

Гипервитаминоз В₁₂ – новый маркер и предиктор прогностически неблагоприятных заболеваний

В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая, О.Ц. Дамбаева, С.Т. Аувинен, И.Д. Медведев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Гиперкобаламинемия – синдром повышения уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови, значение которого в клинической практике часто недооценивается. Это явление может сопровождаться парадоксальными с клинической точки зрения признаками гиповитаминоза витамина В₁₂, отражающими наличие функционального дефицита, обусловленного дефектами потребления витамина тканями. Этиологическими факторами повышения уровня кобаламина в сыворотке крови являются преимущественно тяжелые заболевания, при которых особое значение для прогноза имеет ранняя диагностика: солидные опухоли, злокачественные гематологические новообразования, а также заболевания печени и почек с признаками их недостаточности. В настоящем обзоре представлены данные об обмене витамина В₁₂ и потенциальной значимости повышения его уровня как маркера ранней диагностики этих заболеваний.

Ключевые слова: гипервитаминоз В₁₂, гиперкобаламинемия, гемобластозы, заболевания печени.

Для цитирования: Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Дамбаева О.Ц. и др. Гипервитаминоз В₁₂ – новый маркер и предиктор прогностически неблагоприятных заболеваний. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (8): 160–167. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000378

Hypervitaminosis B₁₂ – a new marker and predictor of prognostically unfavorable diseases

V.I. Podzolkov, N.A. Dragomiretskaya, O.Ts. Dambaeva, S.T. Auvinen, I.D. Medvedev

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

A high serum vitamin B₁₂ level (hypercobalaminemia) is an underestimated anomaly. Clinically, it can be paradoxically accompanied by signs of deficiency, which are related to defects in tissue uptake of vitamin B₁₂. The increase in the level of serum cobalamin occurs mainly in serious diseases that require early diagnosis: hemoblastosis, liver and kidney diseases, etc. This review presents data on the metabolism of vitamin B₁₂ and the potential significance of increasing its level as a marker for the early diagnosis of these diseases.

Keywords: hypervitaminosis B₁₂, hypercobalaminemia, hemoblastosis, liver diseases.

For citation: Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Dambaeva O.Ts., et al. Hypervitaminosis B₁₂ – a new marker and predictor of prognostically unfavorable diseases. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (8): 160–167. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000378

ДИ – доверительный интервал
МДС – миелодиспластический синдром

ОШ – отношение шансов
ТК – транскобаламины

Введение

Значимость высокого уровня кобаламина (витамина В₁₂) в сыворотке крови длительное время недооценивалась, так как с момента его открытия большинство фундаментальных и клинических исследований посвящалось изучению витаминдефицита. Однако рост интереса практикующих врачей к роли витамина В₁₂ в патогенезе различных заболеваний привел к формированию спроса на биологическое определение витамина, в ходе которого получены данные о достаточно высокой доле пациентов с высоким уровнем кобаламина в крови [1]. Также установлено, что этиология высокого уровня кобаламина в сыворотке крови обусловлена главным образом наличием потенциально жизнеугрожающих заболеваний, ранняя диагностика которых зачастую является определяющим прогностическим фактором [1–3]. Несмотря на получение этих данных, до настоящего времени не разработан алгоритм диагностики заболеваний, сопровождающихся высоким уровнем витамина В₁₂.

Эпидемиология нарушений обмена кобаламина

Нормальные значения уровня витамина В₁₂ соответствуют 190–950 пг/мл. Повышенным считается уровень ви-

тамина В₁₂, превышающий верхнюю границу биологической нормы (>950 пг/мл, или 701 пмоль/л) [1]. Эпидемиологические данные о распространенности частоты гипо- и гипервитаминоза В₁₂ в популяции весьма ограничены, а исследования по изучению распространенности изменений уровня витамина В₁₂ в российской популяции не проводились. Значимая популяционная частота высокого уровня кобаламина в сыворотке крови впервые представлена в опубликованном в 2009 г. ретроспективном исследовании T. Deneville и соавт., включавшем 3702 госпитализированных больных, среди которых гипервитаминоз витамина В₁₂ обнаружен в 12% случаев, тогда как дефицит наблюдался только в 10% случаев [3]. В рамках французского исследования, проведенного R. Carmel и соавт., распространенность гиперкобаламинемии >664 пмоль/л среди госпитализированных больных составила 14% [4]. В последнем эпидемиологическом исследовании J.F.V. Arendt и соавт. (2012) у 12 070 стационарных больных распространенность «высокого» (600–1000 пмоль) уровня кобаламина составила 13%, а «очень высокого» (>1000 пмоль/л) – 7% случаев [2]. В рамках многоцентрового европейского исследования BDOSE частота выявления повышения уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови в среднем составила 18% [5]. В связи с отсутствием данных, касающихся отечественной популяции, в нашей стране требуется проведение масштабных

исследований по оценке фактической частоты выявления и распространенности этой патологии в общей популяции, а также в группах высокого риска возникновения гиперкобаламинемии.

Обмен витамина В₁₂

В организм человека витамин В₁₂ поступает из экзогенных источников преимущественно животного происхождения. Исследования второй половины XX в. показали, что синтезировать витамин В₁₂ не способны ни грибы, ни растения, ни животные, а только пропионовокислые бактерии, археи и некоторые простейшие, которые имеют необходимые для такого синтеза ферменты [6]. Тем не менее многие пищевые продукты, получаемые благодаря симбиозу бактерий, служат природным источником витамина В₁₂.

Изначально суточная потребность в витамине, поступающем посредством сбалансированного питания, оценивалась на уровне 2–3 мкг, при этом концентрация витамина В₁₂ достигает нижней границы принятой нормы в 190–200 пг/мл [7]. Однако согласно результатам более поздних исследований лишь уровень витамина В₁₂ выше 400 пг/мл (т. е. вдвое выше принятой нижней границы нормы) способствует уменьшению образования микроядер в лимфоцитах периферической крови [7, 8], а также препятствует возникновению ошибки включения урацила в ДНК лейкоцитов [9], что требует пересмотра рекомендованной суточной дозы витамина В₁₂. По мнению L.R. Solomon, лишь увеличение рекомендованной дозы витамина В₁₂ до 7 мкг/сут приведет к достижению его уровня в плазме крови 400 пг/мл, что будет достаточным для поддержания геномной стабильности [10].

Витамин В₁₂ открыт двумя независимыми группами ученых под руководством G.H. Whipple (1920) и G.R. Minot (1926) как антианемический фактор, содержащийся в печени и способный стимулировать гемопоэз у больных с пернициозной («злокачественной») анемией [11, 12]. Признанием важности данного открытия для медицинской науки стало присуждение этим научным группам Нобелевской премии в 1934 г. Начиная с 1930-х годов предпринимались попытки получения антианемического фактора в чистом виде, однако это удалось лишь в 1947 г. [13, 14]. Параллельно с этим W.V. Castle и соавт. открыта роль желудочного сока в запуске ретикулоцитоза у больных злокачественной анемией [15, 16], а затем выделен непосредственный субстрат, в отсутствие которого не происходит всасывания витамина В₁₂, названный впоследствии внутренним фактором Кастла для разграничения с внешним фактором (собственно витамином В₁₂) [17]. Характерно, что другие витамины, которым для обеспечения всасывания требуется специальный фактор, кроме витамина В₁₂, не известны [15].

Всасывание комплекса «витамин В₁₂ – внутренний фактор» происходит в терминальном отделе подвздошной кишки, посредством связи с рецептором, названным кубилином [18], обеспечивающим также эндоцитоз аполиппротеина А1 и липопротеинов высокой плотности [19]. Позднее

установлено, что кубилин состоит из двух субъединиц, названных «кубам» (cubam) и «амнионлес» (amniolles), кодируемых разными генами, мутации в которых ведут к нарушению всасывания витамина В₁₂ [20]. Это состояние часто сопровождается протеинурией, поскольку субъединица cubam также опосредует канальцевую реабсорбцию белка из первичной мочи [21]. Таким образом, ахлогридия, дефицит внутреннего фактора Кастла и нарушение функции рецептора кубилина – это факторы, предрасполагающие к развитию дефицита витамина В₁₂ [22].

Для транспорта витамина в крови, а также его потребления тканями и печенью требуется присутствие транскобаламинов (ТК) [23, 24] – белков связывания, среди которых выделяют три типа. ТК I типа (ТК I) и III типа (ТК III) обеспечивают связывание приблизительно 80% циркулирующего витамина В₁₂; однако ТК II типа (ТК II) играет преобладающую роль в ключевых процессах потребления витамина В₁₂ тканями и печенью.

В большинстве случаев патологически высокий уровень кобаламина в сыворотке крови влечет за собой качественное и/или количественное нарушение ТК [25].

ТК I и III – сывороточные белки с молекулярной массой 60–70 кДа, которые называют также связывающими R-белками или кобалофилинами, – обнаруживаются в различных тканях и биологических жидкостях [25–27], в том числе в составе вторичных нейтрофильных гранул гранулоцитов, обладающих, как предполагается, антибактериальной активностью, что объясняет повышение их уровня при миелопролиферативных нарушениях [1, 28].

ТК II – белок с молекулярной массой 42–47 кДа, который обеспечивает доставку витамина В₁₂ к клеткам и тканям. Несмотря на то что он переносит только 20% циркулирующих кобаламинов, именно его содержание определяется лабораторно как активная фракция сывороточного витамина В₁₂ [28, 29]. Выработка ТК осуществляется главным образом гепатоцитами, а также вторичными эндотелиальными, моноцитарными клетками и клетками кишечника [1, 28, 29]. При врожденном дефиците ТК II наблюдаются тяжелые нарушения, в том числе пороки развития нервной системы, а также гематологические расстройства по типу панцитопении и агенеративной мегалобластной анемии [1, 23].

Определение уровня витамина В₁₂ и диагностика его дефицита

Как уже сказано, около четверти присутствующего в сыворотке крови витамина В₁₂ связывается ТК, тогда как оставшаяся часть связывается другими белками [27, 28]. При этом определяемый автоматизированным оборудованием витамин В₁₂ должен освободиться от белка и преобразоваться в кобаламин. Современные методики определения витамина В₁₂ основаны, главным образом, на конкуренции за внутренний фактор Кастла между витамином В₁₂ с радиоактивной меткой и кобаламином в образце сыворотки крови [22, 30].

К сожалению, ни специфические клинические симптомы, ни точные значения уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови не позволяют напрямую диагностировать причину дефицита. Изначально считалось, что специфическим симптомом дефицита витамина В₁₂ является мегалобластная анемия, однако после восьми десятилетий колебаний во мнениях

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии №2 лечебного факультета, директор клиники факультетской терапии УКБ №4; ORCID: 0000-0002-0758-5609

Дамбаева Ольга Цереновна – клинический ординатор каф. факультетской терапии №2 лечебного факультета

Аувинен Сити Тамара – студентка

Медведев Иван Дмитриевич – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии №2 лечебного факультета; ORCID: 0000-0003-4210-2841

Контактная информация:

Драгомирецкая Наталья Александровна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии №2 лечебного факультета; тел: +7(925)519-56-50; e-mail: dragomiretskaya_natalia@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6531-6255

только в 1988 г. широкое признание получил тот факт, что единственным клиническим симптомом дефицита витамина В₁₂ может быть неврологическая дисфункция. Несмотря на то что при дефиците кобаламина описано несколько типов неврологических нарушений в виде подострой комбинированной дегенерации задних и боковых канатиков спинного мозга (фуникулярный миелоз), сенсомоторной полиневропатии, невропатии зрительного нерва, а также различные психические и когнитивные расстройства, классическим неврологическим проявлением гиповитаминоза В₁₂ считается фуникулярный миелоз, прогрессирующий от парестезий в ногах и снижения вибрационной чувствительности до спастического пара- или тетрапареза [30].

Отсутствие четкой связи между уровнем витамина В₁₂ в сыворотке крови и его дефицитом привело к внедрению практики измерения уровня метаболитов как показателей функционального дефицита. Для этих целей используют метилмалоновую кислоту и гомоцистеин [31]. Функциональный дефицит витамина В₁₂ ведет к повышению уровня метилмалоновой кислоты, поскольку этот витамин играет важную роль в преобразовании метилмалонил-кофермента А в сукцинил-кофермент А при участии фермента мутазы. Повышение уровня гомоцистеина обусловлено тем, что метионинсинтаза для преобразования гомоцистеина в метионин требует метилкобаламина.

Несмотря на развитие лабораторных методов диагностики, большинство специалистов сходятся во мнении, что «золотого стандарта» диагностики дефицита кобаламина по-прежнему не существует и оправданной является тактика пробного лечения при симптоматике, соответствующей клинической картине гиповитаминоза [32]. Следует учитывать и тот факт, что даже наличие высокого уровня кобаламина в сыворотке крови может сопровождаться его функциональным дефицитом [22, 32, 33].

Механизмы повышения уровня кобаламина в сыворотке крови

Повышение уровня кобаламина в сыворотке крови обусловлено тремя основными патофизиологическими механизмами, которые возникают под воздействием любых этиологических факторов и включают в себя (рис. 1):

- непосредственное повышение уровня витамина В₁₂ в плазме крови в результате избыточного потребления или применения с медицинской целью;
- непосредственное повышение уровня витамина В₁₂ в плазме крови в результате высвобождения из внутреннего депо;
- повышение уровня ТК в результате избыточной выработки или нарушения выведения, а также количественный дефицит или отсутствие у ТК аффинности к витамину В₁₂ [1, 23].

Патологические последствия повышения уровня кобаламина в сыворотке крови

Витамин В₁₂ – кофермент, присутствующий во многих клетках организма и участвующий главным образом в реакциях синтеза ДНК и метионина из гомоцистеина. Этот факт объясняет, с одной стороны, разнообразие гематологических, неврологических и эпителиальных клинических проявлений при дефиците витамина В₁₂, а с другой – накопление субстратов ферментативных реакций, а именно метилмалоновой кислоты и гомоцистеина [1, 33, 34].

В отличие от дефицита витамина В₁₂, патофизиология и клинические последствия повышения уровня кобаламина

в сыворотке крови по-прежнему крайне мало изучены. Тем не менее в настоящее время принято считать, что повышение уровня витамина В₁₂ в плазме крови может свидетельствовать о наличии функционального дефицита с клиническими последствиями, парадоксальным образом сходными с клиническими последствиями дефицита витамина В₁₂ [22, 31, 33].

Действительно, повышение степени связывания витамина В₁₂ транскобаламинами на фоне повышения их уровня в плазме крови (особенно ТК I и III, составляющими большую часть) ведет к потенциальному уменьшению степени связывания с ТК II и, как следствие, изменяет способ доставки витамина В₁₂ к клеткам. Таким образом, даже при нормальном уровне витамина В₁₂ может наблюдаться его функциональный дефицит с повышением уровня гомоцистеина и/или метилмалоновой кислоты [1, 31–34]. Кроме этих механизмов, функциональный дефицит может также развиваться в результате неспособности поврежденной печени поглощать кобаламин из сыворотки крови, а также быть результатом «утечки» витамина В₁₂ из поврежденной ткани печени в плазму крови [34–36].

Этиология повышения уровня кобаламина в сыворотке крови

Простое повышение витамина В₁₂ в плазме крови, не сопровождающееся клиническими симптомами (кроме потенциального функционального дефицита), следует более точно обозначать как гипервитаминозию В₁₂, а не как гипервитаминоз В₁₂ [22]. С практической точки зрения, при выявлении высокого уровня кобаламина в сыворотке крови в первую очередь следует искать причину этого состояния, так как этиотропное лечение часто приводит к нормализации его уровня [10, 22, 23].

Кроме того, отмечается значимая связь между повышением концентрации витамина В₁₂ и развитием злокачественных гемопатий и солидных опухолей [1, 22, 37–41]. В исследованиях по изучению роли злокачественных новообразований в качестве причин гиперкобаламинемии подчеркивалось, что о наличии большинства диагностированных новообразований ранее не было известно и они находились на нематастатической стадии [1, 37]. В упомянутом выше исследовании J.F.B. Arendt и соавт. (2012) отмечалась статистически значимая связь между высоким уровнем кобаламина и наличием алкоголизма [отношение шансов (ОШ) 5,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,76–11,96], заболеваниями печени (ОШ 8,53; 95% ДИ 3,59–20,23), а также злокачественными новообразованиями (ОШ 5,48; 95% ДИ 2,85–10,55) [2]. В рамках этого исследования повышенный уровень витамина В₁₂ отмечался также у пациентов с заболеваниями почек, аутоиммунными и бронхолегочными заболеваниями [2].

В условиях клинической практики у пациента с установленным гипервитаминозом витамина В₁₂ необходимо провести обследование, объем которого, с учетом описанных ранее патофизиологических механизмов, должен определяться онкологической настороженностью [22].

1. Потребление избыточного количества витамина В₁₂

Избыточное потребление витамина В₁₂ при приеме внутрь обычно относительно несложно выявить по данным анамнеза [1]. Кроме того, длительное парентеральное применение витамина В₁₂ может привести к образованию аутоантител к ТК II, что ведет к снижению его клиренса [1, 42, 43]. Такая спровоцированная аутоиммунизация наблюдалась у 30% пациентов, получавших лечение по поводу злокачественной анемии [44]. Однако в условиях клинической практики экзогенное повышение уровня кобаламина в сыворотке

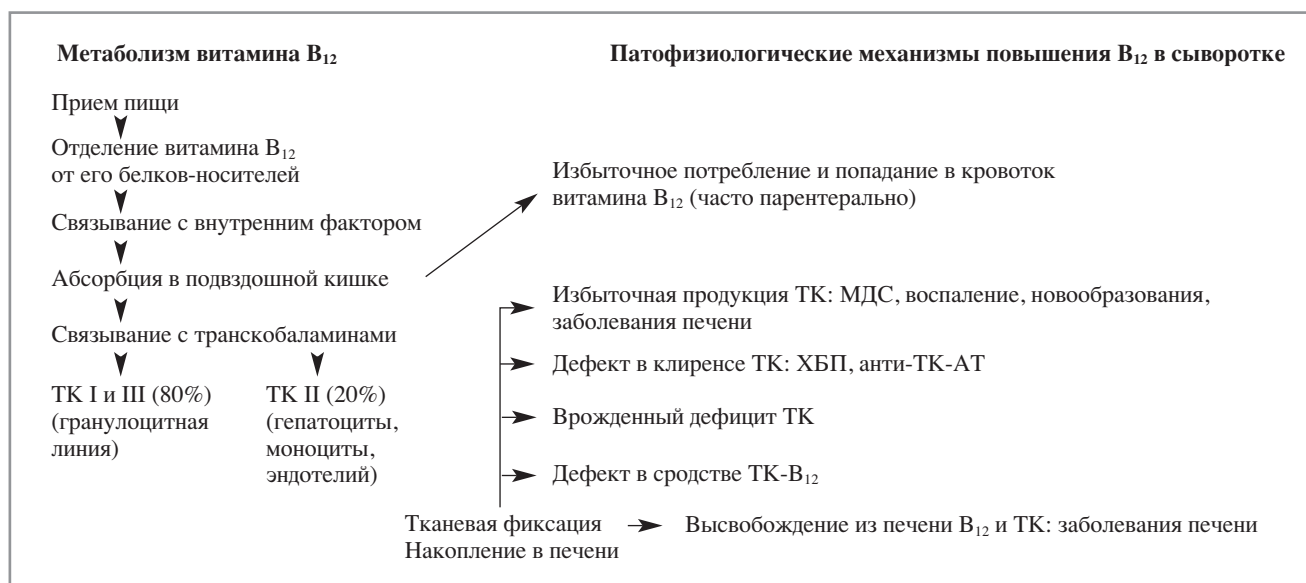


Рис. 1. Схема метаболизма витамина В₁₂ и патогенетические механизмы повышения его уровня в сыворотке крови (адаптировано из [22]). МДС – миелодиспластический синдром, ХБП – хроническая болезнь почек, АТ – антитела.

крови наблюдалось, главным образом, в двух основных ситуациях: самостоятельный (не рекомендованный врачом) прием мультивитаминных комплексов с витамином В₁₂, о чем пациент забывает упомянуть, и парентеральное применение витамина В₁₂. В настоящее время в Европе терапию витамином В₁₂ чаще всего назначают для лечения подтвержденного витаминдефицита, в то же время в нашей стране назначение поли- и мультивитаминных препаратов, содержащих витамин В₁₂, является рутинным в комплексной терапии нейропатий и радикулопатий различной этиологии (наряду с нестероидными противовоспалительными средствами и периферическими миорелаксантами). При этом часто назначаются парентеральные витаминные комплексы, как правило, без предшествующего определения уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови.

Следует отметить, что клинических ситуаций, в которых парентеральный способ введения цианокобаламина оказался бы предпочтителен, становится все меньше, и прием витамина внутрь рассматривается в настоящее время как эффективная и достаточная мера, в том числе при «злокачественной» анемии [33, 45]. Также важно подчеркнуть, что при сохранении высокого уровня кобаламина в сыворотке крови после завершения лечения анемии, вызванной дефицитом внутреннего фактора Касла, следует исключить новообразование желудка, относительный риск которого у пациентов с атрофическим гастритом в три раза выше [33]. Во всех случаях избыточное потребление цианокобаламина как причина его гипервитаминоза должно рассматриваться в качестве диагноза исключения [1, 22].

2. Высокий уровень кобаламина в сыворотке крови и солидные новообразования

Связь между избыточным уровнем витамина В₁₂ в сыворотке крови и развитием солидных новообразований впервые описана R. Sagmel и соавт. в 1975 г. [32]. Результаты их наблюдений в последующем подтверждены несколькими исследованиями, в которых также предприняты попытки построения диагностических алгоритмов и определения прогнозов у больных с гипервитаминозом В₁₂ [22, 37, 43, 44].

Так, установлено, что чаще всего значительное повышение уровня кобаламина отмечается при таких новообразова-

ниях, как гепатоцеллюлярная карцинома и вторичные опухоли печени, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак желудка и опухоли поджелудочной железы [37–41, 46, 47]. В исследовании S. Fremont и соавт. примерно у половины пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой наблюдался высокий уровень кобаламина в сыворотке крови [40]. Среди пациентов с метастазами в печень высокий уровень витамина В₁₂ диагностирован у 30–40%, при этом степень повышения уровня витамина В₁₂ в сыворотке оказалась максимально высокой [2, 23, 41]. Корреляция гипервитаминоза В₁₂ с неопластическими процессами также показана в исследовании BDOSE, в котором у 73% пациентов с высоким уровнем кобаламина в сыворотке крови в анамнезе имелось неизвестное солидное злокачественное новообразование, которое в 80% случаев было нематастатическим [1, 5]. Результаты анализа ретроспективного исследования T. Deneuille и соавт. позволили рассчитать риски развития злокачественных новообразований у больных с повышенным уровнем витамина В₁₂ по сравнению с его нормальным уровнем. Так, ОШ составило 1,8 для всех злокачественных новообразований, 2,9 – для метастатических опухолей, 3,3 – для гепатоцеллюлярной карциномы, 4,7 – для других первичных опухолей печени и 6,2 – для новообразований с метастазами в печень [3]. Некоторыми авторами описаны корреляции между размерами опухоли (преимущественно локализованными в печени) и степенью повышения уровня витамина В₁₂, на основании чего сделано предположение о возможности использования уровня кобаламина в сыворотке крови в качестве маркера неблагоприятного прогноза таких новообразований [46, 47]. В другом исследовании повышенный уровень витамина В₁₂ коррелировал с повышенным риском смерти у больных со злокачественными новообразованиями на стадии паллиативного лечения и в группе пациентов старческого возраста [1, 48].

Первичным механизмом повышения уровня кобаламина в сыворотке крови при опухолях печени является снижение печеночного клиренса комплекса «ТК – кобаламин» и повышение уровня ТК в плазме крови вследствие цитолиза гепатоцитов [1]. Считается, что снижение печеночного клиренса обусловлено нарушением внутрипеченочной микроциркуляции и уменьшением количества рецепторов к ТК на поверхности опухолевых клеток. При других видах солидных опухолей высокий уровень кобаламина связывают, главным

Связь повышения кобаламина в сыворотке крови с гематологическими нарушениями и их клинические характеристики [22]

Состояние	Степень повышения уровня кобаламина в сыворотке крови	Механизм повышения уровня кобаламина в сыворотке крови	Потенциальное клиническое значение
Хронический миелоидный лейкоз	Очень часто Повышение до 10 нормальных значений	Продукция гранулоцитами гомоцистеина	Вероятное прогностическое значение апо-гомоцистеина
Истинная полицитемия (болезнь Вакеза)	30–50% случаев Повышение до трех нормальных значений	Высвобождение гранулоцитами гомоцистеина	Малый диагностический критерий истинной полицитемии Дифференциальная диагностика с вторичной полицитемией
Первичный миелофиброз	Крайне редко (1–3 случая)	Повышение уровней апо-гомоцистеина и апо-ТК II	
Первичная гиперэозинофилия	Повышение до 30 нормальных значений	Продукция гомоцистеина эозинофилами и нейтрофилами	Аргумент в пользу диагноза первичной гиперэозинофилии
Острый лейкоз	30% случаев, чаще острый промиелоцитарный лейкоз		Потенциальный показатель опухоли

образом, с избыточным синтезом ТК опухолью или повышением их уровня вследствие гиперлейкоцитоза [1, 23].

В качестве примера приводим собственное наблюдение больной Г., 84 лет, у которой при плановом обследовании через 5 мес после оперативного лечения по поводу узловой меланомы надлопаточной области (pT4NxM0) уровень витамина В₁₂ в сыворотке крови достигал 2642 пг/мл, втроекратно превышая верхнюю границу нормы, а в последующем диагностировано метастатическое поражение печени, подтвержденное впоследствии результатами аутопсии.

3. Высокий уровень кобаламина и гемобластозы

Высокий уровень кобаламина в сыворотке крови – нарушение, часто наблюдаемое при гемобластозах, в частности при хроническом миелоцитарном лейкозе, первичном гиперэозинофильном синдроме, МДС и остром лейкозе, особенно промиелоцитарном [1, 39, 48–50]. Высокий уровень витамина В₁₂ в сыворотке крови включен в число биологических параметров, с высокой степенью достоверности указывающих на наличие миелопролиферативного синдрома, в том числе хронического миелоидного лейкоза, первичной полицитемии (болезни Вакеза), тромбоцитемии и других форм миелофиброза [47–50] (см. таблицу).

Повышение уровня кобаламина в сыворотке крови при миелоидной пролиферации обусловлено, главным образом, высвобождением ТК опухолевыми гранулоцитами и их предшественниками и наблюдается как при миелопролиферативных заболеваниях, так и при вторичных формах нейтрофильного полинуклеоза [47–50]. В то же время случаи развития вторичной гиперэозинофилии с высоким уровнем кобаламина в сыворотке крови остаются изолированными и единичными, в связи с чем повышенную концентрацию витамина В₁₂ потенциально можно использовать для разграничения первичного гиперэозинофильного синдрома миелопролиферативной этиологии и других причин эозинофилии [49].

Следует отметить, что лимфолиферативные заболевания редко становятся причиной повышения уровня кобаламина в сыворотке крови, кроме случаев множественной миеломы, при которой может наблюдаться как гипер-, так и гиповитаминоз В₁₂ [1].

Связь между уровнем витамина В₁₂ выше 1275 пг/мл и наличием злокачественного гематологического заболевания, выявленная L. Chiche и соавт., оказалась настолько значимой, что авторами высказана рекомендация обследования пациентов с повышенным уровнем витамина В₁₂, в первую очередь для исключения гемобластозов [1].

4. Высокий уровень кобаламина и заболевания печени

Важная роль печени в метаболизме кобаламина повышает вероятность того, что острые и хронические заболевания печени различной этиологии приведут к повышению уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови [36, 51]. Механизмы возникновения гипервитаминоза В₁₂ различаются при острых заболеваниях печени, хронических заболеваниях печени и гепатоцеллюлярной карциноме, о которой шла речь выше.

Так, в исследовании L. Chiche и соавт. из 65 пациентов с повышенным уровнем витамина В₁₂ у 20 (31%) имелось заболевание печени неопухолового генеза, при этом в 80% случаев оно имело хроническую форму и в 25% случаев находилось на стадии цирроза [1]. Аналогичные данные получены в работе T. Deneuville и соавт., доказавших наличие значимой связи между высоким уровнем кобаламина и наличием заболеваний печени (ОШ 4,3) [3]. Среди механизмов повышения уровня кобаламина в сыворотке крови, диагностируемого в 25–40% случаев острого гепатита, рассматривается как цитолитический синдром с избыточным высвобождением кобаламина из клеток, так и печеночно-клеточная недостаточность, сопровождающаяся снижением синтеза ТК II гепатоцитами [23, 36, 53].

При циррозе печени в качестве основных механизмов повышения уровня витамина В₁₂ рассматриваются уменьшение потребления витамина В₁₂ и комплекса «ТК–кобаламин» клетками печени и периферическими тканями [23, 52]. Считается, что степень повышения уровня кобаламина, иногда пятикратно превышающего верхнюю границу нормы, коррелирует со степенью тяжести цирроза [53].

Специфическим этиологическим фактором гипервитаминоза В₁₂ при заболеваниях печени считаются алкогольные поражения печени, встречающиеся у 80% больных [1, 35, 52]. При алкогольных поражениях печени доказано повышение уровня ТК I и ТК III и снижение уровня ТК II, что приводит к нарушению поступления витамина В₁₂ в ткани и сопровождается теми же клиническими проявлениями, что у истинного дефицита витамина [22, 53].

5. Другие причины высокого уровня кобаламина в сыворотке крови

Роль почек в метаболизме витамина В₁₂ в настоящее время общепризнанна, но не до конца изучена. Зафиксированное при почечной недостаточности повышение уровня кобаламина обусловлено, как предполагается, нарушением клиренса ТК, а также увеличением количества рецепторов к ТК II на мембранах клеток – потребителей витамина В₁₂ [3, 4, 23, 38, 54].

- transcobalamin changes. *Clin Lab Haematol.* 2001;23:365-71. doi: 10.1046/j.1365-2257.2001.00134.x
5. Chiche L, Mancini J, Arlet JB, investigateurs. De l'étude BDOSE. Hypervitaminemies B12 en médecine interne: résultats de l'étude BDOSE. *Rev Med Interne.* 2009;30(Suppl. 4):S377. doi: 10.1016/j.rev-med.2009.10.142
 6. Воробьева Л.И. Пропионовокислые бактерии и образование витамина B₁₂. М.: МГУ, 1986 [Vorobeva LI. *Propionovokisllye bakterii i sintez vitamina B₁₂* [Propionic acid bacteria and the formation of vitamin B₁₂]. Moscow, 1976. 315 p. (In Russ.)].
 7. Herbert V. Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin B12 in humans. *Am J Clin Nutr.* 1987;45:671-8. doi: 10.1093/ajcn/45.4.671
 8. Fenech MF, Dresoti IE, Rinaldi JR. Folate, vitamin B12, homocysteine status and chromosome damage rate in lymphocytes of older men. *Carcinogenesis.* 1997;18:1329-36. doi: 10.1093/carcin/18.7.1329
 9. Kapiszewska M, Kalemba M, Wojciech U, Milewicz T. Uracil misincorporation into DNA of leukocytes of young women with positive folate balance depends on plasma vitamin B12 concentrations and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. A pilot study. *J Nutr Biochem.* 2005;16:467-78. doi: 10.1016/j.jnutbio.2005.01.018
 10. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2007;21:113-30. doi: 10.1016/j.blre.2006.05.001
 11. Whipple GH, Hooper CW, Robscheit FS. Blood regeneration following anemia. IV. Influence of meat, liver, and various extractives, alone or combined with standard diets. *Am J Physiol.* 1920;53:236-62. doi: 10.1152/ajplegacy.1920.53.2.236
 12. Minot GR, Murphy WP. Treatment of pernicious anemia by special diet. *JAMA.* 1926;87:470-6. doi: 10.1001/jama.1926.02680070016005
 13. Smith EL. Purification of anti-pernicious anemia factors from liver. *Nature.* 1948;161:638-9. doi: 10.1038/161638a0
 14. Rickes EL, Brink NG, Koniuszy FR, Wood TR, Folkers K. Crystalline vitamin B12. *Science.* 1948;107:396-7. doi: 10.1126/science.107.2781.396
 15. Castle WB. Observations on etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. I. Effect of administration to patients with pernicious anemia of contents of normal human stomach recovered after ingestion of beef muscle. *Am J Med Sci.* 1929;178:748-64.
 16. Castle WB, Heath CW, Strauss MB, Heinle RW. Observations on etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. VI. Site of interaction of food (extrinsic) and gastric (intrinsic) factors: failure of in vitro incubation to produce thermostable hematopoietic principle. *Am J Med Sci.* 1937;294:618-25.
 17. Gärsbeck R. Fractionation of human gastric juice and saliva employing starch electrophoresis. *Gastroenterologia.* 1955;84:99-102. doi: 10.1159/000200176
 18. Kozyraki R, Fyfe J, Kristiansen M, Gerdes C, et al. The intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin, is a high-affinity apolipoprotein A-I receptor facilitating endocytosis of high-density lipoprotein. *Nat Med.* 1999;5:656-61. doi: 10.1038/9504
 19. Tanner SM, Aminoff M, Wright FA, Liyanarachchi S, et al. Amnionless, essential for mouse gastrulation, is mutated in recessive hereditary megaloblastic anemia. *Nat Genet.* 2003;33:426-9. doi: 10.1038/ng1098
 20. Fyfe FC, Madsen M, Hojrup P, Christensen EI, et al. The functional cobalamin (vitamin B12)-intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood.* 2004;103:1573-9. doi: 10.1182/blood-2003-08-2852
 21. Gärsbeck R. Imerslund-Gärsbeck syndrome (selective vitamin B(12) malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:17. doi: 10.1186/1750-1172-1-17
 22. André SE, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJM. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *Q J Med.* 2013;106:505-15. doi: 10.1093/qjmed/hct051
 23. Ermens AA, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem.* 2003;36:585-90. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2003.08.004
 24. Lindemans J, Kroes ACM, van Geel J, Van Kapel J, et al. Uptake of transcobalamin II-bound cobalamin by HL-60 cells: effects of differentiation induction. *J Exp Cell Res.* 1989;184:449-60. doi: 10.1016/0014-4827(89)90343-1
 25. Nicolas JP, Gueant JL, Fremont S. Cobalamin binding glycoproteins. In: Bhatt HR, James VHT, Besser GM, Bottazzo GF, Keen H, eds. *Advances in Thomas Addison's Diseases.* Bristol: Journal of Endocrinology Ltd., 1994. P. 253-67.
 26. Gärsbeck R. Intrinsic factor and the other vitamin B12 transport proteins. *Prog Hematol.* 1969;6:233-60.
 27. Burger RL, Mehlman CS, Allen RH. Human plasma R-type vitamin B12-binding proteins. I. Isolation and characterization of transcobalamin I, transcobalamin III and the normal granulocyte vitamin B12-binding protein. *J Biol Chem.* 1975;250:7700-6.
 28. Zittoun J. Cobalamins: an update of fundamental and clinical data. *Hematologie.* 1996;2:119-29.
 29. Li N, Seetharam S, Lindemans J, Alpers DH, Arwert F, Seetharam B. Isolation and sequence analysis of variant forms of human transcobalamin II. *Biochim Biophys Acta.* 1993;1172:21-30. doi: 10.1016/0167-4781(93)90264-E
 30. Павлов Ч.В., Дамулин И.В., Шульпекова О.Ю., Андреев Е.А. Неврологические расстройства при дефиците витамина B12. *Терапевтический архив.* 2019;91(4):122-9 [Pavlov CS, Damulin IV, Shulpekova OYu, Andreev EA. Neurological disorders in vitamin B₁₂ deficiency. *Therapeutic Archive.* 2019;91(4):122-9. Review (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.04.000116
 31. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:131-6. doi: 10.1093/ajcn/78.1.131
 32. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med.* 2000;51:357-75. doi: 10.1146/annurev.med.51.1.357
 33. Solomon LR. More on failures of cobalamin assays in pernicious anemia. *N Engl J Med.* 2012;367:1570. doi: 10.1056/NEJMc1210169
 34. Baker H, Leevy CB, DeAngelis B, Frank O, Baker ER. Cobalamin (vitamin B12) and holotranscobalamin changes in plasma and liver tissue in alcoholics with liver disease. *J Am Coll Nutr.* 1998; 17:235-8. doi:10.1080/07315724.1998.10718752
 35. Kanazawa S, Herbert V. Total corrinoid, cobalamin and cobalamin analogue levels may be normal in serum despite cobalamin in liver depletion in patients with alcoholism. *Lab Invest.* 1985;53:108-10.
 36. Hagelskjaer L, Rasmussen K. Methylmalonic acid concentration in serum not affected in hepatic disease. *Clin Chem.* 1992;38:493-5
 37. Carmel R, Eisenberg L. Serum vitamin B12 and transcobalamin abnormalities in patients with cancer. *Cancer.* 1977;40:1348-53. doi: 10.1002/1097-0142(197709)40:3%3C1348::AID-CNCR2820400352%3E3.0.CO;2-Q
 38. Carmel R. Extreme elevation of serum transcobalamin I in patients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 1975;292:282-4. doi: 10.1056/NEJM197502062920603
 39. Gimsing P. Cobalamin metabolism in chronic myelogenous leukemia. *Dan Med Bull.* 1998;45:459-79.
 40. Fremont S, Chamigneulle B, Gerard P, Felden P, et al. Blood transcobalamin levels in malignant hepatoma. *Tumor Biol.* 1991;12:353-9. doi: 10.1159/000217736
 41. Gimsing P, Hippe E. Increased concentration of transcobalamin I in a patient with metastatic carcinoma of the breast. *Scand J Haematol.* 1978;21:243-9. doi: 10.1111/j.1600-0609.1978.tb00359.x
 42. Carmel R, Tatsis B, Baril L. Circulating antibody to transcobalamin II causing retention of vitamin B12 in the blood. *Blood.* 1977;49:987-1000.
 43. Bowen RA, Drake SK, Vanjani R, Huey ED, et al. Markedly increased vitamin B12 concentrations attributable to IgG-IgM-vitamin B12 immune complexes. *Clin Chem.* 2006;52:2107-14. doi: 10.1373/clinchem.2006.073882
 44. Schwartz M, Bastrup-Madsen P. A new vitamin B12 binding protein in serum causing excessively high serum vitamin B12 values. *Scand J Haematol.* 1968;5:35-40. doi: 10.1111/j.1600-0609.1968.tb01715.x
 45. André SE, Henoun Loukili N, Noel E, Maloïsel F, et al. Oral cobalamin (daily dose of 1000 mg) therapy for the treatment of patients with pernicious anemia. An open label study of 10 patients. *Curr Ther Res.* 2005;66:13-22. doi: 10.1016/j.curtheres.2005.02.001
 46. Kane SP, Murray-Lyon IM, Paradinas FJ, Johnson PJ, et al. Vitamin B12 binding protein as a tumour marker for hepatocellular carcinoma. *Gut.* 1978;19:1105-9. doi: 10.1136/gut.19.12.1105

47. Wheeler K, Pritchard J, Luck W, Rossiter M. Transcobalamin I as a marker for fibrolamellar hepatoma. *Med Ped Oncol*. 1986;14:227-9. doi: 10.1002/mpo.2950140408
48. Salles N, Herrmann F, Sakbani K, Rapin CH, Sieber C. High vitamin B12 level: a strong predictor of mortality in elderly in patients. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:917-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53278_7.x
48. Gimsing P. The cobalamin forms and analogues in plasma and myeloid cells during the course of chronic myelogenous leukemia related to the clinical condition. *Br J Haematol*. 1995;89:812-9. doi: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb08419.x
49. Zittoun J, Farcet JP, Marquet J, Sultan C, Zittoun R. Cobalamin vitamin B12 (vitamin B12) and B12 binding proteins in hypereosinophilic syndromes and secondary eosinophilia. *Blood*. 1984;63:779-83
50. Rachmilewitz D, Rachmilewitz EA, Polliack A, Herchko CA. Acute promyelocytic leukemia. A report of five cases with a comment on the diagnostic significance of serum vitamin B12 determination. *Br J Haematol*. 1972;22:87-92. doi: 10.1111/j.1365-2141.1972.tb08789.x
51. Lambert D, Benhayoun S, Adjalla C, Gelot MM, et al. Alcoholic cirrhosis and cobalamin metabolism. *Digestion*. 1997;58:64-71. doi: 10.1159/000201425
52. Fragasso A. Vitamin B12 Deficiency in Alcoholics. In: Watson R., Preedy V., Zibadi S. (eds). Alcohol, Nutrition, and Health Consequences. Nutrition and Health. Humana Press, Totowa, NJ, 2013. doi: 10.1007/978-1-62703-047-2_10
53. Fragasso A, Mannarella C, Ciancio A, Sacco A. Functional vitamin B12 deficiency in alcoholics: an intriguing finding in a retrospective study of megaloblastic anemic patients. *Eur J Intern Med*. 2010;21:97-100. doi: 10.1016/j.ejim.2009.11.012
54. Hofer LJ, Elian KM. Parenteral vitamin B12 therapy of hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease. *Med Clin Exp*. 2004;27:10-3.
55. Reynolds EH, Bottiglieri T, Laundry M, Stern J, et al. Subacute combined degeneration with high serum vitamin B12 level and abnormal vitamin B12 binding protein. *Arch Neurol*. 1993;50:739-42. doi: 10.1001/archneur.1993.00540070055015
56. Molad Y, Rachmilewitz B, Sidi Y, Pinkhas J, Weinberger A. Serum transcobalamin and transcobalamin levels in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1989;88:141-4. doi: 10.1016/0002-9343(90)90463-N
57. Grindulis KA, Calverley M, Cox C. Rheumatoid arthritis: is serum vitamin B12 high in active disease? *J Rheumatol*. 1984;11:211-2.
58. Kalyoncu U, Buyukasik Y, Akdogan A, Karadag O, et al. Increased serum vitamin B12 levels are associated with adult-onset Still's disease with reactive macrophage activation syndrome. *Joint Bone Spine*. 2010;77:131-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.09.010
59. Belousov Y.B. Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya. M.: GEOTAR-Media, 2010.-S. 624-626, 855-857.
60. Serraj K, Mecili M, Housni I, André SE. L'hypervitaminémie B12: physiopathologie et intérêt en pratique clinique. *Press Med*. 2011;40:1120-7. doi: 10.1016/j.lpm.2011.08.010

Поступила 26.05.2019