

Проблема дефицита витамина В₁₂: актуальность, диагностика и таргетная терапия (по материалам междисциплинарного совета экспертов с международным участием)

© Е.В. ЕКУШЕВА^{1,2}, Е.В. ШИХ³, А.С. АМЕТОВ⁴, О.Д. ОСТРОУМОВА^{3,4}, В.В. ЗАХАРОВ³, С.А. ЖИВОЛУПОВ⁵, М. ДЖУКИЧ⁶

¹Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны, Санкт-Петербург, Россия;

⁶Гериатрический центр Евангелической больницы, Венде-Гёттинген, Германия

Резюме

Дефицит витамина В₁₂ встречается гораздо чаще, чем принято считать, и приводит к широкому спектру различных нарушений, возникновению в первую очередь неврологических проявлений, при этом существует недостаточная осведомленность клиницистов в области причин его возникновения, неспецифических проявлений, методов диагностики и эффективной терапии. Этой актуальной клинической проблеме была посвящена конференция «Проблема дефицита витамина В₁₂ и опыт применения в Германии», в рамках которой состоялся междисциплинарный совет экспертов, на котором были рассмотрены наиболее актуальные вопросы, связанные с дефицитом В₁₂.

Ключевые слова: дефицит витамина В₁₂, дефицит цианокобаламина, обратимые когнитивные нарушения, В₁₂-дефицитные состояния, метформин, ингибиторы протонной помпы, пожилые.

Информация об авторах:

Екушева Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>

Ших Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Аметов А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>

Остроумова О.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Захаров В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Живолупов С.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

Джукич М. — <https://orcid.org/0000-0002-8270-8947>

Автор, ответственный за переписку: Екушева Е.В. — e-mail: ekushevaev@mail.ru

Как цитировать:

Екушева Е.В., Ших Е.В., Аметов А.С., Остроумова О.Д., Захаров В.В., Живолупов С.А., Джукич М. Проблема дефицита витамина В₁₂: актуальность, диагностика и таргетная терапия (по материалам междисциплинарного совета экспертов с международным участием). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):17–25. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111117>

The problem of vitamin B₁₂ deficiency: relevance, diagnosis and targeted therapy (based on materials of an interdisciplinary expert council with international participation)

© E.V. EKUSHEVA^{1,2}, E.V. SHIKH³, A.S. AMETOV³, O.D. OSTROUMOVA^{3,4}, V.V. ZAHAROV³, S.A. ZHIVOLUPOV⁵, M. DJUKIC⁶

¹Academy of Postgraduate Education of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia;

²Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia;

⁵Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

⁶Geriatric Center of the Evangelical Hospital, Wende Göttingen, Germany

Abstract

Deficiency of vitamin B₁₂ occurs much more often than it is commonly believed and leads to a wide range of various disorders, the emergence of primarily neurological manifestations, while there is a lack of awareness among clinicians in the field of its causes, nonspecific manifestations, diagnostic methods and effective therapy. The conference «The problem of vitamin B₁₂ deficiency and the experience of use in Germany» was devoted to this urgent clinical problem, within the framework of which an interdisciplinary council of experts, at which the most pressing issues were considered, associated with B₁₂ deficiency.

Keywords: vitamin B₁₂ deficiency, cyanocobalamin deficiency, reversible cognitive impairment, B₁₂-deficiency states, metformin, proton pump inhibitors, elderly people.

Information about the authors:

Ekusheva E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>

Shikh E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Ametov A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>

Ostroumova O.D. — <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Zaharov V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Zhivolupov S.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

Djukic M. — <https://orcid.org/0000-0002-8270-8947>

Corresponding author: Ekusheva E.V. — email: ekushevaev@mail.ru

To cite this article:

Ekusheva EV, Shikh EV, Ametov AS, Ostroumova OD, Zaharov VV, Zhivolupov SA, Djukic M. The problem of vitamin B₁₂ deficiency: relevance, diagnosis and targeted therapy (based on materials of an interdisciplinary expert council with international participation).

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021;121(11):17–25. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/jnevro202112111117>

Витамин В₁₂ является незаменимым водорастворимым витамином, необходимым для кроветворения, функционирования нервной системы, сохранения целостности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и регуляции многих жизненно важных процессов метаболизма липидов, углеводов, белков, окислительно-восстановительных реакций цикла Кребса (в качестве кофермента) и синтеза нуклеиновых кислот, холина и нейротрансмиттеров. Возникающие при дефиците витамина В₁₂ патологические процессы затрагивают практически все органы и системы, характер и тяжесть клинических проявлений индивидуальны и зависят, помимо длительности и степени выраженности дефицита, от целого ряда сопутствующих факторов.

Дефицит витамина В₁₂ встречается гораздо чаще, чем принято считать, и приводит к широкому спектру различных нарушений, при этом клиницисты недостаточно осведомлены о причинах его возникновения, неспецифических проявлениях, методах диагностики и эффективной терапии. Этой актуальной клинической проблеме была посвящена конференция «Проблема дефицита витамина В₁₂ и опыт применения в Германии» (23 июня 2021 г.), в ее рамках состоялся междисциплинарный совет экспертов из числа известных клиницистов разного профиля, на котором были рассмотрены наиболее актуальные вопросы, связанные с дефицитом В₁₂.

Дефицит витамина В₁₂ считается общемировой проблемой, его распространенность оценивается на уровне 3–16%, увеличиваясь до 20% у пожилых людей [1]. Частота дефицита витамина В₁₂, подтвержденная лабораторно, наблюдается у 5–7% лиц молодого возраста [2]. Как отметила проф. Е.В. Ших, повышение доли лиц, использующих редукционные диеты, при которых ограничивается количество поступающих в организм калорий и необходимых для жизнедеятельности веществ, увеличение продолжительности жизни с одной стороны, как и разнообразие клинических проявлений и отсутствие единых алгоритмов лабораторной диагностики, с другой сторо-

ны, позволяют предположить, что число пациентов с дефицитом В₁₂ существенно выше. Несмотря на потребление витамина В₁₂ в количествах, превышающих суточную потребность, возможен функциональный дефицит В₁₂, который является сложным для диагностики состоянием, в том числе в связи с низкой осведомленностью врачей об актуальности проблемы и алгоритме использования биомаркеров.

Причины и факторы риска развития дефицита витамина В₁₂

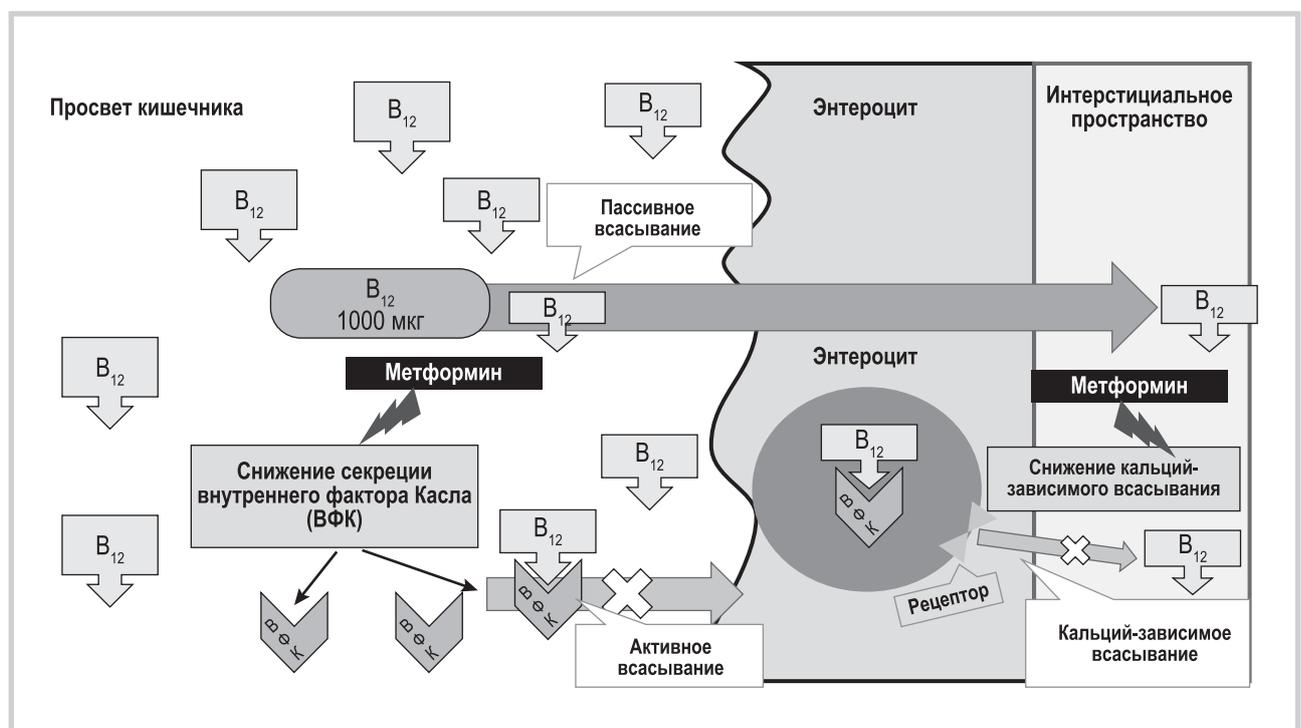
Основные причины возникновения дефицита витамина В₁₂ в организме человека, такие как аутоиммунное поражение париетальных клеток желудка с уменьшением образования внутреннего фактора Касла, сниженное потребление богатой этим витамином пищи (в первую очередь животного происхождения), злоупотребление алкоголем, прием некоторых препаратов (ингибиторов протонной помпы, блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, антацидов) и др., известны достаточно давно (табл. 1) [3]. Вместе с тем в реальной клинической практике врачи недостаточно насторожены о риске наличия у пациентов возможного или уже имеющегося дефицита витамина В₁₂.

Проф. А.С. Аметов отдельно выделил в связи с этим проблему значительного снижения уровня цианокобаламина в крови у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. По мнению многих исследователей [4, 6–8], основной причиной развития дефицита витамина В₁₂ у этих больных является ежедневный прием необходимого для СД сахароснижающего препарата метформина, который отрицательно влияет на моторику ЖКТ, кальций-зависимое всасывание в кишечнике и секрецию внутреннего фактора Касла, что и приводит в итоге к мальабсорбции витамина В₁₂ (рис. 1).

Скорость снижения уровня витамина В₁₂ в крови у пациентов с СД 2-го типа зависит от дозы и длительности приема метформина [5, 9], причем этот процесс начина-

Таблица 1. Основные причины возникновения дефицита витамина В₁₂ [с измен. 4; 5]Table 1. The main causes of vitamin В₁₂ deficiency [with changes. 4; 5]

Причина	Что это подразумевает
Нарушение абсорбции в тонкой кишке вследствие заболеваний ЖКТ	Резекция или шунтирование подвздошной кишки Заболевания тонкой кишки, сопровождающиеся мальабсорбцией витамина В ₁₂ (болезнь Крона, целиакия, дивертикулярная болезнь, лимфома, тропическая спру) Мальдигестия (хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы; гастринома) Кишечные инфекции, паразитарные инвазии (лямблиоз и др.)
Нарушение усвоения/всасывания витамина В ₁₂	Аутоиммунный атрофический гастрит (пернициозная анемия) Гастрит, в том числе ассоциированный с <i>Helicobacter pylori</i> Частичная или тотальная резекция желудка Синдром Золлингера—Эллисона Синдром Шегрена
Недостаточное поступление В ₁₂ с пищей	Злоупотребление алкоголем Возраст старше 60 лет Полное или частичное голодание Веганы или строгие вегетарианцы (включая младенцев, чьи матери являются вегетарианцами или веганами)
Прием лекарственных средств	Бигуаниды (метформин) Антагонисты гистаминовых Н ₂ -рецепторов Ингибиторы протонной помпы Антациды Гормональная контрацепция, заместительная гормональная терапия Антибиотики и другие противомикробные синтетические средства широкого спектра действия Другие средства (колхицин, аллопуринол, леводопа, противоэпилептические препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, хлорид калия, сульфасалазин, противоопухолевые препараты, противомаларийные препараты, противотуберкулезные препараты, холестирамин, антиретровирусные препараты, глутетимид, заместительная терапия при заболеваниях почек, оксид азота, закись азота)
Генетический фактор	Наследственный дефицит транскобаламина II

Рис. 1. Основные механизмы развития дефицита витамина В₁₂ при приеме метформина [8].Fig. 1. The main mechanisms of development of vitamin В₁₂ deficiency when taking metformin [8].

ется уже через 3 мес после начала терапии. Степень распространенности дефицита витамина B_{12} у пациентов с СД 2-го типа несложно представить, если учесть, что, с одной стороны, метформин является препаратом первой линии терапии СД 2-го типа и рекомендуется врачами более чем 50% пациентов [10], а с другой стороны, число пациентов с СД в мире, по данным Международной диабетической федерации [11], достигает 464 млн, причем 90% от общего числа страдают СД 2-го типа [12, 13]. Все это подчеркивает важное клиническое значение витамина B_{12} в практике эндокринолога.

Проф. Е.В. Екушева подробно остановилась на большом спектре лекарственных средств, широко применяемых в клинической практике и приводящих к дефициту цианокобаламина. В частности, это ингибиторы протонной помпы — одни из самых назначаемых препаратов в мире [14] и антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов, часто самостоятельно принимаемые пациентами. Было отмечено, что у большинства (до 90%) пожилых отмечается дефицит витамина B_{12} различной степени выраженности, причем около 20% составляют лица старше 60 лет [15]. В 60—70% случаев это связано с мальабсорбцией кобаламина вследствие длительного приема лекарственных средств, атрофическими изменениями слизистой оболочки ЖКТ, алкоголизмом, мальдигестией и другими патологическими состояниями [5, 16, 17]. Кроме того, у вегетарианцев развивается дефицит витамина B_{12} независимо от места проживания, возраста или особенностей вегетарианского образа жизни [18]. В настоящее время необходимо уделять особое внимание клиницистам проблеме дефицита цианокобаламина, особенно в группах повышенного риска, для его активного выявления и коррекции.

Основные клинические проявления дефицита витамина B_{12}

Дефицит витамина B_{12} проявляется в основном в виде нарушения кроветворения, неврологических и/или психических расстройств, которые имеют особое клиническое значение, поскольку могут быть связаны с тяжелыми и опасными для жизни состояниями, и изменений слизистой оболочки ЖКТ. В то время как гематологические изменения являются характерными и применяются с целью диагностики дефицита витамина B_{12} , неврологические нарушения отличаются гораздо большим разнообразием (табл. 2), однако в настоящее время не всегда рассматриваются в качестве следствия его дефицита в клинической практике.

Неврологические расстройства часто являются самыми ранними, а в некоторых случаях — и единственными клиническими проявлениями дефицита витамина B_{12} . В соответ-

ствии с данными Института медицины (Вашингтон, США) [6], 75—90% лиц с клинически значимым дефицитом витамина B_{12} имеют неврологические расстройства, примерно в 25% случаев — это единственные клинические проявления патологического процесса.

В связи с этим проф. В.В. Захаров особое внимание уделил влиянию дефицита витамина B_{12} на когнитивную сферу. Как известно, среди причин когнитивных нарушений (КН) особое место занимают потенциально обратимые состояния, скрининг которых необходимо проводить в каждом случае впервые выявленных КН любой степени выраженности, к которым относится в первую очередь широко встречаемый в популяции дефицит витамина B_{12} [20]. Витамин B_{12} играет важную роль в синтезе миелина, поэтому его недостаток ассоциирован с демиелинизацией в центральной и периферической нервной системе, что приводит в том числе к патологическим изменениям в белом веществе головного мозга (дисметаболическая лейкоэнцефалопатия) [20, 21]. Их типичным клиническим проявлением являются неспецифические КН, выраженность которых варьирует от незначительных расстройств до тяжелой деменции («мегалобластное безумие») [20, 22—26]. Другим механизмом развития КН при дефиците B_{12} является гипергомоцистеинемия — самостоятельный значимый фактор сосудистого риска [27, 28], поскольку способствует увеличению количества острых нарушений мозгового кровообращения и ускорению темпов прогрессирования хронической ишемии головного мозга. Кроме того, дефицит витамина B_{12} является фактором риска возникновения и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и дегенеративный процесс с тельцами Леви. Низкий уровень цианокобаламина почти в 2 раза увеличивает риск как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера [23, 29].

Проф. М. Джукич представила результаты обследования 250 пациентов пожилого возраста с КН разной степени выраженности в университетской клинике Дрездена, продемонстрировавшие частый дефицит витамина B_{12} у больных с деменцией — в 25,7% случаев по сравнению с пациентами с умеренными КН — 8,2%.

Следует особо подчеркнуть, что неврологические расстройства при дефиците витамина B_{12} патогенетически независимы от гематологических расстройств и нередко развиваются при нормальной гемограмме [24], поэтому внимание врачей должно быть обращено на максимально раннюю диагностику когнитивного дефицита. Заподозрить КН следует не только при наличии прямых жалоб на забывчивость, но и при эпизодических трудностях концентрации, повышенной утомляемости при умственных нагрузках, ощущение

Таблица 2. Основные неврологические и психиатрические проявления дефицита витамина B_{12} [с измен. 4; 19]

Table 2. Major neurological and psychiatric manifestations with vitamin B_{12} deficiency [with changes. 4; 19]

Неврологические проявления
КН (нарушение концентрации внимания, трудности запоминания, снижение памяти, замедленность мышления, повышенная утомляемость при умственной работе, нарушение абстрактного мышления, ощущение «тумана» в голове, деменция)
Чувствительные нарушения (парестезии, чувство онемения, покалывания)
Нарушение походки, нарушение устойчивости при ходьбе, атаксия, арефлексия
Нарушение зрения (возможна атрофия зрительного нерва), нарушение обоняния
Синдром беспокойных ног, нарушение сна
Психические проявления
Эмоциональная лабильность, раздражительность, плохое настроение, агрессивность, сонливость, апатия, депрессия
Зрительные и слуховые галлюцинации, острый психоз

ниях «тумана» в голове («мозговой туман» от *англ.*: brain fog). Общепринятым инструментом объективизации КН в настоящее время служит МоСА-тест (*англ.*: Montreal Cognitive Assessment) [30]. В условиях недостатка времени для проведения полноценного нейропсихологического исследования в повседневной практике можно ограничиться более простой методикой Мини-Ког [31]. Однако однократный отрицательный результат в указанных тестах не гарантирует отсутствия КН, так как на начальных стадиях они могут носить преимущественно субъективный характер [32]. Поэтому при наличии стойких жалоб на нарушение памяти и умственной работоспособности во всех случаях целесообразен скрининг и коррекция потенциально обратимых состояний с КН, в первую очередь дефицита витамина В₁₂, и дальнейшее динамическое наблюдение за пациентом.

Неврологические нарушения могут возникать вместе с гематологическими изменениями или независимо от них, в частности около 1/4 пациентов с подтвержденным дефицитом витамина В₁₂ и выраженными неврологическими расстройствами не имеют нарушения кроветворения [6]. Наиболее заметным и известным неврологическим проявлением дефицита цианокобаламина является фуникулярный миелоз (подострая комбинированная дегенерация спинного мозга), развивающийся вследствие поражения богато миелинизированных волокон и комбинированной дегенерации боковых и задних столбов спинного мозга [2] и проявляющийся в первую очередь чувствительными нарушениями (парестезии, онемение), нарушением координации и шаткостью походки.

В своем выступлении проф. О.Д. Остроумова подчеркнула, что слабость, утомляемость, нарушение концентрации внимания и другие неспецифические симптомы, как правило, отражают субклинический дефицит витамина В₁₂, возникающий гораздо раньше таких характерных проявлений, как фуникулярный миелоз и глоссит. Напротив, В₁₂-дефицитная анемия является крайней степенью выраженности тяжелого дефицита цианокобаламина. Именно поэтому важно понимать, что В₁₂-дефицитные состояния начинаются гораздо раньше, чем мы видим специфические гематологические изменения, и дефицит В₁₂ лучше компенсировать как можно раньше, предотвращая развитие такого грозного и порой необратимого состояния, как В₁₂-дефицитная анемия.

Анемия является независимым фактором риска различных осложнений, а не только снижением уровня гемоглобина. Для В₁₂-дефицитной анемии характерен мегалобластный тип кроветворения с поражением всех трех ростков кроветворения. Можно выделить несколько проявлений В₁₂-дефицитной анемии: анемический синдром (бледность, слабость, тахикардия, гипотония, учащение дыхания); поражение ЖКТ (малиновый язык, атрофический гастрит, являющийся как причиной, так и проявлением анемии) и нервной системы. При клиническом обследовании важно помнить об основных факторах риска формирования дефицита В₁₂, в частности пожилом и старческом возрасте пациента, наличии любого состояния, приводящего к снижению уровня витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, а также обращать внимание на прием лекарственных препаратов, нарушающих всасывание цианокобаламина.

Проф. М. Джукич также обратила внимание на тот факт, что, помимо характерных признаков дефицита витамина В₁₂, существует широкий спектр нетипичных неврологических и психических проявлений, которые ча-

сто не выявляются у пациентов, или их наличие связывают с возрастными изменениями. В клинической практике важно обращать внимание на такие жалобы пациентов, как ощущение онемения и покальвания в конечностях, снижение работоспособности, забывчивость, раздражительность, депрессивное настроение без видимых причин, отсутствие аппетита и снижение веса, выраженную утомляемость и длительное восстановление после тяжелой болезни. При наличии таких неспецифических проявлений не стоит забывать о возможном дефиците витамина В₁₂ — широко распространенном патологическом состоянии, которое часто не диагностируется.

Диагностика дефицита витамина В₁₂

Несмотря на высокую частоту и потенциальную тяжесть В₁₂-дефицитных состояний, до сих пор нет четко сформулированного общепринятого «золотого стандарта» для лабораторного подтверждения клинически значимого дефицита витамина В₁₂, а в различных лабораториях имеются свои референтные значения. На практике выявление дефицита витамина В₁₂ в основном проводится путем определения уровня кобаламина в сыворотке крови, референтные значения которого составляют 200—1000 нг/л, и лишь при обнаружении уровня В₁₂ < 200 нг/л (< 150 пмоль/л) диагностируется дефицит. Проф. Е.В. Ших отметила, что, как показывают результаты сопоставления клинического и лабораторного обследования, функциональный дефицит может присутствовать при определении уровня кобаламина < 450 нг/л, и у лиц с концентрацией В₁₂ в пределах референтного диапазона уже могут проявляться клинические признаки дефицита витамина В₁₂ [33]. Это связано с определением содержания общего кобаламина: «неактивной» формы — хологаптокоррина и «активной» — холотранскобаламина (*англ.*: Holotranscobalamin, Holo-TC) — связанной с транскобаламином II формы витамина В₁₂. Holo-TC является более специфичным маркером, чем сывороточный уровень В₁₂, особенно в случае необходимости осуществления динамического контроля за пациентами с пограничным субоптимальным запасом витамина В₁₂ [18]. Уровень Holo-TC < 35 пмоль/л указывает на дефицит, тогда как значения от 35 до 50 пмоль/л свидетельствуют о пограничном состоянии или субоптимальном запасе витамина В₁₂.

Еще одним важным индикатором функционального дефицита витамина В₁₂ является метилмалоновая кислота (ММК), референтный диапазон для которой составляет 50—300 нмоль/л. Повышение уровня ММК свидетельствует в пользу функционального дефицита В₁₂, который может проявляться неврологическими и/или гематологическими нарушениями, возникающими, несмотря на нормальный уровень кобаламина в сыворотке крови. Проф. М. Джукич поделилась опытом немецких коллег, считающих, что при уровне витамина В₁₂ в сыворотке крови ниже 200 нг/л, его дефицит считается подтвержденным, а при показателе от 197—200 до 400 нг/л необходимо оценить уровни Holo-TC и ММК, и при низком показателе ММК дефицит витамина В₁₂ сомнителен. Напротив, если через 4—8 нед терапии витамином В₁₂ показатель ММК не меняется при ее изначальном повышенном уровне, необходимо продолжить дальнейшее обследование пациента. Проф. М. Джукич отметила, что показатель среднего объема эритроцитов не является достаточным для выявления дефицита В₁₂ и не должен использоваться для скрининга его дефицита. В качестве косвенного биомаркера также можно рассма-

тривать гомоцистеин, уровень которого в сыворотке крови >10 мкмоль/л указывает на возможный дефицит витамина B_{12} . Таким образом, необходимо помнить о возможности ложно нормального уровня кобаламина у больных даже с явными клиническими проявлениями дефицита витамина B_{12} , у которых необходимо также определять уровни Нolo-ТС, гомоцистеина и ММК, среди которых Нolo-ТС является наиболее чувствительным и ранним маркером патологического состояния.

Как отметила проф. О.Д. Остроумова, у пациентов с такими проявлениями, как парестезии, глоссит, макроцитарная анемия, необходимо оценить уровень витамина B_{12} в сыворотке крови, уделяя особенное внимание лицам из группы риска по развитию его дефицита, связанного с нарушением всасывания цианокобаламина или отсутствием возможности получать достаточное количество витамина B_{12} из пищи. Проф. М. Джукич также неоднократно подчеркивала высокую распространенность дефицита витамина B_{12} в группах повышенного риска его развития, в частности у людей пожилого возраста, вегетарианцев и пациентов, принимающих метформин, ингибиторы протонной помпы и др., у которых необходимо осуществлять регулярный скрининг возможного дефицита цианокобаламина каждые 2—3 года, поскольку его первые клинические проявления неспецифичны. Следует помнить, что дефицит сывороточного железа может маскировать недостаток витамина B_{12} , при этом в 40% случаев наблюдается их сочетанный дефицит.

Коррекция дефицита витамина B_{12}

Структура витамина B_{12} основана на системе колец коррина, состоящих из четырех восстановленных пиррольных колец и центрального атома кобальта. В желудке соляная кислота и ферменты высвобождают витамин B_{12} из пищи, что позволяет ему связываться с R-белками, а в щелочной среде тонкого кишечника под действием ферментов поджелудочной железы B_{12} высвобождается из соединения с R-белками

и связывается уже с внутренним фактором IF (англ.: Intrinsic Factor) или фактором Касла — белком, секретлируемым специализированными клетками в желудке. Рецепторы на поверхности тонкой кишки поглощают комплекс IF— B_{12} . Витамин B_{12} также может абсорбироваться путем пассивной диффузии, независимо от IF и других причин дефицита. При применении лечебных доз этот процесс может частично происходить не только в кишке, но и в полости рта. Около 1% кристаллического кобаламина, используемого для перорального приема, поглощается путем пассивного всасывания. При использовании терапевтических доз цианокобаламина количество активного вещества, всасывающегося путем пассивной диффузии, является значимым (рис. 2), что дает возможность эффективно применять с целью лечения дефицита витамина B_{12} пероральные лекарственные средства, в том числе у пациентов с аутоиммунным гастритом.

При пероральном применении цианокобаламина в дозах, превышающих 1000 мкг, его количество, всасывающееся путем пассивной диффузии, практически сопоставимо с общим количеством всосавшегося вещества (см. рис. 2).

В настоящее время существуют разные формы введения витамина B_{12} , как и различные схемы его терапевтического применения в клинической практике. До недавнего времени внутримышечное введение было наиболее часто применяемым способом лечения дефицита B_{12} , однако проводимые сравнительные изучения режимов дозирования в рандомизированных контролируемых исследованиях [34—37] показали, что пероральное применение витамина B_{12} в дозе 1000 мкг не уступает по эффективности парентеральному введению в отношении как нормализации биохимических показателей (содержание кобаламина, гомоцистеина и ММК), так и купирования неврологических проявлений и макроцитарной анемии.

В рандомизированном контролируемом параллельном двойном слепом исследовании проведено сравнительное изучение эффективности практически всего диапазона используемых в практике пероральных доз витамина B_{12} —

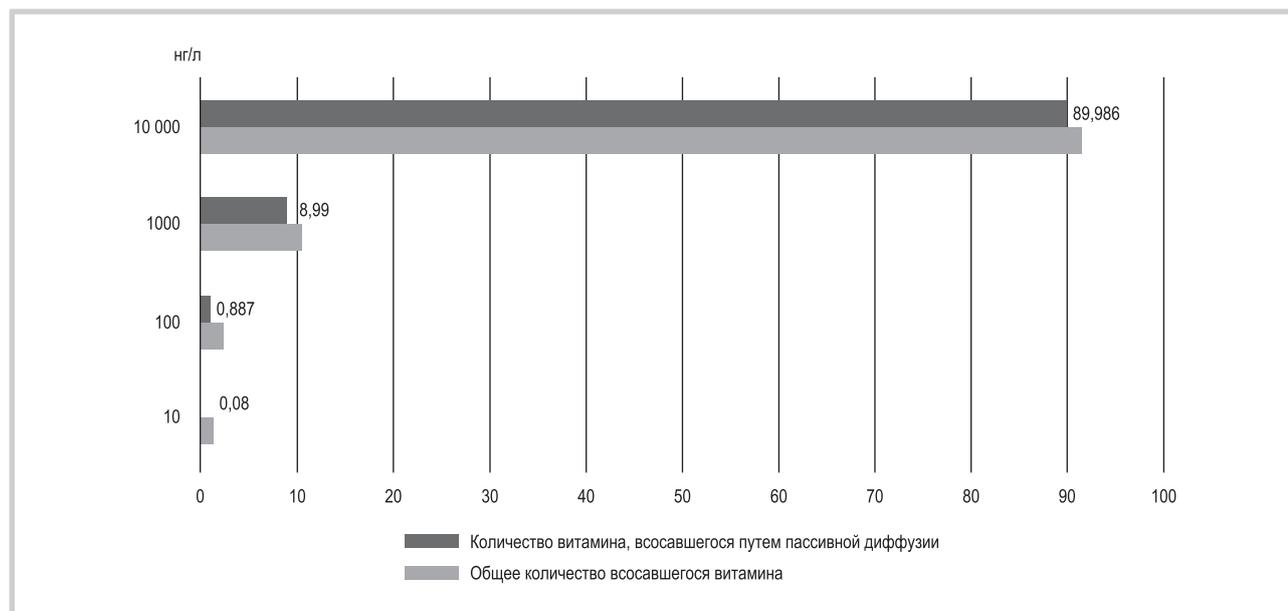


Рис. 2. Дозозависимый эффект цианокобаламина, всасывающегося путем пассивной диффузии при пероральном приеме.

Fig. 2. Dose dependence of the amount of cyanocobalamin absorbed by passive diffusion when taken orally.

Таблица 3. Схема терапии В₁₂-дефицитных состояний в клинической практикеTable 3. Scheme of therapy for В₁₂ deficiency conditions in clinical practice

Формы введения	Схема применения
Пероральный путь	В ₁₂ 2000 мкг 2 раза в день поддерживающая доза: В ₁₂ 1000—2000 мкг 1 раз в день
Парентеральный путь (2 варианта)	1. В ₁₂ 1000 мкг ежедневно — 1 нед, В ₁₂ 1000 мкг 1 раз в неделю — 4 нед, В ₁₂ 1000 мкг 1 раз в месяц/3 мес 2. В ₁₂ 1000 мкг ежедневно — 1 нед, В ₁₂ 2000 мкг 2 раза в день поддерживающая доза: В ₁₂ 1000—2000 мкг 1 раз в день

2,5, 100, 250, 500 и 1000 мкг [34]. Цианокобаламин применяли в течение 16 нед с целью нормализации биохимических маркеров дефицита витамина В₁₂ у пожилых людей с умеренным дефицитом витамина В₁₂ (100—300 пмоль/л (135—406 пг/мл)) и уровнем ММК 0,26 мкмоль/л или выше. Целью исследования было определение дозы перорального цианокобаламина, которая вызывает снижение концентрации ММК в плазме крови на 80—90% от предполагаемого максимального снижения. Было показано, что применение цианокобаламина 500 и 1000 мкг/сут приводит к уменьшению уровня ММК в плазме крови на 80—90% от предполагаемого максимального. Дальнейший анализ в подгруппе пациентов с более выраженным дефицитом витамина В₁₂ (ММК выше 0,32 мкмоль/л в исходном состоянии у 67 исследуемых) продемонстрировал, что только суточная доза цианокобаламина 1000 мкг/сут обеспечивает снижение ММК на 80% от исходного.

Применение пероральных лекарственных форм цианокобаламина дает возможность пациентам самостоятельно вводить препарат, уменьшает количество нежелательных эффектов за счет отсутствия постинъекционных явлений, в том числе кровоизлияний, у пациентов, получающих антиагреганты или антикоагулянты, и инфекционных осложнений. Также не возникает необходимости привлечения медсестры, посещения лечебного учреждения для проведения внутримышечных инъекций, что в свою очередь приводит к затратам большего количества времени и большей стоимости курса терапии [36]. Показано, что перевод больных с дефицитом витамина В₁₂ с парентерального на пероральный прием препарата в течение 5 лет экономит 13,6 млн долларов США [36].

Проф. М. Джукич отметила, что пероральную терапию цианокобаламином важно начинать с достаточно высоких доз витамина В₁₂ (табл. 3) с адекватным соблюдением режима его приема и постепенным переходом на поддерживающую терапию в процессе лечения. В случае выраженных неврологических или тяжелых гематологических проявлений дефицита витамина В₁₂ и плохой комплаентности пациента рекомендуется парентеральная терапия с последующим продолжением перорального приема цианокобаламина в высоких дозах.

Проф. М. Джукич поделилась примерами лечения пациентов с дефицитом В₁₂ из своей клинической практики. В частности, у пациентки 63 лет с дементными КН и билатеральной симметричной кальцификацией в области базальных ганглиев, согласно результатам МРТ головного мозга, в неврологическом статусе отмечались умеренная симметричная ригидность, выраженное нарушение глубокой чувствительности, отсутствие ахилловых рефлексов и шаркающая походка. В анамнезе у этой больной были перелива-

ния крови в связи с тяжелой анемией. При лабораторном обследовании было обнаружено снижение концентрации витамина В₁₂ и повышение — ММК и гомоцистеина, что позволило установить дефицит витамина В₁₂ и начать соответствующее лечение [37]. Через полгода терапии витамином В₁₂ у пациентки отсутствовала ригидность мышц, отмечалась нормализация нейропсихологической сферы и походки. На фоне терапии цианокобаламином в адекватных дозах достаточно быстро наступила положительная динамика биохимических показателей, улучшение в неврологической сфере происходило значительно медленнее, позитивные сдвиги можно ожидать через 6 нед — 6 мес от начала терапии, при этом определенные КН могут оказаться уже необратимыми, поэтому чем раньше начинается терапия витамином В₁₂, тем ниже вероятность того, что изменения в когнитивной сфере примут необратимый характер [38].

Проф. С.А. Живолупов подчеркнул, что нервная система является наиболее чувствительной к недостатку витаминов группы В; причем витамин В₁₂ необходим для большинства происходящих в организме процессов, при поздней диагностике дефицита цианокобаламина формируются очаговые изменения белого вещества в лобных и теменных долях головного мозга, мозолистом теле, которые могут быть предпосылкой к снижению памяти, нарушению высших мозговых функций и другим КН вплоть до развития деменции неальцгеймеровского типа. В связи с этим применение в клинической практике витамина В₁₂ в адекватных дозах — 1000 мкг является необходимым не только при дефицитарных состояниях, но и в комплексной терапии лиц из группы риска (пожилых людей, пациентов, длительно принимающих метформин и другие препараты), при неврологических расстройствах другого генеза, например последствиях черепно-мозговых травм, постковидном синдроме и др.

Вопросы безопасности терапии витамином В₁₂

Лечение дефицита витамина В₁₂ внутримышечными инъекциями широко применяется в медицинской практике более полувека, при этом сообщений о передозировке не было. Это объясняется как достаточно низкой биодоступностью цианокобаламина, так и тем, что избыток водорастворимых витаминов выводится из организма с мочой [39]. Таким образом, при применении витамина В₁₂ в клинической практике нет опасности его передозировки.

Вопросы безопасности применения витамина В₁₂ были рассмотрены в таких крупных исследованиях, как Инициативы по охране здоровья женщин WHI (англ.: Women's Health Initiative) у женщин в постменопаузе, анализирующих связь между потреблением витамина В₁₂ и риском развития рака легких [40], и долгосрочное эпидемиологи-

ческое исследование в США — Национальное обследование здоровья и питания NHANES (англ.: National Health and Nutrition Examination Survey), изучающее связь между уровнем B_{12} в сыворотке крови и смертностью [41]. Причинно-следственная связь между повышением концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови и последующими заболеваниями или смертностью не была продемонстрирована ни в одном из исследований [42]. Напротив, опубликованные данные свидетельствуют, что дефицит витамина B_{12} предрасполагает к повышению заболеваемости и риску смертности людей от сердечно-сосудистых заболеваний или развитию диабета во взрослом возрасте [43]. Важно отметить, что применение высоких доз витамина B_{12} не приводит к каким-либо неблагоприятным последствиям или смертности, в том числе у пациентов с онкологической патологией [41], поэтому может считаться безопасным

и широко применяться в клинической практике, а пероральный прием витамина B_{12} является эффективной терапией и позволяет избежать возможных осложнений, связанных с инъекционным способом введения.

Таким образом, междисциплинарный совет экспертов при участии профессора из Германии заключил, что дефицит витамина B_{12} является актуальной клинической проблемой и приводит к широкому спектру различных нарушений, в первую очередь неврологическим проявлениям, в связи с чем необходимо широко информировать врачей о причинах возникновения дефицита витамина B_{12} , его неспецифических проявлениях, методах диагностики и безопасной таргетной терапии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dali-Youcef N, Andres E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM*. 2009;102:17–28. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn138>
- Gröber U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with vitamin B12 — underestimated neurological significance. *Nutrients*. 2013;5:5031–5045. <https://doi.org/10.3390/nu5125031>
- Красновский А.Л., Григорьев С.П., Алехина Р.М. и др. Современные возможности диагностики и лечения дефицита витамина B12. *Клиническая*. 2016;10(3):15–25. Krasnovskiy AL, Grigor'iev SP, Alyokhina RM, et al. Modern diagnostic and treatment of vitamin B12 deficiency. *The Clinician*. 2016;10(3):15–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-3-15-25>
- Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 deficiency: recognition and management. *American Family Physician*. 2017;96(6):384–389. PMID: 28925645.
- Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. The Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(4):1175–1176. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3754>
- Allen LH. How common is vitamin B12 deficiency? *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;89:693–696. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26947A>
- Аметов А.С., Косян А.А. Роль гомоцистеина в развитии диабетической полинейропатии и эндотелиальной дисфункции. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(1):32–39. Ametov AS, Kosyan AA. The role of homocysteine in the development of diabetic polyneuropathy and endothelial dysfunction. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2019;8(1):32–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-11004>
- Damião ChP, Rodrigues AO, Pinheiro M, et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal*. 2016;134(6):473–479. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2015.01382111>
- Buvat DR. Use of metformin is a cause of vitamin B12 deficiency. *American Family Physician*. 2004;69:264.
- Addendum. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1):98–110. <https://doi.org/10.2337/dc20-s009>
- IDF Diabetes Atlas. Ninth edition. (Electronic resource). Access date: 22.02.20. <https://www.diabetesatlas.org/>
- Kaiser AB, Zhang N, Pluijm WVD. Global prevalence of type 2 diabetes over the next ten years (2018–2028). *Diabetes*. 2018;67(1):34–39. <https://doi.org/10.2337/db18-202-LB>
- Zalaket J, Wehbe T, Jaoude E. Vitamin B12 deficiency in diabetic subjects taking metformin: A cross sectional study in a Lebanese cohort. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*. 2018;11:9–13. <https://doi.org/10.1016/j.jnim.2017.12.001>
- Maes MM, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2017;8(9):273–297. <https://doi.org/10.1177/2042098617715381>
- Pawlak R, James PS, Raj S, et al. Understanding Vitamin B12. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2013;7(1):60–65. <https://doi.org/10.1177/1559827612450688>
- Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ*. 2014;349:g5226. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5226>
- Andres E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004;171(3):251–259. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1031155>
- Naik S, Mahalle N, Bhide V. Identification of vitamin B12 deficiency in vegetarian Indians. *British Journal of Nutrition*. 2018;119(6):629–635. <https://doi.org/10.1017/S0007114518000090>
- Jatoi S, Hafeez D, Riaz S, Ali A, et al. Low vitamin B12 levels: an underestimated cause of minimal cognitive impairment and dementia. *Cureus*. 2020;12(2):e6976. <https://doi.org/10.7759/cureus.6976>
- Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Шулпекова Ю.О., Андреев Е.А. Неврологические расстройства при дефиците витамина B12. *Терапевтический архив*. 2019;91(4):122–129. Pavlov CS, Damulin IV, Shulpekova YO, Andreev EA. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(4):122–129. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000116>
- Vogiatzoglou A, Refsum H, Johnston C, et al. Vitamin B12 status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly. *Neurology*. 2008;71(11):826–832. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000325581.26991.f2>
- Bram D, Bubrowszky M, Durand J.P, et al. Pernicious anemia presenting as catatonia: correlating vitamin B12 levels and catatonic symptoms. *General Hospital Psychiatry*. 2015;37(3):273:e5–7. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.02.003>
- Moore E, Mander A, Ames D, et al. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *International Psychogeriatrics*. 2012;24(4):541–556. <https://doi.org/10.1017/S1041610211002511>
- Камчатнов П.Р., Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при дефиците витамина B12, фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии. *Клиническая*. 2015;9(1):18–23. Kamchatnov PR, Damulin IV. Cognitive impairments in vitamin B12 and folic deficiencies and hyperhomocysteinemia. *Klinitsist*. 2015;9(1):18–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2015-1-18-23>
- Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach. *Circulation*. 2009;119(1):139–146. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.805887>

26. Blundo C, Marin D, Ricci M. Vitamin B12 deficiency associated with symptoms of frontotemporal dementia. *Neurological Science Journal*. 2011;32:101-105. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0419-x>
27. Керкешко Г.О., Дорофеев В.В., Патрухина Н.А., Мозговая Е.В. Роль активного витамина В12 (холотранскобаламина) в формировании анемии беременных. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015;64(5):96-105. Kerkeshko GO, Dorofeykov VV, Patrukhina NA, Mozgovaya EV. The role of active vitamin B12 (holotranscobalamin) in the development of anemia of pregnancy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2015;64(5):96-105. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD64596-105>
28. Hvas AM, Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency: an update. *Haematologica*. 2006;91:1506-1512. PMID: 17043022.
29. Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ*. 2002;324(7352):1512-1515. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7352.1512>
30. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(4):695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
31. Borson S, Scanlan JM, Chen P, Ganguli M. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(10):1451-1454. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51465.x>
32. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al.; Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia Journal*. 2014;10(6):844-852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
33. Hannibal L, Lysne V, Monsen ALB. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2016;3:27-42. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2016.00027>
34. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *The Archives of Internal Medicine*. 2005;165:1167-1172. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1167>
35. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, Br et al. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallelgroup study. *Clinical Therapeutics*. 2011;33(3):358-371. e2. PMID: 21600388. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.03.003>
36. Kolber MR, Houle SK. Oral vitamin B12: a cost-effective alternative. *Canadian Family Physician*. 2014;60(2):111-112. PMID: PMC3922551.
37. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;3:CD004655. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub2>
38. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*. 1998;92(4):1191-1198. PMID: 9694707.
39. Green R, Allen LH, Bjorke-Monsen AL, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17040. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40>
40. Brasky TM, Ray RM, Navarro SL, et al. Supplemental one-carbon metabolism related B vitamins and lung cancer risk in the Women's Health Initiative. *International Journal of Cancer*. 2020;147(5):1374-1384. <https://doi.org/10.1002/ijc.32913>
41. Bruce HR, Wolffenbuttel, Heiner-Fokkema MR, et al. Relationship between serum B12 concentrations and mortality: experience in NHANES. *BMC MEDICINE*. 2020;18:307. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01771-y>
42. Gopinath B, Flood VM, Roachchina E, et al. Serum homocysteine and folate but not vitamin B12 are predictors of CHD mortality in older adults. *European Journal Preventive Cardiology*. 2012;19(6):1420-1429. <https://doi.org/10.1177/1741826711424568>
43. Rafnsson SB, Saravanan P, Bhopal RS, Yajnik CS. Is a low blood level of vitamin B12 a cardiovascular and diabetes risk factor? A systematic review of cohort studies. *European Journal Nutrition*. 2011;50(2):97-106. <https://doi.org/10.1007/s00394-010-0119-6>

Поступила 20.08.2021
 Received 20.08.2021
 Принята к печати 30.09.2021
 Accepted 30.09.2021