

## НЕДОСТАТОЧНОСТЬ/ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В<sub>12</sub> У ПАЦИЕНТОВ В ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГА



© Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup>, М.В. Шестакова<sup>1</sup>, А.С. Аметов<sup>2</sup>, М.Б. Анциферов<sup>3</sup>, И.Г. Бакулин<sup>4</sup>, Т.В. Вавилова<sup>5</sup>, Г.Р. Галстян<sup>1</sup>, Т.Ю. Демидова<sup>6</sup>, Ф.Х. Дзгоева<sup>1\*</sup>, Т.Л. Каронова<sup>5,7</sup>, Е.А. Лукина<sup>8</sup>, А.М. Мкртумян<sup>9</sup>, Н.А. Петунина<sup>10</sup>, Р.В. Пономарев<sup>8</sup>, Н.А. Супонева<sup>11</sup>, О.Ю. Сухарева<sup>1</sup>, М.Ш. Шамхалова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

<sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

<sup>3</sup>Эндокринологический диспансер, Москва

<sup>4</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>5</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

<sup>6</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>7</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

<sup>8</sup>Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва

<sup>9</sup>Российский Университет медицины, Москва

<sup>10</sup>Сеченовский университет, Москва

<sup>11</sup>Научный центр неврологии, Москва

20 марта 2024 г. в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) состоялось междисциплинарное заседание Экспертного совета по актуальной проблеме недостаточности/дефицита В<sub>12</sub> и распространенности данного состояния среди больных эндокринного профиля.

Цель заседания — оценить роль дефицита В<sub>12</sub> в снижении качества жизни пациентов разных групп и наметить стратегию ведения больных с недостаточностью/дефицитом витамина В<sub>12</sub> врачами-эндокринологами.

Резолюцию совета экспертов разработали ведущие специалисты различных специальностей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** витамин В12; цианокобаламин; недостаточность; дефицит; метформин.

## INSUFFICIENCY/DEFICIENCY OF VITAMIN B12 IN PATIENTS IN THE ENDOCRINOLOGICAL PRACTICE

© Natalya G. Mokrysheva<sup>1</sup>, Marina V. Shestakova<sup>1</sup>, Alexander S. Ametov<sup>2</sup>, Mikhail B. Antsiferov<sup>3</sup>, Igor G. Bakulin<sup>4</sup>, Tatiana V. Vavilova<sup>5</sup>, Gagik R. Galstyan<sup>1</sup>, Tatiana Y. Demidova<sup>6</sup>, Fatima K. Dzgoeva<sup>1\*</sup>, Tatiana L. Karonova<sup>5,7</sup>, Elena A. Lukina<sup>8</sup>, Ashot M. Mkrtyumyan<sup>9</sup>, Nina A. Petunina<sup>10</sup>, Rodion V. Ponomaryov<sup>8</sup>, Natalia A. Suponeva<sup>11</sup>, Olga Y. Sukhareva<sup>1</sup>, Minara S. Shamkhalova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Endocrinological Dispensary, Moscow, Russia

<sup>4</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

<sup>5</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>6</sup>Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>7</sup>Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

<sup>8</sup>National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

<sup>9</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia

<sup>10</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>11</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia

On March 20, 2024, an interdisciplinary meeting of the Expert Council on the current problem of B12 insufficiency/deficiency and the prevalence of this condition among endocrine patients was held at the Endocrinology Research Centre (Moscow). The purpose of the meeting was to assess the role of B12 deficiency in reducing the quality of life of patients of different groups and to outline a strategy for the management of patients with vitamin B12 insufficiency/deficiency by endocrinologists.

The resolution of the expert council was developed by leading specialists in various specialties.

**KEYWORDS:** vitamin B12; cyanocobalamin; insufficiency; deficiency; metformin.

Витамин В<sub>12</sub> (кобаламин) играет важную роль в различных биологических процессах человеческого организма: принимает активное участие в процессах метилирования ДНК, деления, роста и созревания клеток, в частности эритроцитов; в качестве кофермента участвует в синтезе белковых и жировых структур миелиновой оболочки нервных волокон, а также нейротрансмиттеров и нуклеиновых кислот; активно участвует в аминокислотном и углеводном обменах; необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервных систем [1–3]. Патологические процессы, возникающие при дефиците витамина В<sub>12</sub>, могут затрагивать практически все органы и системы, при этом главным образом страдают нервная система и система кроветворения. Характер и тяжесть клинических проявлений в каждом случае индивидуальны и зависят, помимо длительности и степени выраженности дефицита, от целого ряда сопутствующих факторов [4].

Дефицит витамина В<sub>12</sub> в клинической практике встречается гораздо чаще, чем принято считать, в том числе у пациентов эндокринного профиля, и приводит к широкому спектру различных нарушений. До сих пор клиницисты недостаточно осведомлены о причинах его возникновения, неспецифических проявлениях, современных методах диагностики и эффективной терапии. Примерно 30–50% пациентов с дефицитом витамина В<sub>12</sub> имеют ту или иную степень неврологического поражения [5]. Проведенные популяционные исследования подтверждают ускорение снижения когнитивных функций при дефиците кобаламина, даже в молодом возрасте [6], что отражается на когнитивном статусе и качестве жизни в более старшем возрасте. Неврологические проявления дефицита витамина В<sub>12</sub> могут затрагивать также проводящие системы спинного мозга и периферическую нервную систему, что проявляется расстройствами чувствительности в ногах, нарушением баланса и неустойчивой походкой.

Симптомокомплекс полинейропатии у больных с эндокринной патологией бывает обусловлен недостатком/дефицитом витамина В<sub>12</sub>, что требует настороженности со стороны лечащих врачей и соответствующих назначений. Выраженный длительный дефицит витамина В<sub>12</sub> ведет к развитию В<sub>12</sub>-дефицитной анемии.

По результатам заслушанных в ходе совещания научных докладов и дискуссии были сделаны выводы по следующим направлениям.

## 1. ДИАГНОСТИКА НЕДОСТАТКА ВИТАМИНА В<sub>12</sub>

**Недостаточность и дефицит витамина В<sub>12</sub> являются распространенной серьезной медицинской проблемой как в России, так и во всем мире.**

**Лабораторная диагностика дефицита витамина В<sub>12</sub> затруднена, поскольку общий уровень в сыворотке крови не является высокоспецифичным и чувствительным методом и достоверно не отражает статус витамина В<sub>12</sub> в организме, тогда как определение в рутинной практике голотранскобаламина (Holo-TC) не всегда возможно, а определение метилмалоновой кислоты в крови практически не используется в связи с высокой стоимостью исследования.**

Распространенность дефицита витамина В<sub>12</sub> в популяциях разных стран составляет от 3 до 16% среди обследованных пациентов [7], а в некоторых группах риска может достигать 93% [8]. При этом истинную распространенность недостаточности витамина В<sub>12</sub> установить довольно трудно вследствие многофакторной этиологии, малой доступности определения точных показателей — HoloTC, гомоцистеина или метилмалоновой кислоты, а также используемого метода оценки (например, радиоанализа или хемилюминесценции) [9, 10]. Следует отметить и неуклонный рост распространенности недостатка витамина В<sub>12</sub> ввиду как социальных причин (общее старение населения, снижение нутритивной ценности питания в целом, распространенность различного рода диет), так и ятрогенных причин (увеличение использования целого ряда лекарственных средств, активное внедрение метаболической хирургии) [11].

Более точным методом для понимания истинной концентрации витамина В<sub>12</sub> в организме является определение его активной формы — Holo-TC [12–15]. Активный В<sub>12</sub> содержит биологически доступный кобаламин, так как только связанный транскобаламином В<sub>12</sub> обеспечивает его поступление во все клетки через специфические рецепторы. Снижение уровня Holo-TC считается самым ранним и наиболее специфичным маркером дефицита В<sub>12</sub>: менее 35 пмоль/л — указывает на дефицит витамина В<sub>12</sub>, а уровень Holo-TC от 35 до 50 пмоль/л — на пограничный субоптимальный запас (недостаточность). Косвенно о снижении уровня витамина В<sub>12</sub> может свидетельствовать повышенное содержание метаболитов обмена витамина В<sub>12</sub> — гомоцистеина и метилмалоновой кислоты. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови >10 мкмоль/л указывает на возможный дефицит витамина В<sub>12</sub> [13–15]. Однако этот метод используется редко в связи с высокой стоимостью исследования.

## 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В<sub>12</sub>

**Согласно рекомендациям британских гематологов, клиническая картина является наиболее важным фактором в оценке результатов тестов, оценивающих статус кобаламина, потому что не существует «золотого стандарта» для лабораторного определения дефицита витамина В<sub>12</sub> [16].** Дополнительная лабораторная верификация недостаточности или дефицита кобаламина не является обязательной у пациентов с клиническими проявлениями и наличием фактора риска. Повсеместный скрининг для выявления дефицита витамина В<sub>12</sub> не требуется.

**Сложность своевременного выявления дефицита витамина В<sub>12</sub> связана с его медленным формированием, с неспецифическими ранними клиническими проявлениями на фоне ряда ограничений возможностей лабораторной диагностики.**

**Следует также учитывать, что у многих людей с симптомами, связанными с дефицитом кобаламина, показатель витамина В<sub>12</sub> может быть выше установленной лабораторией нижней границы нормы, что обусловлено приемом поливитаминовых или биологически активных добавок, повышающих его**

### **уровень в сыворотке крови, но часто недостаточных для восполнения дефицита витамина В<sub>12</sub> в тканях и клетках-мишенях.**

Таким образом, в связи с тем, что лабораторная диагностика дефицита витамина В<sub>12</sub> имеет ряд ограничений и трудностей как в реализации (доступность, стоимость), так и в интерпретации, наиболее важным фактором при анализе статуса витамина В<sub>12</sub> является клиническая картина и выявление предрасполагающих к развитию его дефицита факторов риска, которые необходимо оценивать даже при лабораторно нормальном уровне.

### **3. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА КАК ПРИЧИНА НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА В<sub>12</sub>**

**Широкий спектр заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как и прием лекарственных средств для их лечения, могут приводить к субклиническому и выраженному дефициту витамина В<sub>12</sub>.**

Развитию дефицита витамина В<sub>12</sub> способствуют следующие факторы:

- особенности пищевого поведения, в том числе вегетарианская, веганская диета, полное или частичное голодание, хроническая алкогольная интоксикация;
- заболевания, сопровождающиеся синдромами мальдигестии и мальабсорбции (аутоиммунный атрофический гастрит; гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*; частичная или тотальная резекция желудка, двенадцатиперстной и подвздошной кишки; панкреато-дуоденальная резекция; болезнь Крона; дивертикулярная болезнь; целиакия; лимфома; хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы; гастриннома);
- нарушение состава микробиоты толстой кишки и синдром избыточного роста микрофлоры в тонкой кишке;
- гельминтозы, заражение простейшими (амебиаз, лямблиоз) [17].

Лекарственные средства для снижения кислотности в желудке (ингибиторы протонной помпы, блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов, антациды), часто принимаемые длительно, могут приводить к нарушению процессов всасывания витамина В<sub>12</sub>, поскольку негативно влияют на процесс его высвобождения из связи с пищевыми белками при поступлении в организм. Поэтому при длительном приеме лекарственных препаратов, снижающих кислотность желудочного сока, риск развития недостаточности В<sub>12</sub> достигает 83% [18], а распространенность его дефицита — 29% [19].

### **4. ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА ПОВЫШЕННОГО РИСКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В<sub>12</sub>**

**Люди пожилого возраста составляют отдельную группу повышенного риска развития дефицита кобаламина поскольку имеют несколько причин для его формирования.**

- хронические возраст-ассоциированные болезни органов пищеварения (хронический атрофический гастрит, дивертикулярная болезнь и др.);
- хронические заболевания, требующие постоянной медикаментозной поддержки (2–3 и более препара-

тами, что в свою очередь, негативно влияет на усвоение витамина В<sub>12</sub> клетками-потребителями);

- заболевания ротовой полости;
- различные проблемы с приемом пищи, богатой кобаламином (текстура пищи, так и отсутствие у некоторых пациентов достаточных финансовых возможностей для полноценного питания) [17, 20–22].

Все это приводит к тому, что дефицит кобаламина разной степени выраженности может достигать у пожилых пациентов 90% (56% в возрасте 65–74 лет и до 93% у лиц старше 75 лет) [23].

Следует учитывать, что недостаток/дефицит витамина В<sub>12</sub> может быть одной из причин когнитивных и психоэмоциональных расстройств у пожилых людей, в том числе имеющих эндокринную патологию (наличие жалоб пациентов на нарушение памяти, внимания, расстройства сна и усиливающуюся тревожность).

### **5. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ/ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В<sub>12</sub> У ПАЦИЕНТОВ ЭНДОКРИННОГО ПРОФИЛЯ**

**В зоне повышенного риска развития дефицита В<sub>12</sub> находятся пациенты с эндокринными патологиями: с сахарным диабетом (СД), предиабетом и ожирением, принимающие метформин или комбинированные препараты, содержащие метформин; пациенты, перенесшие бариатрические операции; пациенты с аутоиммунными заболеваниями эндокринной системы.**

Как известно, наряду с использованием различных вариантов ограничительных диет в последние десятилетия широко применяется метформин и препараты с фиксированными комбинациями, содержащие метформин, не только при СД, но и при предиабете, ожирении, неалкогольной жировой болезни печени, а также при синдроме поликистозных яичников.

Установлено, что прием метформина приводит к мальабсорбции цианокобаламина в связи с его негативным влиянием на моторику ЖКТ, кальцийзависимое всасывание витамина В<sub>12</sub> кишечной мембраной и на секрецию внутреннего фактора Касла. Кроме того, метформин блокирует рецепторы кубилина и нарушает реабсорбцию В<sub>12</sub> через энтерогепатическую циркуляцию. Все перечисленные факторы в совокупности значимо нарушают всасывание кобаламина [24].

Доказательства того, что метформин способствует развитию дефицита витамина В<sub>12</sub> у пациентов с СД 2 типа (СД2), отражены в недавних исследованиях. Результаты метаанализа 29 исследований, в которые включены 8089 пациентов с СД2, продемонстрировали значимое увеличение числа случаев дефицита витамина В<sub>12</sub> при использовании метформина [25].

В другом метаанализе на основании данных 31 исследования авторы показали, что пациенты с СД2, принимающие метформин, имеют более низкий уровень витамина В<sub>12</sub> в крови по сравнению с находящимися на другой сахароснижающей терапии, а распространенность среди них дефицита витамина В<sub>12</sub> может достигать 50% [26]. У пациентов с СД2 данный метаболический дефицит отрицательно влияет на состояние нервной системы, функцию эндотелия и сердечно-сосудистую систему, что создает негативную основу для прогрессирования диабетических осложнений [27].

Дефицит витамина  $B_{12}$  при терапии метформином диагностируется уже через 3 месяца после начала приема препарата [28]. Низкие концентрации витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови при лечении метформином сопряжены с гипергомоцистеинемией [29], более высокой частотой нейропатии [30, 31] и худшим течением нейропатии [32]. Недавно опубликованное исследование показало, что люди, принимающие данный препарат, имели больший риск развития нейропатии [ОР=1,84 (95% ДИ: 1,62–2,10)], чем те, кто не принимал метформин [30]. Выявлена зависимость «доза-эффект» между суточной дозой метформина и повышенным риском нейропатии [30], что может свидетельствовать о том, что низкие концентрации витамина  $B_{12}$  являются прямой причиной нейропатии у таких пациентов.

Проблема недостаточности и дефицита витамина  $B_{12}$  на фоне приема метформина актуализируется авторитетными международными профессиональными сообществами, включая Американскую диабетическую ассоциацию (ADA), Европейскую ассоциацию по изучению сахарного диабета (EASD), Инициативную группу по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO) [33–36]. Несмотря на ранее упоминавшиеся сложности в диагностике недостаточности витамина  $B_{12}$  лицам, принимающим метформин длительное время рекомендуется периодический контроль уровня цианкобаламина для своевременного определения возможной недостаточности  $B_{12}$ , особенно тем, у кого есть анемия или периферическая нейропатия. Отмечается связь между длительностью применения метформина и нарастающим риском дефицита витамина  $B_{12}$  через 4–5 лет приема. При этом предполагается, что у пациентов с предиабетом, принимающих метформин более четырех лет или относящихся к группам риска по другим причинам (прежде всего веганы, пациенты, перенесшие бариатрическую операцию), вполне оправдано ежегодное мониторирование.

Для пациентов с СД2, соответственно, рекомендуется длительный (в реальных условиях фактически пожизненный) период терапии метформином, а следовательно, возможно прогрессирование симптомов нейропатии на этом фоне. У пациентов с СД2 и хронической болезнью почек также рассматривается ежегодное мониторирование кобаламина, если метформин принимается более четырех лет или есть факторы риска недостаточности  $B_{12}$ .

Отдельная, неуклонно растущая группа пациентов эндокринолога — те, кто подвергся метаболической хирургии. Они сразу после оперативного вмешательства попадают под градацию хронического дефицита витамина  $B_{12}$  в силу создавшейся анатомической ситуации. Им требуется регулярное мониторирование обеспеченности витамином  $B_{12}$ . Кроме того, даже на дооперационном этапе, по данным ретроспективного исследования, до 16,4% бариатрических пациентов с ожирением и без СД2 уже имели дефицит витамина  $B_{12}$ . Следует учитывать и тот факт, что сегодня метаболическая хирургия все больше входит в арсенал лечения СД2 у пациентов с ожирением, которые часто имеют анамнез длительного приема метформина.

Следует подчеркнуть, что при аутоиммунных заболеваниях эндокринной системы распространенность

дефицита и недостаточности витамина  $B_{12}$  также является высокой, особенно при СД 1 типа (СД1) (в том числе в рамках аутоиммунных полиэндокринных синдромов). Одной из причин может быть наличие у пациента аутоиммунного гастрита.

## 6. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА $B_{12}$

**Клинические проявления дефицита  $B_{12}$  неспецифичны, наиболее ранними и частыми среди них являются неврологические расстройства, существенно опережающие гематологические или иные изменения.**

Недостаточность и дефицит витамина  $B_{12}$  могут приводить к широкому спектру нарушений как в центральной нервной системе (снижение концентрации внимания, памяти, забывчивость и другие когнитивные нарушения; астенические, депрессивные и другие аффективные расстройства, нарушение сна), так и в периферической (онемение, парестезии, нарушение глубокой чувствительности и пошатывание при ходьбе, синдром беспокойных ног, нарушение обоняния и др.) [5, 6]. Поражение нервной системы различной степени тяжести регистрируется примерно у 30–50% пациентов с дефицитом витамина  $B_{12}$  [5]. У пациентов с дефицитом кобаламина также часто наблюдаются симптомы психиатрических нарушений, таких как психические расстройства, расстройства настроения и когнитивная дисфункция [5, 37, 38]. При несвоевременной диагностике неврологических и психиатрических проявлений дефицита витамина  $B_{12}$  симптомы могут стать необратимыми [39–41], что происходит через различные периоды времени (от нескольких месяцев до нескольких лет), в зависимости от остаточных запасов витамина  $B_{12}$  в печени.

С учетом сложности и недостаточной информативности лабораторной диагностики предписание пациенту с нарушенным всасыванием препарата цианкобаламина с точки зрения соотношения польза/риск выглядит целесообразным *ex juvantibus*, позволяя предотвратить развитие значимых нарушений в организме.

## 7. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ $B_{12}$ ПРИ $B_{12}$ -ДЕФИЦИТНОМ СОСТОЯНИИ

**Стандартом лечения  $B_{12}$ -дефицитных состояний является заместительная терапия препаратом витамина  $B_{12}$ . При этом в большинстве клинических случаев, за исключением тяжелой  $B_{12}$ -дефицитной анемии, существенным преимуществом обладает пероральный прием препарата витамина  $B_{12}$  ввиду удобства его использования и возможности избежать развития нежелательных постинъекционных осложнений.**

Существуют разные формы введения препарата витамина  $B_{12}$  и различные схемы его терапевтического применения в клинической практике. Согласно заключению организации FDA, препарат цианкобаламина признан безопасным биологическим соединением, а его избыток выводится с мочой и калом (вместе с желчью), поэтому не установлена верхняя граница применения, как и верхний предел переносимости этого витамина, и неизвестны симптомы его передозировки [42].

При дефиците/недостаточности витамина В<sub>12</sub> оправданными считаются следующие схемы терапии: в случае тяжелого дефицита рекомендуется применение парентеральной формы цианокобаламина в дозе 100–200 мкг/сут через день до коррекции анемии в течение 14 дней; при нарушениях функции нервной системы использовать по 400–500 мкг/сут в первую неделю ежедневно, далее — с интервалами между введениями до 5–7 дней, вплоть до коррекции анемии. Пероральная терапия высокодозным цианокобаламином — 1000 мкг в сутки — не уступает по эффективности парентеральному применению препарата как в нормализации биохимических показателей (уровень кобаламина и гомоцистеина), так и в купировании неврологических проявлений [42–48], но отличается большей продолжительностью. Высокодозный пероральный цианокобаламин как более современная и безопасная альтернатива инъекционной форме позволяет избежать нежелательных постинъекционных реакций, существенно повышает комплаентность пациентов к данной терапии [43, 44].

Пациентам с недостаточностью витамина В<sub>12</sub> рекомендуется пероральный прием цианокобаламина в дозе 1000 мкг в сутки на протяжении 3–4 месяцев [44–47].

Пероральный прием цианокобаламина в высоких дозах обеспечивает пассивное или независимое от внутреннего фактора Касла всасывание 1% потребляемой дозы, что покрывает не только суточную потребность в витамине В<sub>12</sub>, но и оказывает лечебный эффект у больных с его дефицитом [48]. При этом прием лекарственных препаратов, нарушающих активный транспорт кобаламина, никак не влияет на пассивный транспорт, и не требуется отмена или коррекция базовой терапии.

Если причина развития недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub> не устранена, минимальный курс терапии пероральным лекарственным средством цианокобаламином в дозировке 1000 мкг ежедневно рекомендуется в течение 8 недель с повторными курсами 2 раза в год [49].

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Старчина Ю.А. Витамины группы В в лечении заболеваний нервной системы // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2009. — №2. — С. 84–87 [Ya.A. Starchina. B-Group vitamins in the treatment of nervous system diseases // *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2009;2;84–87. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2009-45>
2. Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А., Строков И.А. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний // *PMЖ*. — 2009. — Т. 17. — №11. — С. 776–83 [Akhmedzhanova L.T. et al Vitamins of group B in the treatment of neurological diseases // *RMJ*. 2009;17(11);776–83. (In Russ.)]
3. Markle H.V. Cobalamin // *Crit Rev Clin Lab Sci*. — 1996. — Т. 33. — С. 247–356
4. Красновский А.Л., Григорьев С.П., Алехина Р.М., и др. Современные возможности диагностики и лечения дефицита витамина В<sub>12</sub> // *Клиницист*. — 2016. — Т. 10. — №3. — С. 15–25 [Krasnovskiy AL. Modern diagnostic and treatment of B12 deficiency // *The Clinician*. 2016;10(3);15–25. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-3-15-25>
5. Divate PG, Patanwala R. Neurological manifestations of B<sub>12</sub> deficiency with emphasis on its aetiology. *J Assoc Physicians India*. 2014; 62: 400–5
6. Clarke R, et al. Low vitamin B<sub>12</sub> status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clinical Nutrition*. 2007;86(5):1384–91. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.5.1384>
7. Dali-Youcef N, Andres E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM*. 2009;102:17–28. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn138>
8. Khodabandehloo N, et al. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17(8):e13138. doi: [https://doi.org/10.5812/ircmj.17\(6\)2015.13138](https://doi.org/10.5812/ircmj.17(6)2015.13138)
9. Hannibal L, Lysne V, Monsen ALB. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016;27:3:27. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2016.00027>
10. Ших Е.В., Сизова Ж.М., Астаева М.О. Пероральное применение цианокобаламина при функциональном дефиците витамина В<sub>12</sub>: эффективность и безопасность // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2021. — Т. 13. — №4. [Shikh EV, Sizova ZhM, Astaeva MO. Oral administration of cyanocobalamin for functional vitamin B12 deficiency: efficacy and safety. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):109–115 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-109-115>
11. Полякова О.А., Клепикова М.В., Остроумова О.Д. Диагностика В<sub>12</sub>-дефицитной анемии и способы ее коррекции в разных клинических ситуациях // *Non nocere. Новый терапевтический журнал*. — 2021. — Т. 11. — С. 64–74. [Polyakova OA, Klepikova MV, Ostroumova OD. Diagnosis of B12-deficiency anemia and ways to correct it in different clinical situations. *Non Nocere. Novyj terapeuticheskij zhurnal*. 2021;11:64–74. (In Russ.)].
12. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *BMJ*. 2014;349:g5226. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g5226>
13. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016;3:27–42. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2016.00027>
14. Means R.T., Fairfield K.M. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B<sub>12</sub> and folate deficiency [Internet]. *UpToDate* [cited 03.03.2023]. Available from: <https://medilib.ir/uptodate/show/7155>
15. Fedosov SN, Brito A, Miller JW, et al. Combined indicator of vitamin B<sub>12</sub> status: modifications for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points. *Clin Chim Lab Med*. 2015;53(8):1215–25. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0818>
16. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.12959>
17. Екушева Е.В., Ших Е.В., Аметов А.С., и др. Проблема дефицита витамина В<sub>12</sub>: актуальность, диагностика и таргетная терапия / По материалам Междисциплинарного совета экспертов с международным участием // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2021. — Т. 121. — №11. — С. 17–25. [Ekusheva EV, Shikh EV, Ametov AS, et al. 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*. 2021; 121(11): 17–25 (In Russ.)]. doi: <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202112111117>
18. Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, Eslick GD. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: A systematic review and meta-analysis. *Intern Med J*. 2015. doi: <https://doi.org/10.1111/imj.12697>
19. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;27(11):1110–21. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03658.x>
20. Andrès E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B<sub>12</sub> (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004;171(3):251–59. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.103115>
21. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B<sub>12</sub> status in older adults? *J Am Med Dir Assoc*. 2008;9(3):162–7 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2007.10.004>
22. Parlesak A, Klein B, Schecher K, et al. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth and its association with nutrition intake in nonhospitalized older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(6):768–73. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2389.2003.51259.x>

23. Khodabandehloo N, et al. *Iran Red Crescent Med J.* 2015;17(8) e13138. doi: [https://doi.org/10.5812/ircmj.17\(6\)2015.13138](https://doi.org/10.5812/ircmj.17(6)2015.13138)
24. Damião ChP, Rodrigues AO, Pinheiro M, et al. Prevalence of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2016;134 (6): 473–9. doi: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2015.01382111>
25. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B 12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med.* 2015;10(1):93–102. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-014-1157-5>
26. Yang W, Cai X, Wu H, Ji L. Associations between metformin use and vitamin B 12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes.* 2019;11:729–43. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12900>
27. Didangelos T, et al. Vitamin B<sub>12</sub> supplementation in diabetic neuropathy: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients.* 2021;13(2):395. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020395>
28. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B<sub>12</sub> deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2016;42:316–27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.03.008>
29. De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffélé MG, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B<sub>12</sub> deficiency: Randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2010;340 2181. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c2181>
30. Yang R, Yu H, Wu J, et al. Metformin treatment and risk of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus in Beijing. *China Front. Endocrinol.* 2023;14:1082720. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1082720>
31. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term metformin use and vitamin B<sub>12</sub> deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1754–61. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3754>
32. Miyan Z, Waris N. Association of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in people with type 2 diabetes on metformin and without metformin: A multicenter study. Karachi Pakistan. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8:e001151. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-001151>
33. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl. 1):S158–78. doi: <https://doi.org/10.2337/dc24-S009>
34. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes—2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022;65(12):1925–66. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
35. De Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2022;102(5):974–89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.08.012>
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022; 102 (5S):S1–27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
37. Aaron S, Kumar S, Vijayan J, et al. Clinical and laboratory features and response to treatment in patients presenting with vitamin B<sub>12</sub> deficiency-related neurological syndromes. *Neurol India.* 2005;53:55–8. doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.15057>
38. Lachner C, Martin C, John D, et al. Older adult psychiatric inpatients with non-cognitive disorders should be screened for vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *J Nutr Health Aging.* 2014;18:209–12. doi: <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0378-z>
39. Jain KK, Malhotra HS, Garg RK, et al. Prevalence of MR imaging abnormalities in vitamin B<sub>12</sub> deficiency patients presenting with clinical features of subacute combined degeneration of the spinal cord. *J Neurol Sci.* 2014;342:162–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.020>
40. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood.* 1990;76:871–81
41. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med.* 1988;318:1720–8
42. Green R, Allen LH, Bjorke-Monsen AL, et al. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;29;3:17040. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40>
43. Sanz-Cuesta T, González-Escobar P, Riesgo-Fuertes R, et al. OB<sub>12</sub> Group. Oral versus intramuscular administration of vitamin B<sub>12</sub> for the treatment of patients with vitamin B<sub>12</sub> deficiency: a pragmatic, randomised, multicentre, non-inferiority clinical trial undertaken in the primary healthcare setting (Project OB<sub>12</sub>). *BMC Public Health.* 2012;12:394. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-394>
44. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, et al. Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD004655. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub3>
45. Eussen SJ, De Groot LC, Clarke R, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B<sub>12</sub> deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1167-72. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1167>
46. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD004655. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub2>
47. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, et al. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B<sub>12</sub> formulation and intermittent intramuscular vitamin B<sub>12</sub> in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther.* 2011;33(3):358–371.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.03.003>
48. Butler ChC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Family Practice.* 2006;23(3):279–285. doi: <https://doi.org/10.1093/fampra/cml008>
49. Болиева Л. З., Болотина Л. В., Галстян, Г. Р., и соавт. Резолюция совета экспертов «Недостаточность/дефицит витамина В12 в клинической практике» // *Терапия.* — 2023. — Т. 9. — №1. — С. 116–121. [Bolieva LZ, Bolotina LV, Galstyan GR, et al. Resolution of the expert council «Vitamin B12 deficiency in clinical practice». *Therapy.* 2023;9(1):116-121. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.116-121>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

### Председатели совета экспертов:

**Мокрышева Наталья Георгиевна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru  
**Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: Shestakova.Marina@endocrincentr.ru

### Эксперты:

\***Дзгоева Фатима Хаджимуратовна**, к.м.н. [Fatima K. Dzgoeva, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0533-7652>; eLibrary SPIN: 9315-0722; e-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com

- Аметов Александр Сергеевич**, д.м.н., профессор [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; eLibrary SPIN: 9511-1413; e-mail: alexander.ametov@gmail.com
- Анциферов Михаил Борисович**, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru
- Бакулин Игорь Геннадьевич**, д.м.н., профессор [Igor G. Bakulin, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>; Scopus Author ID: 6603812937; WoS ResearcherID: P-4453-2014;  
eLibrary SPIN: 5283-2032; e-mail: igbakulin@yandex.ru
- Вавилова Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор [Tatyana V. Vavilova, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8537-3639>; eLibrary SPIN: 9003-6455; e-mail: Vavilova\_TV@almazovcentre.ru
- Галстян Гагик Радикович**, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; Scopus Author ID: 6701438348; eLibrary SPIN: 9815-7509;  
e-mail: galstyangagik964@gmail.com
- Демидова Татьяна Юльевна**, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com
- Каронова Татьяна Леонидовна**, д.м.н., гл.н.с., профессор [Tatiana L. Karonova, PhD, chief researcher, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; Scopus Author ID: 55812730000;  
eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru
- Лукина Елена Алексеевна**, д.м.н., профессор [Elena A. Lukina, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>; eLibrary SPIN: 7829-5794; e-mail: elenalukina02@gmail.com
- Мкртумян Ашот Мусаелович**, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtyumyan, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; Author ID: 513441; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru
- Петунина Нина Александровна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Nina A. Petunina, PhD, Professor, Corr. Member of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; e-mail: napetunina@mail.ru
- Пономарев Родион Викторович**, к.м.н. [Rodion V. Ponomaryov, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1218-0796>; eLibrary SPIN: 1618-7375; e-mail: ponomarev.r@blood.ru
- Супонева Наталья Александровна**, д.м.н., профессор [Natalia A. Suponeva, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>; Scopus Author ID: 35773598900; eLibrary SPIN: 3223-6006;  
e-mail: nasu2709@mail.ru
- Сухарева Ольга Юрьевна**, к.м.н., доцент [Olga Sukhareva, MD, PhD, Associate Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7206>; eLibrary SPIN: 5650-4416; e-mail: olgasukhareva@mail.ru
- Шамхалова Минара Шамхаловна**, д.м.н. [Minara S. Shamhalova, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бакулин И.Г., Вавилова Т.В., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Дзгоева Ф.Х., Каронова Т.Л., Лукина Е.А., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Пономарев Р.В., Супонева Н.А., Сухарева О.Ю., Шамхалова М.Ш. Недостаточность/дефицит витамина В<sub>12</sub> у пациентов в практике эндокринолога // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 314-320. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13181>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Mokrysheva NG, Shestakova MV, Ametov AS, Antsiferov MB, Bakulin IG, Vavilova TV, Galstyan GR, Demidova TY, Dzgoeva FK, Karonova TL, Lukina EA, Mkrtyumyan AM, Petunina NA, Ponomaryov RP, Suponeva NA, Sukhareva OY, Shamkhalova MS. Insufficiency/deficiency of vitamin B12 in patients in the endocrinological practice. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(3):314-320. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13181>