



Любов Костянтинівна СОКОЛОВА,
доктор медичних наук, керівниця відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ)

РЕФЕРАТИВНИЙ ОГЛЯД ЕКСПЕРТНОГО КОНСЕНСУСУ 2024 РОКУ, ПРОВЕДЕНОГО МЕТОДОМ DELPHI, «ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ДОВГОСТРОКОВИЙ КОНТРОЛЬ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ В₁₂ У ДОРΟΣЛИХ»

Резюме

- Дефіцит вітаміну В₁₂ може спричиняти різноманітні симптоми; за відсутності своєчасної діагностики та лікування певні симптоми, зокрема нейропсихологічні, можуть бути незворотними.
- Розпізнавання клінічних симптомів має найвищий пріоритет для встановлення діагнозу. Найціннішими джерелами для визначення причини дефіциту вітаміну В₁₂ є ретельний збір скарг пацієнта, анамнезу хвороби та клінічне обстеження.
- Концентрація вітаміну В₁₂ у сироватці крові є корисним маркером для скринінгу; метилмалонова кислота чи гомоцистеїн можуть підтвердити діагноз.
- Тяжкість клінічних симптомів, причини дефіциту та цілі лікування визначають рішення щодо шляху введення й терапевтичної дози вітаміну В₁₂.
- Для тривалого лікування можна розглядати використання високих доз перорального препарату вітаміну В₁₂ з різною частотою. Для певних груп високого ризику слід розглядати можливість профілактичного застосування.

ВСТУП

Дефіцит вітаміну В₁₂ (кобаламіну) може впливати на деякі органи, наприклад кістковий мозок, центральну та периферичну нервові системи. Ознаки й симптоми дефіциту є різноманітними, але зазвичай неспецифічними. Пацієнти часто звертаються по допомогу до лікарів первинної ланки.

Джерелом харчового вітаміну В₁₂ є продукти тваринного походження, зокрема червоне м'ясо, печінка, риба, молочні продукти. Недостатнє споживання вітаміну В₁₂ з їжею (<4-5 мг/день) може спричинити його дефіцит. Окрім того, важливе значення для всмоктування вітаміну В₁₂ у кишківнику мають вивільнення вітамінів з харчових білків, нормальна секреція та функція внутрішнього фактора Касла, а також відповідна кислотність травного тракту. Недостатнє всмоктування вітаміну В₁₂ є основною причиною його дефіциту з клінічними проявами в дорослих. Перніціозна анемія (відсутність внутрішнього фактора чи утворення антитіл проти внутрішнього фактора та/або парієтальних клітин), атрофічний гастрит й інші хвороби травного тракту можуть порушувати всмоктування вітаміну В₁₂. Люди з дефіцитом вітаміну В₁₂ унаслідок мальабсорбції демонструють шлунково-кишкові симптоми (епізоди дискомфорту в животі, здуття живота, нудота, діарея) на додаток до симптомів, спричинених власне дефіцитом вітаміну В₁₂ (нейропатія).

Прояви, пов'язані з кровотворною системою, зокрема мегалобластна анемія, можна діагностувати за допомогою широкодоступних лабораторних тестів. Приблизно 30-50% пацієнтів з дефіцитом вітаміну В₁₂ мають певний ступінь неврологічного ураження. У людей з дефіцитом В₁₂ поширені психіатричні симптоми: психічні розлади, розлади настрою, когнітивна дисфункція. Невчасна діагностика нейропсихологічних проявів дефіциту вітаміну В₁₂ призводить до того, що симптоми можуть стати незворотними протягом різних інтервалів часу (від місяців до років), залежно від залишкових запасів вітаміну В₁₂ у печінці.

Концентрація кобаламіну в сироватці крові є поширеним маркером статусу вітаміну В₁₂. У крові значна частка вітаміну В₁₂ зв'язана з гаптокорином, який є недоступним для залежних від вітаміну В₁₂ внутрішньоклітинних ферментативних реакцій. Холотранскобаламін – це вітамін В₁₂, зв'язаний із транскобаламіном, що є біологічно активним і становить невелику частку від загального вмісту В₁₂ у сироватці крові. Дефіцит аденозилкобаламіну та метилкобаламіну призводить до підвищення плазмових концентрацій метилмалонової кислоти й гомоцистеїну відповідно. Циркулювальний рівень вітаміну В₁₂ може знижуватися не в усіх пацієнтів з дефіцитом. Використання метаболічних маркерів статусу вітаміну В₁₂ (метилмалонова кислота, гомоцистеїн) для діагностики маніфестного дефіциту має не лише переваги, а й недоліки. Зокрема, висока

вартість та обмежена доступність тестів, а також вплив ниркової недостатності на концентрації вказаних маркерів.

Тяжкість симптомів дефіциту вітаміну B_{12} за перших проявів впливає на вибір методу лікування. У разі тяжких клінічних симптомів одразу призначають парентеральне лікування. Для тривалого лікування перніціозної анемії після поповнення запасів B_{12} видається достатнім парентеральне введення ціанокобаламіну що 1-3 місяці для запобігання рецидиву. Останні дослідження довели подібну ефективність парентерального та перорального приймання вітаміну B_{12} у високих добових дозах (1 мг) щодо корекції його концентрації в сироватці крові, хоча якість доказів низька. Отже, пероральне приймання вітаміну B_{12} у високих дозах, імовірно, може використовуватися для підтримувальної терапії в більшості пацієнтів.

Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) опублікував рекомендації, спрямовані на полегшення медичного обслуговування людей з дефіцитом вітаміну B_{12} . Проте через невизначеність і відсутність доказів щодо багатьох аспектів, пов'язаних з діагностикою й лікуванням дефіциту вітаміну B_{12} , все ще потрібні широко прийняті рекомендації через відмінності в медичній практиці, системах охорони здоров'я та ресурсах у різних країнах.

Метою дослідження було встановлення міжнародно прийнятого консенсусу на підставі огляду літератури, опублікованої за останні 20 років.

Методи дослідження: проведено огляд літератури, опублікованої в PubMed із січня 2003 до лютого 2023 року. Відібрано 151 оригінальну статтю, які використовувалися в двохетапному опитуванні Delphi. Опитування проходили 46 учасників: відповідальні автори статей, включених до огляду літератури, професійні мережі та провідні експерти. Відповіді учасників були анонімними.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

➤ **Групи ризику дефіциту вітаміну B_{12}**

- Люди, які приймають препарати, що порушують всмоктування або метаболізм вітаміну B_{12} : метформін, інгібітори протонної помпи, леводопа.
- Люди похилого віку через порушення всмоктування харчового кобаламіну.
- Люди, які дотримуються веганської або вегетаріанської дієти чи не споживають продукти тваринного походження.
- Пацієнти з мальабсорбцією, що спричинена різними станами: перніціозною анемією, атрофічним гастритом, хворобою Крона, целіакією, інфекцією *Helicobacter pylori*, операціями на шлунку, гастректомією тощо.

➤ **Стани, які можуть свідчити, що дефіцит вітаміну B_{12} спричинений порушенням його всмоктування**

- Автоімунні хвороби в анамнезі пацієнта: щитоподібної залози, цукровий діабет 1-го типу, целіакія, ревматоїдний артрит.
- Хірургічне втручання на шлунку в анамнезі пацієнта: втручання через пухлину, бариатрична хірургія тощо.
- Сімейний анамнез перніціозної анемії.
- Хронічні хвороби шлунково-кишкового тракту.
- Позитивні результати сироваткових антитіл проти парієтальних клітин або внутрішнього фактора Касла.

➤ **Метформін**

Застосування метформіну (пероральний глюкозо-знижувальний засіб) має причинно-наслідковий зв'язок зі зниженням концентрації вітаміну B_{12} у сироватці крові. Ефект проявляється вже через 3 місяці після початку приймання препарату. Низька концентрація вітаміну B_{12} у сироватці крові в таких випадках асоціюється з гіпергомоцистеїнемією, а також вищою частотою та гіршими показниками нейропатії. Нещодавно опубліковане довготривале дослідження показало вищий ризик нейропатії в пацієнтів, які лікуються метформіном, порівняно з пацієнтами, які не використовують метформін: відносний ризик 1,84 (95% довірчий інтервал 1,62-2,10). Між добовою дозою метформіну та ризиком нейропатії виявлено дозозалежний зв'язок; це може свідчити про те, що низька концентрація вітаміну B_{12} є прямою причиною нейропатії в цій когорті. Препарати вітаміну B_{12} здатні підвищити концентрацію B_{12} у сироватці крові в людей, які використовують метформін, але незрозуміло, чи це сприяє зменшенню ризику нейропатії.

Оскільки хронічне застосування метформіну в пацієнтів з діабетом асоціюється зі зниженням концентрацій вітаміну B_{12} у плазмі крові та із частотою й тяжкістю нейропатії, вимірювання статусу вітаміну B_{12} щороку в цій когорті може допомогти виявити його дефіцит до появи клінічних проявів.

➤ **Клінічні прояви дефіциту вітаміну B_{12}**

Розпізнавання клінічних симптомів повинно мати найвищий пріоритет під час установлення діагнозу.

Найціннішими джерелами для визначення причини дефіциту вітаміну B_{12} є ретельний збір скарг пацієнтів і анамнезу хвороби, а також проведення клінічного обстеження.

Дефіцит вітаміну B_{12} може проявлятися гематологічними та нейропсихіатричними станами, зокрема сенсорною нейропатією (рис. 1). Тривалість покращення симптомів після початку терапії доволі варіабельна, проте зазвичай становить від кількох



Центральна нервова система (психічна функція)

- Вигорання, втома; тривожність; депресія; когнітивні порушення, деменція; психоз

Центральна нервова система (неврологічна функція)

- Нестабільність при стоянні та ходьбі; скутість у нижніх кінцівках, спастичні розлади; нейрогенна дисфункція сечового міхура; порушення зору

Периферична нервова система (сенсорна функція)

- Несуттєві сенсорні симптоми; болючі/дратівливі сенсорні симптоми; часті падіння

Периферична нервова система (рухова функція)

- М'язова слабкість

Травний тракт

- Втрата апетиту, втрата маси тіла

Вегетативна нервова система

- Ортостатична гіпотензія

Епітеліальні поверхні

- Біль у язичку, роті, ангулярний хейліт; гіперпігментація шкіри та слизових оболонок

М'язи, фіброзна тканина

- Міалгія, фіброміалгія

Кістковий мозок

- Анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія та пов'язані з ними симптоми

Рис. 1. Симптоми дефіциту вітаміну B_{12} , упорядковані від найскладніших до найпростіших

Примітка. Хоча нейропсихіатричні симптоми трапляються частіше, ніж гематологічні порушення, вони є менш специфічними та складнішими для розпізнавання; отже, їх важче пов'язати з дефіцитом вітаміну B_{12} .

тижнів до 1 року. Іноді неврологічні симптоми можуть зберегтися навіть після нормалізації показників крові.

➤ **Неврологічні симптоми**

- Приблизно 30-50% пацієнтів з дефіцитом вітаміну B_{12} мають певний ступінь неврологічного ураження.
- У людей з дефіцитом вітаміну B_{12} поширені психіатричні симптоми, як-от психічні розлади та розлади настрою, а також когнітивна дисфункція. Якщо діагностика нейропсихологічних проявів дефіциту вітаміну B_{12} є невчасною, симптоми можуть стати незворотними протягом різних інтервалів часу (від місяців до років), залежно від залишкових запасів B_{12} у печінці.
- Позитивні антитіла до внутрішнього фактора чи антитіла до парієтальних клітин виявляються в 30-50% пацієнтів з неврологічними проявами, пов'язаними з дефіцитом вітаміну B_{12} .
- Повідомлялося, що майже 25% пацієнтів зберігають тяжкі неврологічні симптоми, незважаючи на нормалізацію рівнів маркерів у крові. Приблизно у 20% пацієнтів з неврологічними ознаками й симптомами одужання може стати очевидним через 3 місяці після початку терапії та залишатися частковим. Симптоми нейропатії здебільшого покращуються протягом кількох місяців, але може знадобитися до 1 року для зникнення сенсорних симптомів після початку терапії вітаміном B_{12} .
- Симптоми, що впливають на нервову систему або психічні функції, тяжче діагностувати, тому вони можуть залишатися невиявленими через низьку специфічність та обмежений час, виділений для кожного пацієнта в умовах первинної ланки медичної допомоги.

➤ **Лабораторні маркери дефіциту вітаміну B_{12}**

У людей із симптомами, що вказують на дефіцит вітаміну B_{12} , лікар має зібрати докладну інформацію щодо симптомів і анамнезу хвороби, провести медичне обстеження й основні лабораторні аналізи (загальний аналіз крові, концентрація вітаміну B_{12} у сироватці крові). За наявності показань можна призначити розширені клінічні та лабораторні маркери, зокрема антитіла до внутрішнього фактора в разі шлунково-кишкових симптомів.

Зразки сироватки крові для вимірювання маркера (-ів) вітаміну B_{12} слід зібрати до початку лікування.

Вимірювання концентрації вітаміну B_{12} у сироватці крові для контролю замісної терапії слід вирішувати індивідуально. Наприклад, коли в людей з'являються нові симптоми, для перевірки дотримання перорального лікування або засвоєння вітаміну B_{12} після перорального приймання. Хоча в третини пацієнтів з дефіцитом концентрація вітаміну B_{12} у крові може бути нормальною, визначення його сироваткового рівня є зручним тестом для скринінгу, коли клінічна картина вказує на дефіцит.

- **Явний/тяжкий дефіцит.** Концентрація вітаміну B_{12} у сироватці крові <148 пмоль/л (у деяких дослідженнях <156 пмоль/л) указує на явний дефіцит.
- **Легкий дефіцит.** Концентрації вітаміну B_{12} у сироватці крові в межах $148-220$ пмоль/л (у деяких дослідженнях 260 пмоль/л) вважаються ознакою легкого дефіциту.
- Оцінювання статусу фолієвої кислоти та заліза може допомогти в диференційній діагностиці дефіциту вітаміну B_{12} .
- Концентрація вітаміну B_{12} у сироватці крові є корисним маркером для скринінгу, а метилмалонова кислота чи гомоцистеїн можуть підтвердити діагноз.

- Лікування вітаміном V_{12} підвищує його концентрацію в сироватці крові та знижує рівні метилмалонової кислоти й гомоцистеїну, але нормалізація вказаних маркерів не завжди відповідає клінічному покращенню.
- Концентрація вітаміну V_{12} у сироватці крові не завжди відображає клінічну картину; цей маркер не є оптимальним для контролю ефекту лікування, хоча він може допомогти виявити недостатнє дотримання терапевтичної схеми пацієнтом і порушення всмоктування, якщо проводиться лікування пероральними препаратами вітаміну V_{12} .
- Близько 30-40% людей з неврологічними або гематологічними симптомами, пов'язаними з дефіцитом вітаміну V_{12} , можуть мати нормальну концентрацію V_{12} у сироватці крові.

➤ **Профілактика, лікування: шлях уведення, дозування, тривалість**

Профілактичне застосування вітаміну V_{12} показано для таких категорій пацієнтів:

- люди з атрофічним гастритом;
- люди, які перенесли бариатричну операцію;
- люди з ризиком дефіциту вітаміну V_{12} через хвороби або застосування лікарських засобів (члени ради наголосили на важливості розгляду профілактичного приймання вітаміну V_{12} у людей, які використовують метформін або леводопу,

- для зниження можливого підвищеного ризику нейропатії, спричиненої дефіцитом вітаміну V_{12});
- люди, які споживають мало продуктів тваринного походження чи не споживають їх узагалі;
- жінкам з раніше встановленим дефіцитом вітаміну V_{12} або дієтичним обмеженням у споживанні продуктів тваринного походження рекомендовано профілактичний прийом вітаміну V_{12} до зачаття, протягом вагітності та до кінця періоду лактації.

Шлях уведення для лікування

- Рішення щодо шляху введення під час тривалого лікування має збалансувати цілі лікування й уподобання пацієнта.
- Для тривалого лікування можна розглядати використання високих доз перорального препарату вітаміну V_{12} з різною частотою.
- Пероральне приймання вітаміну V_{12} у високих дозах, імовірно, може використовуватися для підтримувальної терапії в багатьох пацієнтів.
- Гострота та тяжкість симптомів дефіциту потребують пріоритетного лікування парентеральними формами вітаміну V_{12} .
- Треба враховувати протипоказання до парентерального застосування, наприклад у людей, які отримують антикоагулянти; в таких випадках перевага може віддаватися пероральному застосуванню вітаміну V_{12} .

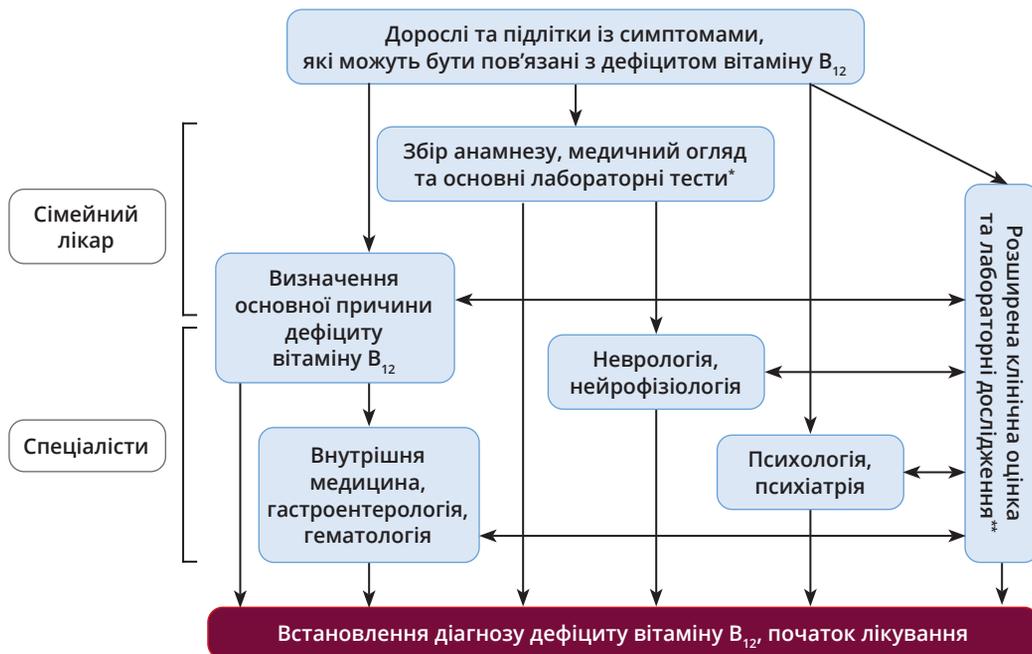


Рис. 2. Діагностичний алгоритм оцінювання дефіциту вітаміну V_{12}

Примітки. Алгоритм діагностики дефіциту вітаміну V_{12} ґрунтувався на консенсусі 42 учасників опитування: середнє значення (95% довірчі інтервали рівня згоди) – 0,76 (0,61-0,88). * Загальний аналіз крові та концентрація вітаміну V_{12} у сироватці крові. ** Сироваткові концентрації холотранскобаламіну, метилмалонової кислоти, загального гомоцистеїну, гастрину, антитіл до парієтальних клітин та/або внутрішнього фактора, а також специфічні тести відповідних спеціальностей.

- Останні дослідження довели подібність ефективності парентерального та перорального приймання вітаміну B_{12} у високих добових дозах (1 мг) для корекції його концентрації в сироватці крові.
- Перехід на парентеральне введення вітаміну B_{12} виправданий, якщо попереднє пероральне лікування не сприяло нормалізації рівня B_{12} у сироватці крові.

Лікування та дозування

Лікування слід починати якомога раніше, оскільки тривалість і тяжкість симптомів безпосередньо впливають на успіх терапії.

- У пацієнтів із клінічно підозрюваним тяжким дефіцитом не має бути жодної затримки з початком лікування вітаміном B_{12} .
- Лікування може бути парентеральним або пероральним, оскільки обидві форми демонструють подібну ефективність.
- Коли дефіцит вітаміну B_{12} має клінічні прояви чи пацієнт не може засвоювати його, слід використовувати терапевтичні добові дози від 1000 до 2000 мкг перорально або 1000 мкг внутрішньом'язово (наприклад, щодня, потім щотижня, потім щомісяця для підтримувального лікування).
- Незалежно від причини дефіциту для пацієнтів з гострими та тяжкими його проявами початкове лікування парентеральним препаратом вітаміну B_{12} вважається методом першого вибору.
- Знижені концентрації вітаміну B_{12} у сироватці крові навряд чи можна скорегувати, використовуючи 3-6 мкг/день вітаміну B_{12} з харчових добавок або високі пероральні дози (1000 мкг), що застосовуються 1 раз на тиждень.

Тривалість терапії

- Тривалість терапії для усунення симптомів дефіциту вітаміну B_{12} доволі варіабельна.
- Для тривалого лікування можна розглядати використання високих доз перорального препарату вітаміну B_{12} з різною частотою.
- Тривалість і тяжкість симптомів дефіциту до лікування мають чіткий вплив на тривалість і ступінь відновлення після початку терапії вітаміном B_{12} , що підкреслює важливість раннього виявлення та профілактики.
- Приблизно у 20% пацієнтів з неврологічними ознаками й симптомами одужання може стати очевидним через 3 місяці після початку терапії та залишатися частковим. Симптоми нейропатії здебільшого покращуються протягом кількох місяців, але для зникнення сенсорних симптомів може знадобитися до 1 року після початку терапії вітаміном B_{12} .
- Відсутність клінічного покращення через 4-8 тижнів для анемії та через 6-12 місяців для неврологічних ознак може свідчити про те, що симптоми не пов'язані з дефіцитом вітаміну B_{12} або що дозу вітаміну B_{12} чи шлях введення потрібно скорегувати відповідно до тяжкості симптомів.
- Недостатня клінічна відповідь на лікування вітаміном B_{12} протягом перших тижнів терапії не має призводити до припинення лікування.
- Парентеральне введення вітаміну B_{12} що 1-3 місяці видається достатнім для тривалого лікування перніціозної анемії та запобігання рецидиву після відновлення його рівня в сироватці крові.



Рис. 3. Алгоритм ведення пацієнтів з дефіцитом вітаміну B_{12} , запропонований консенсусом 2024 року

ВИСНОВКИ

У цьому дослідженні представлено огляд узгоджених даних щодо діагностики та лікування дефіциту вітаміну B_{12} (рис. 3). Крім того, в межах дослідження Delphi було сформульовано надійний консенсус щодо різних аспектів діагностики й терапії дефіциту B_{12} з метою підтримки медичної практики в тих сферах, де наявні докази є недостатніми. Експерти погодилися щодо потреби освітніх і організаційних змін у поточній практиці. Хоча клінічним симптомам слід надавати більшої ваги в діагностиці дефіциту вітаміну B_{12} , учасники панелі визнали необхідність використання концентрацій ціанокобаламіну в сироватці крові як економічно ефективного маркера для скринінгу, а також необхідність додаткового вимірювання метаболічних маркерів для підтвердження діагнозу. Шлях, доза та тривалість терапії вітаміном B_{12} залежать від гостроти й тяжкості симптомів, причини дефіциту, вподобань пацієнта та цілей лікування.

На фармацевтичному ринку України доступний препарат вітаміну B_{12} від компанії «Мібе» (Німеччина) – Вітапромт B_{12} . Препарат містить 1000 мкг ціанокобаламіну у двох формах: розчин для ін'єкцій для парентерального введення та таблетки для перорального застосування. За тяжкого дефіциту лікування починають з ін'єкцій для швидкої нормалізації рівня вітаміну B_{12} у сироватці крові. Далі для підтримувальної та довготривалої терапії доречно використовувати таблетовану форму. Лікарський засіб Вітапромт B_{12} у формі таблеток застосовують для лікування дефіциту вітаміну B_{12} через неповноцінне харчування; довготривалого лікування синдрому дефіциту вітаміну B_{12} , наприклад унаслідок мальабсорбції; перорального лікування перніціозної анемії та дефіциту вітаміну B_{12} з неврологічними симптомами після швидкої нормалізації його рівня в крові за допомогою ін'єкцій. У разі застосування високих пероральних доз (1000 мкг) достатня абсорбція досягається навіть у пацієнтів з дефіцитом внутрішнього фактора Касла та в осіб, які перенесли резекцію шлунково-кишкового тракту. Таке дозування цілком відповідає рекомендаціям консенсусу 2024 року. Вітапромт B_{12} є безпечним і ефективним засобом для лікування та профілактики дефіциту вітаміну B_{12} у дорослих з добрим співвідношенням ціна/якість.



Повний огляд консенсусу



Література

Obeid R., Andrès E., Češka R., Hooshmand B., Guéant-Rodriguez R.M., et al., The Vitamin B Consensus Panelists Group. Diagnosis, treatment and long-term management of vitamin B_{12} deficiency in adults: a Delphi expert consensus. *J. Clin. Med.* 2024 Apr 10; 13 (8): 2176. doi: 10.3390/jcm13082176.