

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В₁₂

А.Л. Красновский, С.П. Григорьев, Р.М. Алёхина, И.С. Ежова, И.В. Золкина, Е.О. Лошкарева
Кафедра внутренних болезней медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Александр Леонидович Красновский alexkras758@yandex.ru

В статье отражены современные представления об этиологии дефицита витамина В₁₂, в том числе медикаментозно индуцированного. Особое внимание уделено диагностическим алгоритмам в случае явных и латентных форм дефицита. В качестве метода выбора для диагностики дефицита витамина В₁₂ рекомендуется использовать определение уровня холотранскобаламина, а в качестве дополнительных методов выявления метаболического дефицита витамина В₁₂ — измерение уровней гомоцистеина или метилмалоновой кислоты. Представлены алгоритмы ведения больных с клиническим подозрением на дефицит витамина В₁₂ и с наличием субклинического дефицита. Рассмотрена возможность применения пероральных препаратов витамина В₁₂ для коррекции низкого уровня кобаламина у бессимптомных пациентов, а также в качестве поддерживающей терапии у больных с клиническими проявлениями дефицита витамина В₁₂.

Ключевые слова: дефицит витамина В₁₂, этиология дефицита витамина В₁₂, В₁₂-дефицитная анемия, атрофический аутоиммунный гастрит, макроцитарная анемия, внутренний фактор Касла, диагностика латентных форм дефицита витамина В₁₂, холотранскобаламин, гомоцистеин, метилмалоновая кислота, алгоритмы ведения больных с дефицитом витамина В₁₂, применение пероральных препаратов витамина В₁₂, гидроксикобаламин, цианокобаламин, пернициозная анемия

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-15-25

MODERN DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF VITAMIN В₁₂ DEFICIENCY

A.L. Krasnovskiy, S.P. Grigor'iev, R.M. Alyokhina, I.S. Ezhova, I.V. Zolkina, E.O. Loshkareva
Department of Internal Medicine of the Faculty of Medical and Biological State Budgetary Educational Institution
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia;
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

An article reflects modern concepts of the etiology of vitamin В₁₂ deficiency including medication-induced conditions. Particular attention is paid to diagnostic algorithm in case of overt and latent forms of deficit. As the method of choice for the diagnosis of vitamin В₁₂ deficiency it is recommended to determine the level of holotranscobalamin and use additional methods for detecting metabolic deficiency of vitamin В₁₂ — to study the levels of homocysteine and methylmalonic acid. Diagnostic algorithms for patients with clinical suspicion of vitamin В₁₂ deficiency and the presence of subclinical deficiency. We reviewed the possibility of vitamin В₁₂ oral preparations to correct low levels of cobalamin in asymptomatic patients, as well as maintenance therapy in patients with clinical signs of vitamin В₁₂ deficiency.

Key words: vitamin В₁₂ deficiency, etiology of vitamin В₁₂ deficiency, В₁₂-deficiency anemia, atrophic autoimmune gastritis, macrocytic anemia, intrinsic factor, diagnosis of latent forms of vitamin В₁₂ deficiency, holotranscobalamin, homocysteine, methylmalonic acid, algorithms for the management of patients with vitamin В₁₂ deficiency, oral vitamin В₁₂ formulations, hydroxocobalamin, cyanocobalamin, pernicious anemia

Введение

Классическая картина В₁₂-дефицитной анемии описана Томасом Аддисоном в середине XIX в.: глосит с характерными неврологическими проявлениями на фоне анемического синдрома. В таких случаях распознавание заболевания не составляет большого труда и требует лишь лабораторного подтверждения перед назначением лечения, своевременное начало которого часто приводит к полному выздоровлению пациента. Серьезной диагностической проблемой является наиболее часто встречающаяся субклиническая форма дефицита витамина В₁₂ — без развития анемии.

Отсроченная терапия может приводить к развитию стойких неврологических отклонений. В связи с этим особую важность приобретает знание неспецифических проявлений дефицита витамина В₁₂, причин его возникновения, а также информативных подходов к диагностике и эффективных методов лечения этого состояния [1].

Патологический процесс при дефиците витамина В₁₂ затрагивает практически все органы и системы, характер и тяжесть клинических проявлений в каждом случае индивидуальны и зависят, помимо длительности существования и степени выраженности дефицита,

от целого ряда сопутствующих факторов. Умеренный дефицит манифестирует с клинических проявлений общеанемического синдрома (одышка, учащенное сердцебиение, бледность, головокружение и т. п.), появляется хантеровский глоссит (атрофия сосочков, «лакированный» язык), а затем присоединяются неврологические нарушения (дистальная сенсорная нейропатия). Однако такая последовательность возникновения симптомов вовсе не обязательна: неврологические проявления часто предшествуют развитию анемического синдрома и отклонений в клиническом анализе крови (макроцитарная анемия, панцитопения), а хантеровский глоссит встречается не более чем в 10 % случаев.

Дегенеративные изменения спинного мозга проявляются в демиелинизации волокон, составляющих задние и латеральные канатики. Без лечения двусторонняя периферическая нейропатия может прогрессировать до аксональной дегенерации и гибели нейронов. Эти изменения ведут к нарушению проприоцептивной и вибрационной чувствительности и арефлексии. Появляются неуверенная походка, неловкость движений, которые сменяются спастической атаксией. Поражение периферических нервов проявляется нарушением восприятия вкуса и запахов, атрофией зрительного нерва. В крайне тяжелых случаях завершается такая картина развитием деменции, возможны эпизоды развернутого психоза с галлюцинозом, паранойей и тяжелой депрессией [2]. В 20 % случаев такие неврологические проявления выявляются изолированно без сопутствующей анемии. В связи с этим дефицит витамина B_{12} необходимо включать в дифференциально-диагностический ряд у больных с неврологической симптоматикой неясного генеза, а промедление в установке диагноза и лечении может вести к необратимым последствиям.

Этиология дефицита витамина B_{12}

Причиной классической B_{12} -дефицитной анемии является аутоиммунная деструкция париетальных клеток желудка, что ведет к развитию атрофического аутоиммунного гастрита со сниженной продукцией внутреннего фактора Касла (ВФК), в комплексе с которым происходит всасывание 99 % поступающего в желудок витамина B_{12} (внешнего фактора Касла). К причинам дефицита витамина B_{12} относят также сниженное потребление богатой этим витамином пищи (в первую очередь животного происхождения, например, у строгих вегетарианцев, немущих) и злоупотребление алкоголем. Однако в последние годы ведущим этиологическим фактором выступает нарушение высвобождения витамина B_{12} , связанного с транспортными белками пищи, вследствие гипохлоридного состояния, в том числе медикаментозно индуцированного (прием ингибиторов протонной помпы, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, антацидов), у больных после хирургических вмешательств

на желудке. Показано, что риск развития B_{12} -дефицитного состояния прямо пропорционален дозировке и длительности приема ингибиторов протонной помпы и блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, а после их отмены риск значительно снижается [3]. Показано также развитие дефицита витамина B_{12} у больных, длительно принимающих метформин [4]. Механизмы развития дефицита в этом случае не установлены, однако отмечается зависимость от длительности лечения и дозы препарата. Увеличение уровня гомоцистеина на фоне снижения концентрации витамина B_{12} повышает исходно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа, в связи с чем, по мнению некоторых авторов, необходим скрининг дефицита витамина B_{12} среди больных, получающих метформин [4]. Эти и другие, более редкие причины дефицита представлены в таблице.

Диагностика

Несмотря на высокую частоту и потенциальную тяжесть B_{12} -дефицитных состояний, международных согласительных документов относительно методов диагностики и лечения до сих пор нет. Со временем меняется диагностический арсенал, накапливается клинический опыт, в связи с этим представляется актуальным ознакомление врачей с современными рекомендациями по ведению больных с данной патологией [5].

Клиническая значимость изолированного снижения уровня кобаламина (без клинических проявлений) сомнительна, в то же время у больных с явными клиническими проявлениями дефицита витамина B_{12} уровень кобаламина может оставаться в нормальных пределах (ложнонормальное содержание кобаламина). Следовательно, в ряде случаев оправданно использование дополнительных методов диагностики для выявления функционального или биохимического дефицита. К таким тестам относится определение плазменного уровня гомоцистеина, метилмалоновой кислоты (ММК) и сывороточной концентрации холотранскобаламина. К сожалению, указанные исследования можно выполнить далеко не во всех лабораториях, осложняет ситуацию также отсутствие стандартных референсных границ. Таким образом, приходится констатировать отсутствие «золотого стандарта» диагностики дефицита витамина B_{12} .

В связи с тем, что кобаламин и фолиевая кислота принимают участие в одних и тех же биохимических процессах и дефицит обоих витаминов приводит к развитию макроцитарной анемии, их уровень определяют одновременно. При истинном дефиците витамина B_{12} уровень фолиевой кислоты, как правило, оказывается нормальным или даже повышенным, однако возможен и комбинированный дефицит.

При дефиците витамина B_{12} и/или фолиевой кислоты в клиническом анализе крови выявляется

Причины дефицита витамина В₁₂ (адаптировано из [2])

Причина	Патологическое состояние
Нарушение обработки витамина В ₁₂ в желудке	Атрофический гастрит (пернициозная анемия)
	Синдром Шегрена
	Гастрит, в том числе <i>Helicobacter pylori</i> -ассоциированный
	Гастрэктомия (тотальная или частичная резекция желудка)
	Синдром Золлингера–Эллисона
Нарушение абсорбции в тонкой кишке	Резекция подвздошной кишки или заболевания тонкой кишки (болезнь Крона, целиакия, тропическая спру)
	Мальдигестия (хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы; гастринома)
	Инфекционные агенты (ленточные черви, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, лямблиоз)
Алиментарный фактор	Полное или частичное голодание
	Вегетарианская (особенно строгая, «веганская») диета
	Алкоголизм
	Пожилый возраст
Наследственные аномалии	Дефицит/дефект внутреннего фактора Касла (синдром Имерслунд–Гресбека)
	Врожденный дефицит внутреннего фактора Касла – ювенильная пернициозная анемия
	Мутация в гене <i>CGI</i>
	Дефицит транскобаламина
Акушерские/гинекологические причины	Беременность
	Гормональная контрацепция и заместительная гормонотерапия
Прием некоторых лекарственных препаратов	Парааминосалициловая кислота
	Ингибиторы протонной помпы
	Антагонисты гистаминовых H ₂ -рецепторов
	Метформин
	Колхицин
	Хлорид калия
	Холестирамин

макроцитарная, гипорегенераторная анемия в сочетании с появлением гиперсегментированных нейтрофилов. В то же время указанные изменения не являются специфичными и могут отсутствовать на ранних и даже поздних стадиях дефицита. Макроцитоз встречается при миелодиспластическом синдроме, у больных, злоупотребляющих алкоголем, страдающих заболеваниями печени, хронической обструктивной болезнью

легких, гипотиреозом, при гемолизе, после кровотечений и спленэктомии. Развитие макроцитоза возможно также на фоне приема некоторых лекарственных препаратов: используемых для лечения пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека/синдрома приобретенного иммунного дефицита (ингибиторов обратной транскриптазы, таких как ставудин, ламивудин, зидовудин), антиконвульсантов (вальпроевая

кислота, фенитоин), антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат), цитостатиков (алкилирующие агенты, пиримидин, ингибиторы пуринов), триметоприма/сульфаметоксазола, бигуанидов (метформин), холестирамина. Описаны также случаи ложного макроцитоза вследствие холодовой агглютинации, гипергликемии, выраженного лейкоцитоза [6]. При отсутствии дополнительных клинических и лабораторных проявлений изолированный макроцитоз не требует проведения дополнительных обследований [7]. В то же время при наличии дефицита витамина B_{12} макроцитоз может отсутствовать: у 25 % больных с неврологическими проявлениями размер эритроцитов не меняется, т. е. нормальный размер эритроцитов не исключает наличия дефицита витамина B_{12} .

Определение сывороточного уровня кобаламина в настоящее время является рекомендуемым начальным методом обследования больных с подозрением на дефицит витамина B_{12} . При этом определяется общий кобаламин: как «неактивная» форма (хологаптокоррин — связанный с транскобаламином I и транскобаламином III витамин B_{12}), так и «активная» (холотранскобаламин — связанный с транскобаламином II витамин B_{12}). К сожалению, чувствительность и специфичность метода далеки от 100 %, что не позволяет рассматривать его в качестве основного ориентира при постановке диагноза. В сомнительных случаях необходимо изучение вовлеченных в те же метаболические процессы, что и витамин B_{12} , субстратов (гомоцистеин, ММК), по уровню которых судят о метаболическом или биохимическом дефиците витамина B_{12} .

Считается, что уровень сывороточного общего кобаламина < 148 пмоль/л (200 нг/л) обладает чувствительностью 97 % в диагностике дефицита витамина B_{12} [8]. В то же время консенсуса относительно того, что считать пороговым значением, нет. В частности, непонятно, какой уровень считать субклиническим дефицитом для его диагностики и лечения на ранних стадиях. Высокий титр антител к ВФК может приводить к ложнонормальным результатам анализа на уровень кобаламина, что следует учитывать при интерпретации результатов [9].

Нужно также помнить о причинах повышения уровня кобаламина: прием препаратов витамина B_{12} (в том числе комплексных) перорально или в инъекциях (в таких случаях также изменяется картина периферической крови: например, на 8-й день таких инъекций у больных с дефицитом кобаламина может отмечаться ретикулоцитоз, что при плохо собранном лекарственном анамнезе направляет диагностический поиск по ложному пути), алкогольная болезнь печени, цирроз печени и острый гепатит, почечная недостаточность, хронический миелолейкоз, острый лейкоз, истинная полицитемия и миелофиброз, гепатоцеллюлярный рак, метастатическое поражение печени, рак

молочной железы и рак толстой кишки. В таких случаях возможно парадоксальное повышение уровня кобаламина в крови при наличии симптомов дефицита витамина B_{12} и подтверждении биохимического (метаболического) дефицита по увеличению концентраций гомоцистеина и ММК. Повышение уровня кобаламина в этих случаях связано с повышением концентрации неактивного витамина B_{12} (хологаптокоррина), в то время как уровень транскобаламина II и связанного с ним активного витамина B_{12} снижается, не обеспечивая ткани достаточным количеством последнего. Таким пациентам параллельно с исключением перечисленных заболеваний может быть показано проведение пробного лечения препаратами витамина B_{12} .

Дефицит кобаламина уже на ранних сроках, порой до развития клинических проявлений, приводит к повышению сывороточной концентрации гомоцистеина, причем выраженность повышения пропорциональна степени тяжести дефицита. Однако повышение уровня гомоцистеина неспецифично для дефицита витамина B_{12} , его отмечают также при дефиците фолиевой кислоты, витамина B_6 , у больных с почечной недостаточностью, гипотиреозом, известна наследственная предрасположенность к гипергомоцистеинемии. Референсные пределы для гомоцистеина также не унифицированы, хотя в большинстве лабораторий за повышенный уровень принимается концентрация > 15 мкмоль/л, в то же время признается необходимость разработки собственных нормативов каждой конкретной лабораторией в зависимости от используемого метода анализа. При определении уровня гомоцистеина особенно большое значение придается преаналитическому этапу анализа: образец крови должен храниться в холодильнике, а центрифугирование должно быть проведено в течение 2 ч после получения образца.

Плазменный уровень ММК повышается при дефиците витамина B_{12} , однако рост его отмечается также у больных с почечной недостаточностью, при гемоконцентрации и синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Несмотря на эти ограничения, выраженное повышение ММК ($> 0,75$ мкмоль/л) типично именно для дефицита витамина B_{12} , хотя разные лаборатории дают различный верхний предел нормальных значений (от 0,27 до 0,75 мкмоль/л). Уровень ММК определяется дорогим методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии, что ограничивает его широкое применение. Ложнонизкий уровень кобаламина при нормальном значении ММК и гомоцистеина может отмечаться у больных парапротеинемией, при этом после лечения данной патологии уровень кобаламина возвращается к норме.

Более высокая специфичность определения уровня холотранскобаламина по сравнению с уровнем кобаламина в диагностике дефицита витамина B_{12} была показана в нескольких исследованиях с оценкой уровня ММК в качестве референсного метода [10–12].

Авторы указанных исследований полагают, что определение уровня холотранскобаламина должно рассматриваться в качестве метода выбора для диагностики дефицита кобаламина. В то же время высказывается мнение, что выбранный в этих исследованиях референсный метод не может считаться таковым с учетом ограничений по чувствительности и специфичности ММК, описанных ранее [13, 14]. Несмотря на это, «серая зона» (т.е. интервал пограничных значений, при которых невозможна однозначная интерпретация результата) анализа на уровень холотранскобаламина меньше, чем «серая зона» анализа на концентрацию кобаламина, при этом улучшены чувствительность и специфичность нового метода.

У здоровых людей уровень холотранскобаламина колеблется от 19–42 пмоль/л (нижняя граница нормы) до 134–157 пмоль/л (верхняя граница нормы). По результатам недавно проведенного исследования, наименьшим нормальным значением этого показателя следует считать уровень < 32 пмоль/л. Определение уровня холотранскобаламина в рутинной клинической практике позволит уменьшить долю результатов, не подлежащих однозначной интерпретации, особенно у больных старше 65 лет. Уровень кобаламина физиологически снижается при беременности и при приеме гормональных контрацептивов, однако концентрация холотранскобаламина не подвержена таким колебаниям, что делает его более надежным инструментом для оценки дефицита витамина В₁₂ в этих клинических ситуациях [15]. Если учесть, что определение концентрации холотранскобаламина возможно при стандартном оснащении современной клинической лаборатории, а также не требует соблюдения особых условий на преаналитическом этапе, диагностические преимущества этого теста позволяют полагать, что в ближайшем будущем он будет рассматриваться в качестве метода выбора в начале диагностического поиска при подозрении на дефицит витамина В₁₂.

Аутоиммунный гастрит — одна из причин необратимого снижения выработки ВФК, что ведет к развитию дефицита витамина В₁₂ и мегалобластной анемии. Он может сопутствовать другим аутоиммунным заболеваниям, таким как тиреоидит Хашимото, сахарный диабет 1-го типа, витилиго и гипокортицизм. Диагноз аутоиммунного гастрита подтверждается наличием антител к ВФК (АТ-ВФК). АТ-ВФК обладают высокой специфичностью в диагностике аутоиммунного гастрита (низкая частота ложноположительных результатов), в то время как чувствительность этого анализа невелика (40–60 %), поэтому отсутствие повышения уровня АТ-ВФК не позволяет исключить диагноз «аутоиммунный гастрит» (в таком случае можно говорить о «серонегативном» варианте по аналогии с серонегативными вариантами других аутоиммунных заболеваний). Частота серопозитивных результатов увеличивается с возрастом, а также выше в некоторых

этнических группах (латиноамериканцы, афроамериканцы). Аутоиммунный гастрит — относительно редкое заболевание, поэтому проведение скрининга в общей популяции не оправданно. Вероятность диагноза повышается при наличии сопутствующих аутоиммунных заболеваний, а также у больных с отягощенной по аутоиммунному гастриту наследственностью. Высокий титр АТ-ВФК может приводить к ложнонормальным результатам исследования на сывороточный уровень кобаламина. В связи с этим при подозрении на дефицит витамина В₁₂ (у пациентов с макроцитарной анемией или фуникулярным миелозом) определение уровня АТ-ВФК показано даже при нормальном (ложнонормальном) содержании кобаламина. В этих случаях показано определение уровня гомоцистеина или ММК с учетом особенностей преаналитического этапа анализа для диагностики биохимического (метаболического) дефицита витамина В₁₂.

Нужно также учитывать, что некоторые виды анализа на АТ-ВФК (автоматизированный хемилюминесцентный анализ связывания кобаламина) могут давать ложноположительные результаты, если пациенту недавно проводили инъекции препаратов кобаламина. В таких случаях к лабораторным наборам прилагается инструкция, в соответствии с которой проведение анализа невозможно, если уровень кобаламина в плазме превышает определенный порог (обычно > 295 пмоль/л, или 400 нг/л). Результаты анализов, основанных на связывании свиного или рекомбинантного внутреннего фактора, не зависят от содержания кобаламина в плазме и могут использоваться на фоне лечения препаратами витамина В₁₂. Положительный результат анализа на антитела к париетальным клеткам желудка встречается у 10 % здоровых людей, т.е. тест обладает невысокой специфичностью, в связи с чем положительный результат недостаточен для диагностики аутоиммунного гастрита. При подозрении на аутоиммунный (а значит, атрофический) гастрит показано выполнение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) для исключения озлокачествления, в то же время необходимости в выполнении контрольной ЭГДС у таких больных нет.

Лечение дефицита витамина В₁₂

Существуют разные схемы лечения дефицита витамина В₁₂. В соответствии с рекомендациями, изложенными в руководстве по диагностике и лечению дефицита витамина В₁₂ Общества гематологов Великобритании (2014), лечение проводится с помощью внутримышечных (в/м) инъекций гидроксикобаламина. При отсутствии неврологических проявлений лечение начинают с дозы 1000 мкг в день 3 раза в неделю в течение 2 нед, при наличии неврологических симптомов — через день в течение 3 нед, дальнейшая тактика определяется в зависимости от наличия или отсутствия клинического улучшения.

У больных с тяжелой анемией на фоне лечения препаратами витамина B_{12} может развиваться гипокалиемия, требующая одновременного назначения препаратов калия. На 7–10-й день лечения у больных с анемией ожидается ретикулоцитарный криз. Если этого не происходит, возможно, имеет место латентный железодефицит и/или дефицит фолиевой кислоты. Если эти причины исходно исключены, необходимо продолжить диагностический поиск для выявления альтернативной причины анемии.

Поддерживающая терапия для больных без неврологических симптомов заключается в назначении гидроксикобаламина в дозе 1000 мкг в/м 1 раз в 3 мес, при наличии неврологического дефицита после достижения клинического эффекта гидроксикобаламин вводится в/м в дозе 1000 мкг 1 раз в 2 мес. Исследований, которые подтверждали бы эффективность и безопасность более высоких дозировок препарата, нет.

В России препараты гидроксикобаламина и метилкобаламина не зарегистрированы, единственной лечебной формой витамина B_{12} является цианокобаламин. В соответствии с рекомендациями, изложенными в руководстве по гематологии под ред. А.И. Воробьева [12], для лечения B_{12} -дефицитной анемии цианокобаламин применяется по 1000 мкг в/м ежедневно в течение 4–6 нед, а гидроксикобаламин – по 1000 мкг в/м через день или по 500 мкг ежедневно в течение 4 нед. Таким образом, 1000 мкг цианокобаламина приравниваются к 500 мкг гидроксикобаламина. После полной нормализации показателей крови проводят закрепляющую терапию: в течение 2 мес цианокобаламин вводят по 1000 мкг еженедельно, а затем пожизненно (при неустранимой причине, например у больных аутоиммунным гастритом или после гастрэктомии) по 1000 мкг 1 раз в месяц. Оксикобаламин можно вводить в меньшей дозе и реже – по 500 мкг 1 раз в 10 дней в течение первых 2 мес, затем по 500 мкг 1 раз в месяц пожизненно.

Гидроксикобаламин обычно переносится хорошо, к побочным эффектам относятся зуд, высыпания на коже, озноб, лихорадка, приливы жара, тошнота, головокружение и редко – анафилактические реакции вследствие гиперчувствительности к кобальту или другим компонентам препарата. С учетом перекрестной сенсибилизации к гидроксикобаламину и цианокобаламину лечение больных с аллергическими реакциями на препараты витамина B_{12} представляет большую проблему. Аллергологическое тестирование помогает в выборе подходящего препарата. В случае крайней необходимости лечение препаратами витамина B_{12} проводится в условиях стационара «под прикрытием» глюкокортикоидов, при этом должно быть все готово для оказания экстренной медицинской помощи в случае развития реакций гиперчувствительности.

Необходимо также отметить важность учета почечной функции, что стало очевидным после анализа

результатов исследования DIVIN (витаминотерапия при диабетической нефропатии): назначение витаминов в высоких дозах (фолиевая кислота 2,5 мг, пиридоксин 25 мг и цианокобаламин 1000 мкг в сутки) приводило к ускоренному снижению скорости клубочковой фильтрации. Таким образом, применение цианокобаламина у больных с почечной недостаточностью может ухудшать отдаленный прогноз по основному заболеванию. В подобных случаях, возможно, следует отдавать предпочтение другим препаратам витамина B_{12} [17].

Прием цианокобаламина перорально в высоких дозах (1000–2000 мкг) обеспечивает пассивное (независимое от ВФК) всасывание 1 % потребляемой дозы, что может покрывать не только суточную потребность в витамине B_{12} , но и оказывать лечебный эффект у больных с дефицитом витамина. В нескольких небольших рандомизированных исследованиях было показано, что лечение витамином B_{12} перорально в высоких дозах не уступает по эффективности введению препарата в/м как в отношении нормализации биохимических показателей (уровень кобаламина, гомоцистеина и ММК), так и в отношении купирования клинических проявлений (макроцитарной анемии и неврологических симптомов) [18, 19]. В своем исследовании М.С. Castelli и соавт. изучали эффективность ежедневного перорального приема цианокобаламина в дозе 1000 мкг в течение 90 дней в сравнении с в/м инъекциями [18]. Оба подхода оказались эквивалентны при оценке способности нормализовывать уровень кобаламина к 60-му дню лечения и уровни гомоцистеина и ММК к 90-му дню у больных с исходно низкой концентрацией кобаламина в крови. А.М. Kuzminski и соавт. сравнивали аналогичную схему в/м введения цианокобаламина с ежедневным пероральным приемом препарата в дозе 2 мг в течение 120 дней у больных с B_{12} -дефицитной анемией или с неврологическими проявлениями дефицита [19]. В обеих группах происходило быстрое купирование симптомов дефицита, к 120-му дню по биохимическим параметрам (уровни кобаламина, гомоцистеина и ММК) препарат в пероральной форме превосходил в/м. В Кокрановском обзоре 2015 г. также показано, что лечение витамином B_{12} перорально не уступает по эффективности введению препарата в/м [20]. В серии клинических наблюдений было показано, что перевод больных с в/м инъекций на прием препарата перорально в течение 18 мес не сопровождался рецидивом клинических или гематологических проявлений, которые требовали бы возобновления инъекционной терапии. При этом лечение таблетированной формой оказалось предпочтительным и для больных – 83 % не пожелали возвращаться к инъекционной форме [21]. В другом аналогичном исследовании спустя 6 мес после перевода на ежедневный пероральный прием витамина B_{12} 71 % пациентов высказались в пользу

этого более комфортного, с их точки зрения, метода лечения [22].

Необходимость являться в клинику или вызывать медсестру для проведения в/м инъекций отнимает время у больных и у медицинского персонала, инъекции болезненны, сопряжены с риском постинъекционных осложнений, в том числе кровоизлияний у больных, получающих антиагреганты или антикоагулянты, кроме того, инъекционная терапия обходится дороже. В канадском исследовании посчитано, что перевод больных с дефицитом витамина B_{12} с инъекционной на пероральную терапию в течение 5 лет сэкономит для бюджета здравоохранения 13,6 млн долларов США [23].

Несмотря на очевидные преимущества таблетированной терапии, врачи по-прежнему придерживаются назначения препарата в инъекциях. В какой-то мере это связано с тем, что практически все исследования по оценке эффективности пероральной терапии проводились в условиях стационара и тщательного наблюдения за больными, что не позволяет экстраполировать результаты на обычную амбулаторную практику, где приверженность к лечению будет, очевидно, ниже. По понятным соображениям, таблетированная терапия не будет эффективна у больных с синдромом мальабсорбции (например, после резекции подвздошной кишки, при тяжелой нелеченой целиакии). Но главная причина заключается в том, что препарат практически недоступен в какой-либо иной форме, кроме инъекционной. Таблетированные формы активно используются только в Швеции и Канаде [24]. В Государственном реестре лекарственных средств России зарегистрировано единственное вещество по международному непатентованному названию для лечения дефицита витамина B_{12} — цианокобаламин, причем подавляющее большинство зарегистрированных препаратов производятся в инъекционной форме. Цианокобаламин в невысоких дозах (50–200 мкг) входит в состав комбинированных таблетированных поливитаминных препаратов или витаминно-минеральных комплексов, в то же время неинъекционных средств для специфического лечения дефицита витамина B_{12} практически нет. В 2008 г. зарегистрирован цианокобаламин в форме ректальных свечей (цикомин-альтфарм, 500 мкг). В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарат следует вводить 2 раза в сутки. Однако купить это лекарственное средство, например в Москве, практически невозможно: в аптеках его нет. Высокое содержание цианокобаламина (до 5000 мкг в таблетке) можно встретить в некоторых биологически активных добавках, отношение к которым среди врачей справедливо настроено вследствие отсутствия доказательств их эффективности и безопасности. Играет роль и недостаточная осведомленность врачей о возможности лечения дефицита витамина B_{12} неинъекционными

средствами. В учебниках по физиологии и фармакологии для медицинских высших учебных заведений до сих пор указывается, что «усвоение витамина B_{12} , поступающего в организм с пищевыми продуктами, возможно лишь при взаимодействии его с внутренним фактором Касла» [24]; «если внутренний фактор по каким-либо причинам отсутствует (например, в результате резекции желудка), цианокобаламин следует вводить парентерально» [25]. В то же время уже более 60 лет назад доказано, что около 1 % поступающего через желудочно-кишечный тракт витамина B_{12} всасывается путем пассивной диффузии независимо от ВФК. С учетом суточной потребности в витамине B_{12} , которая составляет 3 мкг [24], дозировка 1000 мкг в таблетках в полной мере покрывает физиологическую потребность и может обеспечивать терапевтический эффект у больных с дефицитом витамина B_{12} даже в случае отсутствия ВФК (например, у больных аутоиммунным гастритом, после резекции желудка) [20]. В руководстве по гематологии под ред. А.И. Воробьева также указывается, что пероральное применение препарата в высоких дозах является альтернативой инъекционному пути введения: лечение начинается с ежедневного приема лекарственного средства в дозе 2000–4000 мкг в течение 4–6 нед, поддерживающая терапия — 1000 мкг цианокобаламина пожизненно [16]. Таким образом, отечественные рекомендации допускают возможность лечения больных таблетированными формами витамина B_{12} , что позволяет надеяться на появление отечественных препаратов.

Предпринимаются попытки улучшить всасывание энтеральных форм витамина B_{12} с помощью изменения способа введения. Например, в исследовании А. Sharabi и соавт. показано, что прием препарата в форме таблеток для рассасывания не уступал по эффективности приему внутрь [26]. Учитывая ограниченный объем доказательных данных, в руководстве Общества гематологов Великобритании по лечению дефицита витамина B_{12} указывается, что начинать лечение, особенно у больных с тяжелым дефицитом, следует все же с инъекционной формы с возможным переходом на поддерживающий пероральный прием. Отмечается, что некоторые больные могут предпочесть поддерживающую терапию в виде инъекций, полагая такое лечение более эффективным и удобным (отсутствие необходимости в ежедневном приеме препарата). При субклиническом дефиците кобаламина может быть эффективной терапия низкими дозами витамина B_{12} (50 мкг), однако в этих случаях следует соблюдать осторожность, чтобы не оставить без адекватного лечения латентные формы дефицита на фоне аутоиммунного гастрита. В этих целях больных предупреждают о необходимости немедленно сообщить врачу о появлении неврологических или иных симптомов дефицита.

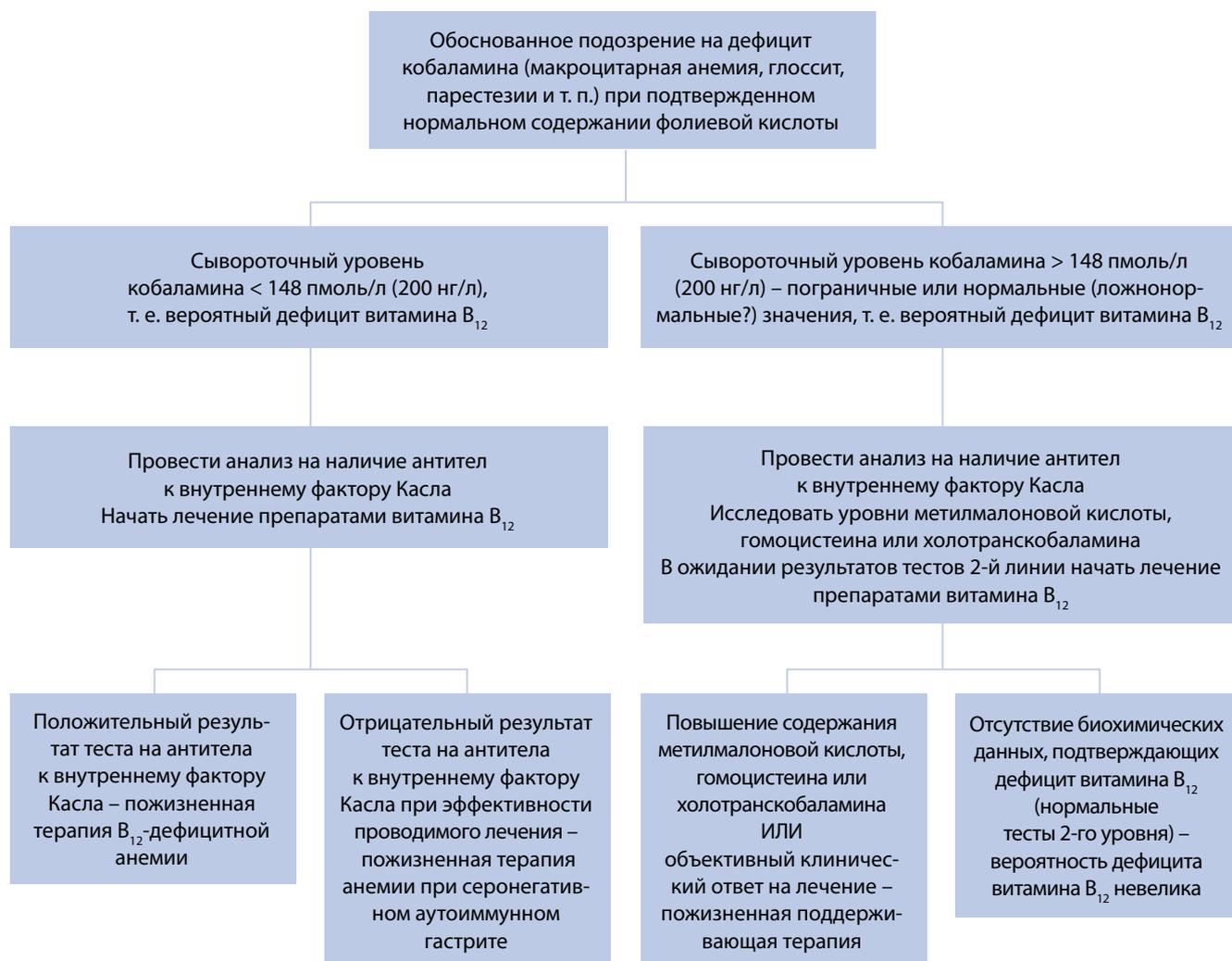


Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения больных при наличии клинического подозрения на дефицит витамина B_{12} (адаптировано из [5])

Алгоритмы ведения пациентов с клиническим подозрением на дефицит витамина B_{12} и с наличием субклинического («лабораторного») дефицита представлены на рис. 1, 2. Субклинический дефицит витамина B_{12} встречается у больных с латентным течением атрофического гастрита, а также как проявление синдрома мальабсорбции на фоне лечения метформинном или препаратами, снижающими продукцию кислоты железами желудка. Короткий курс лечения низкими дозами кобаламина при отсутствии классических клинических проявлений дефицита может оказаться полезным для таких больных, особенно в пожилом возрасте, так как у этих пациентов часто развивается мальабсорбция, а восполнение субклинического дефицита витамина B_{12} может улучшать когнитивные функции.

Заключение

В заключение приведем резюме рекомендаций гематологов по диагностике и лечению дефицита витамина B_{12} [5, 27].

- Наличие овальных макроцитов и гиперсегментированных нейтрофилов в мазке периферической крови в сочетании с увеличением среднего объема эритроцитов требует исключения дефицита витамина B_{12} или фолиевой кислоты.
- Подозрение на дефицит витамина B_{12} требует одновременного исследования на уровень фолиевой кислоты с учетом тесной физиологической взаимосвязи функций этих витаминов.
- Клинически выраженный или субклинический дефицит витамина B_{12} является показанием для обследования в целях выявления причины дефицита (в том числе сбор подробного анамнеза, проведение ЭГДС (диагностика атрофического гастрита), исследование кала на яйца гельминтов, диагностика более редких причин, указанных в таблице).
- Интерпретация результатов лабораторных тестов, отражающих уровень витамина B_{12} , должна проводиться с обязательным учетом клинических проявлений.

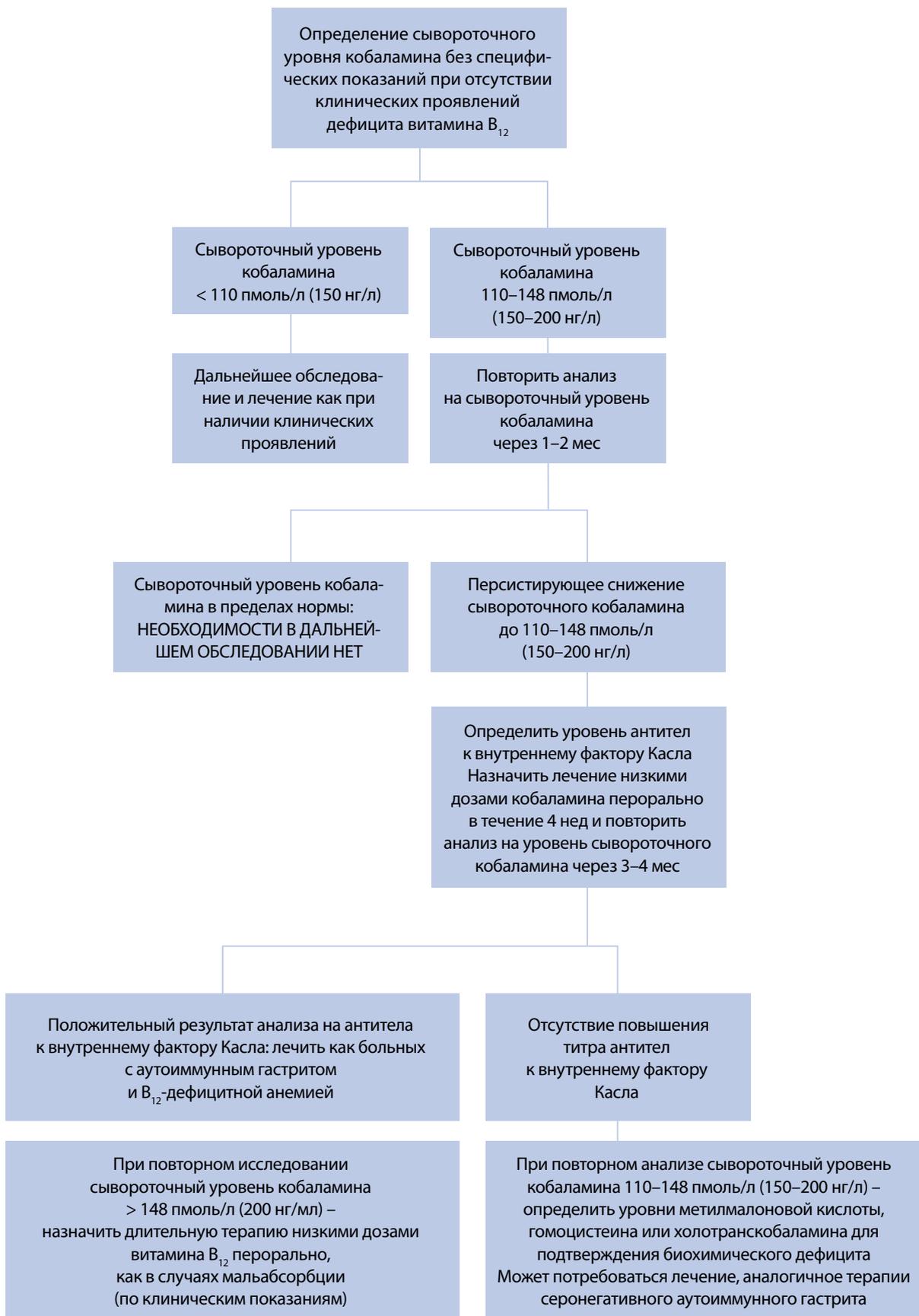


Рис. 2. Алгоритм обследования и лечения больных с низким сывороточным уровнем кобаламина при отсутствии клинических проявлений дефицита (адаптировано из [5])

- При наличии характерной для дефицита витамина B_{12} клинической картины уровень кобаламина < 148 пмоль/л (200 нг/л) следует расценивать как подтверждение дефицита.
- Необходимо помнить о возможности ложного занижения уровня кобаламина, например у больных с дефицитом фолиевой кислоты и в связи с лабораторной погрешностью, поэтому при расхождении клинических и лабораторных данных показано проведение дополнительных исследований.
- Неврологические проявления дефицита витамина B_{12} могут предшествовать развитию макроцитоза и анемии.
- В случаях обоснованного клинического подозрения на наличие дефицита витамина B_{12} при сомнительных (не поддающихся однозначной интерпретации) результатах определения сывороточной концентрации кобаламина в качестве дополнительных методов диагностики биохимического (метаболического) дефицита витамина B_{12} можно использовать изучение уровней гомоцистеина или ММК. При этом следует учитывать, что анализ на ММК более специфичен в диагностике дефицита витамина B_{12} , а результаты обоих исследований зависят от сохранности почечных функций.
- Определение уровня холотранскобаламина должно рассматриваться в качестве метода выбора для диагностики дефицита витамина B_{12} .
- У больных с низким уровнем кобаламина при отсутствии анемии и признаков мальабсорбции показано исследование уровня АТ-ВФК для выявления латентно протекающего аутоиммунного гастрита.
- Определение антител к париетальным клеткам желудка в целях диагностики аутоиммунного гастрита при отсутствии клинического или лабораторного подозрения на его развитие не рекомендуется.
- Больным с подтвержденным диагнозом аутоиммунного гастрита (повышение уровня АТ-ВФК) с развитием анемии показана пожизненная поддерживающая терапия препаратами витамина B_{12} .
- При обоснованном клиническом подозрении на аутоиммунный гастрит у больных, негативных по АТ-ВФК, необходимо проводить лечение препаратами витамина B_{12} . Клиническая эффективность в таких случаях оправдывает диагноз серонегативного аутоиммунного гастрита, который требует такого же подхода к терапии, как и серопозитивный вариант: пожизненная поддерживающая терапия препаратами витамина B_{12} .
- Лечение пероральными препаратами рекомендовано для коррекции низкого уровня кобаламина у бессимптомных пациентов, а также в качестве поддерживающей терапии после курса инъекций у больных с клиническими проявлениями дефицита витамина B_{12} .
- Сывороточный уровень кобаламина > 148 пмоль/л (200 нг/л) при обоснованном клиническом подозрении на дефицит витамина B_{12} требует проведения дополнительных тестов (определение уровней ММК, гомоцистеина или холотранскобаламина) с последующей попыткой лечения больных препаратами витамина B_{12} для оценки клинического эффекта.
- У больных с субклиническим дефицитом кобаламина по результатам повторных анализов показано лечение препаратами кобаламина перорально в низкой дозе (50 мкг ежедневно) в течение 4 нед. Уровень кобаламина необходимо повторно оценить через 3 мес, при сохраняющемся дефиците показано проведение тестов 2-й линии (ММК, гомоцистеин, холотранскобаламин).
- При приеме метформина следует определять уровень кобаламина 1-й раз через полгода, а затем раз в год. При выявлении дефицита витамина B_{12} тактика ведения пациентов соответствует приведенной на рис. 1, 2 в зависимости от клинической ситуации.
- При отсутствии симптомов дефицита витамина B_{12} у женщин, получающих заместительную гормональную терапию или принимающих гормональные препараты в контрацептивных целях, при умеренном снижении уровня кобаламина (110–148 пмоль/л) рекомендуется употреблять богатую витамином B_{12} пищу, возможно назначение низкой дозы витамина B_{12} перорально.
- Беременность приводит к снижению уровня кобаламина в плазме крови.
- При наличии клинических проявлений дефицита кобаламина во время беременности рекомендуется провести курс из 3 инъекций витамина B_{12} с последующим анализом на уровень кобаламина через 2 мес после родов, чтобы удостовериться в отсутствии истинного дефицита.
- Во время беременности по возможности следует определять уровень сывороточного холотранскобаламина, так как этот маркер обладает высокой специфичностью в отношении дефицита витамина B_{12} у беременных.
- Вегетарианская диета предполагает высокую вероятность развития дефицита витамина B_{12} , поэтому таким пациентам показан скрининг на дефицит кобаламина, особенно во время беременности и в период грудного вскармливания. При выявлении дефицита, а также беременным женщинам и кормящим матерям следует рекомендовать соответствующим образом скорректировать диету либо добавить препараты, содержащие витамин B_{12} в низких дозах, перорально.
- В группе риска по развитию дефицита витамина B_{12} находятся больные, перенесшие хирургические операции на желудке (по поводу рака, ожирения), а также больные, страдающие атрофическим гастритом или длительно принимающие антисекреторные препараты. Подходы к наблюдению и лечению таких больных отражены на рис. 1, 2.

1. Hvas A.M., Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin B₁₂ deficiency—an update. *Haematologica* 2006;91(11):1506–12.
2. Hunt A., Harrington D., Robinson S. Vitamin B₁₂ deficiency. *BMJ* 2014;349:g5226.
3. Lam J.R., Schneider J.L., Zhao W., Corley D.A. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B₁₂ deficiency. *JAMA* 2013;310(22):2435–42.
4. de Jager J., Kooy A., Lehert P. et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B₁₂ deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
5. Devalia V., Hamilton M.S., Molloy A.M., British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol* 2014;166(4):496–513.
6. Kaferle J., Strzoda C.E. Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician* 2009;79(3):203–8.
7. Galloway M., Hamilton M. Macrocytosis: pitfalls in testing and summary of guidance. *BMJ* 2007;335(7625):884–6.
8. Carmel R., Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiency: advances and controversies. *Curr Hematol Rep* 2006;5(1):23–33.
9. Carmel R., Agrawal Y.P. Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):385–6.
10. Heil S.G., de Jonge R., de Rotte M. C. et al. Screening for metabolic vitamin B₁₂ deficiency by holotranscobalamin in patients suspected of vitamin B12 deficiency: a multicentre study. *Ann Clin Biochem* 2012;49(Pt 2):184–9.
11. Nexo E., Hoffmann-Lücke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B₁₂ status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr* 2011;94(1):359S–65S.
12. Valente E., Scott J.M., Ueland P.M. et al. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin and other indicators of tissue vitamin B₁₂ status in the elderly. *Clin Chem* 2011;57(6):856–63.
13. Schrepf W., Eulitz M., Neumeister V. et al. Utility of measuring vitamin B₁₂ and its active fraction, holotranscobalamin, in neurological vitamin B₁₂ deficiency syndromes. *J Neurol* 2011;258(3):393–401.
14. Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B₁₂) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. *Am J Clin Nutr* 2011;94(1):348S–58S.
15. Greibe E., Andreasen B.H., Lildballe D.L. et al. Uptake of cobalamin and markers of cobalamin status: a longitudinal study of healthy pregnant women. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(11):1877–82.
16. Руководство по гематологии в 3 т. Т. 3. Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Ньюдиамед, 2005. [Hematology manual in 3 vol. Vol. 3. Ed. by A.I. Vorob'ev. 3rd edn., revised and enlarged. Moscow: N'yudiamed, 2005. (In Russ.)].
17. Spence J.D. Metabolic vitamin B₁₂ deficiency: a missed opportunity to prevent dementia and stroke. *Nutr Res* 2016;36(2):109–16.
18. Castelli M.C., Friedman K., Sherry J. et al. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B₁₂ formulation and intermittent intramuscular vitamin B₁₂ in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther* 2011;33(3):358–71.e2.
19. Kuzminski A.M., Del Giacco E.J., Allen R.H. et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92(4):1191–8.
20. Vidal-Alaball J., Butler C.C., Cannings-John R. et al. Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004655.
21. Nyholm E., Turpin P., Swain D. et al. Oral vitamin B₁₂ can change our practice. *Postgrad Med J* 2003;79(930):218–20.
22. Kwong J.C., Carr D., Dhalla I.A. et al. Oral vitamin B₁₂ therapy in the primary care setting: a qualitative and quantitative study of patient perspectives. *BMC Fam Pract* 2005;6(1):8.
23. Kolber M.R., Houle S.K. Oral vitamin B₁₂: a cost-effective alternative. *Can Fam Physician* 2014;60(2):111–2.
24. Физиология человека. Под ред. В.М. Смирнова. М.: Медицина, 2002. [Human physiology. Ed. by V.M. Smirnov. Moscow: Meditsina, 2002. (In Russ.)].
25. Харкевич Д.А. Фармакология. 9-е изд., перераб., доп. и испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. [Harkevich D.A. Pharmacology. 9th edn., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. (In Russ.)].
26. Sharabi A., Cohen E., Sulkes J., Garty M. Replacement therapy for vitamin B₁₂ deficiency: comparison between the sublingual and oral route. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(6):635–8.
27. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Hematology: national guidelines. Ed. by O.A. Rukavitsyn. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. (In Russ.)].