

ВИТАМИН В₁₂: БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИТАМИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А.В. Хапалюк*

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

*Контактная информация. Тел.: +375 29 674 97 74, e-mail: akhapa@tut.by

VITAMIN B₁₂: BIOLOGICAL SIGNIFICANCE, PATHOGENETIC MECHANISMS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF VITAMIN INSUFFICIENCY

A.V. Khapaliuk*

Belarusian State Medical University, Minsk

*Corresponding author. Tel.: +375 29 674 97 74, e-mail: akhapa@tut.by

Представлена актуальная информация о витамине В₁₂: химическая структура, биологическое значение для нормального функционирования всех органов и систем, подробно изложены биохимические реакции, зависящие от витамина В₁₂. Описаны кинетика цианокобаламина, который поступает с пищей, и возможные механизмы развития дефицита витамина В₁₂. Кратко даны принципы лечения недостаточности витамина В₁₂.

KEYWORDS

vitamin B₁₂,
cyanocobalamin,
proteome,
metabolol, kinetics,
risk groups,
treatment

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

витамин В₁₂,
цианокобаламин,
протеом, метаболом,
кинетика, группы
риска, лечение

Actual information about vitamin B₁₂ is presented: chemical structure, biological significance for the normal functioning of all organs and systems, biochemical reactions dependent on vitamin B₁₂ are described in detail. The kinetics of cyanocobalamin, which comes from food, and the possible mechanisms for the development of vitamin B₁₂ deficiency are described. Principles of treatment for vitamin B₁₂ deficiency are given.

Химическая структура витамина В₁₂. Витамин В₁₂ – это общее название двух химических вариантов молекулы кобаламина, обладающих витаминной активностью, – цианокобаламина и гидроксикобаламина. Они представляют собой витаминеры – сходные по структуре и биохимическим функциям соединения, обладающие витаминной активностью. По сути это разновидности одного и того же вещества, отличающиеся друг от друга пространственной ориентацией и присутствием циано- либо гидроксильной группы. Обе формы в организме превращаются в активные соединения – метилкобаламин и аденозилкобаламин. Именно в активных формах витамин В₁₂ выполняет свои физиологические функции. Иногда под витамином В₁₂ понимают совокупность четырех химических разновидностей кобаламина – цианокобаламина, гидроксикобаламина, метилкобаламина и аденозилкобаламина, т. е. всех наиболее известных и изученных соединений, содержащих кобальт. В настоящее время для обозначения витамина В₁₂ используется еще и термин «цианокобаламин», поскольку именно в этой форме в организм человека поступает большая часть витамина В₁₂. Однако следует учитывать, что понятие «цианокобаламин» не является синонимом понятия

«витамин В₁₂», так как и другие соединения кобаламина также обладают В₁₂-витаминной активностью [1, 2].

В₁₂ имеет самую сложную по сравнению с другими витаминами структурную формулу, основой которой является корриновое кольцо (рис. 1). В центре корринового кольца располагается ион кобальта. Кобальтсодержащая часть молекулы витамина представляет собой плоскостную фигуру. Перпендикулярно по отношению к ней расположен нуклеотидный лиганд, который, помимо 5,6-диметилбензимидазола, содержит рибозу и остаток фосфата у третьего атома углерода. Эта структура получила название «кобаламин». Кобальт образует с атомами азота четыре ковалентные связи (ковалентная связь «углерод – кобальт» в структуре витамина В₁₂ – единственный в природе пример связи «металл – углерод»). Еще одна ковалентная связь соединяет кобальт с диметилбензимидазольным нуклеотидом. Последняя, шестая, ковалентная связь кобальта остается свободной: именно по этой связи и присоединяется цианогруппа, гидроксильная группа, метильный или 5'-дезоксиаденозильный остаток с образованием четырех форм витамина В₁₂: двух неактивных – цианокобаламина и гидроксокобаламина, и двух активных (коферментных) форм – метилкобаламина и аденозилкобаламина (кобамаида) [2, 3].

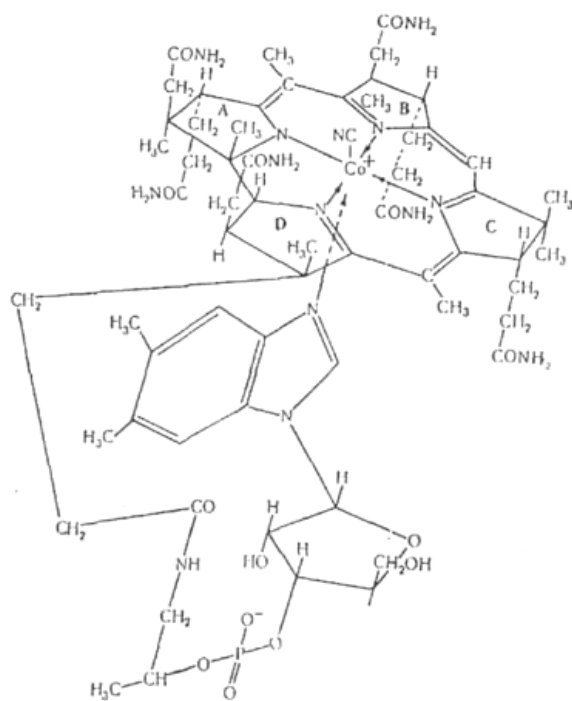


Рис. 1. Структура цианокобаламина [2]

История открытия. В 1849 году Аддисон впервые описал особую форму анемии, которая в 1868 году была подробно исследована Бирмером и названа пернициозной, или злокачественной. Клинические наблюдения и развитие патологической анатомии в 60–70-е годы XIX века обнаружили связь между анемией и наличием у этих пациентов тяжелого атрофического гастрита. Это заболевание, получившее название болезни Аддисона-Бирмера, в течение 75 лет считалось неизлечимым. Лишь в 1926 году G.R. Minot и W.P. Murphy опубликовали наблюдения, в которых показали, что данную анемию можно излечить, назначая пациенту диету, содержащую большое количество сырой печени [4]. Предполагали, что в печени содержится какой-то фактор, оказывающий целебное воздействие. Ученик G.R. Minot W. Castle экспериментально установил связь между желудочной ахилией и эффективностью употребления сырой печени [4]. Было показано, что причиной заболевания пернициозной анемией является утрата определенного компонента желудочного сока, который был назван внутренним фактором и позднее получил его имя (фактор Касла/Кастла). Внутренний фактор оказался необходимым для всасывания «внешнего фактора», обнаруженного в печени и мясе. Выделенный в последующем из печени витамин B_{12} и оказался этим «внешним фактором». Впервые витамин B_{12} был выделен в 1948 году, но лабораторный синтез его был завершён только к 1973 году после многолетней работы большого коллектива под руководством Y.C. Woodward. В 1955 году Д. Ходжкин расшифровала его структуру и пространственную конфигурацию [4].

Биологическое значение витамина B_{12} . Выполненный О.А. Громовой и соавт. анализ функциональных взаимосвязей (табл. 1) показал, что за широкий

круг биологических ролей витамина B_{12} отвечают специфические взаимодействия его производных с 24 витамин- B_{12} -зависимыми белками протеома (протеом – совокупность белков организма, производимых клеткой, тканью или организмом в определенный период времени; более строго, это совокупность экспрессированных белков в данном типе клеток или в организме в данный период времени при данных условиях [6]). Витамин B_{12} не взаимодействует ни с геномной ДНК, ни с РНК транскриптома, а продукты биотрансформаций молекул неактивных и активных форм витамина являются отдельными метаболитами из метаболома (метаболом – совокупность всех метаболитов, являющихся конечным продуктом обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме [6]). При этом авторы обращают внимание, что активные формы витамина B_{12} являются кофакторами всего двух ферментов (метилмалонил-КоА мутазы митохондриальной и метионинсинтазы). Остальные белки либо вовлечены в транспорт, биотрансформацию и выведение производных витамина B_{12} , либо витамин B_{12} непосредственно влияет на экспрессию этих белков [5].

Авторы предприняли анализ реактольных ролей B_{12} -зависимых белков. Reactome – это база данных о биологических процессах у человека. Включает полный набор возможных реакций на основе генома. Реакции группируются в причинно-следственные связи, образуя пути. Модель данных Reactome позволяет представить множество разнообразных процессов у человека, включая пути промежуточного метаболизма, регуляторные пути и сигнальную передачу в клеточном цикле [7]. Полученные данные подтвердили результаты анализа функциональных взаимосвязей и, что было неожиданно, указали на возможный антибактериальный эффект витамина B_{12} (синтез антимикробного пептида альфа-дефенсина (рис. 2) [5].

Биологическая и клиническая значимость дефицита активности витамин- B_{12} -зависимых белков наиболее ярко проявляется, когда этот дефицит развивается во внутриутробном периоде [5]. С нарушениями функционирования B_{12} -зависимых белков протеома человека ассоциирован целый спектр врожденных заболеваний (рис. 3). Используя формулировки диагнозов и синдромов по МКБ-10, можно видеть, что дефицит активности B_{12} -зависимых белков находится в причинно-следственных взаимоотношениях с развитием витамин B_{12} -дефицитной анемии (D51), наследственной и идиопатической невропатии (G60), других нарушений развития интеллекта (F78), болезни «кленового сиропа мочи» (E71), других нарушений аминокислотного обмена (E72), кардиомиопатии (I42), других болезней поджелудочной железы (K86), нарушений порфиринового и билирубинового метаболизма (E80) [5]. Важность этого анализа заключается в том, что он демонстрирует потенциальные метаболические нарушения, которые могут наблюдаться при развитии дефицита витамина B_{12} в постнатальном онтогенезе. Эти нарушения могут в той или иной степени клинически напоминать эмбриологически обусловленные патологии.

Биологические роли V_{12} -зависимых белков.
Биологические роли приведены в соответствии с номенклатурой Gene Ontology (GO) [5]

Биологическая роль	n_1	v_1	v_0	$P(\chi^2)$
Метаболизм кобаламина	20	0,833	0,000	1,3E-50
Межклеточное пространство	8	0,333	0,065	0,000181
Пищеварение	4	0,167	0,000	1,31 E-09
Связывание ФАД	2	0,083	0,004	0,003859
Метаболизм липопротеинов	2	0,083	0,004	0,003859
Метилирование ДНК	2	0,083	0,000	6,56E-05
Катаболизм жирных кислот с короткой цепью	2	0,083	0,000	6,56E-05
Клеточный ответ на оксид азота NO	1	0,042	0,000	0,011972
Переработка гомоцистеина	1	0,042	0,000	0,011972
Метаболизм фолатов	1	0,042	0,000	0,011972
Метаболизм витамина D	1	0,042	0,000	0,011972
Регенерация аксонов	1	0,042	0,000	0,011972
Метаболизм холестерина	1	0,042	0,008	–
Процесс биосинтеза гема	1	0,042	0,000	0,011972
Метаболизм глутатиона	1	0,042	0,000	0,011972
Метилмалонил-КоА мутаза	1	0,042	0,000	0,011972
Дифференцировка гемопоэтических клеток-предшественников	1	0,042	0,008	–

Примечание: n_1 – число V_{12} -зависимых белков с данной биологической ролью; v_1 – частота встречаемости биологической роли в выборке V_{12} -зависимых белков; v_0 – общая частота встречаемости биологической роли во всем протеоме; О.Ш. – отношение шансов (v_1/v_0); $P(\chi^2)$ – достоверность ассоциации. Биологические роли в таблице упорядочены в соответствии со значением числа V_{12} -зависимых белков (n_1).



Рис. 2. Аннотации V_{12} -зависимых белков протеома человека в базе данных Reactome (приведены числа соответствующих белков) [5]



Рис. 3. Заболевания, ассоциированные с дефицитом активности V_{12} -зависимых белков (приведены числа соответствующих белков) [5]

Таким образом, в рамках представлений о роли витамина V_{12} в функционировании протеома и метаболизма его биологическое значение в организме можно представить следующими кластерами [5]:

1. Кроветворение (дифференцировка гемопоэтических клеток-предшественников, метилирование

ДНК, превращение гомоцистеина, метаболизм кобаламина, метаболизм фолатов). Нарушение активности соответствующих белков ведет к формированию V_{12} -зависимой анемии.

2. Нейропротекторный и нейротрофический эффекты (ответ на повреждение аксонов, регенерация

аксонов, клеточный ответ на монооксид азота /NO/, метаболизм глутатиона). При дефиците витамина B_{12} активность соответствующих белков нарушается, что способствует ишемизации нервной ткани и снижает выживаемость нейронов.

3. Метаболизм жиров (липопротеинов, холестерина, жирных кислот с короткой цепью), процесс пищеварения. Нарушение активности соответствующих белков клинически выражается формированием атерогенного липидного профиля.

4. Метаболизм микронутриентов (кобаламина, фолатов, витамина D), биосинтез гема.

Витамин B_{12} -зависимые биохимические реакции: физиологическое отражение и клинические проявления. Каждое биохимическое превращение в организме, происходящее на молекулярном уровне с участием витамина B_{12} , имеет свое «физиологическое» отражение в виде эффекта на уровне органов и тканей. Как уже указывалось, активные формы витамина B_{12} являются кофактором двух ферментов – метилмалонил-КоА мутаза митохондрий и метионинсинтазы [3]. Метилмалонил-КоА мутаза – фермент, использующий в качестве кофактора аденозилкобаламин, катализирует перестановку атомов в углеродном скелете. Эта реакция является важным звеном в цепи реакций биологического окисления белков и жиров (участвует в деградации аминокислот, жирных кислот и холестерина в цикле Кребса) [8, 9]. В виде аденозилкобаламина витамин участвует в превращении метилмалоновой кислоты в янтарную, без которой невозможно образование миелиновой оболочки в нервных волокнах. Аденозилкобаламин обеспечивает также синтез липопротеинов в миелиновой ткани. Если витамина B_{12} недостаточно, то янтарная кислота не образуется в необходимом количестве, вследствие чего нервное волокно остается демиелинизированным [3, 9–12].

Демиелинизация – патологический процесс, при котором разрушается миелиновая оболочка нервных волокон. При изолированной демиелинизации чувствительных нервных волокон в клинической картине преобладают симптомы нарушения чувствительности (парестезии, гиперестезии, диссоциации, гипестезии, анестезии, дизестезии). Изолированная демиелинизация двигательных нервов характеризуется двигательными нарушениями (парезами разной степени выраженности и параличами).

Метионинсинтаза отвечает за реакцию трансметилирования, происходящую с участием метилкобаламина. Эта реакция обеспечивает синтез тимидина (синтез ДНК), катализирует превращение гомоцистеина в аминокислоту метионин [8, 9]. Метионин необходим для превращения фолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую. Тетрагидрофолиевая кислота ускоряет процесс деления клеток и, следовательно, обеспечивает нормальный процесс регенерации органов и тканей, поддерживая их в полноценно функционирующем состоянии. Активация деления клеток особенно важна для быстро обновляющихся тканей, таких, как клетки крови, слизистые оболочки, эпидермис и др. Именно благодаря витамину B_{12} данные ткани поддерживают-

ся в нормальном состоянии. Способность кобаламина активировать деление клеток препятствует развитию мегалобластной анемии. Дело в том, что при дефиците витамина B_{12} клетки-предшественники эритроцитов растут, но не делятся, вследствие чего образуются гигантские эритроциты (мегалобласты) в небольшом количестве. Такие эритроциты содержат мало гемоглобина и не могут проникать в мелкие сосуды из-за своих размеров, результатом чего и становится мегалобластная анемия. Витамин B_{12} стимулирует своевременное деление клеток-предшественниц, вследствие чего образуется большое количество нормальных эритроцитов, содержащих гемоглобин в достаточной концентрации. Из метионина образуется S-аденозилметионин, который является донатором метильной группы в реакциях метилирования фосфолипидов клеточных мембран, белков, гормонов, нейромедиаторов, участвует в реакциях транссульфатирования как предшественник цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима ацетилирования. S-аденозилметионин увеличивает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме, усиливает регенерацию клеток и пролиферацию гепатоцитов, повышает образование спермидина и спермина, входящих в структуру хроматина [9]. За счет способности витамина B_{12} активировать превращение гомоцистеина в метионин обеспечивается процесс удаления избыточного количества жиров печенью и профилактика ее жирового перерождения [8].

Таким образом, недостаточность витамина B_{12} в организме человека может проявляться большим количеством заболеваний или клинических симптомов. Нередко это сложный симптомокомплекс, который включает гематологические, неврологические, гастроэнтерологические, психические и кардиологические расстройства [10–15].

Очень часто люди с дефицитом витамина B_{12} жалуются на ухудшение настроения, хроническую усталость, повышенную утомляемость, упорные головные боли, головокружения, нарушения интеллектуальной деятельности, снижение остроты зрения, затруднения глотания (дисфагия), смазанную речь, неустойчивость, шаткость походки, тремор конечностей, необычные ощущения в разных частях тела [9–12]. На фоне дефицита витамина B_{12} могут развиваться психические расстройства: депрессия, снижение памяти, когнитивные нарушения, слабоумие, психозы.

Гастроэнтерологические расстройства проявляются ощущением сухого языка, его покалыванием и жжением, стоматитом, глосситом, снижением или полным отсутствием аппетита, отсутствием ощущения вкуса, ахилией, диареей. На слизистых оболочках различных органов (рот, горло, нос, бронхи, кишечник, влагалище и др.) могут появляться эрозии и язвы, на отдельных участках кожи тела и лица – себорейный дерматит. Обсуждается повышение на фоне дефицита витамина B_{12} риска инфаркта миокарда и инсульта [15].

Перечисленные симптомы дефицита витамина B_{12} могут иметь различную степень выраженности

Таблица 2

Количество пищевого продукта, обеспечивающего суточную потребность организма в витамине В₁₂ [1–3]

Продукт	Содержание, мкг/100 г	Количество продукта, обеспечивающее суточную потребность, г
Печень телячья	30–60	5–6
Почки телячьи	15–25	12–15
Мясо, рыба	1–4	75–300

и проявляться в разных сочетаниях. Симптомы выражены тем сильнее, чем тяжелее дефицит витамина В₁₂. Например, при дефиците витамина В₁₂ в 15 % симптоматика будет выражена умеренно, человек в целом сохраняет работоспособность и продолжает вести привычный образ жизни. При 30 %-м дефиците витамина В₁₂ симптоматика будет выражена резко, общее состояние существенно ухудшится, человек не сможет вести привычный образ жизни [9, 11–13].

Потребность и кинетика витамина В₁₂ природного происхождения. Суточная потребность в витамине В₁₂ взрослого человека составляет в среднем 2–3 мкг, для детей – 0,3–1,4 мкг, подростков – 2,0 мкг, беременных и кормящих женщин – 2,2–7,6 мкг [16]. В природе витамин В₁₂ синтезируется только микроорганизмами. Образование витамина В₁₂ микрофлорой в толстой кишке значения не имеет, так как в ней не происходит его всасывание. Основным источником этого витамина для человека являются печень, почки, мясо, рыба, творог, сыр; особенно богаты им печень и почки крупного рогатого скота [1–3] (табл. 2).

Нормы потребности в витамине В₁₂ в разных странах варьируют от 1,4 до 3,0 мкг/сут, при этом верхний уровень потребления не установлен. В экономически развитых странах недостаточное поступление с пищей витамина В₁₂ редко является причиной его дефицита. При обычном режиме питания в организм поступает 5–15 мкг в сутки. Общее содержание витамина В₁₂ в организме человека колеблется от 2 до 5 мг, основная его часть содержится в печени. Поскольку ежедневная потеря витамина В₁₂ очень невелика (2–5 мкг), то истинный алиментарный его дефицит встречается крайне редко [17]. Витамин В₁₂ природного происхождения (как правило, цианокобаламин) поступает в организм с пищей в связанном с белками виде. В желудке благодаря активности соляной кислоты и пепсина витамин В₁₂ высвобождается из связанного с пищевыми белками состояния и сразу же связывается с R-протеином, белком слюны и желудочного сока (другие названия – гаптокоррин и кобалофилин). В двенадцатиперстной кишке гаптокоррин расщепляется панкреатическими протеазами, после чего свободный цианокобаламин связывается с внутренним фактором Кастла – гликопротеином, секретруемым па-

риетальными клетками желудка. В желудке витамин В₁₂ не может связаться с внутренним фактором, так как эта связь возможна лишь в щелочной среде. Образовавшийся комплекс цианокобаламин – внутренний фактор Кастла распознается рецепторами энтероцитов и адсорбируется эпителиальными клетками дистального отдела подвздошной кишки. Всасывание витамина происходит вплоть до подвздошной кишки. Внутренний фактор Кастла абсорбирует более 70 % поступающего с пищей цианокобаламина. Существует также независимый от внутреннего фактора Кастла механизм всасывания В₁₂ – путь пассивной диффузии, посредством которого в толстом кишечнике всасывается незначительное количество не связанного с внутренним фактором Кастла цианокобаламина. С помощью данного механизма поглощается приблизительно 1 % пищевой дозы кобаламина [9, 18].

Общее количество витамина В₁₂, которое может быть вовлечено в метаболический процесс, ограничено содержанием транскобаламина II, поэтому при поступлении с пищей 5–50 мкг цианокобаламина верхний предел его поглощения в нормальных условиях составляет около 1,5 мкг [1, 20, 21, 33].

После того, как комплекс В₁₂ – внутренний фактор Кастла распознан рецепторами энтероцитов подвздошной кишки, он превращается в гидроксикобаламин и поступает в порталный и далее в системный кровоток. В плазме оксикобаламин связывается с транскобаламином II с образованием комплекса г(х)олотранскобаламин и транскобаламином I и III с образованием комплекса г(х)ологаптокоррин. Голотранскобаламин необходим для транспорта кобаламина в печень и другие ткани и является единственной формой витамина В₁₂, которая усваивается клетками [19]. Он составляет всего 10–30 % от циркулирующего в крови витамина В₁₂. Большая часть витамина В₁₂ – до 70–90 % – представлена гологаптокоррином, неактивной формой. Голотранскобаламин (комплекс транскобаламин II – В₁₂) из плазмы захватывается рецепторами клеток и проникает внутрь путем эндоцитоза [19–21]. В лизосомах этот комплекс гидролизуются с образованием транскобаламина и свободного кобаламина. Перед поступлением в митохондрии содержащийся в молекуле витамина кобальт восстанавливается и из трехвалентного переходит в двухвалентный. В митохондриях происходит дальнейшее восстановление кобаламина. Последний взаимодействует с аденозином, образуя аденозилкобаламин (кофермент метилмалонил-КоА мутазы). Наряду с данными превращениями, свободный кобаламин подвергается в цитозоле серии пока недостаточно изученных ферментативных реакций, в результате которых образуется метилкобаламин – кофермент метионинсинтазы. После выполнения функций активные формы витамина В₁₂ вновь переносятся в кровь и доставляются в печень и почки, откуда выводятся наружу с мочой и калом. Из печени витамин В₁₂ выводится с желчью в кишечник (до 3–7 мкг/сут), где снова всасывается (энтерогепатическая циркуляция). Теряется через выделение в кишечнике примерно 0,1 % в день от этого количества. Большая же часть реабсорбируется. С мочой из организма выводится только следовое количество витамина. Благодаря чрезвычайно

эффективной энтерогепатической циркуляции, печень может хранить запас V_{12} в течение 3–5 лет [1, 3, 4], поэтому выраженный недостаток этого витамина встречается редко.

Основные группы риска развития дефицита витамина V_{12} . Признаки дефицита витамина V_{12} могут проявиться спустя годы после его формирования. Не существует ни одного патогномичного симптома, свидетельствующего о дефиците витамина V_{12} . Больше всего дефициту витамина V_{12} подвержены пожилые люди и строгие вегетарианцы [22–26]. Риск развития дефицита V_{12} у пожилых повышен из-за снижения кислотности желудочного сока и снижения функции обкладочных клеток, продуцирующих внутренний фактор Кастла [22, 23]. Нарушение всасывания служит причиной развития дефицита витамина V_{12} у 87 % пациентов пожилого возраста, причем у 53–60 % из них вследствие синдрома мальабсорбции пищевого цианокобаламина [22–24].

Атрофический гастрит является возраст-зависимым заболеванием и встречается у 30 % людей старше 60 лет [25]. При атрофическом гастрите происходит атрофия слизистой оболочки желудка, что в свою очередь служит причиной снижения секреции соляной кислоты (гипохлоргидрии) и, следовательно, уменьшения утилизации витамина V_{12} , поскольку именно соляная кислота способствует освобождению витамина V_{12} от белков пищи. Кроме того, гипохлоргидрия может содействовать избыточному бактериальному росту в желудке и тонкой кишке. В этой ситуации бактерии конкурентно поглощают некоторое количество витамина V_{12} , тем самым уменьшая количество цианокобаламина, доступного для всасывания [4]. В частности, обнаружена связь между *Helicobacter pylori*, развитием атрофического гастрита и низким уровнем витамина V_{12} [27].

Причиной неадекватного высвобождения витамина V_{12} из пищи может служить прием лекарственных средств, например ингибиторов протонной помпы, механизм действия которых основан на блокаде протонной помпы (H^+/K^+ -АТФазы), что приводит к снижению секреции желудочного сока. В итоге развивается ятрогенная гипохлоргидрия – состояние, клиническая картина которого идентична таковой при атрофическом гастрите. Показано, что антисекреторная терапия в течение двух и более лет достоверно дозозависимо ассоциируется с повышением риска V_{12} -дефицитного состояния. Аналогичная связь установлена в отношении H_2 -блокаторов [27–29].

Стоит отметить, что V_{12} -дефицитные состояния достаточно часто ассоциируются с длительным приемом метформина. Показательным служит многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Нидерландах, в котором приняли участие 390 пациентов с сахарным диабетом 2 типа [30]. Участники, наряду с инсулином, получали 850 мг метформина или плацебо 3 раза в день на протяжении 4,3 года. Установлено, что в среднем снижение концентрации витамина V_{12} в группе метформина, по сравнению с плацебо, наблюдалось у 19 %. В связи

с этим авторы исследования предлагают проводить регулярное измерение концентрации витамина V_{12} при длительной терапии метформинем.

Иногда встречаются V_{12} -дефицитные состояния, причиной которых стали хирургические операции на желудке: вследствие утраты значительного количества париетальных клеток, находящихся в теле и дне желудка, наблюдается значительное уменьшение или полная невозможность образования внутреннего фактора Кастла, что влечет за собой нарушения в обмене витамина V_{12} . Эзокринная недостаточность поджелудочной железы также может служить причиной нарушения расщепления в двенадцатиперстной кишке комплекса R-протеин – витамин V_{12} . И наконец, гипотиреоз также может быть причиной снижения абсорбции витамина V_{12} [3, 4, 31].

Принципы лечения и профилактики дефицита витамина V_{12} . Для лечения и профилактики гиповитаминоза V_{12} применяются парентеральные и энтеральные формы цианокобаламина. Иногда используют гидроксокобаламин (обычно в виде инъекций). Продолжительность и схемы лечения устанавливаются индивидуально. Для устранения дефицита витамина V_{12} цианокобаламин можно вводить внутримышечно или внутривенно: для лечения по 1 мг ежедневно в течение 1–2 недель, поддерживающая доза – 1–2 мг от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц; для профилактики – 1 мг 1 раз в месяц.

В настоящее время все большую популярность приобретает использование высокодозовых энтеральных препаратов цианокобаламина. Поскольку при поступлении больших доз витамина V_{12} существенное значение приобретает дозозависимое всасывание путем пассивной диффузии (табл. 3), которое не зависит от внутреннего фактора Кастла, энтеральная форма цианокобаламина без всяких сомнений является для пациента более привлекательной.

Сравнение клинической эффективности перорального приема цианокобаламина и его внутримышечного введения проведено в многочисленных исследованиях [33–37]. В итоге сделан вывод, что прием V_{12} *per os* не уступает по эффективности внутримышечному введению, в том числе при наличии патологии пищеварительного тракта [35] и синдроме мальабсорбции в пожилом возрасте [34]. Доказана возможность достижения и длительного поддержания ремиссии при приеме витамина V_{12} внутрь в высоких суточных дозах: величина абсорбции цианокобаламина, осуществляемой пассивной диффузией, не зависит от внутреннего фактора Кастла, вполне достаточна для устранения дефицита витамина V_{12} [36]. В результате в последнее десятилетие была разработана методика перорального приема витамина V_{12} . Особенно широко она распространена в Швеции и Канаде, где ее используют в 70–73 % случаев, а также в Великобритании [36]. Доза в 500 мкг способна нормализовать уровень V_{12} у большинства людей. При синдроме мальабсорбции пищевого кобаламина цианокобаламин следует назначать в дозе 125–1000 мкг/сут. Некоторые авторы рекомендуют при дефиците витамина V_{12}

Таблица 3

**Количество всосавшегося витамина В₁₂
в зависимости от принятой дозы [32]**

Доза (µг)	Количество всосавшегося витамина В ₁₂ (µг), всего	Активно	Пассивно
10	1,38	1,3	0,08
100	2,365	1,477	0,887
1000	10,484	1,498	8,99
10 000	91,486	1,499	89,986

ЛИТЕРАТУРА

- Herbert V. Vitamin B₁₂: plant sources, requirements, and assay // *Am. J. Clin. Nutr.* 1988; 48 (Suppl.): 852–858.
- Hodgkin D.C., Kamper J., Mackay M. et al. Structure of vitamin B₁₂ // *Nature.* 1956; 178: 64–66.
- Горбачев В.В., Горбачева В.Н. Витамины, микро- и макроэлементы. Минск: Книж. дом, 2002. 544 с.
- Carmel R. Cobalamin, the stomach, and aging // *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 66: 750–759.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Прокопович О.А. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамин, пиридоксина и цианокобаламина в рамках протеома человека // *Неврология и ревматология.* 2016; 2: 76–84.
- Wilkins M. Proteomics data mining // *Exp. Rev. Proteom.* 2009; 6: 599–603.
- Torshin I. Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine // *Nova Biomedical Books.* NY, USA, 2009.
- Бышевский А.Ш., Волосатов А.А., Карпова И.А. и др. Витамин В₁₂ и гемостаз // *Фундамент. исслед.* 2013; 2 (1): 221–226.
- Markle H.V. Cobalamin // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1996; 33 (4): 247–356.
- Savage D.G., Lindenbaum J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects // *Bailliere's. Clin. Haematol.* 1995; 8 (3): 657–678.
- Lindenbaum J., Healton E.B., Savage D.G. et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis // *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1720–1728.
- Healton E.B., Savage D.G., Brust J.C. Neurologic aspects of cobalamin deficiency // *Medicine (Baltimore).* 1991; 70 (4): 229–245.
- Моррисон В.В., Чеснокова Н.П., Невважай Т.А. и др. Дизэритропоэтические анемии. Этиология и патогенез В₁₂-дефицитной анемии // *Международ. журн. прикл. и фундамент. исслед.* 2015; 6: 159–162.
- Andres E., Affenberger S., Vinzio S.E. et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment // *Am. J. Med.* 2005; 118 (10): 1154–1159.
- Siri P.W., Verhoef P., Kok F.J. Vitamins B₆, B₁₂, and Folate: association with plasma total homocysteine and risk of coronary atherosclerosis // *J. Nutr.* 1998; 17 (5): 435–441.
- Goodman & Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 13th ed.: McGraw-Hill Education / eds. L. Brunton Laurence, Hilal-Dandan Randa, C. Knollmann Björn // *Medical.* 2017. 1438 p.
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: метод. рекомендации МР 2.3.1.2432-08. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 38 с.
- Elia M. Oral or parenteral therapy for B₁₂ deficiency // *Lancet.* 1998; 352: 1721–1725.
- Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Связь между дефицитом витамина В₁₂ риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и процессами старения // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017; 13 (1): 100–106.
- Nexo E., Hoffmann-Lucke E. Holotranscobalamin. a marker of vitamin B₁₂ status: analytical aspects and clinical utility // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (1): 359S–365S.
- Nexo E., Hvas A.-M., Bleie O. et al. Holo-transcobalamin is an early marker of changes in cobalamin homeostasis. A randomized placebo-controlled study // *Clin. Chem.* 2002; 48 (10): 1768–1771.
- Clarke R. et al. Screening for vitamin B₁₂ and folate deficiency in older persons // *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77: 1241–1247.
- Andres E., Affenberger S., Vinzio S. et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment // *Am. J. Med.* 2005; 118: 1154–1159.
- van Asselt D.Z., de Groot L.C., van Staveren W.A. et al. Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects // *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 68: 328–334.
- Finch S., Doyle W., Lowe C. et al. *National Diet and Nutrition Survey: people aged 65 years and over Volume 1: Report of the diet and nutrition survey.* London: TSO; 1998.
- Herbert V. Staging vitamin B₁₂ (cobalamin) status in vegetarians // *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 59 (Suppl. 5): 1213S–1222S.
- Carmel R., Perez-Oerez G., Blaser M. Helicobacter pylori infection and food-cobalamin malabsorption // *Dig. Dis. Sci.* 1994; 39: 309–314.
- Fried M., Siegrist H., Frei R. et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole // *Gut.* 1994; 35: 23–26.
- Lam J.R., Schneider J.L., Zhao W. et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B₁₂ deficiency // *JAMA.* 2013; 310 (22): 2435–2442.
- de Jager J., Kooy A., Leher P. et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B₁₂ deficiency: randomised placebo controlled trial // *BMJ.* 2010; 340.
- Hughes C.F., Ward M., Hoey L. et al. Vitamin B₁₂ and ageing: current issues and interaction with folate // *Ann. Clin. Biochem.* 2012; 50 (4): 315–329.
- В₁₂ Анкерман®. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению лекарственного средства.
- Norberg B. Turn of tide for oral vitamin B₁₂ treatment // *J. Intern. Med.* 1999; 246: 237–238.
- Nyholm E., Turpin P., Swain D. et al. C. Oral vitamin B₁₂ can change our practice // *Postgrad. Med. J.* 2003; 79: 218–219.
- Adachi S., Kawamoto T., Otsuka M. et al. Enteral Vitamin B₁₂ supplements reverse postgastroectomy B₁₂ deficiency // *Ann. Surg.* 2000; 32 (2): 199–201.
- Butler C.C., Vidal-Alaball J., Cannings-John R. et al. Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency: a systematic review of randomized controlled trials // *Family Pract.* 2006; 23 (3): 279–285.
- Carmel R. Oral cobalamin therapy in pients wo absorb it normally // *Blood.* 1998; 92 (12): 4879–4880.

Поступила 25.07.2019