

Еще раз о дефиците витамина В₁₂

Т. Н. Перекатова, М. Н. Остроумова

Once more about vitamin В₁₂ deficit

T. N. Perekatova, M. N. Ostroumova

SUMMARY

165 out-patients with level of В₁₂ in blood below normal variation were examined and their clinical and laboratory parameters were evaluated. The deficit of В₁₂ vitamin is a more often common pathology than it was considered before. The deficit of vitamin В₁₂ is not the synonym of anemia. A classical pernicious anemia forms not more, then, approximately, 13–15 % of all the cases of vitamin deficit and its result of prolonged vitamin deficit became complicated by hemolytic process. There is no accurate correlation between level of vitamin В₁₂ in blood, presence of anemia and degree of its heaviness. Patients with deficit of В₁₂ vitamin have typical accompanying and anamnesis pathology: these are diseases coming from disorders of immune system (the main — thyroid disease, making up at least 50 % of that immune disorders) and diseases, breaking physiology В₁₂ in organism (gastro-intestinal disturbances). Cholecystectomy is a risk factor in the development of В₁₂ vitamin deficit.

Keywords:

vitamin В₁₂, anemia, cholecystectomy.

Town Centre of Consultations and Diagnostics № 1, St-Petersburg

Контакты: perekatova_tanya@mail.ru

Принято в печать: 7 мая 2009 г.

РЕФЕРАТ

Обследовано 165 амбулаторных больных, у которых отмечалось снижение уровня витамина В₁₂ в крови. Дефицит витамина В₁₂ встречается гораздо чаще, чем это представлялось ранее. Дефицит витамина В₁₂ не является синонимом анемии. Классическая пернициозная анемия составляет не более 13–15 % всех случаев дефицита В₁₂ и, скорее всего, является результатом длительного существования этого дефицита, который осложнился гемолизом. Нет четкой корреляции между уровнем витамина В₁₂ в крови, наличием анемии и степенью ее тяжести. Больные с В₁₂-дефицитом имеют характерную сопутствующую патологию: аутоиммунные болезни (среди них самой частой является патология щитовидной железы — около 50 % всей патологии данной группы) и болезни, при которых нарушается физиологический обмен витамина В₁₂ в организме (заболевания ЖКТ). Холецистэктомия является фактором риска в развитии дефицита витамина В₁₂.

Ключевые слова

витамин В₁₂, анемия, холецистэктомия.

О В₁₂ дефицитной анемии, кажется, известно все.

За последние 150 лет выяснены этиология и патогенез и разработана терапия этого заболевания. Полученные данные изложены в зарубежных и отечественных классических руководствах по гематологии, в различных учебных и рекомендательных пособиях. Коротко напомним об основных фактах.

Известно, что первое клиническое описание В₁₂-дефицитной анемии (1849) приписывают Thomas Addison,¹ который для ее обозначения употребил термин «идиопатическая анемия». Понятие «пернициозная анемия» впервые ввел А. Biermer,² и этот термин стал широко использоваться для обозначения данной патологии с последней четверти XIX в.

Существуют две клинические формы В₁₂-дефицитной анемии: относительно частый взрослый тип и редкий детский вариант, вероятно наследуемый по аутосомно-рецессивному

типу. Не выявлено четкой взаимосвязи между двумя этими формами анемии. Взрослые формы анемии довольно широко распространены в мире, чаще среди североевропейских народов. G. Richard Lee в главе, посвященной мегалобластным анемиям, в руководстве «Wintrobe's Clinical Hematology» (10-е изд., 1998)³ приводит следующие данные о распространенности пернициозной анемии: заболеваемость в разных странах составляет от 9 до 17 новых случаев на 100 000 населения в год и от 0,13 до 0,2 % больных среди населения в целом. Отмечается увеличение частоты анемии в зависимости от возраста больных. Н. А. Алексеев⁴ в 2004 г. публикует следующие данные V. Herbert о распространенности пернициозной анемии: в возрасте от 6 мес. до одного года пернициозная анемия наблюдается у 1 ребенка на 1 млн детей; от 1 до 10 лет — у 1:10 000, 30–40 лет — у 1:5000 и в возрасте 60–70 лет — у 1 на

200 жителей. Средний возраст больных с V_{12} -дефицитной анемией к моменту установления диагноза составляет около 60 лет, начало заболевания до 30 лет является редкостью. Женщины болеют в 1,4–1,6 раза чаще мужчин.

Клинические наблюдения и развитие патологической анатомии в 60–70-е годы XIX в. позволили обнаружить связь между анемией и наличием у этих больных тяжелого атрофического гастрита. В 1926 г. G. R. Minot и W. P. Murphy⁵ опубликовали наблюдения, в которых показали, что данную анемию можно излечить, назначая больному диету, содержащую большое количество сырой печени, и что при этом происходит стимуляция красного ростка костномозгового кроветворения, отражением чего является возникающий ретикулоцитарный криз. Ученик G. R. Minot William Castle⁶ экспериментально установил связь между желудочной ахилией и эффективностью употребления сырой печени. Было показано, что причиной заболевания пернициозной анемией является утрата определенного компонента желудочного сока, который был назван внутренним фактором и позднее получил имя W. Castle (фактор Касла). Внутренний фактор (как позднее было установлено, являющийся гликопротеидом), оказался необходимым для всасывания «внешнего фактора», обнаруженного в печени и мясе. Выделенный в последующем из печени витамин V_{12} и оказался этим «внешним фактором». Впервые витамин V_{12} был выделен в 1948 г.,^{7,8} но лабораторный синтез его был завершён только к 1973 г., после многолетней работы большого коллектива под руководством Y. C. Woodward.^{9,10}

Оказалось, что витамин V_{12} представляет собой сложную молекулу, структура которой напоминает структуру гема в гемоглобине. Он состоит из тетрапирролового кольца, в центре которого располагается кобальт, а в каждом из пирроловых колец находится собственный радикал, благодаря которому различают **цианокобаламин, гидроксикобаламин, метилкобаламин** и дезоксиаденозилкобаламин. Первые два стабильны и используются в клинической практике в качестве лекарственных препаратов, а два последних определяются в тканях, сыворотке крови, они нестабильны и являются коферментами в двух жизненно важных биохимических реакциях:

Метилкобаламин участвует в синтезе метионина. Он является коферментом метионинсинтетазы, катализирующей перенос метильных групп от N-метилтетрагидрофолата к гомоцистеину. При этом образуется метилгомоцистеин, который и называется метионином. При дефиците кобаламина блокируется метаболизм фолатов на этапе образования метилтетрагидрофолата и развивается функциональный дефицит фолатов, приводящий к нарушению синтеза ДНК и появлению мегалобластного кроветворения. Таким образом, анемия при дефиците витамина V_{12} — это, по сути, анемия, обусловленная дефицитом фолиевой кислоты и морфологически их различить невозможно. Однако при дефиците витамина V_{12} развиваются кроме анемии и неврологические нарушения, которые обусловлены пятнистой демиелинизацией серого вещества в головном и спинном мозге и периферических нервах. Точная причина этого процесса пока не установлена. Одним из возможных факторов, обуславливающих демиелинизацию, может быть нарушение синтеза холина и содержащих холин фосфолипидов (лецитин и сфингомиелин) вследствие недостатка активного метионина, возникающего при дефиците витамина V_{12} .

Дезоксиаденозилкобаламин обеспечивает превращение метилмалоновой кислоты (продукт метаболизма жирных кислот) в янтарную кислоту, что также необходимо для оптимального метаболизма миелина в нервных тканях. При дефиците этого кофермента в тканях повышается содержание

метилмалонил-КоА и его предшественника — пропионил-КоА. В результате этого, как полагают, в миелиновую оболочку нейронов встраиваются аномальные жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода, что также может быть одной из причин демиелинизации нервных волокон.

Кроме того, уменьшение активности этих двух коферментов витамина V_{12} приводит к увеличению содержания в крови **гомоцистеина и метилмалоновой кислоты**. Предполагается, что при дефиците кобаламина увеличиваются оба этих метаболита, а при дефиците фолатов — только гомоцистеин.

Термин «витамин V_{12} » с точки зрения химиков относится только к цианокобаламину, и термины «кобаламин» и «витамин V_{12} » являются взаимозаменяемыми. Цианокобаламин биологически неактивен и используется тканями только после превращения его в коферментные формы.

Витамин V_{12} попадает в организм человека исключительно с белками животного происхождения и не синтезируется в его тканях. Наиболее богаты витамином V_{12} печень, почки, моллюски, раки, крабы, молочные продукты. Суточная потребность в витамине V_{12} у человека составляет 3–7 мкг. При обычном режиме питания в организм поступает 5–15 мкг, а иногда и до 50–100 мкг витамина в сутки. Общее содержание витамина V_{12} в организме человека колеблется от 2 до 5 мг, основная его часть содержится в печени. Поскольку ежедневная потеря витамина V_{12} очень невелика (2–5 мкг), то истинный алиментарный его дефицит встречается крайне редко: только у строгих вегетарианцев и вскормленных их молоком грудных детей. Кстати, если у кормящей матери (даже не вегетарианки) есть хотя бы субклинический дефицит витамина V_{12} , то у ребенка в первые 1–2 года жизни может развиваться V_{12} -дефицитная анемия.

Чаще дефицит витамина V_{12} встречается вследствие нарушения физиологических условий обмена витамина в организме человека (уменьшение площади всасывания, нарушение рециркуляции витамина). Однако основной причиной развития дефицита витамина V_{12} у взрослых в настоящее время считается аутоиммунный процесс с образованием антител к париетальным клеткам желудка, и/или к внутреннему фактору Касла, или к самому витамину V_{12} , в результате чего резко уменьшается всасывание витамина V_{12} в желудке и постепенно развивается его дефицит.

При нормальных условиях витамин V_{12} в желудке соединяется с белками кобалофилинами, которые синтезируются эпителиальными клетками слизистой оболочки ЖКТ и слюнными железами. В двенадцатиперстной кишке этот комплекс разрушается, и витамин V_{12} соединяется с гастромукопротеидом (внутренним фактором Касла), который вырабатывается париетальными клетками фундального отдела желудка. Этот процесс лучше происходит в щелочной среде. В подвздошной кишке V_{12} связывается со специфическими рецепторами кишечной стенки. От количества рецепторов в эпителиальных клетках кишки зависит скорость поступления витамина в организм. Далее в крови витамин V_{12} соединяется с транскобаламинами I, II и III (больше с II). Часть витамина V_{12} соединяется с транскобаламином II и доставляется в печень и костный мозг (поступивший в костный мозг используется для кроветворения, поступивший в печень депонируется). Печень является главным депо витамина V_{12} в организме. Следует добавить, что при приеме большой дозы витамина его всасывание может происходить и без внутреннего фактора.

Выделяется витамин V_{12} в основном с желчью и калом. Существует кишечно-печеночный кругооборот витамина V_{12} в организме: примерно $3/4$ выделяемого с желчью витамина V_{12} вновь реабсорбируются, а его неактивные аналоги ($1/4$)

удаляются. Активные кобаламины и неактивные аналоги секретируются в желчных путях и затем перевариваются в двенадцатиперстной кишке панкреатическими ферментами, далее активные кобаламины реабсорбируются, а неактивные аналоги экскретируются. Если кишечно-печеночный кругооборот прерывается, то нарушается всасывание витамина, что приводит к расходу запасов витамина в организме.

В настоящее время В₁₂-дефицитная анемия успешно лечится введением витамина В₁₂ парентерально, и достигнутая ремиссия поддерживается пожизненным введением этого препарата.

В₁₂-дефицитная анемия и дефицит витамина В₁₂ до настоящего времени остаются тождественными понятиями для большинства врачей нашей страны, в т. ч. и для гематологов.

В классическом варианте никаких особых сложностей с диагностикой и лечением В₁₂-дефицитной анемии не возникает. Диагноз дефицита витамина В₁₂ основывается на сочетании характерной клинической картины и данных лабораторного исследования: панцитопения, обнаруживаемая в крови, макроцитарный характер анемии, мегалобластное кроветворение в костном мозге. До последнего времени достоверными критериями диагноза В₁₂-дефицитной анемии являлись только данные костномозгового кроветворения. Однако появившаяся возможность количественного определения уровня витамина В₁₂ в крови позволила диагностировать дефицит витамина В₁₂ значительно более простым для больного способом и выявить не только факт недостатка витамина, но и оценить имеющийся дефицит с количественной точки зрения.

В Санкт-Петербургском городском консультативном диагностическом центре № 1 клиническая лаборатория оснащена современным лабораторным оборудованием. Работает японский гематологический анализатор (Sysmex XT-2000j), который позволяет оценить клинический анализ крови по 31 параметру. Биохимические анализаторы ADVIA-1650 (Bayer) и Modular P (Roche) определяют более 40 показателей крови, в т. ч. содержание сывороточного железа, трансферрина, растворимого рецептора трансферрина и др. Содержание витамина В₁₂, фолатов, ферритина в крови определяется на высокочувствительных анализаторах, работающих по принципу иммунохемилюминесценции — Access (Beckman), Elecsys (Roche) и Modular E (Roche). Нормальный уровень витамина В₁₂ в крови, определяемый методами, используемыми в лаборатории ГКДЦ № 1, составляет 197–867 пг/мл.

Считается, что для полноценного лабораторного подтверждения дефицита витамина В₁₂ необходимо, кроме установления сниженного уровня витамина в крови, дополнительное исследование уровня гомоцистеина (5,4–13,9 мкм/л), метилмалоновой кислоты (73–271 нм/л), транскобаламина и фолиевой кислоты. В клинической практике определение уровня витамина В₁₂ в крови может быть достаточным самостоятельным ориентиром, снижение в крови его уровня ниже нормального можно считать довольно точным критерием нехватки витамина в организме. По данным Майкл Дж. Роуз и Нэнси Берлинер (2000),¹¹ содержание кобаламина в сыворотке крови обычно точно отражает его запасы в организме и только примерно у 5 % больных клинические, неврологические, морфо-гематологические проявления дефицита витамина В₁₂ наблюдаются при его содержании в крови еще в пределах нижней границы нормы. Именно у таких больных для постановки диагноза дефицита В₁₂ авторы рекомендуют дополнительно определять содержание гомоцистеина и метаболитов метилмалоновой кислоты в крови. Повышение

уровня этих показателей является подтверждением наличия дефицита витамина В₁₂.

За два года работы в нашей лаборатории было проведено более 1600 исследований содержания витамина В₁₂ в сыворотке пациентов, наблюдавшихся в поликлинике и стационаре. Из них предметом нашего исследования стала группа больных со снижением показателя витамина В₁₂ в крови менее 190 пг/мл (норма 197–867 пг/мл). Оценивались лабораторные данные и наличие сопутствующей соматической патологии в настоящее время и в анамнезе.

Средний возраст больных в нашей группе составил 61,8 года с колебаниями от 27 до 86 лет, из них 85,7 % приходилось на женщин. Сопоставление этих данных с данными мировой статистики показывает, что средний возраст больных нашей группы (61,8 года) примерно соответствует среднему европейско-американскому возрасту больных с В₁₂-дефицитной анемией (60,5 года), в то же время превалирование женщин над мужчинами в нашем исследовании составило 5:1, а не 1,4–1,6:1, как в развитых странах.

Средний уровень витамина В₁₂ у наших больных с дефицитом В₁₂ составил 119 пг/мл (2–190 пг/мл). В зависимости от уровня снижения содержания витамина В₁₂ больных условно можно разделить на группы (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от уровня витамина В₁₂

Степень дефицита	Содержание витамина В ₁₂ , пг/мл	Число больных, n (%)
Легкая	190–151	57 (34,5)
Средняя	150–101	53 (32,0)
Тяжелая	100–51	27 (16,5)
Очень тяжелая	< 50,0	19 (11,5)

Как видно из таблицы, тяжелая степень дефицита витамина В₁₂ (< 100 пг/мл) определялся у 1/3 (28 %) наших амбулаторных больных.

Результаты лабораторного обследования больных с дефицитом витамина В₁₂ представлены в табл. 2.

Из представленных данных видно, что показатели красной крови (содержание гемоглобина, число эритроцитов, ретикулоцитов, а также расчетные индексы гематологического анализатора) значительно варьировали. На основании показателя гемоглобина все больные были разделены на 4 группы (табл. 3).

Таблица 2. Данные лабораторного обследования больных

Показатель	Среднее значение	Диапазон	Норма	Число исследований
Гемоглобин, г/л	107,9	53,0–165,0	117,0–167,0	165
Эритроциты, × 10 ¹² /л	3,6	1,3–5,3	3,7–5,1	165
Ретикулоциты, %	1,8	0,3–8,1	0,5–1,5	84
MCV, фл	94,5	61,8–136,0	76,0–95,0	165
MCH, пг	31,4	16,2–46,0	27,0–31,0	165
MCHC, г/дл	32,8	23,6–37,5	32,0–38,0	165
RDW-CV, %	16,8	11,6–28,1	11,5–14,5	130
RDW-SD, фл	56,8	38,9–108,0	37,0–54,0	130
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	4,9	2,3–12,9	4,0–8,0	165
Нейтрофилы, %	55,6	26,0–80,0	51,0–77,0	165
Лимфоциты, %	32,3	4,0–63,0	25,0–38,0	165
Эозинофилы, %	2,7	0,0–15,0	1,0–5,0	165
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	238,6	54,0–686,0	170,0–360,0	162
Витамин В ₁₂ , пг/мл	119,0	190,0–2,0	197,0–866,0	165
Фолиевая кислота, нг/мл	6,2	1,17–12,9	2,1–9,0	27
Железо, мкмоль/л	15,0	0,8–50,9	6,6–30,1	158
Билирубин, мкмоль/л	14,7	10,0–131,0	< 17,1	115
ЛДГ, ЕД/л	708,0	180,0–6709,0	170,0–480,0	84
Гаптоглобин, г/л	0,96	0,01–3,1	0,3–2,0	46

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от уровня гемоглобина

Уровень гемоглобина	Показатель гемоглобина, г/л	Число больных, n (%)
Нормальный	> 120	56 (34,0)
Легкое снижение	119–90	77 (47,0)
Снижение средней тяжести	89–70	24 (14,5)
Снижение тяжелой степени	< 70	8 (4,5)

Анализ распределения больных свидетельствует о том, что при выявленном дефиците витамина В₁₂ у 1/3 больных содержание гемоглобина было в пределах нормы, у 50 % отмечалось легкое его снижение, у 14,5 % — анемия средней тяжести и только у 4,5 % — анемия была тяжелой. Представленные результаты позволяют полагать, что больные с классической тяжелой В₁₂-дефицитной анемией — это лишь очень небольшая часть пациентов, страдающих от дефицита витамина В₁₂ («маленькая вершина большого айсберга»). Вероятно, клинические проявления являются результатом длительно существующего, нераспознанного на протяжении лет и не компенсированного дефицита витамина В₁₂.

Полученные данные послужили основанием для проведения последующего анализа. Были сопоставлены показатели содержания гемоглобина в зависимости от уровня снижения витамина В₁₂ (табл. 4).

Таблица 4. Показатели гемоглобина у больных с различным уровнем дефицита витамина В₁₂

Уровень витамина В ₁₂	Число больных	Нб > 120 г/л	Нб 119–70 г/л	Нб < 70 г/л
< 100 пг/мл	55	14 (27 %)	35 (62 %)	6 (11 %)
> 100 пг/мл	110	42 (38 %)	66 (60 %)	2 (2 %)
Всего	165	56 (34 %)	101 (61 %)	8 (5 %)
<i>p</i>		< 0,05	> 0,05	< 0,05

Представленные данные позволили установить, что у больных с выраженным дефицитом витамина В₁₂ глубокая анемия (гемоглобин менее 70 г/л) наблюдалась достоверно чаще, а нормальный уровень гемоглобина реже, чем в случаях умеренного и легкого дефицита витамина (100–190 пг/мл).

Однако в части случаев выраженный дефицит витамина В₁₂ не сопровождался анемией (14 пациентов) или степень снижения гемоглобина была умеренной.³⁵ Более того, при уровне витамина менее 50 пг/мл у 3 из 16 больных уровень гемоглобина оставался в пределах нормы. При уровне витамина В₁₂ 24–30 пг/мл (13 случаев) анемия определялась у всех пациентов, но у 5 — в легкой степени.

Приведенные данные позволяют констатировать, что **дефицит витамина В₁₂ не всегда приводит к развитию анемии, степень дефицита витамина далеко не всегда соответствует степени тяжести анемии, дефицит витамина В₁₂ не является синонимом анемии.**

Анализ лабораторных данных больных с уровнем витамина В₁₂ 140–190 пг/мл показал, что в этих случаях, В₁₂-дефицитной анемии практически не бывает. Причиной снижения гемоглобина у пациентов этой группы является, как правило, дефицит железа.

До настоящего времени остается неясно, почему при одинаковом дефиците витамина В₁₂ в крови у одних больных развивается анемия, а у других сохраняется нормальный уровень гемоглобина. И у нас нет единственного ответа на этот вопрос. В попытке разобраться мы выделили для дополнительного анализа 38 больных со значительным дефицитом витамина В₁₂ (< 90 пг/мл). Они были разделены на две группы в зависимости от уровня гемоглобина: менее 90 г/л и нормальное содержание.

В 1-ю группу вошло 22 больных, в среднем содержание гемоглобина у них составило 74 г/л, а объем эритроцитов был существенно повышен — 112,7 фл. По сути это были пациенты с характерной клинической картиной В₁₂-дефицитной анемии. Во 2-ю группу вошло 16 человек без анемии (гемоглобин в среднем по группе — 127,7 г/л, MCV — 103,9 фл). Результаты лабораторного обследования больных обеих групп представлены в табл. 5.

Таблица 5. Показатели крови больных с дефицитом витамина В₁₂ менее 90 пг/мл

Группа больных	В ₁₂ , пг/мл	Ретикулоциты, %	Железо, мкмоль/л	Билирубин, мкмоль/л	Гаптоглобин, г/л	ЛДГ, ЕД/л
1-я	48,6	3,78	26,5	29,9	0,39	2216
2-я	59,6	0,9	19,9	13,7	0,95	337,6

Проведенный статистический анализ не выявил существенных различий показателей в обеих группах, за исключением ЛДГ. У больных с анемией активность ЛДГ была достоверно выше ($p < 0,05$). Другие параметры — показатели билирубина, железа, число ретикулоцитов — имели тенденцию к повышению, а уровень гаптоглобина — к снижению у больных 1-й группы по сравнению со 2-й.

Дефицит витамина В₁₂, вызывающий нарушение созревания предшественников эритропоэза в костном мозге и развитие кроветворения по неэффективному типу, является причиной анемии. Можно предположить, что не только сам по себе дефицит витамина В₁₂, но и присоединившийся гемолиз определяют возникновение анемии и скорость ее нарастания. Ведь дефицит витамина В₁₂ не является острой ситуацией, а развивается постепенно, в течение многих лет. Вероятно, с какого-то критического уровня снижения содержания витамина в крови (судя по нашим данным, этот пороговый уровень ниже 130–140 пг/мл и, вероятно, относительно индивидуален для каждого) может присоединиться гемолитический компонент, сначала лабораторно неопределяемый (латентный). Длительность этого периода латентного гемолиза у больных может значительно различаться. Уровень гемоглобина может долго оставаться в пределах нормы, несмотря на усугубляющийся дефицит витамина и нарастающий макроцитоз эритроцитов. Кстати, и в нашей группе больных без анемии отмечается выраженный макроцитоз эритроцитов (103,9 фл). Мы предполагаем, что спровоцировать или усилить медленный темп гемолиза, вероятно, может любое интеркуррентное заболевание, операция, травма, да и постепенно нарастающий дефицит витамина — «переход количества в качество». По нашим данным, анемия отмечалась у всех больных при уровне витамина В₁₂ в крови менее 24,9 пг/мл, но этот пороговый уровень крайне индивидуален. Нередко больные сами отмечают, что плохо себя чувствуют последние 1–2 мес., 3 года после того, как перенесли простудное заболевание, обострение бронхита, операцию и др. А с ускорением темпа гемолиза развивается классическая картина В₁₂-дефицитной анемии. Известны случаи ремиссии В₁₂-дефицитной анемии на фоне терапии кортикостероидами. В подобных случаях не купируется дефицит витамина, но удаляется гемолитическая составляющая анемии.

Объем эритроцитов в определенной степени коррелирует с уровнем витамина В₁₂. На рис. 1 отражена зависимость MCV и показателей витамина В₁₂.

На представленном рисунке видно, что, несмотря на широкую полосу распределения графических точек, отчетливо прослеживается обратно пропорциональная зависимость между показателями витамина В₁₂ и размерами эритроцитов: чем ниже содержание уровня витамина В₁₂, тем более выражен макроцитоз эритроцитов.

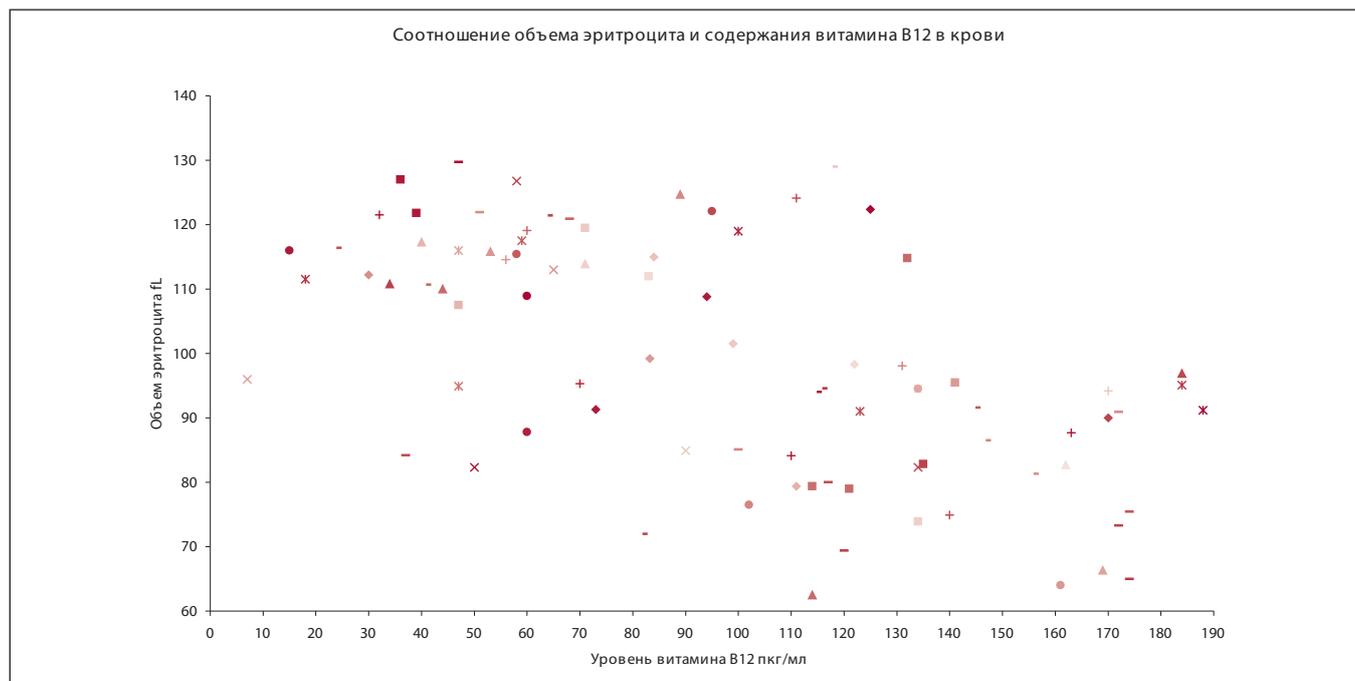


Рис. 1. Распределение больных с различным объемом эритроцитов в зависимости от уровня дефицита витамина В₁₂

Связь между показателями уровня дефицита витамина В₁₂ и величиной эритроцитов представлена в табл. 6.

Таблица 6. Показатели объема эритроцитов (MCV) при различных уровнях дефицита витамина В₁₂

Уровень витамина В ₁₂ , пкг/мл	MCV, фл
< 50	112,1 ± 7,6
51–100	108,1 ± 8,7
101–150	93,6 ± 9,8
151–190	79,8 ± 8,1

Как видно из представленных данных, по мере снижения содержания витамина В₁₂ нарастает макроцитоз эритроцитов.

В основном макроцитоз эритроцитов отмечался при уровне витамина В₁₂ в крови менее 100 пкг/мл, в остальных случаях мог определяться нормоцитоз или микроцитоз. В среднем по группе макроцитоз эритроцитов наблюдался у 41,8 % (69), нормоцитоз у 39,2 % (65) и микроцитоз у 19 % (31) больных.

На объем эритроцитов кроме уровня витамина В₁₂ влияет также и содержание железа в клетках. При нормальном уровне сывороточного железа выраженный макроцитоз эритроцитов (более 110 фл) отмечался уже при уровне витамина В₁₂ в крови 130 пкг/мл, в то время как при снижении показателя железа микроцитоз эритроцитов выявлялся даже при выраженном дефиците витамина — 73 пкг/мл. Эти данные подчеркивают важность применения автоматических гематологических анализаторов в практической работе, благодаря которым определяется объем эритроцитов и разброс клеток по величине (RDW). Увеличение RDW свидетельствует о наличии фракции нормо- и/или микроцитов.

Таким образом, можно заключить, что макроцитоз эритроцитов является более четким критерием наличия дефицита В₁₂, чем уровень гемоглобина. Нормоцитоз и микроцитоз эритроцитов не исключают наличия дефицита витамина В₁₂, если у больного имеется выраженный дефицит железа.

Показатель числа лейкоцитов в среднем по группе был в пределах нормы и составил $4,9 \times 10^9/\text{л}$. Однако нейтропения была выявлена у $1/3$ (48) пациентов, из них ниже $3 \times 10^9/\text{л}$ — у 16, ниже $2,5 \times 10^9/\text{л}$ — у 4.

При анализе зависимости нейтропении от уровня витамина В₁₂ в крови отмечено, что относительно чаще (57 % случаев) она встречалась в группе больных с уровнем витамина В₁₂ в крови менее 100 пкг/мл, по сравнению с остальными больными (18 %). Следует заметить, что у 6 пациентов при нормальных показателях красной крови нейтропения отмечалась на протяжении многих лет и послужила основным поводом для направления на консультацию к гематологу. После проведенной терапии число лейкоцитов нормализовалось.

Среднее число тромбоцитов у больных данной группы было в пределах нормы — $238 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения отмечалась у $1/4$ (26,5 %) пациентов. Относительно чаще тромбоцитопения встречалась при уровне витамина В₁₂ в крови менее 100 пкг/мл (37,9 %), чем при более высоких показателях (22 %) (табл. 7).

Таблица 7. Частота случаев цитопении у больных с разным уровнем витамина В₁₂

Показатель	Витамин В ₁₂ < 100 пкг/мл	Витамин В ₁₂ > 100 пкг/мл
Нейтропения	57 %	19 %
Тромбоцитопения	37,9 %	22 %

Выраженная тромбоцитопения менее ($100 \times 10^9/\text{л}$) определялась только в 12 (7,4 %) случаях. У 9 пациентов после лечения восстановилось нормальное число тромбоцитов, у 3 — тромбоцитопения оставалась после проведенной терапии. Вероятно, генез снижения числа тромбоцитов зависел не только от дефицита витамина В₁₂.

В последующем был проведен анализ клинической картины у обследованных больных. При этом обращали внимание на характер сопутствующей и перенесенной патологии. Мы попытались систематизировать нозологические формы, условно выделив три группы: патология ЖКТ, иммунная патология и группа прочих болезней (табл. 8).

Можно отметить, что наиболее частым было сочетание дефицита витамина В₁₂ с заболеванием щитовидной железы, желчнокаменной болезнью с произведенной холецистэктомией, склонностью к аллергическим реакциям, с бронхиальной астмой и фибромиомой.

Из данных в табл. 8 видно, что поражение ЖКТ и иммунная патология представлены у наших больных почти поровну,

Таблица 8. Анамнестические и сопутствующие заболевания, выявленные у больных с дефицитом В₁₂

Характер патологии	Число случаев	Число больных, %	Примечание
Патология желудочно-кишечного тракта			
Атрофический гастрит	41	24,8	
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, желудка, дуоденит	22 всего, резекция желудка у 15 больных	13,3	Резекция выполнялась по поводу пенетрации язвы, перфорации, кровотечения
Желчнокаменная болезнь	33	20,0	Холецистэктомия выполнена у 78 % больных с сопутствующей желчнокаменной болезнью
Холецистэктомия	26	15,7	
Хронический холецистит	22	13,3	
Хронический панкреатит	12	7,2	
Острый гепатит А	12	7,2	
Малярия	11	6,6	Редкая для нашего региона патология!
Рак желудка	8	4,8	
Злоупотребление алкоголем	5	3,0	
Дивертикулез кишечника	4	2,4	
Рак прямой кишки	1	0,6	
Карциноид кишки	1	0,6	
Иммунная патология			
Патология щитовидной железы	81	49,0	С нарушением функции железы у каждого третьего больного (32,3 %)
Зоб (узловой, диффузный, диффузно-узловой)	55	33,8	Гипотиреоз у 25,5 %
Аутоиммунный тиреоидит	26	15,7	Гипертиреоз у 6,8 %
Аллергия, часто поливалентная	38	25,5	
Бронхиальная астма	17	11,7	
Полиартриты	12	7,8	
Витилиго	5	3,4	
Сахарный диабет типа 1	3	2,0	
Нейродермит	2	1,3	
Прочая патология			
Фибромиома матки	26	21,0	
Мочекаменная болезнь и пиелонефрит	13	8,9	
Инсульт	6	3,8	
Вегетарианство	3	2,0	
Сахарный диабет типа 2	4	2,5	

но, безусловно, «лидером» является заболевание щитовидной железы. О сочетании нарушения функций щитовидной железы и В₁₂-дефицитной анемии было известно давно, но столь высокая частота, выявленная в нашем исследовании, была неожиданной. Возможно, полученные данные обусловлены современной четкой диагностикой этих заболеваний. В нашем диагностическом центре работают мощное эндокринологическое отделение и лабораторная база, позволяющие полноценно обследовать больных с подозрением на наличие эндокринной патологии. Наши наблюдения подчеркивают необходимость тщательного эндокринологического обследования больных с выявленным дефицитом витамина В₁₂.

Из табл. 8 видно, что частота и другой иммунной патологии достаточно высока: аллергические проявления отмечались у 25,5 % больных, бронхиальная астма — у 11,7 %, полиартриты — у 7,8 %, витилиго — у 3,4 % (причем нередко с большой площадью кожных поражений), сахарный диабет типа 1 — у 2 % пациентов. Возможно, у этих больных имеет место какой-то общий дефект системы иммунитета, проявляющийся в нарушении толерантности к группе антигенов, обнаруженных в желудке, тканях щитовидной железы, поджелудочной железы и коже.

Что касается заболеваний ЖКТ, то подтвердились хорошо известные данные о сочетании В₁₂-дефицитной анемии с наличием атрофического гастрита, который отмечен, по данным гастроскопии, у 24,8 % больных. Процент больных оказался меньше, чем это предполагалось теоретически. Возможно, это связано с тем, что не каждый больной соглашался на проведение фиброгастроскопии, кроме того, исследования проводились в различных учреждениях города и в нашем распоряжении были только заключения, а не протоколы гастроскопии.

Обращает на себя внимание высокая частота патологии печени и желчных путей. У 13,3 % больных диагностирован хронический холецистит и у 20 % — желчнокаменная болезнь, причем у большинства пациентов с желчнокаменной болезнью была проведена холецистэктомия. Столь высокая взаимосвязь дефицита витамина В₁₂ и частоты холецистэктомии вполне объяснима. Патология желчных путей нарушает, а холецистэктомия, вероятно, прерывает кишечно-печеночный кругооборот витамина В₁₂. Уменьшается или прекращается реабсорбция витамина в кишечнике, бо́льшая часть витамина безвозвратно теряется с калом. Увеличение траты витамина приводит к убыстрению расхода запаса витамина в организме и, тем самым, провоцирует развитие его дефицита.

Можно считать, что холецистэктомия является фактором риска развития дефицита витамина В₁₂, причем практически не менее значимым, чем резецированный желудок. Удаление желчного пузыря должно быть строго аргументировано.

Следует отметить также достаточно высокий процент в анамнезе у наших больных острого гепатита (7,2 %) и малярии (6,6 %), притом, что малярия — это редкая для наших широт патология. Как правило, пациенты болели малярией в свои детские и юношеские годы, в годы Отечественной войны, в первые послевоенные годы. Вероятно, перенесенные инфекционные заболевания с поражением печени приводят к нарушению обмена и/или депонированию витамина В₁₂.

Язвенная болезнь отмечена у 22 больных, причем у большинства (15) из них была проведена резекция желудка по поводу различных причин: прободная язва, пенетрация язвы, язвенное кровотечение. Срок давности резекции желудка

колебался от 1 до 46 лет, в среднем резекция выполнена за 18 лет до обнаружения дефицита витамина В₁₂.

Опухоли желудка в анамнезе были у 4,8 % больных, по поводу которых проведена экстирпация желудка в срок от 2 до 6 лет, в среднем за 4 года до установления диагноза В₁₂-дефицитной анемии.

Разница в сроках развития анемии после оперативных вмешательств по поводу язвы и опухоли кроется в том, что после оперативного лечения язвы часть желудка остается и он выполняет частично свои секреторные функции, а после экстирпации желудка этого не происходит. Возможно, изначально у больных с опухолями имел место дефицит витамина В₁₂. У двух наших пациентов с опухолями желудка В₁₂-дефицитная анемия выявлена через 1–1,5 года после удаления желудка. Если бы исходно уровень витамина В₁₂ у этих больных был нормальным, то теоретически 1–1,5 года — недостаточный срок для развития данной анемии.

Хронический панкреатит отмечался у 7,2 % больных, что также не вызывает удивления — нарушение выработки панкреатических ферментов влияет на расщепление транскобаламинов и нарушает всасывание витамина В₁₂ в кишечнике, что способствует развитию анемии.

Из прочих заболеваний, сопутствующих дефициту витамина В₁₂, обращает на себя внимание наличие фибромиомы матки у 21 % женщин. Видимой причинной связи между двумя этими патологиями как будто нет. Однако в любом случае это важный факт. Анемия у женщины с фибромиомой матки и гиперменореей практически всегда считается железodefицитной, но для части больных, как оказывается, этот диагноз не является точным, а имеющийся дефицит витамина В₁₂ остается нераспознанным. Правда, дефицит витамина В₁₂ в этой группе больных, как правило, был неглубоким.

Следует сказать несколько слов о дифиллоботриозе и дефиците витамина В₁₂.

Это сочетание, классическое по описанию, очень редко встречается на практике. В обследованной нами группе таких больных не было, но вне группы было 3 пациента с четко установленными диагнозами анемии и гельминтоза, причем двое наблюдались в последние 1,5 года. Один из них — любитель сырой рыбной строганины и рыбы домашней засолки. Этот пример показывает, что и о такой возможной причине дефицита витамина В₁₂ даже в настоящее время забывать не стоит. В то же время у одной обследованной нами пациентки с установленным диагнозом дифиллоботриоза не было ни анемии, ни дефицита витамина В₁₂. Н. А. Алексеев.⁴ в своей книге приводит данные I. Palva о том, что при инвазии широким лентецом только у 2 % пораженных отмечалась развернутая картина мегалобластной анемии. Некоторые признаки анемии отмечались у 9 % зараженных широким лентецом, а у 38 % — только субнормальное содержание витамина В₁₂ в сыворотке крови. У остальных пораженных ни анемии, ни дефицита витамина не было.

Как известно, классическими признаками дефицита витамина В₁₂ являются полинейропатии и фуникулярный миелоз. В той или иной степени различные неврологические нарушения (головная боль, онемение, парестезии) можно выявить почти у всех больных с дефицитом витамина В₁₂, уже потому, что это, как правило, люди пожилого возраста с сочетанной соматической патологией, но выступающие на первый план неврологические нарушения встречаются не так часто. В нашей группе больных картина выраженного полиневрита наблюдалась всего у 6 больных. В то же время сравнительно часто отмечались явления глоссита (17 %). При этом у нескольких больных мучительный глоссит на протяжении месяцев и даже лет был единственным поводом для обращения к врачам самых разных специальностей.

Этим пациентам выставлялись разнообразные диагнозы — от аллергии на зубные протезы, аллергии на химические реактивы (больные меняли протезы, меняли место работы) до нарушения функции психики. Как правило, у этих больных анемии либо не было, либо она была легкой, чаще анемия была нормоцитарной и сочетанной по происхождению: легкий или средний дефицит витамина В₁₂ сочетался с разной степенью дефицита железа. В целом складывается впечатление, что выраженные неврологические нарушения чаще отмечаются при сохранном уровне гемоглобина, и такие больные практически не попадают к гематологам. Так, у 4 из 6 наших больных с яркими полиневритическими нарушениями, расцененными как полинейропатия (по сути, это была картина фуникулярного миелоза), уровень гемоглобина был нормальным (129–149 г/л). Уровень витамина В₁₂ у них был низким и составлял в среднем 65 пг/мл. После терапии витамином В₁₂ глоссит прошел у всех больных, а проявления полинейропатии у одной из больных полностью купировать не удалось. Вполне вероятно, что дефицит витамина В₁₂ с картиной фуникулярного миелоза — не такая редкая патология, но отсутствие характерных изменений со стороны крови, отсутствие настороженности врачей в этом вопросе крайне усложняют правильную постановку диагноза.

Важно помнить, что разнообразные нейропатии, наличие глоссита могут быть проявлениями дефицита витамина В₁₂ и при нормальном уровне гемоглобина.

Терапия В₁₂-дефицитной анемии известна уже несколько десятков лет, она полностью доказала свою эффективность и можно обсуждать только количественные параметры первичного и поддерживающего лечения. G. Richard Lee.³ указывает следующий режим лечения: ежедневное внутримышечное введение 100 мкг цианокобаламина в течение 6–7 дней до появления ретикулоцитарного криза, после ретикулоцитарного криза еще 7–8 введений В₁₂ по 100 мкг, но уже через день, затем по 100 мкг 1 раз в 3–4 дня в течение 3 нед. Таким образом, суммарная доза цианокобаламина должна составлять 1,8–2 мг, введенные в течение 5–6 нед. Рекомендуемая им поддерживающая доза витамина В₁₂ составляет 100 мкг ежемесячно в течение всей жизни. Аналогичные рекомендации даны в классическом руководстве по гематологии И. А. Кассирского и Г. А. Алексеева «Клиническая гематология» (1970).¹² Однако в последнее время гематологи привыкли к назначению больших доз витамина, и в методических рекомендациях 2003 г.¹³ «Мегалобластная анемия» ежедневная рекомендуемая доза вводимого цианокобаламина составляет до 600 мкг при средней длительности его введения 4–6 нед. Возникает вопрос: если у большинства больных нормализацию уровня витамина В₁₂ в крови можно поддерживать меньшими дозами, то зачем назначать большие дозы? Этот вопрос, несмотря на его кажущуюся незначительность, нуждается в исследовании, поскольку касается очень большого количества больных.

Большие дозы витамина В₁₂ (1000 мкг ежедневно) оправданы при наличии выраженных неврологических нарушений, картине фуникулярного миелоза. Поддерживающая терапия витамином В₁₂ проводится пожизненно ежемесячным введением препарата 200–500 мкг в нашей стране и 100 мкг в США и странах Европы. Мы наблюдали 4 больных, у которых даже стандартная терапия 500 мкг ежемесячно не позволяла поддерживать уровень витамина В₁₂ в пределах нормальных значений. Очевидно, нужны наблюдения в течение нескольких лет с ежегодным контролем уровня витамина В₁₂ в крови у больших групп больных, чтобы четко определить его необходимую поддерживающую дозу.

Существуют пероральные препараты витамина В₁₂ (Record В₁₂ Sigma-Tau), которые в нашей стране практически

не используются, хотя достаточно широко применяются в медицинской практике за рубежом, особенно для поддерживающей терапии. Однако появились данные о том, что даже длительный (11 мес.) прием перорального кобаламина, приводящий к повышению уровня витамина B_{12} и снижению уровня метилмалоновой кислоты в крови, не обеспечивает нормализацию уровня гомоцистеина, в то время как назначение витамина B_{12} парентерально быстро нормализовало содержание обоих метаболитов.¹⁴ По всей вероятности, пероральный прием витамина B_{12} не может абсолютно заменить его парентеральное введение.

В современной научной медицинской литературе, в основном, в течение последних 5 лет о дефиците витамина B_{12} пишется немало, но лишь единичные публикации касаются непосредственно B_{12} -дефицитной анемии.

Очень интересны работы, касающиеся распространенности дефицита витамина B_{12} среди населения. Наше удивление частотой встречаемости дефицита витамина B_{12} у наших пациентов совпадает с удивлением врачей, которые столкнулись с этой проблемой в своих странах. Так, S. Loikas и соавт.¹⁵ при изучении распространенности дефицита витамина B_{12} у лиц старше 65 лет на юго-западе Финляндии (более 1000 обследованных) обнаружили дефицит у 12 % населения, преимущественно у мужчин. В 78 % случаев дефицит витамина B_{12} до этого планового обследования выявлен не был и клинически не подозревался. Выясняя факторы риска развития дефицита витамина B_{12} у этой группы населения, авторы отметили, что единственным статистически достоверным фактором риска был отказ от молочных продуктов: не употребляющие молочные продукты имеют в 2 раза больший риск развития дефицита витамина B_{12} по сравнению с остальным населением этого возраста.

Практически аналогичные данные о распространенности дефицита витамина B_{12} сообщают H. Hip и соавт.,¹⁶ которые определяли уровень витамина B_{12} у 1000 пациентов старше 75 лет и выявили сниженный уровень витамина у 13 % из них. Близкие результаты получены и в работе G. Robertson и соавт.,¹⁷ которые обследовали 421 больного с кардиоваскулярной патологией (215 мужчин и 206 женщин в возрасте от 30 до 90 лет, в среднем 66 лет) и обнаружили дефицит витамина B_{12} у 73 из них, т. е. у 17 % обследованных больных. Дефицит витамина B_{12} у этих пациентов также клинически не предполагался. Авторы статьи отметили еще один интересный факт: площадь каротидных атеросклеротических бляшек у этих больных имела обратную зависимость от уровня витамина B_{12} в крови.

Таким образом, разные авторы констатируют неожиданно широкое распространение дефицита витамина B_{12} среди населения разных стран, особенно в старшей возрастной группе. Дефицит витамина в абсолютном большинстве случаев не имеет четкой клинической картины и остается недиагностированным. Наше предположение, что в настоящее время дефицит витамина B_{12} диагностируется лишь примерно у 15–20 % его носителей, вполне подтверждается этими публикациями. Можно предположить, что быстрое увеличение частоты дефицита витамина B_{12} с возрастом является результатом каких-то закономерных механизмов старения: возможно, с возрастом снижается синтез кобалофилинов слюнными железами и слизистой оболочкой ЖКТ, снижается синтез фактора Касла, других мукопротеидов, что нарушает всасывание витамина B_{12} и ускоряет развитие его дефицита. Кстати, может быть, значительная частота дефицита витамина B_{12} при гипотиреозе обусловлена не только общностью патогенетического аутоиммунного механизма, но и просто повышенной сухостью слизистых оболочек при гипотиреозе, нарушающей усвоение витамина.

Основная масса научных публикаций последних лет, связанных с витамином B_{12} , а это сотни работ, посвящена тромбозам. Обсуждается связь риска возникновения тромбозов с уровнем содержания в крови фолатов, витамина B_{12} , гомоцистеина и возможными мутациями генов, кодирующих синтез ферментов, которые участвуют в биохимических реакциях взаимопревращения этих веществ. В 1994 г. было установлено, что повышение уровня гомоцистеина в крови (гипергомоцистеинемия) является независимым фактором риска тромбоза. Выделяют наследственную и приобретенную гипергомоцистеинемии. Наследственная форма обусловлена дефицитом или мутационными изменениями ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина, среди которых как самую частую и клинически значимую расценивают мутацию C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), встречающуюся у 5 % населения. Однако подавляющее число случаев гипергомоцистеинемии приобретенные и обусловлено дефицитом в крови витамина B_{12} и/или фолатов. Этот дефицит приводит к тому, что нарушается превращение гомоцистеина в метионин и неизрасходованный гомоцистеин накапливается в организме. Причем в последние годы основной причиной приобретенной гипергомоцистеинемии становится именно дефицит витамина B_{12} , т. к., в результате проводимой активной пропагандистской кампании фолиевая кислота интенсивно внедряется в пищевой рацион жителей Европы и США и, таким образом, ее дефицит компенсируется.

В многочисленной литературе приводятся как описания отдельных случаев, демонстрирующих сочетание классической B_{12} -дефицитной анемии с тромбозами, так и результаты научно-исследовательских работ, посвященных изучению этой проблемы.

Так, A. Kharçahi и соавт.¹⁸ описали 2 случая тяжелой анемии Бирмера (у больных 24 и 35 лет) с массивными венозными тромбозами верхней полой вены, глубокой бедренной вены, рассматривая их как связь с дефицитом витамина B_{12} , приводящего к гипергомоцистеинемии и далее — к тромбозам. E. Kjøpel и соавт.¹⁹ описывают случай тромбоэмболии легочной артерии у женщины 46 лет. При обследовании у больной были выявлены гетерозиготные мутации генов протромбина и *MTHFR*, гипергомоцистеинемия, снижение уровня витамина B_{12} и ферритина. Авторы статьи считают, что гипергомоцистеинемия, обусловленная дефицитом витамина B_{12} , повлияла на возникновение тромбоза.

M. Vargios и соавт.²⁰ описывают двух больных с венозными тромбозами, у которых при обследовании выявлен дефицит витамина B_{12} . Эти авторы также полагают, что дефицит B_{12} приводит к гипергомоцистеинемии, которая, в свою очередь, является пусковым механизмом процесса тромбообразования.

A. F. Remacha и соавт.²¹ ретроспективно оценили риск тромбоза у 193 больных с дефицитом B_{12} по сравнению с контрольной группой из 87 человек. Оказалось, что частота тромбозов у лиц с B_{12} -дефицитом была в 2,2 раза выше, чем в контрольной группе. Авторы отмечают, что 85 % этих тромбозов случились в течение 2 лет, предшествующих установлению диагноза дефицита B_{12} , т. е. в период углубления дефицита витамина B_{12} и накопления гомоцистеина.

E. Oger и соавт.²², обследовав 467 больных с глубокими венозными тромбозами и тромбоэмболическими осложнениями, также отметили, что дефицит витамина B_{12} и гипергомоцистеинемия являются факторами риска венозных тромбозов. E. Zittan и соавт.²³ обследовали 360 здоровых лиц с целью выяснить возможные связи между гомозиготностью по гену *MTHFR* с мутацией в C677T, дефицитом витамина B_{12} и дисфункцией эндотелия. Выяснилось, что частота изучаемых

мой гомозиготности равна 18,6 %. Дефицит витамина В₁₂ у гомозигот определялся в 4,2 раза чаще, чем у гетерозигот. Дисфункция эндотелия выявлялась у всех гомозигот, но при сочетании гомозиготности с дефицитом витамина В₁₂ дисфункция эндотелия была выражена значительно больше и купировалась после терапии витамином В₁₂ и фолатами.

Мы в своей работе не выясняли взаимосвязи уровня витамина В₁₂ и гомоцистеина в крови, поскольку до последнего времени в нашей лаборатории гомоцистеин не определяли. После появления такой возможности у двух мужчин 67 и 71 года, обследуемых по поводу тромбоза легочной артерии, была выявлена гипергомоцистеинемия, а вслед за этим и дефицит витамина В₁₂. Причем у одного из пациента было лишь легкое снижение уровня В₁₂, а у второго — низкое его содержание (52 пг/мл). Ни у одного из больных клинических признаков дефицита витамина В₁₂ не было и уровень гемоглобина был в пределах нормы (140–150 г/л).

Следует также отметить, что частота инсульта как сопутствующей патологии в нашей группе больных составила 3,8 % и сначала мы не обратили на это внимания. Теперь мы полагаем, что это не случайная цифра, а, возможно, еще одно подтверждение наличия повышенного риска тромбоза при дефиците витамина В₁₂.

В₁₂-дефицит и деменция — вторая по частоте тема после тромбозов, обсуждаемая в научных публикациях. Описываются отдельные клинические наблюдения острых психических изменений, которые, по мнению авторов, были связаны с глубоким дефицитом витамина В₁₂, а также публикуются работы, посвященные изучению возрастной деменции и возможной роли в этой патологии гомоцистеина, фолатов, витамина В₁₂ и их метаболитов. Данные противоречивы, но все-таки прослеживается некоторая тенденция.

Так, S. Srikantha и соавт.²⁴ описали 129 больных с острой деменцией. У 24 пациентов деменция оказалась обратимой. У 5 из 24 больных с обратимой острой деменцией оказался низким уровень витамина В₁₂, хотя по клиническим признакам его дефицит не подозревался. Деменция, по наблюдению авторов, купировалась применением В₁₂.

С. Durand и соавт.²⁵ описали больную 64 лет с острым психозом, у которой была выявлена легкая анемия с уровнем гемоглобина 114 г/л и очень низкий уровень витамина В₁₂ в крови — 52 пг/мл. Назначение витамина В₁₂ купировало психоз. В дальнейшем у женщины был выявлен и гипотиреоз.

K. L. Tucker и соавт.²⁶ в своей работе отметили, что высокий уровень гомоцистеина и низкий уровень витамина В₁₂ ассоциируются с нарушением когнитивных функций у пожилых мужчин.

M. Folstein и соавт.²⁷ также сообщают о высоком уровне гомоцистеина при цереброваскулярной патологии, психической депрессии и обсуждают возможную «гипергомоцистеиновую» гипотезу возникновения депрессии.

H. Hin и соавт.¹⁶ выявив у 13 % из 1000 обследованных дефицит витамина В₁₂, показали, что низкий уровень витамина в крови ассоциировался с расстройством памяти и депрессией.

С. McCracken и соавт.²⁸ в своем исследовании с участием 84 больных отметили, что увеличение в крови метаболитов, возникающих при дефиците витамина В₁₂, таких как метилмалоновая кислота, было четко связано с нарушением когнитивных функций у пожилых больных, а M. S. Mogris и соавт.²⁹ выявили, что при низком уровне витамина В₁₂ высокий уровень фолатов ассоциировался с когнитивными нарушениями, а при нормальном уровне В₁₂ высокий уровень фолатов связан с защитным действием против нарушений функции мозга. Это означает, что перед применением фо-

латов надо либо исследовать уровень витамина В₁₂ в крови, либо назначать витамин В₁₂. Однако S. G. Eussen и соавт.³⁰ отметили, что даже нормализация уровня витамина В₁₂ в крови после лечения не улучшала когнитивных функций у этих больных. Как известно, и нейропатия при фуникулярном миелозе не всегда обратима, несмотря на купирование дефицита витамина В₁₂ после лечения. В этой области еще очень много неясного. Пока можно лишь сказать, что многие авторы отмечают участие витамина В₁₂, фолатов, метаболитов их обмена в нарушении деятельности головного мозга, развитии острых психозов и возрастной деменции. Причем часто наблюдается корреляция между снижением уровня витамина В₁₂ и повышением уровня гомоцистеина в крови с выраженностью ментальных нарушений.

Существует еще один вопрос: насколько обосновано встречающееся в среде медицинского персонала убеждение, что витамин В₁₂ стимулирует развитие опухоли и его назначение опасно?

В нашей группе больных диагноз В₁₂-дефицитной анемии был установлен у 8 больных, ранее прооперированных по поводу рака желудка. Что касается опухолей, возникших после проведения терапии витамином В₁₂, в нашей группе больных мы знаем о троих, у которых появились злокачественные образования через 2–2,5 года после лечения и получения полной ремиссии анемии. Это больные 65–75 лет, две женщины и один мужчина с классической картиной В₁₂-дефицитной анемии, с очень низким уровнем витамина В₁₂ в крови (37–60 пг/мл). Выявленные опухоли — это рак молочной железы, рак матки, рак предстательной железы. Трудно сказать, случайно ли появление этих опухолей.

За последние 10 лет публикаций, касающихся возможной связи между витамином В₁₂ и опухолевым процессом, мало, и мы не обнаружили работ о провоцирующем или стимулирующем развитии опухоли действии витамина В₁₂. В основном опубликованные работы посвящены изучению соотношения дефицита витамина В₁₂ и риска развития различных злокачественных опухолей.

Так, S. E. Vollset и соавт.³¹ изучали связь риска развития рака желудка с уровнем в крови фолатов и витамина В₁₂. Проведено большое рандомизированное исследование (247 больных и 631 — в контрольной группе), и результаты его показали, что уровень фолатов в крови не имел значения в развитии рака желудка, но отмечалось повышение риска развития рака желудка при низком уровне витамина В₁₂ в крови. Более того, Д. Коэн.³² в своей работе приводит данные о том, что у больных с В₁₂-дефицитной анемией рак желудка встречается в 20 раз чаще, чем у пациентов без этого дефицита. В связи с этим больным пернициозной анемией обязательно проводится фиброгастроскопия.

E. Schemhammer и соавт.³³ исследовали связь риска развития рака поджелудочной железы с уровнем в крови фолатов, витамина В₆, В₁₂, гомоцистеина в большой когорте больных (208 больных и 623 — в контрольной группе). Авторы не нашли статистически значимой ассоциации между риском развития рака поджелудочной железы и уровнем перечисленных выше компонентов в крови у всех больных в целом, но отметили наличие обратной зависимости между уровнем витаминов в крови и раком у пациентов, не принимавших мультивитамины, и отсутствие такой зависимости у принимавших витамины. Таким образом, повышенный риск развития рака поджелудочной железы ассоциируется с дефицитом витаминов.

W. H. Xu и соавт.³⁴ в большом исследовании (1204 больных и 1212 — в контрольной группе) выявили четкую обратную корреляцию между диетой, богатой фолатами, и риском развития рака эндометрия и предположили, что

прием фолатов может не только уменьшить риск развития рака эндометрия, но и модифицировать эффект влияния гена *MTHFR*, мутации которого ассоциированы с риском развития опухолевого процесса.

М. Laios и соавт.,³⁵ проведя большое проспективное исследование (1812 женщин с раком молочной железы и 63 739 — в контрольной группе), выяснили, что прием высоких доз фолатов был связан с уменьшением риска развития рака молочной железы и что эта тенденция усиливалась при добавлении к приему фолатов витамина B_{12} .

У. Lim и соавт.³⁶ также отметили наличие обратной ассоциации между диетой, богатой витамином B_{12} , и частотой неходжкинских лимфом у курящих. Авторы предположили, что обогащение диеты высокими дозами витамина B_{12} может играть некоторую предупредительную роль в отношении развития лимфом.

Данные этих работ, может быть, не слишком весомы, но все-таки прослеживается тенденция того, что скорее дефицит витаминов, чем их избыток, может являться одним из факторов риска опухолевого процесса.

Кроме перечисленных выше проблем, в литературе достаточно много публикаций, посвященных развитию дефицита витамина B_{12} при приеме гипогликемизирующего препарата метформина, назначаемого широко во всем мире по поводу сахарного диабета типа 2. Метформин (синонимы: Гликомет, Глиформин, Дианормет, Сиофор, Глюкофаг, Метфогамма), относящийся к препаратам класса бигуанидов, как оказалось, нарушает всасывание витамина B_{12} , и снижение уровня последнего в крови статистически достоверно зависит от дозы и длительности приема препарата. М. Romgchainedcha и соавт.³⁷ отметили, что метформин у больных сахарным диабетом типа 2 уменьшает содержание витамина B_{12} в крови и эти пациенты нуждаются в поддерживающей терапии витамином. Т. S. Callaghan и соавт.³⁸ также выявили связь дефицита витамина B_{12} в крови с длительной терапией метформином. R. L. Ting и соавт.³⁹ установили, что у больных сахарным диабетом, получавших метформин, снижение уровня витамина B_{12} в крови статистически достоверно зависело от дозы и длительности приема препарата. Н. J. Lin⁴⁰ сообщают о мужчине, принимавшем метформин по поводу сахарного диабета в течение 6 лет, у которого развился дефицит витамина B_{12} и венозный тромбоз.

Авторы советуют внимательнее контролировать показатели крови больных, длительно получающих метформин, и рекомендуют проводить профилактическую поддерживающую терапию витамином B_{12} , чтобы избежать развития анемии, тромбозов, ментальных нарушений.

Интересную работу опубликовали М. С. Magino и соавт.⁴¹ Они обследовали 62 пожилых больных с B_{12} -дефицитом, страдающих гастритом с наличием инфекции *Helicobacter pylori*. После проведения курса терапии по эрадикации хеликобактерий авторы обнаружили увеличение в крови уровня витамина B_{12} и уменьшение уровня гомоцистеина. Можно предположить, что *H. pylori* являются конкурентным потребителем витамина B_{12} .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит витамина B_{12} — далеко не такая редкая патология, как это представлялось раньше. Ее частота увеличивается с возрастом, достигая 12–17 %, а может быть, и больше в самой старшей возрастной группе (> 70 лет).

Дефицит витамина B_{12} не является случайной изолированной патологией. Нарушения иммунной системы, патология ЖКТ, неясные пока механизмы старения являются причинами развития его дефицита. К ним относятся аутоиммунные болезни (патология щитовидной железы, бронхиальная астма, аллергические реакции) и патология ЖКТ (хронический гастрит, опе-

рированный желудок по поводу язвы или опухоли, хронический панкреатит, холецистит, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, гепатит А, малярия). Патологические процессы могут сочетаться в различных вариантах, способствуя ускорению развития дефицита витамина. **Холецистэктомия является таким же фактором риска развития дефицита витамина B_{12} , как и резецированный желудок.**

Дефицит витамина B_{12} не является синонимом анемии, более того, анемия — по-видимому, не самое частое его проявление. И поэтому в большинстве случаев (до 80 %) дефицит витамина B_{12} остается недиагностированным. Особенно это касается больных старшей возрастной группы.

Нет строгой параллели между уровнем витамина B_{12} в крови, наличием анемии и степенью ее тяжести. Но при уровне витамина B_{12} менее 24 пг/мл анемия разной степени отмечалась у всех больных, а при уровне более 140 пг/мл анемии, связанной с дефицитом B_{12} , практически не бывает.

Можно полагать, что классическая B_{12} -дефицитная анемия — это результат нераспознанного и длительного дефицита витамина B_{12} , который осложнился гемолизом дефектных эритроцитов.

Более четкая зависимость отмечается между показателями эритроцитарных индексов, в первую очередь MCV, и степенью дефицита витамина B_{12} . Наличие макроцитоза (или только тенденции к макроцитозу) может быть первым признаком дефицита витамина B_{12} в крови при нормальном уровне гемоглобина. Это показывает важность исследования крови на гематологическом анализаторе.

Необходимо помнить, что при наличии выраженного дефицита железа нормоцитоз и даже микроцитоз эритроцитов не исключают возможности наличия дефицита витамина B_{12} и поэтому следует обращать внимание на соотношение числа эритроцитов, показателей MCV и сывороточного железа. При несоответствии имеющихся данных показано определение в крови уровня витаминов.

Иногда дефицит витамина B_{12} проявляется только лейкопенией в клиническом анализе крови.

Наличие различной нейропатии, глоссита может быть проявлением дефицита витамина B_{12} и при нормальном уровне гемоглобина.

Анемия у женщины с фибромиомой и гиперменореей не всегда только железodefицитная. И если у женщины с этой патологией есть еще и патология щитовидной железы и/или патология печени и желчных путей, аллергия, бронхиальная астма, следует подумать и о возможном дефиците витамина B_{12} .

Фактором риска развития дефицита витамина B_{12} могут быть различные лекарственные препараты. Гипогликемизирующий препарат метформин (бигуанид) вызывает развитие дефицита витамина B_{12} , зависящего от дозы и длительности приема препарата. Больным, принимающим метформин, показано периодическое назначение витамина B_{12} для профилактики его дефицита.

Широко распространенный и недиагностируемый дефицит витамина B_{12} представляется важной медико-биологической, а может быть, и медико-социальной проблемой. Нераспознанный латентный дефицит витамина, приводящий к гипергомоцистеинемии, является фактором риска развития тромбозов, прогрессирования атеросклероза, возможно, вносит свой вклад в развитие старческой деменции. Не исключено также, что дефицит витамина B_{12} является дополнительным фактором риска развития опухолевого процесса. **Таким образом, дефицит витамина B_{12} , сам по себе являясь «осложнением» или «спутником» возраста и болезней, становится, в свою очередь, фактором, ускоряющим старение и укорачивающим жизнь.**

Определение уровня витамина B_{12} в крови должно стать скрининговым исследованием для больных с характерной

клинической патологией и в старшей возрастной группе. Это исследование должно стать широкодоступным для практического здравоохранения.

Лечение дефицита витамина В₁₂ общеизвестно и не сложно, и пока рекомендуется назначать витамин В₁₂ парентерально. Можно обсуждать лишь вопрос о дозе витамина на курс лечения и терапию поддержания.

Кроме того, желателен и контроль уровня витамина В₁₂ в крови в процессе поддерживающей терапии, может быть, 1 раз в 1,5–2 года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Addison T. Anemia-Disease of the Suprarenal Capsules. London Med. Gazette 1849; 1: 517–8.
2. Biermer A. Uber eine Form von progressiver pernicioser Anemie. Correspondenzbl. Schweiz. Arzte. 1872; 2: 15.
3. Lee G. R. Pernicious anemia and other causes of vitamin В₁₂ deficiency. In: Wintrobe's Clinical Hematology, 10th ed. 1998; 941–64.
4. Алексеев Н. А. Анемии. СПб.: Гиппократ, 2004.
5. Minot G. R., Murphy W. P. Treatment of pernicious anemia by a special diet. JAMA 1926; 87: 470.
6. Castle W. B. Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. Am. J. Med. Sci. 1929; 178: 748–64.
7. Rickes E. L. Crystalline vitamin В₁₂. Science 1948; 107: 396; 1950; 112: 354.
8. Smith E. L. Purification of anti-pernicious anaemia factors from liver. Nature 1948; 161: 638.
9. Castle W. B. The conquest of pernicious anemia. In: Blood, Pure and Eloquent. M. M. Wintrobe (ed.). New York: McGraw-Hill, 1980.
10. Maugh T. H. Vitamin В₁₂ after 25 years, the first synthesis. Science 1973; 179: 266.
11. Роуз М. Дж., Берлинер Н. Эритроциты. В кн.: Патофизиология крови. Ф. Дж. Шиффман (ред.): Пер. с англ., 2000.
12. Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология. М.: Медицина, 1970; 800.
13. Мальсагов А. Х., Подгурская Р. А., Саркисян А. П., Сухомлина Е. Н. Мегалобластные анемии: Учебное пособие. СПб., 2003.
14. Solomon L. R. Oral pharmacologic doses of cobalamin may not be as effective as parenteral cobalamin therapy in reversing hyperhomocystinemia and methylmalonic acidemia in apparently normal subjects. Clin. Lab. Haematol. 2006 Aug; 28(4): 275–8.
15. Loikas S., Koskinen P., Iriala K., Pelliniemi T. T. Vitamin B12 deficiency in the aged: a population-based study. Age Ageing 2007 Mar; 36(2): 177–83.
16. Hin H., Clarke R., Sheriker P. et al. Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentration in older people: the Banbarry B12 study. Age Ageing 2006 Jul; 35(4): 416–22.
17. Robertson J., Iemolo F., Stabler S. P. et al. Vitamin B12, homocystein and carotid plaque in the era of folic acid fortification of enriched cereal grain products. CMAJ 2005 Nov; 22 173(11): 1359–60.
18. Kharchafi A., Oualim Z., Amezyane T. et al. Biermer's disease and venous thrombosis. Report of two cases. Rev. Med. Intern. 2002; 23(6): 583–6.
19. Kjpeli E., Cengiz C., Cila A., Karnak D. Hyperhomocysteinemia due to pernicious anemia leading to pulmonary thromboembolism in a heterozygous mutation carrier. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2008 Jul; 14(3): 365–8.
20. Barrios M., Alliot C. Venous thrombosis associated with pernicious anaemia. A report of two cases and review. Hematology 2006 Apr; 11(2): 135–8.
21. Remacha A. F., Souto J. C., Ymila R. T. et al. Enhanced risk of thrombotic disease in patients with acquired vitamin B12 and/or folate deficiency: role of hyperhomocysteinemia. Ann. Hematol. 2002 Nov; 81(11): 616–21.
22. Oger E., Lacut K., Le Gal G. et al. Hyperhomocysteinemia and low B vitamin levels are independently associated with venous thromboembolism: results from EDITH study: a hospital-based case-control study. J. Thromb. Haemost. 2006 Apr; 4(4): 793–9.
23. Zittan E., Preis M., Asmir I., Cassel A. et al. High frequency of vitamin B12 deficiency in asymptomatic individuals homozygous to MTHFR C677T mutation is associated with endothelial dysfunction and homocysteinemia Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2007 Jul; 293(1): 860–5.
24. Srikanth S., Nagaraja A. V. A prospective study of reversible dementia: frequency, causes, clinical profile and results of treatment. Neurol. India 2007 Jan-Mar; 55(1): 5.
25. Durand C., Mary S., Brazo P., Dolfus S. Psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report. Encephal. 2003 Nov-Dec; 29(6): 560–5.
26. Tucker K. L., Qiao N., Scott T. et al. High homocystein and low b vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. Am. J. Clin. Nutr. 2005 Sep; 82(3): 627–35.
27. Folstein M., Liu T., Peter I. et al. The homocystein hypothesis of depression. Am. J. Psychiatry 2007 Jun; 164(6): 861–7.
28. McCracer C., Hudson P., Ellis R., McCaddon A. Methylmalonic acid and cognitive function in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Am. J. Clin. Nutr. 2006 Dec; 84(6): 1406–11.
29. Morris M. S., Jacques P. F., Rosenberg I. H., Selhub J. Folate and vitamin B12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. Am. J. Clin. Nutr. 2007 Jan; 85(1): 265–7.
30. Eussen S. J., de Groot L. C., Joosten L. W. et al. Effect of oral vitamin B12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. Am. J. Clin. Nutr. 2006 Aug; 84(2): 361–70.
31. Vollset S. E., Igland J., Jenab M. et al. The association of gastric cancer risk with plasma folate, cobalamin and methyltetrahydrofolate reductase polymorphisms in the European Prospective investigation into Cancer and nutrition. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2007 Nov; 16(11): 2416–24.
32. Вуд М. Э., Банн П. А. Секреты гематологии и онкологии: Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2001; 558.
33. Schemhammer E., Wolpin B., Rifai N. et al. Plasma folate, vitamin B 6, vitamin B12, and homocystein and pancreatic cancer risk in four large cohorts. Cancer Res. 2007 Jun; 1 67(11): 5553–60.
34. Xu W. H., Shrubsole M. J., Xiang J. B. et al. Dietary folate intake, MTHFR genetic polymorphism, and the risk of endometrial cancer among Chinese women. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2008 Mar; 17(3): 743.
35. Lajous M., Romieu I., Sabia S. et al. Folate, vitamin B12 and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. Cancer Causes Control 2006 Nov; 17(9): 1209–13.
36. Lim U., Weinstein S., Albanes D. et al. Dietary factors of one-carbon metabolism in relation to non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma in a cohort of male smokers. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2006 June; 15(6): 1109–14.
37. Pongchaidecha M., Srikusalanukul V., Chattanon A., Tanjariyaporn S. Effect of metformin on plasma homocystein, vitamin В₁₂ and folic acid: a cross-sectional study in patients with type II diabetes mellitus. J. Med. Assoc. Thai. 2004 Jul; 87(7): 780–7.
38. Callaghan T. S., Hadden D. R., Tomkin G. H. Megaloblastic anaemia due to vitamin B12 malabsorption associated with long-term metformin treatment. Br. Med. J. 1980 May; 17 280 (6225): 1214–5.
39. Ting R. Z., Szeto C. C., Chan M. H. et al. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. Arch. Intern. Med. 2006 Oct; 9166(18): 1975–9.
40. Lin H. Y., Chung C. Y., Chang C. S. et al. Hyperhomocysteinemia, deep vein thrombosis and vitamin B12 deficiency in a metformin-treated diabetic patients. J. Formos. Med. Assoc. 2008 Jun; 107(6): 505–7.
41. Marino M. C., de Oliveira C. A., Rocha A. M. et al. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on plasma homocystein in elderly patients with cobalamin deficiency. Gut 2007 Apr; 56(4): 469–74.