁₂ და კასლის ფაქტორი ენტეროციტებს.
- იმმერსლონდ-გრესბეკის სინდრომის დროს მლივ ნაწლავში არ არის რეცეპტორები ვიტამინ B₁₂ + გასტრომუკოპროტეინის კომპლექსისადმი. ასევე იშვიათი პათოლოგიაა (16, 17).

— ვიტამინ B₁₂ კონკურენტული მოხმარება

- ჭიებით ინვაზია, რომლებიც მოიხმარენ ვიტამინ B₁₂-ის დიდ რაოდენობას.
- წერილ ნაწლავზე ანასტომოზების დადების შემდეგ ხშირად მრავლდება ბაქტერიები, იგივე პროცესი ვითარდება დივერტიკულოზის დროს. ბაქტერიები საკუთარი ღნმ-ის სინთეზისათვის მოიხმარენ დიდი რაოდენობით ვიტამინ B₁₂-ს, რასაც მოყვება ადამიანის ორგანიზმისთვის ვიტამინ B₁₂-ის მიწოდების შემცირება.
- ნაწლავების ფსევდობსტრუქცია (შაქრიანი დიაბეტი, ამილოიდოზი), რაც ასევე ხდება ბაქტერიების გამრავლების მიზეზი.

— სამკურნალო პრეპარატები – კოლხიცინი, ნეომიცინი, ამინოსალიცილის პრეპარატები, ბიგუანიდები შეიძლება იყოს შეწოვის შემაფერხებელი ფაქტორი, მაგრამ ეს იშვიათი შემთხვევებია.

III. სხვა მიზეზები

– ვიტამინ B₁₂ მარაგის შემცირება

- ციროზი
- ქრონიკული ჰეპატიტი

– ტრანსკობალამინ II ნაკლებობა – უიშვიათესი დაავადება.

4. კლინიკური სიმპტომატიკა

დამახასიათებელია დარღვევები სისხლწარმოქმნელი, ნერვული, საჭმლის მომნელებელი და გულ-სისხძარღვთა სისტემის მხრივ.

ავადმყოფები უჩივიან საერთო სისუსტეს, ქოშინს, ტკივილს გულის არეში, ქვედა კიდურების შეშუპებას, თავბრუსხვევას, ჭიანჭველების ცოცვის შეგრძნებას ხელებზე და ქვედა კიდურებზე, სიარულის გაძნელებას, ტკივილს ენის წვერის არეში, უმადობას, ფაღარათს (18).

ობიექტურად – კანი და ხილული ლორწოვანი ფერმკრთალი, პერგამენტისებური, მოყვითალო ელფერით. ავადმყოფები უფრო ხშირად ჭარბი წონის მქონენი არიან, სახე შებიჯინებულია, შეშუპებულია ქვედა კიდურები. შეშუპებას შეიძლება ახლდეს ასციტი.

საჭმლის მომნელებელი სისტემის მხრივ – ყურადღებას იპყრობს პირის ღრუსა და ენის ანთებითი ატროფიული ცვლილებები. B₁₂ დეფიციტური ანემიისთვის დამახასიათებელია "ლაკირებული" ენა, ატროფიული დვრილებით, ზოგჯერ წყლულებით (Hunter-ის გლოსიტი). ზოგჯერ ვითარდება აფტოზური სტომატიტი. ზოგჯერ უმნიშვნელოდ არის გადიდებული ღვიძლი და ელენთა. კუჭის წველის ანალიზისას როგორც წესი ვლინდება ჰისტამინ რეზისტენტული აქილია. ფაღარათი ენტერიტის შედეგია (19).

გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ – გულის ყველა მოსასმენ წერტილზე შუილი, ზოგჯერ ვითარდება სტენოკარდია. ხანგრძლივად მიმდინარე დაავადებებისას ვითარდება გულის ცხიმოვანი გადაგვარება.

ნერვული სისტემის დაზიანებას B₁₂ დეფიციტური ანემიის დროს ეწოდება ფუნიკულარული მიელოზი და ხასითდება პროცესში ზურგის ტვინის უკანა და გვერდითი სვეტების ჩართვით. ვითარდება დემიელინოზაცია, შემდეგ კი ნერვული ბოჭკოების დეგენერაცია. ავადმყოფებს უცივდებათ კიდურები, აქვთ კიდურებზე ჭიანჭველების ცოცვის შეგრძნება. სიარულისას თითქოს ბამბას ან რაიმე სირბილეს აბიჯებენ. უკანა სვეტების დაზიანებისას ვითარდება სენსორული ატაქსია, სიარულის გაძნელება, ქვედა კიდურების კუნთების ატროფია. შეიძლება განვითარდეს შარდის შეუკავებლობა, ზურგის ტვინის გვერდითი სვეტების დაზიანებისას ვითარდება ქვედა კიდურების სპასტიური პარაპარეზი, შარდის და დეფეკაციის შეუკავებლობა. უფრო იშვიათად ვითარდება ყნოსვის და სმენის დარღვევები, ასევე ფსიქიური მოვლენები (ბოდვები, ჰალუცინაცია, ფსიქოზი, დეპრესია) (20). იშვიათად აღინიშნება უფრო ღრმა დარღვევები – პარეზები და პერიფერიული დამბლა, ღრმა მგრძობელობის დარღვევა, ვიბრაციული და ტკივილის შეგრძნების გაქრობა, გემოვნებისა და ყნოსვის დარღვევა, კუნთების ატროფია (21, 22, 23).

5. ღაავადების დიაგნოზი

მთავარი კლინიკური სიმპტომები

არასპეციფიური ჩივილები: საერთო სისუსტე, ქოშინი, თავბრუსხვევა.

ნერვული სისტემის მხრივ პერიფერიული პოლინეიროპათიის სურათი: სიცივის მუდმივი შეგრძნება, ჭიანჭველების ცოცვის შეგრძნება, მგრძობელობის დარღვევა. ეს ჩივილები, რომლებსაც ფუნიკულარული მიელოზი ეწოდება, პრაქტიკულად თითქმის ყველა ავადმყოფს აღინიშნება.

საჭმლის მომნელებელი სისტემის მხრივ – ენის წვერის წვა, აფტოზური სტომატიტი, ლაკირებული ენა, ფაღარათი, ყაბზობა (24, 25).

მთავარი ინსტრუმენტული ლაბორატორიული მონაცემები:

1. ჰიპერქრომული ანემია (იშვიათად ნორმოქრომული).
($F_i > 1,05$; $MCV > 96 \mu\text{მ}^3$);
2. პერიფერიული სისხლის ერითროციტების ცვლილებები მაკროციტოზი (დიამეტრის გადიდება) – 10-12მკმ. ანიზოციტოზი – სხვადასხვა ზომის ერითროციტები, პოიკილოციტოზი – სხვადასხვა ფორმის ერითროციტები,

მეგალოციტოზი, ბირთვის ნარჩენები (ჟოლის სხეულაკები, კებოტის რგოლები), სპეციფიური ნიშანია ერთროციტებში ბაზოფილური მარცვლოვნების გაჩენა (37);

3. რეტიკულოციტოპენია, რეტიკულოციტების ნორმალური რაოდენობა ან ჰემოლიზური კომპონენტის არსებობის პირობებში რეტიკულოციტოზი;
4. პერიფერიული სისხლის ლეიკოციტების ცვლილებები, ლეიკოციტები ნორმაშია ან შემცირებულია. ნეიტროპენია, ნეიტროფილების ჰიპერსეგმენტაცია, ეოზინოპენია, შედარებითი ლიმფოციტოზი, პერიფერიულ სისხლში ჩნდება ნორმობლასტები;
5. თრომბოციტოპენია ან თრომბოციტები ნორმაშია (20);
6. მიელოგრამის ცვლილებებს გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება დაავადების დიაგნოსტიკაში. ვიტამინ B₁₂-ის ერთი ინექციაც კი საკმარისია მიელოგრამის შესაცვლელად და ძვლის ტვინიდან მეგალობლასტების გასაქრობად. ამიტომ საჭიროა ძვლის ტვინის ასპირაცია მკურნალობის დაწყებამდე ჩატარდეს. დამახასიათებელია: სისხლწარმოქმნის ერთროიდული შტოს გაღიზიანება, ჰიპერპლაზია, ლეიკო/ერთრობლასტური ინდექსი 1 : 2, 1 : 3; ნაცვლად 3 : 1; 4 : 1. სისხლწარმოქმნა მეგალობლასტური ტიპისაა. ბაზოფილური მეგალობლასტები დიდი ზომის უჯრედებია, ლურჯი ციტოპლაზმით და ნაზი, ბადისებრი ბირთვით. როცა ეს უჯრედები ბევრია – ნაცხი იღებს სპეციფიურ ლურჯ ფერს – “ლურჯი ძვლის ტვინი”. მიელოიდური რიგის უჯრედებისთვის დამახასიათებელია ზომაში მატება, დარღვეულია მეგაკარიოციტების მომწიფება, კერძოდ თრომბოციტების გადმოსროლა მეგაკარიოციტებიდან, ტიპიურ შემთხვევაში ძვლის ტვინის სურათი იმდენად აშკარაა, რომ შეუცდლომლად შეიძლება დიაგნოზის დასმა;
7. ვიტამინ B₁₂-ის რაოდენობის შემცირება (რადიო იმუნოლოგიური მეთოდით გამოკვლევისას < 150^{პგ}/მლ-ზე). N 150-200^{პგ}/მლ-ზე, თუმცა კვლევებით დადგინდა, რომ თუ ვიტამინი B₁₂ < 75^{პგ}/მლ-ზე ყველა ავადმყოფს აქვს ვიტამინი B₁₂ დეფიციტური ანემიის გამოვლინება.

B₁₂ – 150-200^{პგ}/მლ-ზე ავადობა 5% აღინიშნება.

B₁₂ > 220^{პგ}/მლ-ზე ავადობა 0,2% აღინიშნება. (27, 28).

სისხლის ბიოქიმიური გამოკვლევისას:

- ერთროკარიოციტების ჰემოლიზის გამო აღინიშნება არაპირდაპირი ჰიპერბილირუბინემია – ზოგიერთ შემთხვევაში.
- შრატის რკინის რაოდენობა მომატებულია. ვიტამინ B₁₂ მკურნალობის დაწყების შემდეგ 10-15 დღეში შრატის რკინის მაჩვენებელი ქვეითდება.

შარდის და განავლის ანალიზი ინტენსიური ჰემოლიზის დროს:

- შარდში ვლინდება ურობილინი;
- განავალში ჩნდება სტერკობილინი.

განავლის ანალიზი ჰელმინთებზე

შილინგის ტესტი – ხდება ვიტამინ B₁₂-ის შეწოვის შეფასება. განასხვავებენ ამ ტესტის 2 სახეობას:

I. ავადმყოფს აძლევენ Ca-ით ნიშანდებულ ვიტ. B₁₂-ს per os, 1-6 სთ-ის შემდეგ კუნთში კეთდება ვიტამინ B₁₂-ის ე.წ დარტყმით დოზას, ღვიძლის ღებოს

გაჯერებისათვის. საბოლოოდ ისაზღვრება რადიოაქტიური ვიტამინ B₁₂ სადღეღამისო შარდში. ექსკრეციის დაქვეითება მიუთითებს ნაწლავებში ვიტამინ B₁₂-ის შეწოვის დარღვევაზე.

II. ტარდება I ვარიანტის მსგავსად, გასტრომუკოპროტეინის გამოყენებით. ვიტამინ B₁₂ –ის ექსკრეციის მატება მიუთითებს გასტრომუკოპროტეინის დეფიციტზე. თუ “შილინგ II”-ით რადიოაქტიური ვიტამინ B₁₂-ის მატება არ ხდება, შეიძლება ჩაითვალოს, რომ მეგალობლასტური ანემიის მიზეზი არის არა გასტრომუკოპროტეინის დეფიციტი, არამედ ვიტამინ B₁₂-ის შეწოვის დარღვევა ნაწლავებში.

დამატებითი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები.

- ეზოფაგოდუოდენოსკოპიით ვლინდება საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის ლორწოვანი გარსის ატროფიული ცვლილებები – ატროფიული გასტრიტი და ეზოფაგოტი;
- კუჭის წველის სეკრეციის გამოკვლევით – კუჭის წველის რაოდენობის შემცირება, აქილია, პეპსინის დეფიციტი;
- ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევა – მუცლის ღრუს ორგანოები დვიძლი და ელენთა უმნიშვნელოდ არის გადიდებული ან ნორმაშია;
- კუჭის რენტგენოსკოპიით – დარღვეულია კუჭის ევაკუატორული ფუნქცია, გადასწორებულია ლორწოვანის ნაკეცები.

დიფერენციალური დიაგნოზის ჩამონათვალი:

აქლოჰიდრია;
ალკოჰოლური ჰეპატიტი;
მწვავე ლეიკემია;
აპლაზიური ანემია;
სპრუ;
ციროზი;
ფოლიუმის მუავას დეფიციტი;
კუჭის კიბო;
ატროფიული გასტრიტი;
ჰემოლიზური ანემია;
ჰიპერბილირუბინემია;
ჰიპოთირეოზი;
იმუნური თრომბოციტოპენიური პურპურა;
მალაბსორბცია;
მიელოპროლიფერაციული დაავადება;
ჭიებით ინვაზია;
თიმომა.

სხვა პათოლოგიები, რომლებიც უნდა იქნენ გათვალისწინებული:

ნევროლოგიური დაავადებები;
ალცჰეიმერის დაავადება;
ალკოჰოლური ციროზი.

6. ბამოკვლევის სქემა

1. სისხლის საერთო ანალიზი: ერითროციტების რაოდენობა და მორფოლოგია, ჰემოგლობინი, ფერადობის მაჩვენებელი, რეტიკულოციტების რაოდენობა, ლეიკოციტები, თრომბოციტები, ლეიკოციტური ფორმულა, ედსი;
2. ძვლის ტვინის მორფოლოგია;
3. სისხლის ბიოქიმიური ანალიზი: ბილირუბინის განსაზღვრა, ცილა და ცილის ფრაქციები;
4. სისხლში ვიტამინ B₁₂ და ფოლიუმის მჟავას განსაზღვრა (თუ შესაძლებელია);
5. შარდის საერთო ანალიზი.

ყველა ზემოთ ჩამოთვლილი გამოკვლევა პირველივე 24 საათში უნდა ჩატარდეს. რის შემდეგაც უნდა ჩატარდეს:

- მუცლის ღრუს ორგანოების: ელენთის, კუჭქვეშა ჯირკვლის, ნაღვლის ბუშტის, თირკმელების ექოსკოპიური გამოკვლევა;
- ფიბროგასტროდუოდენოსკოპია;
- ფიბროკოლონოსკოპია;
- განავლის გამოკვლევა ჰელმინთებზე.

7. მკურნალობის სქემა

მკურნალობის დაწყება შეიძლება მხოლოდ მიელოგრამის საფუძველზე დიაგნოზის ვერიფიცირების შემდეგ, ვინაიდან ვიტამინ B₁₂-ის ერთმა ინექციამაც კი შეიძლება შეცვალოს მეგალობლასტური სისხლწარმოქმნა ნორმოობლასტურით და ძვლის ტვინის პუნქცია გახადოს არაინფორმატიული (29).

B₁₂ დეფიციტური ანემიის მკურნალობა სწრაფად იძლევა კარგ შედეგს. როგორც წესი თერაპიას არ ახლავს გართულებები და სწორი მკურნალობის შემთხვევაში დაავადება არ იძლევა რეციდივებს.

იმის გამო, რომ დაავადება უფრო ხშირად გამოწვეულია შეწოვის პროცესების დარღვევით, სამკურნალოდ გამოიყენება საინექციო ვიტამინ B₁₂-ის 2 ფორმა: ინტრამუსკულარულად კეთდება ციანკობალამინი ან ოქსიკობალამინი. ოქსიკობალამინი უკეთესად აითვისება ორგანიზმის მიერ, ვინაიდან ის უკეთესად უერთდება პლაზმის ცილებს ვიდრე ციანკობალამინი (30). ორგანიზმში რჩება შეყვანილი:

- ოქსიკობალამინის – 70-80%.
- ციანკობალამინის – 30%.

ამიტომ ოქსიკობალამინი ინიშნება უფრო მცირე დოზით. ვიტამინ B₁₂-ის დიდი დოზების 1000მკგ და მეტის დანიშვნა არაეფექტურია, ვინაიდან დიდი კონცენტრაციისას ის არ უერთდება ცილას და თითქმის მთლიანად გამოიყოფა ორგანიზმიდან. ამიტომ სასურველია ამ პრეპარატების უფრო მცირე დოზით შეყვანა.

ვიტამინ B₁₂ დეფიციტური ანემიის ტიპური ფორმის მკურნალობა:

- ციანკობალამინი 400-500მკგ კუნთებში ყოველდღე 2 კვირის განმავლობაში;

- შემდეგ კვირაში 2 ჯერ, სანამ ჰემოგლობინი არ მიაღწევს ნორმას. ჩვეულებრივად ჰემოგლობინის მაჩვენებელი ნორმალიზდება 1 ან 2 თვეში;
 - ამის შემდეგ – ვიტამინ B₁₂-ის ინექცია თვეში ერთხელ მთელი ცხოვრების განმავლობაში.
- **ოქსიკობალამინი** – 200მკგ კუნთებში ყოველდღე 2 კვირის განმავლობაში;
- შემდეგ კვირაში 2-ჯერ 200მკგ, სანამ ჰემოგლობინი არ მიაღწევს ნორმას. ჩვეულებრივად ჰემოგლობინის მაჩვენებელი ნორმალიზდება 1 ან 2 თვეში;
 - ამის შემდეგ – ინექცია თვეში ერთხელ მთელი ცხოვრების განმავლობაში (31,32,33).
 - ხელშემწყობი თერაპია წელიწადში 2-ჯერ 5 დღის განმავლობაში 200მკგ (41).

მკურნალობა ყველა შემთხვევაში ეფექტურია, თუ დიაგნოზი სწორად არის დასმული. პირველივე ინექციის შემდეგ ავადმყოფის მდგომარეობა უმჯობესდება. 5-6 დღეში მატულობს რეტიკულოციტების რაოდენობა და აღწევს მაქსიმუმს მე-7 დღეს. სამ კვირაში მატულობს ერითროციტების რაოდენობა. წითელი სისხლის მაჩვენებლები ნორმაში მოდის 1-2 თვეში. შედარებით ნელა უმჯობესდება ნევროლოგიური სტატუსი. ფუნქციონალური მიელოზის მოვლენები ყველაზე გვიან იხსნება. მკურნალობის ნევროლოგიური მოვლენები შეიძლება არ დაექვემდებაროს მკურნალობას იმ შემთხვევაში, როდესაც მკურნალობის დაწყებამდე ნერვული სისტემის ცვლილებები უკვე შეუქცევადი იყო.

მკურნალობის დაწყებიდან 1 კვირაში თუ ვერ მივიღეთ რეტიკულოციტური კრიზი, უნდა ვეძებოთ დაავადების გამომწვევი სხვა მიზეზი (ინფექცია, თანმხლები ფოლიუმის მჟავას დეფიციტი, ჰიპოთირეოზი და ა.შ.).

ვიტამინ B₁₂ დეფიციტთან ერთად შეიძლება განვითარდეს ფოლიუმის მჟავას დეფიციტიც. ორივე ვიტამინის დეფიციტი ერთად ხშირია სპრუს და ნაწლავების სხვადასხვა პათოლოგიის დროს. ვიტამინ B₁₂-ის დეფიციტის დროს ხშირად ვითარდება ფოლიუმის მჟავას უჯრედშიდა დეფიციტი. ასეთ შემთხვევაში საჭიროა ორივე ვიტამინის დანიშვნა. ფოლიუმის მჟავა ინიშნება ყოველდღიურად 1მგ (34, 35).

აქვე ხაზგასმით უნდა აღინიშნოს, რომ ვიტამინ B₁₂ დეფიციტური ანემიის დროს მხოლოდ ფოლიუმის მჟავას დანიშვნამ შეიძლება დაამძიმოს ავადმყოფის მდგომარეობა.

რკინის პრეპარატები პირიქით ხშირად ინიშნება ვიტამინ B₁₂ დეფიციტური ანემიის დროს. დაავადების დასაწყისში რკინის ცვლის მაჩვენებლები მომატებულია, მაგრამ ვიტამინ B₁₂-ის მკურნალობამ ჰემოგლობინის სინთეზის აქტივაციის ხარჯზე შეიძლება გამოიწვიოს რკინის დეფიციტი. ასეთ შემთხვევაში ინიშნება რკინის პერორალური პრეპარატები, ჩვეულებრივ 200მგ რკინა დღე-ღამეში, რკინის ცვლის მაჩვენებლების ნორმალიზაციამდე.

ვიტამინ B₁₂ დეფიციტური ანემიის ერთ-ერთ მიზეზს მიეკუთვნება ნაწლავებში ვიტამინის კონკურენტული მოხმარება ბაქტერიების გამო. ასეთ შემთხვევებში კარგ შედეგს იძლევა მკურნალობა ბაქტერიოციდული პრეპარატებით ტეტრაციკლინით, ამპიცილინით, რაც ხელს უწყობს სისხლის მაჩვენებლის ნორმალიზაციას.

მკურნალობის პროცესში შეიძლება განვითარდეს ჰიპოკალემია და ნატრიუმის შეკავება.

ვიტამინ B₁₂-ის დეფიციტი იწვევს მიელინური ბოჭკოების დაზიანებას და დემენციას, თუმცა აღნიშნულის მექანიზმი ბოლომდე არ არის გარკვეული.

დემენციის შემთხვევაში ვიტამინ B₁₂ ინიშნება 1000 მკგ კუნთებში ყოველდღე 1 კვირის განმავლობაში, შემდგომ კვირაში ერთხელ ერთი თვის განმავლობაში. მკურნალობის ეს სქემა იწვევს ვიტამინ B₁₂ დეფიციტური ანემიის განკურნებას და დემენციის შეჩერებას, თუმცა დემენციის სრული განკურნება შეუძლებელია (36, 37).

პერორალური პრეპარატებით მკურნალობა ინიშნება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ რაიმე მიზეზით ინექცია წინააღმდეგნაჩვენებია ან ავადმყოფი უარს აცხადებს ინექციებზე. პერორალური პრეპარატები უნდა დაინიშნოს უფრო დიდი დოზით – სადღეღამისო დოზა 300-1000მკგ. მკურნალობა უფრო ძვირად ღირებულია და საჭიროებს მუდმივ დაკვირვებას რეციდივის თავიდან ასაცილებლად.

მკურნალობის გვერდითი მოვლენები

- ფაღართი, ტკივილი ინექციის ადგილას, ტემპერატურული რეაქცია (ეს გართულებები ძალიან იშვიათია);
- შეიძლება განვითარდეს ჰიპოკალემია, ნატრიუმის შეკავება.

ერთი მასის გადასხმა უნდა ჩატარდეს სასიცოცხლო ჩვენებით

- ანემიური კომა, რომლის დაწყების ნიშნების დადგენა ძნელია, ძალიან სწრაფად ვითარდება და თუ დროულად არ იქნა მიღებული ზომები, შეიძლება ლეტალური გამოსავლით დამთავრდეს;
- ჰემოგლობინის მაჩვენებლის დაცემა 40^g/ლ-მდე და ნაკლები;
- ანემიური ენცეფალოპათია;
- გულის უკმარისობა, ტაქიკარდია, არტერიული წნევის ვარდნა.

8. პროფილაქტიკა და მეთვალყურეობა

პროფილაქტიკას საჭიროებენ:

- პირები ვისაც ჰქონდათ ვიტამინ B₁₂ დეფიციტური ანემია ან აქვთ პრობლემები საჭმლის მომნელებელი სისტემის მხრივ;
- მოხუცები და ვეგეტერიანელები (40).
- პირები ვინც ქრონიკულად დებულობენ ისეთ პრეპარატებს, რომლებიც იწვევენ ვიტამინ B₁₂ შეწოვის დარღვევას;
- პირები, რომლებიც სხვადასხვა მიზეზით ხანგრძლივად დებულობენ ფოლიუმის მჟავას;
- ორსულები, რომლებიც ხანგრძლივი დროის განმავლობაში იმყოფებოდნენ მკაცრ ვეგეტერიანულ დიეტაზე (41).

კონსულტაციები:

- ვიტამინ B₁₂ დეფიციტური ანემიით დაავადებულნი განწყობილნი არიან პოლიპოზისადმი და 2-ჯერ უფრო ხშირად ავადდებიან კუჭის კიბოთი, ამიტომ ისინი საჭიროებენ გასტროენტეროლოგის მუდმივ მეთვალყურეობას. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პროფილაქტიკურ გამოკვლევას წელიწადში ერთხელ;
- ვიტამინ B₁₂ დეფიციტური ანემიით დაავადებულნი იმყოფებიან ჰემატოლოგის მუდმივი მეთვალყურეობის ქვეშ, 6 თვეში ერთხელ უკეთდებათ სისხლის საერთო ანალიზი. ვიტამინ B₁₂ უკეთდებათ მთელი ცხოვრების განმავლობაში, თვეში ერთხელ.

ვიტამინ B₁₂ –ზე მოთხოვნილება უმნიშვნელოდ განსხვავდება სქესისა და ასაკის მიხედვით. ვიტამინ B₁₂ –ზე საშუალო ფიზიოლოგიური მოთხოვნილება მოცემულია ცხრილში:

ცხრილი 1

ვიტამინ B₁₂–ზე დღე-ღამური მოთხოვნილება სქესისა და ასაკის მიხედვით

ასაკი - წლები	მამაკაცები ქალები მკგ/დღეში	ორსულები მკგ/დღეში	მეძუძურები მკგ/დღეში
14-18	2,4	2,6	2,8
19 და მეტი	2,4	2,6	2,8

9. გაიდლაინის ბადაინჯვისა და ბანხილვის ვადა 2 წელი.

10. გაიდლაინის მიღების ხერხი/წყარო

გაიდლაინის შემუშავების მეთოდოლოგია

- მოცემული გაიდლაინის შექმნის პროცესში სამუშაო ჯგუფის მიერ მოძიებულ და შეფასებულ იქნა უკვე არსებული პრაქტიკული რეკომენდაციები. შემუშავდა არსებული რეკომენდაციების ადაპტირებული ვარიანტი, რომელიც ერთის მხრივ პასუხობს საერთაშორისო მოთხოვნებს, ხოლო მეორეს მხრივ ითვალისწინებს საქართველოს სამედიცინო დაწესებულებათა, როგორც ადამიანურ, ისე მატერიალურ-ტექნიკურ რესურსებს.
- კლინიკური რეკომენდაციების დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის თანამედროვე მეთოდები, ეპიდემიოლოგიური მონაცემები მოძიებულ იქნა ელექტრონულ ბიბლიოგრაფიულ ბაზაში (Medline), (EMBASE). აგრეთვე Google, Yahoo, Rambler, Doctor Guide, Yandex საძიებო ოპერატორების მეშვეობით და კოჰრენის ბიბლიოთეკის ბაზაში (The Cochrane Library 2006).

- მოცემული გაიდლაინის შემუშავებისას გამოყენებულ იქნა მხოლოდ მტკიცებულებითი მედიცინის მონაცემები, მტკიცებულების დონის გათვალისწინებით.
- ავტორთა ჯგუფის მიერ მოძიებულ იქნა 1000-მდე სტატია, რეფერატი და გაიდლაინი, რომელთა ანალიზის შედეგად გამოყოფილ იქნა ძირითადი 43 წყარო. აღნიშნული წყაროები საფუძვლად დაედო კლინიკური რეკომენდაციის შექმნას.

მტკიცებულების დონე და რეკომენდაციების ხარისხი

დონე	მტკიცებულების სიძლიერის დონე (Muir Gray)	ხარისხი	რეკომენდაციების ხარისხი (Cook et al)
I.	ძლიერი მტკიცებულება, ეყრდნობა მინიმუმ ერთ მიმოხილვას, რომელიც ეფუძნება სწორი დიზაინის მქონე რანდომიზებულ კონტროლირებად კვლევას.	A	ეყრდნობა I დონის მტკიცებულებას და შესაბამისად მტკიცედ რეკომენდებულია
II	ძლიერი მტკიცებულება, ეყრდნობა მინიმუმ ერთი სწორი დიზაინის მქონე რანდომიზებულ კონტროლირებად კვლევას.	B	ეყრდნობა I დონის მტკიცებულებას და შესაბამისად რეკომენდებულია
III	კლინიკური კვლევა რანდომიზაციის გარეშე, კოჰორტული და შემთხვევა-კონტროლის კვლევები.	C	ეყრდნობა III დონის მტკიცებულებას შეიძლება ჩაითვალოს შესაბამისად

11. ალტერნატიული ბაიბლაიონი არ არსებობს

12. გამოყენებული ლიტერატურა

1. James L H. Anemia Megaloblastic 2007;
2. Clarke R. Prevention of vitamin B₁₂ deficiency in old age Am J. clin Nutr 2001; 73:151-2;
3. Clarke R. Refsum H. Birksj, et al. Screening for vitamin B₁₂ and folate deficiency in older persons. Am J. Clin Nutr, 2003; 77: 1241-1247;
4. Carmel R. Prevalence of undiagnosed Pernicious anemia in elderly. Arch Intern Med 1996; 156 (10): 1097-1100;
5. Health Canada. Nutrient value of some common foods 1999. Accessed July 10, 2006;
6. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS: The metabolic and Molecular Bases of inherited Disease 1995: 3129-49;
7. Health Canada. Dietary reference in takes reference values for vitamins. 2006. (screens).
8. Stover P. J. Physiology of folate and vitamin B₁₂ in health and disease, Nutrition Reviews. 2004; 62 (6): S3-S12;
9. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D, Update on cobalamin, folate. Am soc Hematol Educ Program. 2003; 62-81;
10. Cravens DD, Nashelsky J. Now do we evaluate a marginally low B₁₂ level? The Journal of Family Practice 2007 vol 56 No 1:62-63;
11. Hercberg S, Galan P. Nutritional anaemias. Bailieres Clin Haematol. Jan. 1992; 5 (1):1;

12. Rauma AL, Torronen R, Hanninen O, et al. Vitamin B₁₂ status of long term adherents of strict uncooked vegan diet (Living food diet) is compromised. *J. Nutr* 1995; 125 (10). 2511-25;
13. Sumner AE, Chein MM, Abraham JL, Gerry GT, Allen RH, Stabler SP, Elevated methylmalonic acid and total homocysteine levels show high prevalence of vitamin B₁₂ deficiency after gastric surgery. *Ann intern Med* 1996; 124:4 69-76;
14. Brolin RE, Gorman JH, Gorman RC, Petschenik AJ, Bradley LJ, Kenler HA, Co dy RP. Are vitamin B₁₂ and folate deficiency clinically important after roux-en-Y gastric bypass? *J. Gastrointests-Surg* 1988; 2:436-42;
15. Carmel R. Cobalamin, the stomach, and aging. *AM J. Clin Nutr* 1997; 66: 750-9;
16. Gangarossa S, Romano V, Schiliro G. Efficacy of oral administration of high-dose Imezslund-Grasbeck syndrome (letter). *Pediatr Hematol Oncol*. Jul-Aug. 1996; 13 (4):38;
17. Dugue B, Ismail E, sequeira F. Urinary excretion of intrinsic factor and the receptor for Grasbeck-Imerslund patients: the disease may have subsets. *J. pediatr Gastroenterol* (2):227-30;
18. Sood AK, Handa R, Singh U. Clinical, hemato logical and electrophysiologic study of megaloblastic anemias. *Indian j. Med Sci*. Aug 1994; 48 (8) : 175-80;
19. Chanarin J, Malkowska V, O' Hea AM, Rinsler MG, Price AB. Megaloblastic anaemia in community. *Lancet*. Nov. 23 1985; 2 (8465); 1168-72;
20. Hutto BR. Folate and Cobalamin in psychiatric illness. *Comprehensive Psychiatry* 1997; 38;305-14;
21. Heulton EB, Savage DG, Brust IC. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Med. (Baltimore)*, Jul. 1991; 70(4): 229-45;
22. Korenke GC, Hunneman DH, Eber S, Hanefeld F. Severe encephalopathy with epilep. subclinical maternal pernicious anaemia: case report and review of the literature. *Eur (5)*: 196-201;
23. Lindenbaum J, Heulton EB, Savage DG. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J. Med*. Jun 30. 1988:318(26):1720-8;
24. Andress E et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment *Am. J. Med* 2005;118;1154-9;
25. B₁₂ deficiency – investigation Management of vitamin B₁₂ and Folate Deficiency GPC: Guidelines and protocols advisory committee dec 2006;
26. Sarode R, Garewal G, Marwaha N. Pancytopenia in nutritional megaloblastic anaemia. *India. Trop Geogr Med*. Oct 1989; 41(4):331-6;
27. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Diagnosis of cobalamin deficiency I: usefulness of serum methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *Am. J. Hematol* 1990;34-90-98;
28. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency. II Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am. J. Hematol* 1990;34(2):99-107;
29. UK official BNE guidelines B₁₂-hydroxocobalamin cyanocobalamin 2007 4:44pm;
30. Carmel R. Current Concepts of Cobalamin deficiency *Anu Rev Med* 2000;51. 357-375;
31. Sato I, Honda Y, Iwamoto J, et al. Effect of folate and metcobalamin on hip fractures in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Jama* 2005;293(9): 1082-1088;
32. Harvey S. Anemia B₁₂ deficiency *Adam Navigator* 2007;
33. Aslinia F, Massa JM, and al. Megaloblastic Anemia and other Causes of Macrocytosis *Clinical Med and Research* vol 4. N3 236. 241;
34. Latif T, Hsi ED, Rybicki LA, Adelstein DG. Is there a role for folate determinations in current clinical practice in the USA? *Clin Lab Haemat* 2004;26:379-383;
35. Robinson AR, Mladenovic J. Lack of clinical utility of folate levels in the evaluation of Macrocytosis or anemia *Am J. Med* 2001;110:88-90;
36. AL Essa M, Sakati, N. A. Dabbagh O. Inborn error of vitamin B₁₂ metabolism: a treatable dementia paralysis. *J Child Neurol*. May 1998; 13(5):239-43;
37. Carmel R. Megaloblastic anemias *Curr Opin Hematol* 1994;1:107-12;

38. Kuzminski AM, Del Giacco EI, Allen RH et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin Blood 1998;92(4). 1191-98;
39. Altay C, Cetin M. Oral treatment in selective vitamin B₁₂ malabsorption, I. Pediatr Hematol . Yun 1997; 19(3):245-6;
40. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference in takes:Thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B₆ folate, vitamin B₁₂, pan thotenic acid, biotin, and choline. National Academy Press. Washington DC 1998;
41. Health Canada. Nutrition for a healthy pregnancy:national guide lines for the chieldbearing years. Ottawa:Minister of Public Works and Government Sevices Canada 1999 Acceced J.21.2006;
42. Tucker KL, Rich S, Rosenberg I, Jacquesp et al. Plesma vitamin B₁₂ concentrations relate to in take source in the Framingham off spring study. Am J. Clin Nutr 2000; 71:514-22;
43. Carmel R, Ellonbogen L, Herbert VD, Russell RM. Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin B₁₂ 2004.

13. ავტორთა ჯგუფი

საქართველოს ჰემატოლოგთა და ტრანსფუზიოლოგთა ასოციაციის

- ⇒ ნინო ლოლაშვილი – ს.ს ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის სამეცნიერო კვლევითი ინსტიტუტის წამყვანი მეცნიერ მუშაკი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, სდასუ სრული პროფესორი;
- ⇒ გენადი იოსავა – ს.ს ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის სამეცნიერო კვლევითი ინსტიტუტის სამეთვალყურეო საბჭოს წევრი, ტრანსფუზიოლოგიური სამსახურის ხელმძღვანელი. საქართველოს ტრანსფუზიოლოგთა და ჰემატოლოგთა ასოციაციის პრეზიდენტი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, თსსუ სრული პროფესორი;
- ⇒ მარინა აბაშიძე – ს.ს ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის სამეცნიერო კვლევითი ინსტიტუტის დირექტორი, თსსუ ასოცირებული პროფესორი;
- ⇒ მარინა ბოგველიშვილი – ს.ს ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის სამეცნიერო კვლევითი ინსტიტუტის წამყვანი მეცნიერ მუშაკი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, სრული პროფესორი.

ემსაპერტები:

- ⇒ საოჯახო მედიცინის პროფესიონალთა კავშირი – ირინა ქაროსანიძე;
- ⇒ საოჯახო მედიცინის ექსპერტთა ჯგუფი, რომელიც აერთიანებს თბილისსა და სხვა რეგიონებში მოქმედი საოჯახო მედიცინის სასწავლო ცენტრის წარმომადგენლებს მ.შ. პრაქტიკოს ოჯახის ექიმებს.
- ⇒ საქართველოს ჰემატოლოგთა და ტრანსფუზიოლოგთა ასოციაციის 2007 წლის 5 ნოემბრის სხდომის დასკვნა;
- ⇒ ლელა წოწორია – საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს ჯანდაცვის დეპარტამენტი;
- ⇒ თეა თავიდაშვილი – საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს ჯანდაცვის დეპარტამენტი.