

УДК: 618.2-06:616.155.194:615.356:577.164.16

РОЛЬ АКТИВНОГО ВИТАМИНА В₁₂ (ХОЛОТРАНСКОБАЛАМИНА) В ФОРМИРОВАНИИ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

© Г. О. Керкешко¹, В. В. Дорофейков¹, Н. А. Патрухина², Е. В. Мозговая¹¹ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург;²ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России

■ В статье представлены современные данные о роли витамина В₁₂, в частности его биологически активной формы холотранскобаламина, в развитии анемии беременных. Даны сведения о метаболизме витамина В₁₂ и его связи с метаболизмом фолиевой кислоты и гомоцистеина. Описан новый автоматизированный иммунохемилюминесцентный метод определения активного витамина В₁₂. Указаны референсные интервалы для холотранскобаламина и связанных с ним показателей, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики анемий у беременных.

■ **Ключевые слова:** беременность; анемия; витамин В₁₂; гомоцистеин.

THE ROLE OF ACTIVE VITAMIN В₁₂ (HOLOTRANSCOBALAMIN) IN THE DEVELOPMENT OF ANEMIA OF PREGNANCY

© G. O. Kerkeshko¹, V. V. Dorofeykov¹, N. A. Patrukhina², E. V. Mozgovaya¹¹D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia;²Perinatal Center of V.A. Almazov Northwest Federal Medical Research Center of MH of Russia

■ Modern data on the role of vitamin В₁₂, and its biologically active form holotranscobalamin in particular, in the development of anemia of pregnancy are presented. Information on the vitamin В₁₂ metabolism and its coupling with the folic acid and homocysteine metabolism is supplied. The new automated immunochemiluminescent method for the active vitamin В₁₂ determination is described. Reference intervals for the holotranscobalamin and related indices that can be used for the differential diagnosis of anemia of pregnancy are specified.

■ **Key words:** pregnancy; anemia; vitamin В₁₂; homocysteine.

Анемия во время беременности согласно определению ВОЗ является состоянием, обусловленным снижением уровня гемоглобина, независимо от причины, ниже 110 г/л и ниже 100 г/л в послеродовом периоде [30, 31].

В настоящее время анемия является проблемой, которая представляет высокую значимость для общественного здоровья [11]. По данным ВОЗ, в мире анемией страдает 24,8 % населения, что составляет около 1600 миллионов человек. По данным МЗ РФ, за последние 10 лет в России частота анемии увеличилась в 6,3 раза [4]. Среди беременных анемии подвержены 56,4 миллиона женщин — 41,8 % в мире [16].

История изучения анемии во время беременности насчитывает не одно десятилетие. Несмотря на многолетнее изучение данной проблемы, до сих пор остается открытым вопрос о патогенезе анемического синдрома у беременных. По данным разных авторов, до 95 % анемий беременных являются железодефицитными, однако лишь 50 % всех анемий во время беременности поддаются коррекции с помощью препаратов железа [11, 15]. В последние годы в литературе

обсуждается форма анемии, связанная с хроническими заболеваниями, где важную роль играет белок острой фазы воспаления — гепсидин, который, взаимодействуя с ферропортином, блокирует транспорт ионов железа из клетки. Полагают, что анемия хронических болезней у беременных может быть связана с очагами хронической инфекции, заболеваниями аутоиммунного характера и курением [2, 12].

Помимо железодефицита, в патогенезе развития анемии у беременных может играть роль недостаточность фолиевой кислоты и/или витамина В₁₂. Отечественным ученым В. В. Ефремовым еще в 1926 году была открыта мегалобластическая анемия беременных, а наиболее частые факторы развития данного вида анемии были выявлены позже — фолиевая кислота выделена в 1941 году, витамин В₁₂ — в 1948 году [7, 9, 29]. Мегалобластная анемия встречается у 3–4 из 100 беременных с анемией [13]. При этой форме анемии нарушается нормальное созревание клеток красного ряда, обусловленное дефицитом фолиевой кислоты или витамина В₁₂. Фолиевая кислота требуется для реакций, имею-

щих место при синтезе нуклеопротеидов и метаболизме аминокислот, в то время как витамин В₁₂ представляет собой кофермент, необходимый для метаболизма фолатов. Дефицит этих витаминов приводит к нарушению метаболизма нуклеиновых кислот, что влияет на эритропоэз. Установлено, что в период беременности и лактации потребность в фолатах и кобаламине увеличивается в несколько раз, а их содержание прогрессивно снижается [3, 14]. Растущий плод требует от матери большого расхода фолиевой кислоты. При нормальной беременности фолаты крови снижаются от уровня более 5 нг/мл до 3–5 нг/мл перед родами [13]. Частота возникновения дефицита фолатов значительно колеблется в различных популяциях, однако при отсутствии добавочного приема фолатов их дефицит имеет место у 2–4% беременных (у 17–25% женщин при многоплодной беременности).

У беременных, получающих нормальное питание, дефицита витамина В₁₂ обычно не наблюдается. Однако вероятность его развития необходимо иметь в виду у женщин, соблюдающих строгую вегетарианскую диету, а также при нарушении абсорбции из кишечника: при заболеваниях желудка, подвздошной кишки или поджелудочной железы [13]. Обычно дефицит витамина В₁₂ обусловлен нарушением синтеза внутреннего фактора Кастла или нарушением всасывания. Первое встречается, например, после операций на желудке или при аутоиммунном гастрите (пернициозная анемия) и редко бывает у женщин детородного возраста. Нарушение всасывания наблюдается при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона и кишечных гельминтозах, а также после резекции желудка или подвздошной кишки. Сочетание беременности и мегалобластной анемии встречается преимущественно у женщин из местностей географического распространения гиперхромных анемий.

Мегалобластная фолиеводефицитная анемия чаще всего развивается в III триместре беременности, редко бывает выраженной (гемоглобин в пределах 80–100 г/л) и не поддается лечению препаратами железа [13]. Если исходить только из определения содержания гемоглобина, то ранний диагноз недостаточности фолатов и/или витамина В₁₂ поставить трудно. Снижение гемоглобина может быть поздним ее проявлением. Однако быстрое снижение уровня гемоглобина может явиться первым указанием на наличие дефицита фолатов и/или витамина В₁₂. Чтобы поставить диагноз до развития полной клинической картины анемии необходимо адекватное изучение эритроцитарных показа-

телей и применение специальных диагностических тестов:

- выявление макроцитоза, связанного с мегалобластическими изменениями. В настоящее время имеются рутинные методы демонстрации распределения эритроцитов по их размеру с помощью автоматических гематологических анализаторов;
- увеличение гиперсегментации нейтрофилов, поскольку нарушается не только эритропоэз, но и миелопоэз;
- гиперхромия по цветовому показателю, повышение содержания железа в крови, хотя дефициту фолатов может сопутствовать и недостаточность железа;
- снижение количества эритроцитов более выражено, чем снижение концентрации гемоглобина;
- уменьшение числа ретикулоцитов;
- снижение уровня фолатов в сыворотке и в эритроцитах при исследовании натошак;
- изучение эритроцитарного фолата у беременных дает более точную картину, поскольку в отличие от сывороточного фолата, снижающегося при нормальной беременности, эритроцитарный фолат практически не снижается в течение нормальной беременности по сравнению с небеременными (160–640 нг/мл);
- концентрация витамина В₁₂ в сыворотке ниже 50 пг/мл;
- при мегалобластной анемии, вызванной недостатком витамина В₁₂, может наблюдаться также снижение количества лейкоцитов, прежде всего за счет нейтрофилов, и тромбоцитопения.

Клиническая картина складывается из симптомов, присущих анемии, диспепсических расстройств, обусловленных атрофическими изменениями в слизистой оболочке языка, пищевода, желудка, кишечника и изменений нервной системы в виде онемения конечностей, ползания мурашек, нарушения глубокой чувствительности, спастического парапареза [13]. Сходство механизма действия и морфологических изменений красных и белых кровяных клеток при дефиците фолиевой кислоты и витамина В₁₂, а также тот факт, что при анемии, обусловленной дефицитом одного из витаминов, положительный эффект может быть достигнут при применении другого, не способны скрыть фундаментальных различий между двумя указанными процессами. Они заключаются в том, что дефицит витамина В₁₂ вызывает прогрессирующую демиелинизацию, тогда как недостаток производных фолиевой кислоты не оказывает подобного действия. Поэтому неправильное лечение анемии, обусловленной дефицитом витамина В₁₂,

препаратами фолиевой кислоты не останавливает прогрессирующего развития неврологических поражений.

Лечение мегалобластной анемии, вызванной недостатком витамина B_{12} , состоит в парентеральном введении 100–200 мкг витамина B_{12} в сутки до нормализации состояния [13]. Дополнительное назначение витамина B_{12} при отсутствии клинических показаний нецелесообразно.

Витамин B_{12} (кобаламин) является уникальным соединением, которое не синтезируется в организме животных и растений, воспроизводить его способны лишь микроорганизмы [7, 9]. Источниками витамина являются кишечная микрофлора, а также продукты животного происхождения (дрожжи, молоко, мясо, печень, почки, рыба и яичный желток).

Норма потребления витамина B_{12} для взрослого человека составляет 2–3 мкг в сутки, при беременности увеличивается до 5–10 мкг [10, 14]. По некоторым данным, с недостаточным содержанием витамина B_{12} у беременных женщин связаны такие неблагоприятные исходы беременности, как развитие дефектов нервной трубки плода, задержка внутриутробного развития, привычное невынашивание и риск преждевременных родов [23].

В широком смысле к витаминам B_{12} относят группу биологически активных веществ, называемых кобаламинами. Структура кобаламина отличается от строения других витаминов наличием иона металла — кобальта. Кобаламины могут встречаться в различных формах — цианокоба-

ламин, метилкобаламин, аденозилкобаламин, гидроксикобаламин (рис. 1). В более узком смысле витамином B_{12} называют цианокобаламин, так как именно в этой форме в организм человека поступает основное количество витамина B_{12} . Цианокобаламин в организме легко преобразуется в коферменты метилкобаламин и аденозилкобаламин, необходимые для важнейших метаболических превращений [9, 28].

Метаболизм витамина B_{12} начинается в верхней части желудочно-кишечного тракта (рис. 2), где кобаламин высвобождается из пищевых продуктов под действием желудочного сока и пепсина и затем связывается с гапторрином — гликопротеидом, присутствующим в слюне и желудочном соке, единственным белком, способным связывать все аналоги витамина B_{12} . В двенадцатиперстной кишке гапторрин расщепляется панкреатическими протеазами, после чего свободный кобаламин связывается с внутренним фактором Кастла — гликопротеином, вырабатываемым обкладочными клетками желудка. В желудке витамин B_{12} не может связаться с внутренним фактором, так как эта связь возможна лишь в щелочной среде. Комплекс кобаламин — внутренний фактор очень стойкий, он совершенно не переваривается ферментами кишечника. В дистальном отделе подвздошной кишки этот комплекс связывается со специальным рецептором внутреннего фактора кубулином, расположенным во впадине микроворсинок энтероцитов. Далее происходит интернализация комплекса витамин B_{12} — внутренний фактор — кубулин путем эндоцитоза, после чего

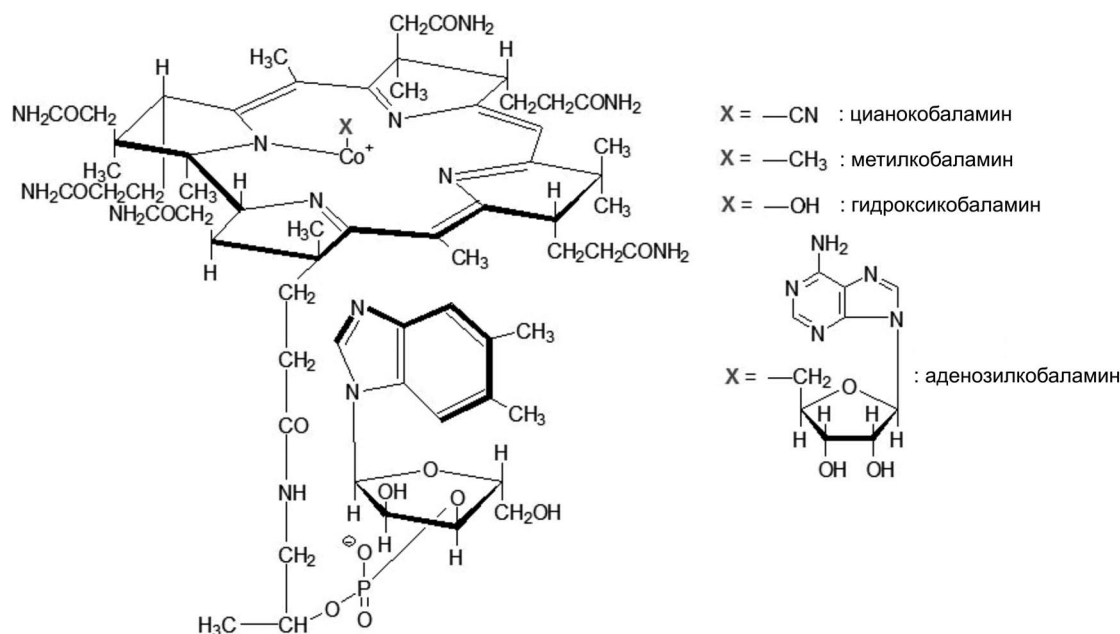


Рис. 1. Структура кобаламинов

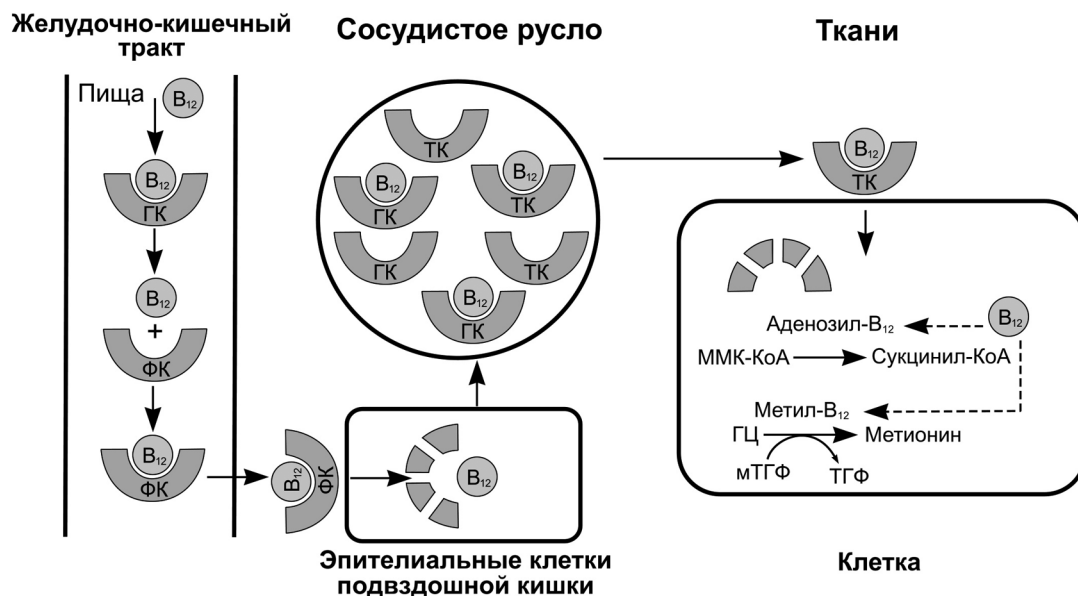


Рис. 2. Метаболизм витамина B_{12} [20]. ГК — гаптокоррин, ТК — транскобаламин, ФК — внутренний фактор Кастла, ТГФ — тетрагидрофолат, мТГФ — метилтетрагидрофолат, КоА — коэнзим А, ММК-КоА — метилмалонил-коэнзим А

комплекс распадается, внутренний фактор разрушается, а кобаламин поступает в кровеносное русло [6, 9, 20].

После приема внутрь 10–20 мкг меченого кобаламина он начинает появляться в крови через 3–4 часа, и уровень его достигает пика через 8–12 часов. У человека путем активного транспорта может одновременно всосаться не более 1,5 мкг витамина B_{12} , или 6–9 мкг в сутки. Незначительная часть витамина B_{12} — около 1% — может проникнуть в кровь без внутреннего фактора путем пассивной диффузии на протяжении всего кишечного тракта. Этот механизм срабатывает лишь после приема большой дозы витамина B_{12} .

В плазме крови витамин B_{12} связывается с двумя белками — транскобаламином и гаптокоррином с образованием комплексов холотранскобаламин и хологаптокоррин, соответственно. Гаптокоррин связывает большую часть витамина B_{12} — до 70–90% и лишь в незначительном количестве присутствует в ненасыщенном состоянии. Полагают, что хологаптокоррин является биологически инертным, однако его функция еще до конца не выяснена [20, 25, 26, 33]. Холотранскобаламин несет в себе от 10 до 30% витамина B_{12} . Данный комплекс необходим для транспорта кобаламина в печень и другие ткани и является единственной формой витамина B_{12} , которая усваивается клетками, именно по этой причине его называют активной формой витамина B_{12} [20, 25, 26].

Основным местом депонирования витамина B_{12} является печень. Поступая в кровь, он в виде белкового комплекса откладывается в печени, откуда мобилизуется в костный мозг для осуществле-

ния нормального эритропоэза. Однако кобаламин влияет на процессы кроветворения не непосредственно, а через фолиевую кислоту, переводя последнюю в активную форму — тетрагидрофолиевую кислоту, которая и обеспечивает нормальный эритропоэз. Большое количество витамина B_{12} поглощается также селезенкой и почками, несколько меньше — мышцами. Метаболизм витамина происходит очень медленно. Следует отметить, что значительное количество витамина B_{12} , связанного с гаптокоррином, с желчью попадает в кишечник. Под влиянием протеолитических ферментов гаптокоррин разрушается, витамин B_{12} освобождается и связывается с внутренним фактором Кастла, имеющимся в двенадцатиперстной кишке. В результате 65–75% выделившегося с желчью витамина B_{12} повторно всасывается, т. е. ему свойственна энтерогепатическая циркуляция.

Общие запасы кобаламина в организме взрослого человека составляют около 2–5 мг. Запасы витамина B_{12} в печени настолько велики, что требуется 3–6 лет для развития дефицита этого витамина после внезапного прекращения его всасывания. Потери витамина B_{12} с мочой и калом составляют 2–5 мкг в сутки. Так как из пищи всасывается не весь витамин B_{12} , человек должен получать 3–7 мкг витамина B_{12} в сутки.

После проникновения в клетку транскобаламин расщепляется и витамин B_{12} функционирует как коэнзим в двух ферментативных реакциях.

1. Изомеризация метилмалонил-коэнзима А (КоА) в сукцинил-КоА, которая требует участия витамина B_{12} в виде коферментной формы аденозилкобаламина. Данная реакция игра-

ет важную роль в метаболизме холестерина и пропионовой кислоты, образующейся в реакциях окисления жирных кислот.

При нарушениях в процессе превращения метилмалонила-КоА в сукцинил-КоА в организме накапливается избыток метилмалоновой кислоты, таким образом, ее повышение является чувствительным функциональным маркером низкого содержания кобаламина. Предполагают, что о дефиците витамина B_{12} возможно говорить при повышении уровня метилмалоновой кислоты в крови выше 271–280 нмоль/л [19, 20]. Однако в ряде исследований отмечалось спорадическое повышение содержания метилмалоновой кислоты во время беременности, не связанное со снижением содержания витамина B_{12} [23]. Недостатком определения данного показателя является низкая специфичность незначительно повышенных значений [25].

2. Метилирование гомоцистеина в метионин при участии метил-кобаламина (кофермент метионин-синтазы), которое сопровождается переносом метильной группы с метилтетрагидрофолата на гомоцистеин с образованием тетрагидрофолата и метионина [6, 9, 20]. В этой реакции прослеживается тесная связь метаболизма витамина B_{12} с фолиевой кислотой и гомоцистеином.

Фолиевая кислота (витамин B_9 или B_c) в организме человека также не синтезируется, а поступает с пищей, одним из ее источников является нормальная микрофлора кишечника [5, 21]. Суточная потребность взрослого человека в фолиевой кислоте составляет до 400 мкг в сутки. Во время беременности и кормления грудью рекомендуется употреблять 400–800 мкг фолатов в сутки [5, 10]. При дефиците фолатов снижается метилирование нуклеиновых кислот, в том числе и в плацентарной ткани, вследствие чего замедляется рост плаценты, что закономерно приводит к развитию плацентарной недостаточности и гипотрофии плода. Также увеличивается частота таких пороков развития плода, как дефекты развития нервной трубки и пороки сердца [3, 14, 21].

Фолиевая кислота всасывается в тонком кишечнике и восстанавливается в энтероцитах до тетрагидрофолиевой кислоты и 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты. В крови фолиевая кислота переносится в виде 5-метилтетрагидрофолата, при поступлении ее в клетку происходит реакция реметилирования с участием фермента метионин-синтазы и витамина B_{12} (в форме метилкобаламина) для синтеза метионина (рис. 3). Также тетрагидрофолат принимает участие в синтезе пуриновых нуклеотидов и в метаболизме еще двух аминокислот — серина и глицина [5, 7, 9].

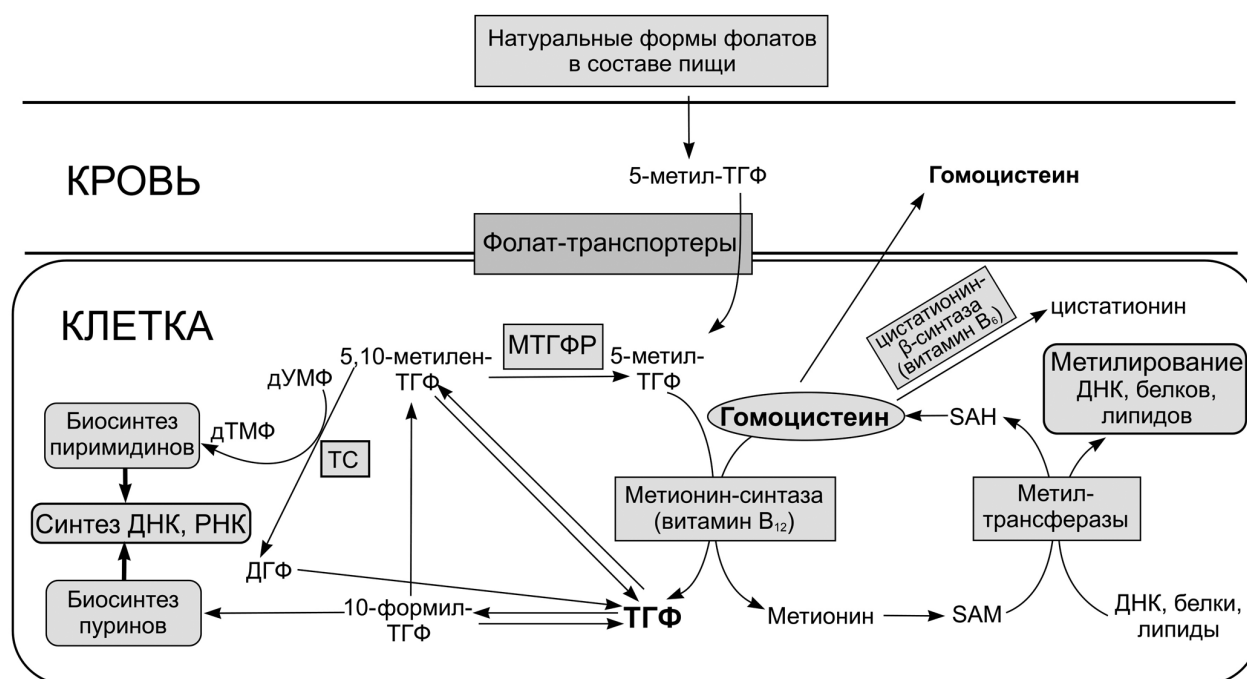


Рис. 3. Участие фолатов и витамина B_{12} в метаболизме гомоцистеина и других метаболических процессах. ТГФ — тетрагидрофолат; ДГФ — дигидрофолат; SAH — S-аденозилгомоцистеин; SAM — S-аденозилметионин; дУМФ — дезоксиуридинмонофосфат; дТМФ — дезокситимидинмонофосфат; МТГФР — метилентетрагидрофолатредуктаза; ТС — тимидилатсинтаза

Гомоцистеин — не кодируемая серосодержащая аминокислота, которая образуется из незаменимой аминокислоты метионина [1, 8]. В плазме крови свободный гомоцистеин присутствует в небольших количествах, большая его часть связана с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином. В метаболизме гомоцистеина важную роль играют ферменты — метилтетрагидрофолатредуктаза и цистатионин-β-синтаза. Помимо названных ферментов, важную роль играют витамины В₁₂, В₆ и фолиевая кислота.

Возможны три пути метаболизма гомоцистеина: путь реметилирования с превращением в метионин, включение в цикл синтеза цистеина (превращение сначала в цистатионин, а затем в цистеин) и диффузия в неизменном виде во внеклеточную среду, в результате чего развивается гипергомоцистеинемия [1, 8, 25]. Подобное состояние может быть обусловлено генетическими дефектами ферментов метаболизма гомоцистеина либо приобретенными состояниями, связанными с недостатком поступления кофакторов ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина (витаминов В₁₂, В₆), а также фолиевой кислоты, которая является переносчиком метильных групп [1, 21, 25]. Накопление гомоцистеина имеет низкую специфичность для определения снижения кобаламина, поскольку его концентрация также увеличивается при дефиците фолиевой кислоты, витамина В₆ и при генетических дефектах ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина [25].

Многие авторы указывают на большую клиническую значимость определения активной формы витамина В₁₂ или холотранскобаламина, поскольку фракция кобаламина, связанная с транскобаламином, является наиболее доступной и будет снижаться в первую очередь [20, 23, 25, 26, 33]. Таким образом, холотранскобаламин можно назвать наиболее ранним и оптимальным маркером снижения витамина В₁₂. Nexø E. et al. [25, 26] сообщают о том, что во время беременности гаптокоррин уменьшается, в связи с чем снижается концентрация общего витамина В₁₂, при этом концентрация холотранскобаламина остается неизменной. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что после терапии кобаламином холотранскобаламин увеличивался, а общий витамин В₁₂, напротив, снижался, что связывают со скоростью клиренса холотранскобаламина [26]. По этой причине холотранскобаламин более информативен для контроля витамин В₁₂ статуса пациентов, в частности, после терапии.

В РФ существует единственный автоматизированный метод определения холотранскобаламина — с использованием иммунохемилюминесцентного

анализатора «Architect i1000» и наборов реактивов «Active-B₁₂» (Holotranscobalamin) (Abbott, США) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах. На первом этапе анализа смешиваются проба и парамагнитные микрочастицы, покрытые антителами к холотранскобаламину, при этом присутствующий в пробе холотранскобаламин связывается с микрочастицами. На втором этапе, после промывки, к микрочастицам добавляются антитела к холотранскобаламину, меченные хемилюминесцентным акридином. После второй промывки к реакционной смеси добавляются растворы пре-триггера и триггера, инициирующие хемилюминесцентную реакцию. Поскольку существует прямая взаимосвязь между количеством холотранскобаламина в пробе и детектируемой в относительных единицах хемилюминесценцией, содержание холотранскобаламина высчитывается при помощи калибровочной кривой. Автоматизированный метод Architect Active-B₁₂ хорошо коррелирует с предшествующим ему автоматизированным методом (иммуноферментный анализ на микрочастицах) того же производителя — «AxSYM Active-B₁₂» [22]. Также показана достаточно высокая корреляция метода Architect Active-B₁₂ с неавтоматизированными методами других производителей, в частности иммуноферментным методом Active-B₁₂ («Axis-Shield Diagnostics», UK) [22].

По данным ВОЗ, уровень фолатов в сыворотке или плазме должен соответствовать 6–20 нг/мл или 13,5–45,3 нмоль/л, при этом показатели 3–5,9 нг/мл (6,8–13,4 нмоль/л) расцениваются как возможный дефицит, а уровень менее 3 нг/мл или менее 6,8 нмоль/л свидетельствует о дефиците фолатов [3]. Верхняя граница нормы содержания гомоцистеина в сыворотке у беременных во многих источниках варьирует от 8 до 14 мкмоль/л, нижняя граница, напротив, определяется четко на уровне 5 мкмоль/л и не имеет важного диагностического значения [8, 17]. Референсные показатели нормы общего витамина В₁₂ для общей популяции колеблются в широких пределах — 156–672 пмоль/л [20], при этом референсные интервалы могут сильно варьировать в зависимости от приборного парка лаборатории и выбранной тест-системы. Многие исследователи предлагают установить «серую зону» для этого показателя, поскольку результаты, находящиеся в пределах нормы, но в «серой зоне», могут быть интерпретированы неверно, границы этой зоны варьируют от 75 до 300 пмоль/л [20, 23, 25]. Референсные значения для активного витамина В₁₂ различаются в разных странах, в РФ таких исследований не проводилось. Показатели нормы варьируют от 19 до 220 пмоль/л, одна-

Таблица 1

Референсные интервалы показателей, используемые в лаборатории биохимии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта

	Фолиевая кислота	Общий витамин В ₁₂	Активный витамин В ₁₂	Гомоцистеин
Беременные женщины	7,7–42,7 нмоль/л	141–539 пмоль/л	35–150 пмоль/л	5–10 мкмоль/л

ко наиболее приемлемым является диапазон 40–200 пмоль/л [17, 25].

В таблице 1 представлены референсные интервалы показателей, используемые авторами публикации для дифференциальной диагности-

ки анемий у беременных. В таблице 2 показаны интервалы значений содержания активного витамина В₁₂ и связанных с ним показателей в крови беременных по данным нескольких международных исследований.

Таблица 2

Интервалы значений уровня активного витамина В₁₂ и связанных с ним лабораторных показателей в крови беременных

Ссылка	Фолиевая кислота (нмоль/л)	Общий витамин В ₁₂ (пмоль/л)	Активный витамин В ₁₂ (пмоль/л)	Метилмалоновая кислота (пмоль/л)	Использованные методы для каждого показателя	Год, страна исследования
[24]	—	200–600 ^{II} 230 [^] (60–620) ^{II} — 18 н. б. 170 (50–360) — 32 н. б. 170 (60–680) — 39 н. б. 310 (110–670) — 8 н. п. б.	40–150 ^{II} 79 [^] (35–260) ^{II} — 18 н. б. 76 (35–190) — 32 н. б. 79 (30–260) — 39 н. б. 93 (19–460) — 8 н. п. б.	80–280 ^{II} 110 [^] (40–420) ^{II} — 18 н. б. 140 (40–660) — 32 н. б. 140 (40–620) — 39 н. б. 160 (60–570) — 8 н. п. б.	Б — ИФА МЧ (Abbott, США) В — ИФА (собственный метод)	2007, Дания
[23]	—	293 * (155–535)% — д. б. 267 (144–449) — 8 н. б. 230 (123–432) — 20 н. б. 198 (107–339) — 32 н. б. 224 (117–444) — роды	63 * (38–98)% — д. б. 47 (31–74) — 8 н. б. 48 (34–78) — 20 н. б. 45 (26–82) — 32 н. б. 40 (23–79) — роды	120 * (90–170)% — д. б. 110 (9–170) — 8 н. б. 110 (80–150) — 20 н. б. 140 (90–200) — 32 н. б. 140 (90–210) — роды	Б — МБ В — ИФА МЧ «AxSym» (Abbott, США) Г — ГХ-МС	2007, Испания
[18]	7 * (7–8) ^{II} — 17–19 н. б.	282 * (269–295) ^{II} — 17–19 н. б.	50 * (47–54) ^{II} — 17–19 н. б.	100 * (100–110) ^{II} — 17–19 н. б.	А, Б — МБ В — иммуносорбция на магнитных частицах + МБ Г — ГХ-МС	2010, Норвегия
[27]	27 [#] ± 12 ^s — 1 тр. 19 ± 12 — 2 тр. 14 ± 5 — 3 тр.	346 [^] (111–738) ^{II} — 1 тр. 197 (111–738) — 2 тр. 164 (111–738) — 3 тр.	52 [^] (14–123) ^{II} — 1 тр. 52 (15–128) — 2 тр. 45 (13–128) — 3 тр.	—	А, Б — ХЛ ИФА «Immulin 2500» (Siemens, США) В — ИФА МЧ «AxSym» (Abbott, США)	2011, Нигерия
[26]	36 [^] (32–38) ^{II} , — 16 н. б.	260 [^] (202–345) ^{II} , — 16 н. б.	92 [^] (72–118) ^{II} , — 16 н. б.	—	А, Б, В, — ИФА МЧ «AxSym» (Abbott, США)	2012, Канада

д. б. — до беременности; н. б. — недели беременности; н. п. б. — недели после беременности; тр. — триместр беременности. ИФА — иммуноферментный анализ; ХЛ ИФА — хемилюминесцентный иммуноферментный анализ; ИФА МЧ — иммуноферментный анализ на микрочастицах; МБ — микробиологический метод; ГХ-МС — газовая хроматография с масс-спектрометрией. [^] — медиана; * — геометрическое среднее; # — среднее арифметическое; [] — 95% доверительный интервал; {} — диапазон значений (минимум-максимум); \$ — стандартное отклонение; % — перцентили P10–P90; □ — интерквартильный диапазон

Метаболизм витамина В₁₂, его активной формы холотранскобаламина, фолиевой кислоты и гомоцистеина неразрывно связаны. Такие показатели, как метилмалоновая кислота, гомоцистеин, общий уровень витамина В₁₂ в крови, могут служить маркерами снижения содержания кобаламина. Однако наиболее ранним и точным показателем снижения содержания витамина В₁₂ следует считать снижение в крови уровня активной формы витамина — холотранскобаламина. Необходим дифференцированный подход к диагностике анемии беременных, который, помимо определения уровня гемоглобина, сывороточного железа и ферритина будет включать определение содержания фолиевой кислоты, витамина В₁₂, а также его активной формы — холотранскобаламина, как наиболее чувствительного маркера дефицита витамина В₁₂.

Статья представлена М. С. Зайнулиной,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Аржанова О.Н., Алябьева Е.А., Шляхтенко Т.Н. Гипергомоцистеинемия у женщин с привычным невынашиванием. Российский медицинский журнал. 2010; 18 (4): 168–70.
2. Бобров С.А. Лечение анемического синдрома, развившегося на фоне воспаления. Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2010; (6): 12–13.
3. ВОЗ. Оценка фолатного статуса у различных групп населения по концентрации фолата в сыворотке крови и красных кровяных клетках. Информационная система данных о содержании витаминов и минералов в продуктах питания. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2012. Доступен по: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/75584/4/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_rus.pdf (дата обращения 18.09.2015).
4. Геворкян М.А., Кузнецова Е.М. Анемия беременных: патогенез и принципы терапии. Российский медицинский журнал. 2011; 19 (20): 1265–8.
5. Громова О.А. Применение фолиевой кислоты в акушерско-гинекологической практике. Методическое руководство для врачей. М.: РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО; 2009.
6. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Механизмы развития болезней и синдромов. Книга 1-я. 2 изд. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2005.
7. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). 3 изд. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2007.
8. Мирошниченко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н., Калмыков Ю.М. Гомоцистеин — предиктор патологических изменений в организме человека. Российский медицинский журнал. 2009; 17 (4): 224–7.
9. Морозкина Т.С., Мойсеёнок А.Г. Витамины. Краткое руководство для врачей и студентов мед., фармац. и биол. специальностей. Мн.: ООО «Асар»; 2002.
10. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08. Доступен по: http://www.1cpr.ru/diet/m/mr_2_3_1_2432-08_normy_fiziol_potrebnostey.pdf (дата обращения 18.09.2015).
11. Петухов В.С. Анемия при беременности: современные аспекты проблемы. Охрана материнства и детства. 2009; 1 (13): 68–77.
12. Репина М.А., Бобров С.А. Анемический синдром у беременных: вопросы патогенеза, диагноза и лечения. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; 59 (2): 3–11.
13. Хитров М.В., Охупкин М.Б., Ильяшенко И.Н. Анемия беременных. Изд. 2. Ярославль: ЯГМА; 2002.
14. Шапошник О.Д., Рыбалова Л.Ф. Анемия у беременных (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). Челябинск; 2002.
15. Black R.E., Victora C.G., Walker S.P., Bhutta Z.A., Christian P., de Onis M., Ezzati M., Grantham-McGregor S., Katz J., Martorell R., Uauy R.; Maternal and Child Nutrition Study Group. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. Lancet. 2013; 382 (9890): 427–51.
16. Branca F., Mahy L., Thahira S.M. The lack of progress in reducing anaemia among women: the inconvenient truth. Bull. World Health Organ. 2014; 92 (4): 231.
17. Clarke R., Birks J., Nexo E., Ueland P.M., Schneede J., Scott J., Molloy A., Evans J.G. Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. Am. J. Clin. Nutr. 2007; 86 (5): 1384–91.
18. Hay G., Clausen T., Whitelaw A., Trygg K., Johnston C., Henriksen T., Refsum H. Maternal folate and cobalamin status predicts vitamin status in newborns and 6-month-old infants. J. Nutr. 2010; 140 (3): 557–64.
19. Herrmann W., Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency. Dtsch. Arztebl. Int. 2008; 105 (40): 680–5.
20. Hvas A.-M., Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin B₁₂ deficiency. An update. The hematology journal. 2006; 91 (11): 1506–12.
21. Kim J.M., Hong K., Lee J.H., Lee S., Chang N. Effect of folate deficiency on placental DNA methylation in hyperhomocysteinemic rats. J. Nutr. Biochem. 2009; 20 (3): 106–72.
22. Merrigan S.D., Owen W.E., Straseski J.A. Performance characteristics of the ARCHITECT Active-B₁₂ (Holotranscobalamin) assay. Clin. Lab. 2015; 61 (3–4): 283–8.
23. Murphy M.M., Molloy A.M., Ueland P.M., Fernandez-Ballart J.D., Schneede J., Arijia V., Scott J.M. Longitudinal study of the effect of pregnancy on maternal and fetal cobalamin status in healthy women and their offspring. J. Nutr. 2007; 137 (8): 1863–67.
24. Morkbak A.L., Hvas A.M., Milman N., Nexo E. Holotranscobalamin remains unchanged during pregnancy. Longitudinal changes of cobalamins and their binding proteins during pregnancy and postpartum. Haematologica. 2007; 92 (12): 1711–2.
25. Nexo E., Hoffmann-Lucke E. Holotranscobalamin. a marker of vitamin B₁₂ status: analytical aspects and clinical utility. Am. J. Clin. Nutr. 2011; 94 (1): 359S–365S.

26. Nexø E., Hvas A.-M., Bleie Ø., Refsum H., Fedosov S.N., Vollset S.E., Schneede J., Nordrehaug J.E., Ueland P.M., Nygard O.K. Holo-transcobalamin is an early marker of changes in cobalamin homeostasis. A randomized placebo-controlled study. *Clin. Chem.* 2002; 48 (10): 1768–71.
27. Vanderjagt D.J., Ujah I.A., Ikeh E.I., Bryant J., Pam V., Hilgart A., Crossey M.J., Glew R.H. Assessment of the vitamin B₁₂ status of pregnant women in Nigeria using plasma holotranscobalamin. *ISRN Obstet. Gynecol.* 2011; 2011:365894. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2011/365894/> (accessed 18.09.2015).
28. Watanabe F. Vitamin B₁₂ sources and bioavailability. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2007; 232 (10): 1266–74.
29. Wickramasinghe S.N. Diagnosis of megaloblastic anaemias. *Blood Rev.* 2006; 20 (6): 299–318.
30. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization; 2011.
31. DeMaeyer E.M. Preventing and controlling anaemia through primary health care. A guide for health administrators and programme managers. Geneva: World Health Organization; 1989.
32. Wu B.T., Dyer R.A., King D.J., Richardson K.J., Innis S.M. Early second trimester maternal plasma choline and betaine are related to measures of early cognitive development in term infants. *PLoS One.* 2012; 7 (8): e43448. Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0043448> (accessed 18.09.2015).
33. Wuerger J., Garau G., Geremia S., Fedosov S.N., Petersen T.E., Randaccio L. Structural basis for mammalian vitamin B₁₂ transport by transcobalamin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103 (12): 4386–91.
34. Arzhanova O.N., Alyab'eva E.A., Shlyakhtenko T.N. Giperhomotsisteinemiya u zhenshchin s privychnym nevnashivaniem. [Hyperhomocysteinemia in women with recurrent miscarriage] *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2010; 18 (4): 168–70. (in Russian).
35. Bobrov S.A. Lechenie anemicheskogo sindroma, razvivshegosya na fone vospaleniya. [Anemia of inflammation treatment] *Byulleten' Federal'nogo Tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova.* 2010; (6): 12–13. (in Russian).
36. VOZ. Otsenka folatnogo statusa u razlichnykh grupp naseleniya po kontsentratsii folata v syvorotke krovi i krasnykh krovyanykh kletkakh. Informatsionnaya sistema dannykh o soderzhanii vitaminov i mineralov v produktakh pitaniya. [Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System] *Zheneva: Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya;* 2012. Available at: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/75584/4/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_rus.pdf (accessed 18.09.2015). (in Russian).
37. Gevorkyan M.A., Kuznetsova E.M. Anemiya beremennykh: patogenez i printsipy terapii. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* [Anemia of pregnancy: pathogenesis and treatment approaches] 2011; 19 (20): 1265–8. (in Russian).
38. Gromova O.A. Primenenie folievoy kisloty v akushersko-ginekologicheskoy praktike. [Folic acid using in obstetrical and gynecologic practice] *Metodicheskoe rukovodstvo dlya vrachey.* M.: RSTs Instituta mikroelementov YuNESKO; 2009. (in Russian).
39. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. Mekhanizmy razvitiya bolezney i sindromov. [Mechanisms of diseases and syndromes development] *Kniga 1-ya. Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov.* Izd. 2. SPb.: ELBI-SPb.; 2005. (in Russian).
40. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. Patokhimiya (endokrinno-metabolicheskie narusheniya). [Pathological biochemistry (endocrine and metabolic abnormalities)] *Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov.* Izd. 3. — SPb.: ELBI-SPb.; 2007. (in Russian).
41. Miroshnichenko I.I., Ptitsyna S.N., Kuznetsova N.N., Kalmykov Yu.M. Gomotsistein — prediktor patologicheskikh izmeneniy v organizme cheloveka. [Homocysteine as a human organism pathological changes predictor] *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2009; 17 (4): 224–7. (in Russian).
42. Morozkina T.S., Moyseenok A.G. Vitaminy. [Vitamins] *Kratkoe rukovodstvo dlya vrachey i studentov med., farmats. i biol. spetsial'nostey.* Mn.: OOO «Asar»; 2002. (in Russian).
43. Normy fiziologicheskikh potrebnostey v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiyskoy Federatsii. Metodicheskie rekomendatsii MR 2.3.1.2432–08. [The norms of physiological needs for energy and nutrients for different groups of the Russian Federation population] (in Russian).
44. Petukhov V.S. Anemiya pri beremennosti: sovremennye aspekty problemy. [Anemia of pregnancy: the modern aspects of the problem] *Okhrana materinstva i detstva.* 2009; 1 (13): 68–77. (in Russian).
45. Repina M.A., Bobrov S.A. Anemicheskii sindrom u beremennykh: voprosy patogeneza, diagnoza i lecheniya. [Anemia syndrome in pregnancy: pathogenesis, diagnosis and treatment aspects] *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2010; 59 (2): 3–11. (in Russian).
46. Khitrov M.V., Okhapkin M.B., Il'yashenko I.N. Anemiya beremennykh. [Anemia of pregnancy] *Izd. 2. Yaroslavl': YaGMA;* 2002. (in Russian).
47. Shaposhnik O.D., Rybalova L.F. Anemiya u beremennykh (etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie). [Anemia of pregnancy (etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnostics, treatment)] *Chelyabinsk;* 2002. (in Russian).
48. Black R.E., Victora C.G., Walker S.P., Bhutta Z.A., Christian P., de Onis M., Ezzati M., Grantham-McGregor S., Katz J., Martorell R., Uauy R.; Maternal and Child Nutrition Study Group. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2013; 382 (9890): 427–51.
49. Branca F., Mahy L., Thahira S.M. The lack of progress in reducing anaemia among women: the inconvenient truth. *Bull. World Health Organ.* 2014; 92 (4): 231.
50. Clarke R., Birks J., Nexø E., Ueland P.M., Schneede J., Scott J., Molloy A., Evans J.G. Low vitamin B-12 status and

- risk of cognitive decline in older adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86 (5): 1384–91.
18. Hay G., Clausen T., Whitelaw A., Trygg K., Johnston C., Henriksen T., Refsum H. Maternal folate and cobalamin status predicts vitamin status in newborns and 6-month-old infants. *J. Nutr.* 2010; 140 (3): 557–64.
 19. Herrmann W., Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2008; 105 (40): 680–5.
 20. Hvas A.-M., Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B₁₂ deficiency. An update. *The hematology journal.* 2006; 91 (11): 1506–12.
 21. Kim J. M., Hong K., Lee J. H., Lee S., Chang N. Effect of folate deficiency on placental DNA methylation in hyperhomocysteinemic rats. *J. Nutr. Biochem.* 2009; 20 (3): 106–72.
 22. Merrigan S. D., Owen W. E., Straseski J. A. Performance characteristics of the ARCHITECT Active-B12 (Holotranscobalamin) assay. *Clin. Lab.* 2015; 61 (3–4): 283–8.
 23. Murphy M. M., Molloy A. M., Ueland P. M., Fernandez-Ballart J. D., Schneede J., Arija V., Scott J. M. Longitudinal study of the effect of pregnancy on maternal and fetal cobalamin status in healthy women and their offspring. *J. Nutr.* 2007; 137(8): 1863–67.
 24. Morkbak A. L., Hvas A. M., Milman N., Nexø E. Holotranscobalamin remains unchanged during pregnancy. Longitudinal changes of cobalamins and their binding proteins during pregnancy and postpartum. *Haematologica.* 2007; 92 (12): 1711–2.
 25. Nexø E., Hoffmann-Lucke E. Holotranscobalamin. a marker of vitamin B₁₂ status: analytical aspects and clinical utility. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (1): 359S–365S.
 26. Nexø E., Hvas A.-M., Bleie Ø., Refsum H., Fedosov S. N., Vollset S. E., Schneede J., Nordrehaug J. E., Ueland P. M., Nygard O. K. Holo-transcobalamin is an early marker of changes in cobalamin homeostasis. A randomized placebo-controlled study. *Clin. Chem.* 2002; 48 (10): 1768–71.
 27. Vanderjagt D. J., Ujah I. A., Ikeh E. I., Bryant J., Pam V., Hilgart A., Crossey M. J., Glew R. H. Assessment of the vitamin B₁₂ status of pregnant women in Nigeria using plasma holotranscobalamin. *ISRN Obstet. Gynecol.* 2011; 2011:365894. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2011/365894/> (accessed 18.09.2015).
 28. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2007; 232 (10): 1266–74.
 29. Wickramasinghe S. N. Diagnosis of megaloblastic anaemias. *Blood Rev.* 2006; 20 (6): 299–318.
 30. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization; 2011.
 31. DeMaeyer E. M. Preventing and controlling anaemia through primary health care. A guide for health administrators and programme managers. Geneva: World Health Organization; 1989.
 32. Wu B. T., Dyer R. A., King D. J., Richardson K. J., Innis S. M. Early second trimester maternal plasma choline and betaine are related to measures of early cognitive development in term infants. *PLoS One.* 2012; 7 (8): e43448. Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0043448> (accessed 18.09.2015).
 33. Wuerges J., Garau G., Geremia S., Fedosov S. N., Petersen T. E., Randaccio L. Structural basis for mammalian vitamin B12 transport by transcobalamin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103 (12): 4386–91.

■ Адреса авторов для переписки

Керкешко Глеб Олегович — к. б. н., ст. научный сотрудник лаборатории биохимии с клинико-диагностическим отделением. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** gkerkeshko@yandex.ru.

Дорофейков Владимир Владимирович — д. м. н., доцент, зав. лабораторией биохимии с клинико-диагностическим отделением. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** vdorofeykov@ya.ru.

Патрухина Наталия Александровна — врач акушер-гинеколог. Перинатальный центр ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. **E-mail:** patrukhina@mail.ru.

Мозговая Елена Витальевна — д. м. н., профессор, врач акушер-гинеколог высшей категории, руководитель III родового отделения. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** elmozg@mail.ru.

Kerkeshko Gleb Olegovich — PhD, senior research scientist. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** gkerkeshko@yandex.ru.

Dorofeykov Vladimir Vladimirovich — MD, PhD, head of department of biochemistry. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** vdorofeykov@ya.ru.

Patrukhina Nataliya Aleksandrovna — MD, obstetrician-gynecologist. Perinatal Center of V. A. Almazov Northwest Federal Medical Research Center of MH of Russia. 197341, St. Petersburg, Akkuratova St., 2, Russia. **E-mail:** patrukhina@mail.ru.

Mozgovaya Elena Vital'evna — MD, PhD, professor, obstetrician-gynecologist of highest category, head of III prenatal department. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** elmozg@mail.ru.