



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.2.009>



Силивончик Н.Н., Сухих Ж.Л.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Дефицит витамина В₁₂: причины, проявления и коррекция

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Силивончик Н.Н. – анализ литературных данных по теме статьи, написание чернового варианта текста статьи; Сухих Ж.Л. – анализ литературных данных по теме статьи, редактирование текста статьи.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 12.03.2024

Принята: 15.04.2024

Контакты: silivonschik_nn@mail.ru, yakubchik@tut.by

Резюме

Витамин В₁₂ является жизненно важным микронутриентом, обязательным для образования эритроцитов, роста и поддержания нервной системы. В статье представлены данные об источниках, потребности и всасывании витамина В₁₂, физиологических эффектах, причинах дефицита. Охарактеризованы клинические ситуации, которые являются причиной дефицита витамина В₁₂. Изложена лабораторная диагностика дефицита витамина В₁₂. Основные положения по профилактике и лечению В₁₂-дефицитной анемии представлены в контексте актуального клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с витамин-В₁₂-дефицитной анемией».

Ключевые слова: витамин В₁₂, дефицит витамина В₁₂, группы риска, В₁₂-дефицитная анемия, лечение

Silivontchik N., Sukhikh Z.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

Vitamin B₁₂ Deficiency: Causes, Manifestations and Correction

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Silivontchik N. – analysis of literary data on the topic of the article, writing a draft version of the text of the article; Sukhikh Z. – analysis of literary data on the topic of the article, editing the text of the article.

Financing. The study was performed without external funding.

Submitted: 12.03.2024

Accepted: 15.04.2024

Contacts: silivonschik_nn@mail.ru, yakubchik@tut.by

Abstract

Vitamin B₁₂ is a vital micronutrient that is essential for the formation of red blood cells, the growth and maintenance of the nervous system. The article presents data on the sources,

need and absorption of vitamin B₁₂, physiological effects, causes of deficiency, laboratory diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency. Clinical situations that cause vitamin B₁₂ deficiency have been characterized. Laboratory diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency is described. The main provisions for the prevention and treatment of B₁₂-deficiency anemia are presented in the context of the current clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients (adult population) with vitamin B₁₂-deficiency anemia".

Keywords: vitamin B₁₂, vitamin B₁₂ deficiency, risk groups, B₁₂-deficiency anemia, treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Витамин B₁₂ является жизненно важным микронутриентом, обязательным для образования эритроцитов, роста и поддержания нервной системы [1–5]. История установления генеза B₁₂-дефицитной анемии связана с деятельностью великих ученых, имена которых стали частью медицинской терминологии (болезнь Whipple, фактор Castle, анемия Addison – Biermer). Значимость проблемы дефицита витамина B₁₂ подчеркивается присуждением 2 Нобелевских премий – в 1934 г. в области физиологии и медицины «за открытия, связанные с применением печени в лечении пернициозной анемии» (George Richards Minot, George Hoyt Whipple, William Perry Murphy) и в 1964 г. в области химии «за определение с помощью рентгеновских лучей структур биологически активных веществ», в числе которых витамин B₁₂ (Dorothy Mary Crowfoot Hodgkin).

■ ИСТОЧНИКИ И ПОТРЕБНОСТЬ В ВИТАМИНЕ B₁₂

Весь витамин B₁₂ в природе имеет исключительно микробное происхождение и синтезируется определенными бактериями в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) животных. Образовавшийся витамин B₁₂ всасывается в кишечнике животного-хозяина и накапливается в его тканях. Таким образом, витамин B₁₂ содержится только в продуктах животного происхождения и человек должен поглощать его из пищи. Наилучшими источниками витамина B₁₂ являются продукты жвачных животных, которые играют важную роль в выполнении нормы ежедневного потребления витамина B₁₂ [6]. Концентрации витамина варьируются в продуктах питания, причем самые высокие обнаруживаются в печени и почках (табл. 1).

Для сравнения: молочные продукты имеют гораздо меньшее количество витамина B₁₂. В молоке концентрация стабильна в отношении породы, корма, сезона

Таблица 1
Содержание витамина B₁₂ в пищевых продуктах [6]
Table 1
Vitamin B₁₂ content in food products [6]

Пищевые продукты	Содержание витамина B ₁₂ (мкг/100 г)
Печень	26–58
Говядина и баранина	1–3
Курица	Следы –1
Яйца	1–2,5
Молочные продукты	0,3–2,4

и стадии лактации, а в мясе жвачных животных может варьировать в зависимости от кормления животного, а также от выбранного мяса и его приготовления. Обработка пищи, включая термическую, обычно снижает концентрацию витамина B_{12} [6].

У человека бактериальный синтез витамина B_{12} происходит только в толстой кишке, где всасывание осуществляться не может, потому человек полностью зависит от диетических источников витамина B_{12} [7].

В растительной пище источников естественных биологически активных форм витамина B_{12} не существует. Некоторые растительные продукты содержат добавленный витамин B_{12} , а другие, например морские водоросли и грибы, аналоги витамина B_{12} , которые неактивны у людей, хотя исследования показывают, что некоторые виды японских морских водорослей (нори) предотвращали дефицит витамина B_{12} у веганов [8]. Сообщалось, что некоторые продукты, которые загрязнены или ферментированы бактериями, например тайский рыбный соус, содержат витамин B_{12} , хотя он может иметь низкое сродство с внутренним фактором и плохо усваиваться [9].

Нормы потребности в витамине B_{12} для взрослых в разных странах варьируют от 1,4 до 3,0 мкг/сут. Верхний уровень потребления не установлен, а различия являются результатом разных подходов, используемых для оценки потребностей в витамине B_{12} . Особенно важен B_{12} в уязвимых популяциях – у беременных женщин и пожилых людей [10].

При обычном режиме питания в организм поступает 5–15 мкг/сут витамина B_{12} , ежедневная потеря очень невелика (2–5 мкг), а ежедневный оборот медленный. Общее содержание витамина B_{12} в организме человека колеблется от 2000 до 5000 мкг (основная его часть содержится в печени), так что взрослые имеют запасы витамина B_{12} на несколько лет.

В экономически развитых странах недостаточное поступление с пищей витамина B_{12} редко является причиной его дефицита и истинный алиментарный дефицит встречается крайне редко [5]. Кратковременное потребление рационов питания, в которых отсутствует витамин B_{12} , и/или использование лекарственных средств (ЛС), влияющих на всасывание, обычно недостаточно, чтобы вызвать тяжелый дефицит кобаламина.

■ ВСАСЫВАНИЕ ВИТАМИНА B_{12}

Всасывание витамина B_{12} и преобразование его в активные формы является очень сложным многоэтапным процессом с участием желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки [7] (табл. 2).

В физиологических условиях поступление витамина B_{12} принципиально происходит только через подвздошную кишку и только при связывании с внутренним фактором (ВФ). Транспорт витамина во все другие клетки осуществляется только при связывании с другим транспортным белком – транскобаламином II.

Начальным этапом всасывания витамина является высвобождение его из пищи: B_{12} поступает в связи с белком и доступен для усвоения после отщепления белка соляной кислотой, продуцируемой слизистой оболочкой желудка. Далее витамин B_{12} в желудке связывается с R-протеинами (иначе известными как гаптокоррины), которые переносят витамин в кишечник. R-протеины разлагаются в тонком кишечнике протеазами поджелудочной железы, тем самым высвобождая витамин B_{12} . Далее витамин B_{12} связывается с другим белком-носителем, называемым ВФ, который

Таблица 2
Фазы всасывания витамина B₁₂
Table 2
Phases of absorption of vitamin B₁₂

Фазы	Процессы
Желудочная	А) Высвобождение витамина B ₁₂ из соединения с белками пищи Б) Связывание с R-протеинами
Дуоденальная	А) Деградация R-протеинов панкреатическими протеазами Б) Связывание с внутренним фактором (ВФ) Касла
Илеальная	А) Присоединение комплекса B ₁₂ -ВФ к рецепторам Б) Транспорт B ₁₂ через энтероциты В) Связывание с транскобаламином в портальной крови
Энтерогепатическая циркуляция	А) Билиарная экскреция B ₁₂ и аналогов B ₁₂ , связанных с R-протеином Б) Деградация R-протеина панкреатическими протеазами и образование комплекса B ₁₂ -внутренний фактор В) Илеальная реабсорбция B ₁₂ и фекальная экскреция аналогов B ₁₂

секретируется париетальными клетками слизистой оболочки тела желудка и является гликопротеином. В кислой среде желудка ВФ не может связывать витамин B₁₂, но плотно его связывает при щелочном pH кишечника. Комплекс витамин B₁₂-ВФ транспортируется в терминальную часть подвздошной кишки, распознается рецепторами энтероцитов и адсорбируется. Из энтероцитов B₁₂ попадает в портальный кровоток, где связывается сывороточным белком – транскобаламином III. Далее витамин B₁₂ попадает в печень, где часть его секретируется в желчь и реабсорбируется в подвздошной кишке, таким образом подвергается энтерогепатической циркуляции.

Витамин B₁₂ выводится через фекалии; его происхождение – неабсорбированный билиарный витамин B₁₂, желудочно-кишечные клетки и секреты, а также витамин B₁₂, синтезируемый бактериями в толстой кишке. Подсчитано, что ежедневные потери витамина B₁₂ пропорциональны запасам организма, при этом в день выводится примерно 0,1%. Избыток витамина B₁₂ в циркуляции, например после инъекций, обычно превышает связующую способность транскобаламина и выводится с мочой [5].

У здоровых взрослых людей всасывается около половины витамина B₁₂, присутствующего в пище; процесс всасывания часто становится менее эффективным с возрастом. Потеря функции любого принципиального для всасывания витамина B₁₂ отдела ЖКТ ухудшает его усвоение и потенциально приводит к дефициту.

Врожденное отсутствие или дефектный синтез ВФ или транскобаламина II приводят к мегалобластной анемии. Врожденный дефект трансклеточного транспорта кобаламина в подвздошной кишке во время абсорбции (синдром Immerslund-Graesbeck) также проявляется мегалобластной анемией с сопутствующей альбуминурией [3].

Существует также независимый от ВФ механизм всасывания витамина B₁₂ – путь пассивной диффузии, посредством которого всасывается незначительное количество не связавшегося с ВФ витамина B₁₂ (приблизительно 1% поступившего с пищей кобаламина) [11]. Идентификация альтернативного, независимого от ВФ механизма всасывания витамина B₁₂ привела к открытию, что введение внутрь достаточно больших доз (в диапазоне 100–100 000 мкг) достаточно для обеспечения его суточной потребности.



■ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА B₁₂

Термин «витамин B₁₂» (биохимический термин – кобаламин) – общее название 2 химических вариантов молекулы кобаламина, обладающих витаминной активностью, – цианокобаламина и гидроксикобаламина. Витамин B₁₂ обычно представлен в виде цианокобаламина, являющегося синтетической и стабильной формой, наиболее часто присутствующего в пищевых добавках и обогащенной пище [12].

Обе формы витамина B₁₂ – цианокобаламин и гидроксикобаламин – в организме превращаются в активные соединения – метилкобаламин и аденозилкобаламин. Именно в активных формах витамин B₁₂ выполняет свои физиологические функции. Метаболические пути и функции этих форм различны: метилкобаламин в первую очередь участвует вместе с фолатом в гемопоэзе и развитии мозга в детстве, тогда как аденозилкобаламин – в углеводном, жировом обмене и обмене аминокислот, в том числе в образовании миелина [13]. Витамин B₁₂ является кофактором метилирования, косвенно через его влияние на этап метаболизма фолата регулирует синтез ДНК, регулирует гемопоэз и поддерживает неврологическую функцию [2–4, 8].

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА B₁₂

Распространенность дефицита витамина B₁₂ зависит от популяции и принятых референтных значений концентрации его в крови человека. В общей популяции недостаточность витамина B₁₂ является относительно распространенным явлением с увеличением частоты с возрастом. Большинство случаев приводят к легким симптомам, в то время как классическая пернициозная анемия в настоящее время встречается гораздо реже и связана с тяжелым дефицитом. Недостаток витамина B₁₂ характеризуется гематологическими и неврологическими эффектами, начиная от мягких

Таблица 3
Клинические проявления дефицита витамина B₁₂ [4, 14, 15]

Группы симптомов	Симптомы
Гематологические	В периферической крови: ■ Снижение гемоглобина ■ Повышение среднего содержания гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin – MCH) ■ Увеличение среднего объема эритроцитов (mean corpuscular hemoglobin – MCV) ■ Снижение абсолютного числа ретикулоцитов (относительное количество ретикулоцитов может быть нормальным или повышенным) ■ Наличие мегалобластов ■ Наличие телец Жоли, колец Кебота в эритроцитах ■ Нейтропения ■ Гиперсегментация ядер нейтрофилов ■ Тромбоцитопения умеренная, редко – глубокая, обычно без геморрагического синдрома В пунктате костного мозга: ■ мегалобластический тип кроветворения ■ наличие гигантских миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов
Неврологические	■ Периферическая невропатия ■ Демиелинизация дорсальных столбов и кортикоспинального тракта
Нейропсихиатрические	Депрессия, мания, делирий, психоз

проявлений, таких как усталость и парестезии, до тяжелых – панцитопении и поражения нервной системы (табл. 3).

Не было продемонстрировано корреляции между гематологическими и неврологическими особенностями, так что у людей с неврологическими симптомами может не быть гематологических аномалий и наоборот. Учитывая, что диагноз дефицита витамина В₁₂ чаще всего ставится при обнаружении макроцитарной анемии, а не из-за неврологических проявлений, возможно, что значительная часть пациентов с дефицитом витамина В₁₂ остается недиагностированной [16].

Для клиницистов остается справедливым правило, сформулированное Л.И. Идельсоном (1985): обнаружение анемии в сочетании с лейкопенией и тромбоцитопенией у пожилого человека дает основание в первую очередь предположить у него анемию, связанную с дефицитом витамина В₁₂ [17]. Подозрение подкрепляет небольшая желтушность склер, увеличение концентрации неконъюгированного билирубина, а также увеличение селезенки, что обусловлено ускоренным распадом эритрокариот в костном мозге и эритроцитов в периферической крови.

■ СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В₁₂

Умеренный дефицит витамина В₁₂ не вызывает клинических симптомов, но может быть установлен путем измерения сывороточных уровней витамина В₁₂ и его метаболитов – метилмалоновой кислоты, общего гомоцистеина. Показатели субклинического дефицита, характеризующегося концентрациями витамина В₁₂ в сыворотке крови, которые когда-то считались адекватными, регистрируются часто среди пожилых людей и вегетарианцев. Долгосрочные последствия не полностью известны, но могут включать неблагоприятное воздействие на исходы беременности и механизмы старения [18].

■ ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В₁₂

Традиционно считалось, что дефицит витамина В₁₂ развивается в течение многих лет и только у строгих вегетарианцев или людей с классической пернициозной анемией (в настоящее время термин «пернициозная анемия» относится к аутоиммунному гастриту, конечная стадия которого приводит к потере ВФ). Однако дефицит витамина В₁₂ может быть последствием разнообразных состояний и заболеваний (табл. 4).

Термин «мальабсорбция кобаламина, связанного с пищей» (англ. food-bound cobalamin malabsorption) относится к ситуациям, когда наблюдается нарушение высвобождения витамина В₁₂ из соединения его с пищевым белком [19]. Так, например, способность получать витамин В₁₂ из пищи снижается вследствие снижения секреторной функции желудка, обусловленного хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом. В Руководстве по диагностике и лечению дефицита кобаламина и фолатов the British Committee for Standards in Haematology данное нарушение является причиной 30–40% случаев субклинического дефицита кобаламина [1]. Стоит отметить, что в пищевых добавках витамин В₁₂ обычно не связан с белком.

Умеренный дефицит витамина В₁₂ у здоровых людей может быть результатом диетических моделей, которые приводят к недостаточному потреблению пищевых



Таблица 4
Причины дефицита витамина B₁₂ [7]
Table 4
Causes of vitamin B₁₂ deficiency [7]

Причины	Примеры
Низкое потребление витамина B ₁₂	Вегетарианство
Аутоиммунные	Аутоиммунный гастрит (пернициозная анемия) Синдром Sjögren's
Мальабсорбция кобаламина, связанного с пищей	Старение Helicobacter pylori (H. pylori)-ассоциированный гастрит Частичная гастрэктомия Прием ингибиторов протонной помпы (ИПП), блокаторов H2-гистаминорецепторов
Хирургические	Гастрэктомия Резекция подвздошной кишки
Мальабсорбция	Синдром избыточного бактериального роста Экзокринная панкреатическая недостаточность Болезнь Крона Целиакия
Акушерские/гинекологические	Оральные контрацептивы Гормональная заместительная терапия Беременность
Генетические	Дефицит транскобаламина
Лекарства (лекарственно-нутриентные взаимодействия, англ. drug-nutrient interactions)	Метформин ИПП, блокаторы H2-гистаминорецепторов Аминогликозиды Колхицин

продуктов животного происхождения, включая строгие вегетарианские и веганские диеты, или может быть вызван изменениями функции желудка в результате старения и/или применения некоторых ЛС.

Механизмы дефицита витамина B₁₂ связаны с дефектами любого из этапов его всасывания (табл. 5).

Таблица 5
Механизмы дефицита витамина B₁₂ [7]
Table 5
Mechanisms of vitamin B₁₂ deficiency [7]

Причины	Примеры
Пернициозная анемия, гастрэктомия	Дефицит внутреннего фактора Кастла
Ахлоргидрия, ваготомия, частичная гастрэктомия, ИПП, блокаторы H2-гистаминорецепторов	Снижение высвобождения витамина B ₁₂ из соединения с пищевым белком (мальабсорбция кобаламина, связанного с пищей)
Экзокринная панкреатическая недостаточность	Недостаточная деградация R-протеина
Избыточный бактериальный рост	Бактериальное поглощение комплекса B ₁₂ -ВФ Дисфункция энтероцитов Конверсия B ₁₂ до его аналогов
Заболевания подвздошной кишки	Уменьшение поверхности всасывания
Болезнь Imerslund-Grasbeck	Потеря рецепторов в подвздошной кишке

Таблица 6
Причины высокого уровня витамина B₁₂ [14]
Table 6
Causes of high vitamin B₁₂ levels [14]

Причины	Примеры
Высокое потребление витамина B ₁₂ или внутримышечные инъекции	
Печеночные	Острый гепатит, цирроз печени
Почечные	Почечная недостаточность
Гематологические	Хронический миелолейкоз, острый лейкоз, истинная полицитемия, миелофиброз
Онкологические	Гепатоцеллюлярный рак, метастазы в печень, рак молочной железы, колоректальный рак

■ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ВИТАМИНА B₁₂ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Повышение уровня витамина B₁₂ в сыворотке крови может возникнуть в результате увеличения перорального или парентерального потребления, снижения поглощения печенью или почками, большего высвобождения из клеток (особенно гепатоцитов, например при остром гепатите) или повышения синтеза транскобаламинов гепатоцитами или гранулоцитами (табл. 6). Хотя повышенные уровни B₁₂ связаны с заболеваниями печени и гематологическими расстройствами, злокачественные новообразования других локализаций могут вызывать повышенный уровень B₁₂ в качестве острофазового маркера.

■ ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА B₁₂ И B₁₂-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Установление дефицита витамина B₁₂ основано преимущественно на измерении сывороточной концентрации витамина B₁₂ (менее 200 пк/мл или 148 пмоль/л). Тесты второй линии – определение общего гомоцистеина и метилмалоновой кислоты, которые являются метаболическими индикаторами дефицита витамина B₁₂ [8]. Диагностические критерии включают сывороточный кобаламин <148 пмоль/л (200 нг/л) при наличии признаков и симптомов и/или гематологических показателей дефицита витамина B₁₂ или сывороточный кобаламин <148 пмоль/л в сочетании с повышенным уровнем гомоцистеина или метилмалоновой кислоты (ММА) [1].

Клиническая значимость низких концентраций B₁₂ в крови при отсутствии проявлений дефицита является предметом споров [3].

■ ОТДЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ, ДЛЯ КОТОРЫХ ХАРАКТЕРЕН ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА B₁₂

Аутоиммунный гастрит. Гастрит с аутоиммунной деструкцией париетальных клеток и последующим нарушением секреции ВФ Кастла является причиной классической пернициозной анемии [16]. Хотя АИГ описан был давно как гастрит типа А, однако возможности его диагностики в широкой клинической практике появились недавно с расширением эндоскопии и биопсии слизистой оболочки желудка, определением аутоантител (к париетальным клеткам главных желез тела и дна желудка и к ФК) и концентрации витамина B₁₂ в сыворотке крови. Под влиянием

аутоантител развивается повреждение париетальных клеток и хроническое воспаление с атрофией слизистой оболочки желудка; в результате прогрессирования процесса с уменьшением количества и полным исчезновением париетальных клеток происходит снижение синтеза ВФ [20]. В отличие от *H. pylori*-ассоциированного гастрита при АИГ воспаление и атрофия слизистой оболочки ограничены телом и дном желудка, слизистая антрального отдела, как правило, сохраняет свое строение. АИГ может манифестировать анемией, в классических случаях – B_{12} -дефицитной.

В основе диагностики АИГ лежит оценка морфологической картины слизистой оболочки желудка и исследование аутоантител. Наличие морфологических признаков атрофии в теле желудка предполагает наличие АИГ. На поздних стадиях заболевания могут обнаруживаться псевдополипы, гиперпластические полипы, гиперплазия нейроэндокринных клеток, кишечная или панкреатическая метаплазия слизистой оболочки [20]. В случае выявления атрофии в теле желудка выполняется исследование антител к париетальным клеткам желудка и к ВФ. Определение антител к париетальным клеткам желудка (IgG) методом иммуноферментного анализа является наиболее чувствительным методом диагностики АИГ в отличие от определения антител к ВФ Кастла, но последний анализ является более специфичным [20, 21]. Для неинвазивной оценки функционального и анатомического состояния слизистой оболочки желудка возможно использование комплекса лабораторных исследований крови «Гастропанель», который включает определение пепсиногена I и II, гастрин-17, что позволяет диагностировать атрофию слизистой оболочки (потерю желудочных желез).

Диагностические критерии АИГ: наличие гистологических признаков атрофии в теле желудка в сочетании с наличием антител к париетальным клеткам и (или) к ВФ Кастла [22, 23].

Helicobacter pylori-ассоциированный гастрит. Маастрихт-Флорентийский консенсус IV (2013) констатировал связь инфекции *H. pylori* и дефицита витамина B_{12} и рекомендовал определение инфекции и ее эрадикацию при дефиците витамина B_{12} (уровень доказательности 3b, степень рекомендаций B) [24]. Маастрихт-Флорентийский консенсус V (2017) подтвердил связь между хронической инфекцией *H. pylori* и мальабсорбцией витаминов, включая дефицит усвоения витамина B_{12} , что приводит к накоплению гомоцистеина в сыворотке крови [25].

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР). Определяется как патологическое состояние, характеризующееся увеличением количества бактерий в проксимальных отделах тонкой кишки. Механизмы мальабсорбции витамина B_{12} ясны недостаточно, в качестве наиболее важного патофизиологического события рассматривается конкурентное поглощение витамина B_{12} бактериями [7]. Люди с высокой бактериальной нагрузкой в тонком кишечнике имеют более низкие уровни витамина B_{12} . Таким образом, кишечные микробы конкурируют с внутренним фактором хозяина за пищевую B_{12} .

Прием метформина. Из числа ЛС, прием которых может стать причиной дефицита витамина B_{12} , метформин, являющийся ЛС 1-й линии лечения сахарного диабета 2-го типа, привлекает наибольшее внимание. Метформин-индуцированная мальабсорбция B_{12} может быть обусловлена нарушениями ЖКТ, которые приводят к уменьшению связывания B_{12} с ВФ и снижению абсорбции B_{12} в подвздошной кишке [26]. Наиболее известное нарушение ЖКТ на фоне приема метформина определяется

термином «метформин-ассоциированная диарея». Существует несколько точек зрения на ее формирование: изменение секреции энтеральных гормонов, метаболизм глюкозы в просвете кишечника, нарушение моторики тонкой кишки и кишечной микробиоты, изменение регуляции синтеза жирных кислот, включение пациентами в рацион питания сахарозаменителей типа сорбитола [26, 27].

Снижение уровня витамина B₁₂ зависит от дозы метформина: анализ подгрупп пациентов, получавших низкие (<2000 мг/сут) и высокие (≥2000 мг/сут) дозы метформина, показал, что концентрация витамина в крови была ниже на фоне высоких доз [28]. При этом отмечается, что дефицит витамина B₁₂ может усугублять диабетическую нейропатию, а с учетом его участия в путях метаболизма гомоцистеина – способствовать повышению концентрации гомоцистеина, который тесно связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с СД 2-го типа [29].

Бариатрическая хирургия. Достижения в бариатрической хирургии привели к положительным сдвигам в управлении ожирением, причем преимуществу выходят за рамки простой потери массы тела. Тем не менее неотъемлемой проблемой прооперированных лиц становится дефицит питательных веществ и потребность в постоянных добавках нутриентов. Витамин B₁₂ – один из наиболее распространенных дефицитов микронутриентов у этой категории пациентов.

Степень выраженности дефицита зависит от вида хирургического вмешательства, который определяет тип необходимых добавок витамина B₁₂. Так, у отдельных пациентов с бессимптомным дефицитом витамина B₁₂ после желудочного шунтирования (gastric bypass) рассматриваются высокие дозы перорального цианокобаламина. Пациенты, которые проходят ограничительные процедуры, такие как бандажирование желудка и рукавная гастропластика, могут поддерживать уровень витамина B₁₂ ежедневным приемом его низких доз. В настоящее время, согласно литературным данным, ожидаются результаты исследования эффективности назальных и сублингвальных способов поддерживающей терапии.

Пациенты, перенесшие бариатрическую операцию, должны быть информированы о риске развития дефицита витамина B₁₂ и необходимости его контроля, правильного питания и добавках витамина B₁₂ во избежание последствий [30].

Вегетарианство. Так как витамин B₁₂ содержится почти исключительно в продуктах животного происхождения, веганам и всем, кто значительно ограничивает потребление пищевых продуктов животного происхождения, требуются продукты или добавки, обогащенные витамином B₁₂. Любой, кто следует веганской или вегетарианской диете, должен регулярно оценивать свой статус витамина B₁₂, чтобы выявить потенциальную проблему. Беременные и кормящие веганы или вегетарианцы должны контролировать адекватное потребление витамина B₁₂, чтобы обеспечить своего развивающегося ребенка. Обращается внимание, что небольшие количества (в соответствии с рекомендуемым диетическим потреблением) и частые (ежедневные) дозы витамина B₁₂ по-видимому, более эффективны, чем нечастые большие дозы, включая внутримышечные инъекции [31].

Старость. Дефицит витамина B₁₂ увеличивается с возрастом. Клинические проявления тяжелого и стойкого дефицита витамина B₁₂ при обратимых гематологических изменениях и необратимой потере неврологической функции у пожилых людей признавались на протяжении десятилетий. Недавно было обнаружено, что низкий уровень витамина B₁₂ более распространен, чем считалось ранее [18, 21, 26].

Распространенность дефицита витамина B_{12} у пожилых людей существенно варьирует в различных исследованиях, причем сообщаемые цифры имеют широкий диапазон – от 1,5 до 15% [32]; до 38% пожилых людей могут демонстрировать умеренный дефицит витамина и истощенные запасы витамина B_{12} [18]. В исследовании в США было продемонстрировано, что распространенность дефицита витамина B_{12} затрагивает не менее 3% людей в возрасте 20–39 лет, 4% людей в возрасте 40–59 лет и 6% тех, кому 60 лет и старше [33].

Основной причиной мальабсорбции у пожилых людей является снижение секреции кислоты в желудке, что приводит к снижению способности извлекать витамин B_{12} , связанный с пищевыми белками (мальабсорбция кобаламина, связанного с пищей).

Дефицит витамина B_{12} и/или возрастные нарушения его функции увеличиваются, как признано, способствуя возрастному когнитивному снижению [15, 34].

■ КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА B_{12} И ЛЕЧЕНИЕ B_{12} -ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

В настоящее время витамин B_{12} как ЛС для коррекции его дефицита существует в формах для парентерального применения (обычно цианкобаламин) и для приема внутрь. Из литературных источников известно, что существуют формы для назального и сублингвального применения [35]. Невысокие дозы витамина B_{12} (2,5–3 мкг) в виде пищевых добавок, поливитаминных и витаминно-минеральных комплексов применяются для поддержания физиологического уровня витамина B_{12} у здоровых лиц, особенно придерживающихся веганской или вегетарианской диет или рационов с низким содержанием мясных и молочных продуктов.

Инъекционная форма витамина B_{12} предназначена для интенсивного лечения пациентов с клиническими симптомами тяжелого дефицита витамина B_{12} (анемия и/или неврологические проявления) и до появления высокодозной оральной формы была единственным средством лечения данных состояний. При B_{12} -дефицитной анемии цианкобаламин применяется в дозе 500–1000 мкг/сут внутримышечно обычно в стационаре до нормализации гемоглобина, далее в той же дозе в течение 2 месяцев 1 раз в неделю, в последующем – длительно (пожизненно) 500 мкг 1 раз в 2–3 месяца.

Высокодозовые препараты витамина B_{12} (1000 мкг) для приема внутрь являются альтернативой парентеральному лечению и приобретают все большую популярность благодаря удобству применения в амбулаторных условиях. Обоснованием применения витамина B_{12} внутрь является открытие альтернативного независимого от ВФ механизма его абсорбции, который позволяет при условии применения больших доз витамина B_{12} обеспечить достаточное его количество для покрытия суточной потребности [35]. Так как 1% перорального витамина B_{12} поглощается слизистой оболочкой кишки независимо от ВФ или терминального отдела подвздошной кишки, ежедневная доза 1000 мкг перорального кобаламина обеспечивает более чем достаточное количество витамина B_{12} [36].

Тяжелая B_{12} -дефицитная анемия, обусловленная аутоиммунным гастритом, гастрэктомией, поражением (например, при болезни Крона) или резекцией дистального отрезка подвздошной кишки, выраженные неврологические нарушения требуют применения инъекций витамина B_{12} для восстановления уровня гемоглобина и торможения неврологического дефицита; в каждом случае может обсуждаться

переход на высокодозовые пероральные формы. В остальных случаях дефицита витамина В₁₂ (например, вегетарианство, Н. pylori-ассоциированный атрофический гастрит, прием метформина) лечение может полностью проводиться путем приема внутрь.

В Республике Беларусь вопросы практического менеджмента (диагностика, лечение, медицинская профилактика, медицинское наблюдение) регламентируются клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с витамин-В₁₂-дефицитной анемией», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 1 апреля 2022 г. № 23. Лечение пациентов с витамин-В₁₂-дефицитной анемией начинается с парентерального введения цианокобаламина 500 мкг/сут в течение 30 дней до нормализации показателей уровня гемоглобина и (или) витамина В₁₂, после чего пациент переводится на поддерживающее лечение. Поддерживающее лечение осуществляется парентеральным введением цианокобаламина внутримышечно или внутривенно по 500–1000 мкг 1 раз в неделю в течение 2 месяцев, а затем 2 раза в месяц в течение 2 месяцев. Далее пациентам с гастрэктомией, после удаления обширных участков тонкого кишечника, лицам старческого возраста с атрофическим гастритом проводится парентеральное введение цианокобаламина внутримышечно или внутривенно по 500 мкг 1 раз в месяц в течение 2–3 лет, при необходимости – пожизненно. Энтеральный прием препаратов витамина В₁₂ проводится в начальной дозе 1–2 таблетки 1000 мкг 2 раза в сутки ежедневно в течение 4 недель, далее – поддерживающая терапия – 1 таблетка 1000 мкг 1 раз в сутки 2 недели.

При наличии тяжелых неврологических симптомов рекомендуется отдавать предпочтение парентеральному введению витамина В₁₂: клинический протокол предписывает введение цианокобаламина 1000 мкг/сут внутримышечно или внутривенно 1 раз в день в течение 1 недели, затем – по 500 мкг/сут внутримышечно или внутривенно 1 раз в день в течение 30 дней либо до нормализации показателей крови с переходом на поддерживающее лечение.

Критериями эффективности лечения пациентов с витамин-В₁₂-дефицитной анемией являются: ретикулоцитарный криз через 5–10 дней лечения (повышение ретикулоцитов более 3%); нормализация показателей крови: гемоглобин >120 г/л у женщин, >130 г/л у мужчин, >110 г/л у беременных женщин, тромбоциты >150,0×10⁹/л, лейкоциты >4,0×10⁹/л; снижение среднего объема эритроцита не менее чем на 5 fl; нормализация содержания витамина В₁₂ (граница нормы уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови может быть снижена во время беременности до 99 пг/мл).

Значительная распространенность, множество разнообразных причин и значимость для здоровья дефицита витамина В₁₂, доступность лабораторного определения его концентрации в крови и редкая простота лечения требуют более широкого обсуждения данной проблемы среди врачей для улучшения ее понимания с целью своевременного выявления и коррекции у широкого круга пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Devalia V., Hamilton M.S., Molloy A.M. The British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Brit. J. Haematol.* 2014;166(4):496–513. doi: 10.1111/bjh.12959
2. Green R., Allen L.H., Björke-Monsen A.-L., Brito A., Guéant J.-L., Miller J.W., Molloy A.M., Nexø E., Stabler S., Toh B.-H., Ueland P.M., Yajnik C. Vitamin B12 deficiency. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017;3:17040. doi: 10.1038/nrdp.2017.40



3. Guillard J.-C., Aimone-Gastin I. Vitamin B₁₂ (cobalamin)]. *Rev. Prat.* 2013;63:1085–1090.
4. Oh R.C., Brown D.L. Vitamin B12 deficiency. *Am. Fam. Physician.* 2003;67:979–986.
5. O'Leary F., Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients.* 2010;2(3):299–316. doi: 10.3390/nu2030299
6. Gille D., Schmid A. Vitamin B12 in meat and dairy products. *Nutr. Rev.* 2015;73(2):106–115. doi: 10.1093/nutrit/nuu011
7. Schjonsby H. Vitamin B12 absorption and malabsorption. *Gut.* 1989;30(12):1686–1691. doi: 10.1136/gut.30.12.1686
8. Stabler S.P. Vitamin B12 Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(2):149–160. doi: 10.1056/NEJMc1113996
9. Watanabe F., Yabuta Y., Tanioka Y. Biologically active vitamin B12 compounds in foods for preventing deficiency among vegetarians and elderly. *J. Agricult. Food Chem.* 2013;61(28):6769–6775. doi: 10.1021/jf401545z
10. Doets E.L., in 't Veld P.H., Szczecińska A., Dhonukshe-Rutten R.A.M., Cavelaars A.E.J.M., van 't Veer P., Brzozowska A., de Groot L.C.P.G.M. Systematic review on daily vitamin B12 losses and bioavailability for deriving recommendations on vitamin B12 intake with the factorial approach. *Ann. Nutr. Metab.* 2013;62(4):311–322. doi: 10.1159/000346968
11. Elia M. Oral or parenteral therapy for B12 deficiency. *Lancet.* 1998;352(9):1721–1725. doi: 10.1016/S0140-6736(05)79821-4
12. Hapalyuk A.V. Vitamin B₁₂: biological significance, pathogenetic mechanisms and clinical manifestations of vitamin deficiency. *General Medicine.* 2019;4(68):17–23.
13. Thakkar K., Billa G. Treatment of vitamin B12 deficiency-methylcobalamine? Cyanocobalamine? Hydroxocobalamine? – clearing the confusion. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015;69(1):1–2. doi: 10.1038/ejcn.2014.165
14. Shipton M.J., Thachil B. Vitamin B12 deficiency – A 21st century perspective. *Clin. Med.* 2015;15(2):145–150. doi: 10.7861/clinmedicine.15-2-145
15. Kivipelto M., Annerbo S., Hultdin J., Bäckman L., Viitanen M., Fratiglioni L., Löket J. Homocysteine and holo-transcobalamin and the risk of dementia and Alzheimers disease: a prospective study. *Eur. J. Neurol.* 2009;16:808–813. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02590.x
16. Minalyan A., Benhammou J.N., Artashesyan A., Lewis M.S., Pisegna J.R. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2017;10:19–27. doi: 10.2147/CEG.S109123
17. Vorob'ev A.I. *A guide to Hematology*. V. 2. Vorob'ev A.I., ed. 2nd ed. M.: Medicine; 1985. 368 p.
18. Stover P.J. Vitamin B12 and older adults. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2010;13:24–27. doi: 10.1097/MCO.0b013e328333d157
19. Dali-Youcef N., Andrès E. An update on vitamin B12 deficiency in adults. *Q. J. Med.* 2009;102:17–28. doi: 10.1093/qjmed/hcn138
20. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med. Wochenschr.* 2016;166:424–430. doi: 10.1007/s10354-016-0515-5
21. Andrès E., Loukili N.H., Noel E., Kaltenbach G., Ben Abdelgheni M., Perrin A.E., Noblet-Dick M., Maloel F., Schlienger J.-L., Blicklé J.-F. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *Can. Med. Assoc. J.* 2004;171:251–259. doi: 10.1503/cmaj.103115
22. Shah S.C., Piazzuelo M.B., Kuipers E.J., Li D. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: Expert review. *Gastroenterology.* 2021 Oct;161(4):1325–1332.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.078
23. Neumann W.L., Coss E., Ruge M., Genta R.M. Autoimmune atrophic gastritis—pathogenesis, pathology and management. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;10(9):529–41. doi: 10.1038/nrgastro.2013.101
24. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T.R., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas T., El-Omar E.M., Kuipers E.J.; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV. Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61(5):646e664. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084
25. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D.Y., Hunt R., Moayyedi P., Rokkas T., Ruge M., Selgrad M., Suerbaum S., Sugano K., El-Omar E. M.; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V. Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
26. Buvat D.R. Use of metformin is a cause of vitamin B12 deficiency. *Am. Fam. Physician.* 2004;69(2):264–266.
27. Bonnet F., Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes. Metab.* 2017;19(4):473–481. doi: 10.1111/dom.12854
28. Liu Q., Li S., Quan H., Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: Systematic review. *PLoS One.* 2014;9(6):e100379. doi: 10.1371/journal.pone.0100379
29. Vrbikova J., Bicikova M., Tallova J., Hill M., Stárka L. Homocysteine and steroids levels in metformin treated women with polycystic ovary syndrome. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2002;110(2):74–76. doi: 10.1055/s-2002-23489
30. Majumder S., Soriano I., Cruz A.L., Dasanu C.A. Vitamin B12 deficiency in patients undergoing bariatric surgery: preventive strategies and key recommendations. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2013;9(6):1013–1019. doi: 10.1016/j.soard.2013.04.017
31. Zeuschner C.L., Hokin B.D., Marsh K.A., Saunders A.V., Reid M.A., Ramsay M.R. Vitamin B₁₂ and vegetarian diets. *Med. J. Aust.* 2013;199(54):S27–32. doi: 10.5694/mja11.11509
32. Wang H., Li L., Qin L.L., Song Y., Vidal-Alaball J., Liu T.H. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Sys. Rev.* 2018;3(3):CD004655. doi: 10.1002/14651858.CD004655.pub3
33. Allen L.H. How common is vitamin B₁₂ deficiency? *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;89(2):693S–696S. doi: 10.3945/ajcn.2008.26947A
34. Carmel R. Nutritional anemias and the elderly. *Semin Hematol.* 2008;45(4):225–234. doi: 10.1053/j.seminhematol.2008.07.009
35. Andrès E., Zulfiqar A.-A., Vogel T. State of the art review: oral and nasal vitamin B12 therapy in the elderly. *QJM.* 2020;113(1):5–15. doi: 10.1093/qjmed/hcz046
36. Kuzminski A.M., Del Giacco E.J., Allen R.H., Stabler S.P., Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood.* 1998;92(4):1191–1198.