

© Коллектив авторов, 2023

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «НЕДОСТАТОЧНОСТЬ/ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В₁₂ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»

УЧАСТНИКИ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА:

Л.З. БОЛИЕВА, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с клинической фармакологией ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, член Президиума РНМОТ (Владикавказ)

Л.В. БОЛОТИНА, д.м.н., доцент РАН, зав. отделением химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Г.Р. ГАЛСТЯН, д.м.н., профессор, и.о. зам. директора Института диабета, зав. отделением диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва)

О.М. ДРАПКИНА, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, вице-президент РНМОТ (Москва)

Е.В. ЕКУШЕВА, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр ФМБА России» (Москва)

А.Д. КАПРИН, д.м.н., профессор, академик РАН, гендиректор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва)

Е.А. ЛУКИНА, д.м.н., профессор, зав. отделением орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва)

А.Г. МАЛЯВИН, д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, генеральный секретарь РНМОТ (Москва)

А.И. МАРТЫНОВ, д.м.н., профессор, академик РАН, президент РНМОТ (Москва)

Р.В. ПОНОМАРЕВ, к.м.н., руководитель сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва)

Н.А. СУПОНЕВА, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Л.В. ТАРАСОВА, д.м.н., зав. кафедрой факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», главный терапевт, гастроэнтеролог Минздрава Чувашии, руководитель Республиканского гастроэнтерологического центра, член Президиума РНМОТ (Чебоксары)

При поддержке: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ).

Ключевые слова: витамин В₁₂, дефицит/недостаточность витамина В₁₂, цианокобаламин.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Л.З. Болиева, Л.В. Болотина, Г.Р. Галстян, О.М. Драпкина, Е.В. Екушева, А.Д. Каприн, Е.А. Лукина, А.Г. Малявин, А.И. Мартынов, Р.В. Пономарев, Н.А. Супонева, Л.В. Тарасова. Резолюция Совета экспертов «Недостаточность/дефицит витамина В12 в клинической практике».

Терапия. 2023; 9(1): XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.1.XX-XX>

RESOLUTION OF THE EXPERT COUNCIL «VITAMIN В₁₂ DEFICIENCY IN CLINICAL PRACTICE»

EXPERT COUNCIL:

BOLIEVA L.Z., MD, professor, head of the Department of pharmacology with clinical pharmacology, North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia, member of the Presidium of RSMOSIM (Vladikavkaz)

BOLOTINA L.V., MD, associate professor of RAS, head of the Department of chemotherapy, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – a branch of National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Healthcare of Russia (Moscow)

GALSTYAN G.R., MD, professor, acting deputy director of the Institute of diabetes, head of the Department of diabetic foot, National Medical Research Center for Endocrinology of the Ministry of Healthcare of Russia (Moscow)

DRAPKINA O.M., MD, professor, academician of RAS, director of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russia, chief freelance specialist in therapy and general medical practice of the Ministry of Healthcare of Russia, vice-president of RSMSIM (Moscow)

EKUSHEVA E.V., MD, professor, head of the Department of nervous diseases and neurorehabilitation, Academy of Postgraduate Education of Federal Research and Clinical Center of FMBA of Russia (Moscow)

KAPRIN A.D., MD, professor, academician of RAS, general director of National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Healthcare of Russia, Director of P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology, chief freelance oncologist of the Ministry of Healthcare of Russia (Moscow)

LUKINA E.A., MD, professor, head of the Department of orphan diseases, National Medical Research Center for Hematology of the Ministry of Healthcare of Russia (Moscow)

MALYAVIN A.G., MD, professor, professor of the Department of phthisiology and pulmonology of the Faculty of general medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, general secretary of RSMSIM (Moscow)

MARTYNOV A.I., MD, professor, academician of RAS, president of RSMSIM (Moscow)

PONOMAREV R.V., PhD in Medical Sciences, head of the Sector for the study of non-tumor diseases of the blood system, hematologist at the Department of hematology and chemotherapy of orphan diseases, National Medical Research Center for Hematology of the Ministry of Healthcare of Russia (Moscow)

SUPONEVA N.A., MD, professor, corresponding member of RAS, director of the Institute of Neurorehabilitation and Recovery Technologies, Scientific Center of Neurology (Moscow)

TARASOVA L.V., MD, head of Department of faculty and hospital therapy, I.N. Ulyanov Chuvash State University, chief therapist, gastroenterologist of the Ministry of Healthcare of Chuvashia, head of the Republican Gastroenterological Center, member of the Presidium of RSMSIM (Cheboksary)

With the support of: Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine (RSMSIM).

Key words: vitamin B₁₂, vitamin B₁₂ deficiency, cyanocobalamin.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Bolieva L.Z., Bolotina L.V., Galstyan G.R., Drapkina O.M., Ekusheva E.V., Kaprin A.D., Lukina E.A., Malyavin A.G., Martynov A.I., Ponomarev R.V., Suponeva N.A., Tarasova L.V. Resolution of the Expert Council «Vitamin B12 deficiency in clinical practice».

Therapy. 2023; 9(1): XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.1.XX-XX>

АКТУАЛЬНОСТЬ

17 декабря 2022 г. в Москве под эгидой Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) состоялся Экспертный совет, посвященный вопросам недостаточности и дефицита витамина B₁₂ при разнообразных патологических процессах среди граждан России. Целью мероприятия было рассмотреть недостаточность и дефицит B₁₂ с точки зрения актуальности и распространенности проблемы в практике клиницистов, оценить роль этого дефицита в снижении качества жизни пациентов разных групп и разработать стратегию их ведения для врачей первичного амбулаторного звена.

Витамин B₁₂ – незаменимый водорастворимый витамин, облигатно необходимый для системы кроветворения, функционирования нервной системы, сохранения целостности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и регуляции многих ключевых и жизненно важных процессов в организме человека. Содержание B₁₂ в организме человека полностью зависит от потребления ряда продуктов животного происхождения, а его метаболизм и про-

цесс усвоения или транспортировка/доставка в клетки-мишени (активная диффузия) является сложным и многокомпонентным процессом, состоящим из многих тесно связанных цепочек и зависящим от большого числа факторов [1–3].

Дефицит витамина B₁₂ встречается гораздо чаще, чем принято считать, и приводит к широкому спектру различных нарушений здоровья. Однако клиницисты зачастую недостаточно осведомлены о разнообразных и распространенных причинах его возникновения, неспецифических проявлениях, методах диагностики и эффективной терапии. Возникающие при дефиците витамина B₁₂ патологические процессы затрагивают практически все органы и системы, при этом характер и тяжесть клинических проявлений в каждом случае индивидуальны и зависят, помимо длительности существования и степени выраженности дефицита, от целого ряда сопутствующих факторов.

По результатам сделанных в ходе Совещания научных докладов и состоявшейся дискуссии экспертами была сформирована согласованная позиция, включающая следующие 11 пунктов.

1. Недостаточность и дефицит витамина B_{12} являются распространенной серьезной медицинской проблемой в мире и в России.

Встречаемость дефицита витамина B_{12} среди населения составляет от 3 до 16% [4], а среди пожилых лиц достигает 56% в возрасте 65–74 лет и 93% в возрасте ≥ 75 лет [5]. При этом истинную частоту недостаточности B_{12} установить довольно трудно вследствие ее разнообразной этиологии, различий в определяемых маркерах (показатели общего уровня витамина B_{12} в сыворотке крови, холотранскобаламина (HoloTC), гомоцистеина или метилмалоновой кислоты) и используемых методах оценки (например, радиоанализ или хемилюминесценция) этого состояния. Также следует отметить неуклонный рост распространенности недостатка витамина B_{12} вследствие социальных (общее старение населения, снижение качества питания в целом, распространенность диет) и ятрогенных причин (увеличение использования целого ряда лекарственных средств, включая метформин и ингибиторы протонной помпы).

2. Недостаточность и дефицит витамина B_{12} могут быть вызваны широким спектром заболеваний и патологических состояний, а также приемом целого ряда лекарственных препаратов.

К основным причинам развития недостаточности и дефицита B_{12} относятся:

- нарушение метаболизма и/или всасывания витамина в желудке и тонкой кишке;
- применение некоторых лекарственных средств (уже упоминавшихся ингибиторов протонной помпы и метформина, а также фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов, содержащих метформин, антацидов, блокаторов гистаминовых H_2 -рецепторов, колхицина, аллопуринола, леводопы, ингибиторов АПФ, антиконвульсантов, противомикробных средств, гормональных контрацептивов и препаратов гормонозаместительной терапии, сульфасалазина, некоторых противоопухолевых, противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов, средств заместительной терапии при заболеваниях почек и др.), большинство из которых используется длительно или пожизненно;
- алиментарный фактор (вегетарианская и особенно строгая «веганская» диета, полное или частичное голодание, специальная диета, например при подагре, алкоголизме);
- пожилой возраст (как правило, из-за сочетания нескольких факторов) и периоды беременности и лактации;
- использование ингаляций закиси азота с лечебной (ингаляционный наркоз) или рекреационной целью;
- заражение гельминтами (ленточными червями, печеночными сосальщиками), простейшими (лямблиоз, амебиаз) [6, 7].

Дополнительным фактором риска развития дефицита и недостаточности витамина B_{12} выступают забо-

левания системы крови, сопровождающиеся неэффективным эритропоезом, а также повышенной продукцией и/или деструкцией клеток крови: гемолитические анемии, гемоглобинопатии, сфинголипидозы и др.

Таким образом, группы риска дефицита B_{12} в первую очередь включают пациентов с нарушенным всасыванием этого витамина (вследствие сниженной кислотности в желудке, пожилого возраста, приема целого ряда лекарственных средств, заболеваний ЖКТ, в том числе синдрома избыточного бактериального роста, дисбактериоза, бариатрических операций, связанных с редукцией различных отделов пищеварительного тракта) или с недостаточным его потреблением (вследствие заболеваний обмена веществ, вегетарианства или веганства) [7]. Вместе с тем в реальной клинической практике врачи недостаточно насторожены с точки зрения наличия у пациентов возможного или уже имеющегося дефицита витамина B_{12} .

3. Лабораторная диагностика дефицита B_{12} затруднена, поскольку общее содержание этого витамина в сыворотке крови не является высокоспецифичным и чувствительным показателем и достоверно не отражает статус витамина B_{12} в организме, тогда как определение холотранскобаламина в рутинной практике не всегда возможно, а оценка уровня метилмалоновой кислоты практически не используется в связи с высокой стоимостью исследования.

Цианокобаламин имеет очень широкий диапазон референсных значений, отличающихся в разных лабораториях, причем большая часть данного показателя – это неактивная форма кобаламина (до 80%). Диагностическим критерием дефицита витамина B_{12} принято считать его уровень в сыворотке крови < 200 пг/мл (< 148 пмоль/л), однако существует слабая корреляция между таким показателем и характерными для дефицита B_{12} симптомами [8, 9]. В то же время сопоставление клинических, нейровизуализационных и лабораторных данных демонстрирует возможность формирования функционального дефицита витамина B_{12} и при уровне кобаламина < 450 пг/мл [10]. *Умногих людей с симптомами, обусловленными дефицитом кобаламина, показатель витамина B_{12} может быть выше установленной лабораторией нижней границы нормы, что связано с приемом поливитаминных или биологически активных добавок, повышающим его уровень в сыворотке крови, но часто недостаточным для восполнения дефицита B_{12} в тканях и клетках-потребителях.*

Лабораторная диагностика дефицита B_{12} имеет ряд ограничений и трудностей как в плане самой ее реализации (доступность, стоимость), так и интерпретации результатов, и наиболее важными аспектами при анализе статуса витамина B_{12} служат клиническая картина и выявление факторов риска его дефицита (групп риска), которые необходимо оценивать даже при нормальном уровне этого витамина. Дополнительная лабораторная верификация недостаточности или дефицита B_{12} у пациентов с клини-

ческими проявлениями и наличием фактора риска не является обязательной.

Рекомендовано выделять два понятия/состояния по отношению к дефициту витамина B_{12} :

а) *клинический дефицит* или недостаточность витамина B_{12} (код E53.8.1 в соответствии с МКБ-10) у пациентов с клиническими признаками дефицита кобаламина;

б) *лабораторно подтвержденный дефицит* витамина B_{12} .

4. Широкий спектр патологических состояний и заболеваний ЖКТ, как и прием ряда лекарственных средств для их лечения, приводят к субклиническому и выраженному дефициту витамина B_{12} .

Развитию дефицита витамина B_{12} , помимо особенностей пищевого поведения (вегетарианская, веганская диета, полное или частичное голодание, алкоголизм), способствуют 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, гастринома), гельминтозы, заражение простейшими (амебиаз, лямблиоз), нарушение микрофлоры толстой кишки и синдром избыточного роста в тонкой кишке. Лица пожилого возраста находятся в группе повышенного риска развития дефицита B_{12} , поскольку, как правило, имеют несколько существенных факторов для его развития [7].

Использование лекарственных препаратов для снижения кислотности в желудке (ингибиторов протонной помпы, блокаторов гистаминовых H_2 -рецепторов, антацидов), часто принимаемых длительно, значимо снижает процесс всасывания витамина B_{12} , поскольку негативно влияет на процесс его высвобождения из поступающих с пищей белков. Поэтому риск развития недостаточности B_{12} достигает 83% [11], а распространенность дефицита – 29% [12].

5. Пациенты с сахарным диабетом, предиабетом и ожирением, принимающие метформин или содержащие его комбинированные препараты, как и больные с аутоиммунными заболеваниями эндокринной системы, находятся в зоне повышенного риска развития дефицита B_{12} .

Последние годы наблюдается все более широкое применение метформина и включающих его фиксированных комбинаций не только при сахарном диабете, но и предиабете, ожирении, неалкогольной жировой болезни печени и синдроме поликистозных яичников, наряду с использованием редуцированных диет. Прием метформина блокирует CUBAM рецепторы и значимо нарушает всасывание витамина B_{12} ; кроме того, в тонком кишечнике существует конкурентное потребление B_{12} условно-патогенными микроорганизмами, которые избыточно размножа-

ются в присутствии этого сахароснижающего средства [13]. Распространенность дефицита витамина B_{12} у пациентов с указанными заболеваниями может достигать 50% [14]. Поскольку же большинство из них принимает метформин постоянно, то им рекомендованы регулярные курсы применения витамина B_{12} – не реже 1 раз в 6 мес.

6. Сложность раннего выявления дефицита витамина B_{12} связана с его медленным формированием и отсутствием четких клинических признаков или же с неспецифическими ранними клиническими проявлениями и рядом ограничений в лабораторной диагностике.

7. Клинические проявления дефицита B_{12} неспецифичны, наиболее ранние и частые среди них – неврологические расстройства, существенно опережающие гематологические или иные изменения.

Недостаточность и дефицит витамина B_{12} могут вызывать широкий спектр нарушений в периферической (онемение, парестезии, нарушение глубокой чувствительности и пошатывание при ходьбе, синдром беспокойных ног, нарушение обоняния и др.) и центральной нервной системе (снижение концентрации внимания, памяти, забывчивость и другие когнитивные нарушения, астенические, депрессивные и прочие аффективные расстройства, нарушение сна) [6, 7]. При наличии когнитивных нарушений обязательным этапом диагностики пациента должно быть исключение дефицита витамина B_{12} [15]. Согласно рекомендациям Британского общества гематологии (BSH), клиническая картина является наиболее важным фактором при оценке результатов тестов, определяющих статус кобаламина, поскольку не существует «золотого стандарта» для выявления дефицита B_{12} [16]. Длительная недостаточность витамина B_{12} может приводить к необратимым последствиям, при этом классическая пернициозная анемия развивается не более, чем в 13–15% случаев [17].

Учитывая сложность и недостаточную информативность лабораторной диагностики, применение цианкобаламина *ex juvantibus* у пациента с нарушенным всасыванием витамина B_{12} выглядит целесообразным с точки зрения соотношения польза/риск и позволяет предотвратить развитие значимых нарушений в организме.

8. Лица пожилого возраста составляют отдельную группу повышенного риска развития дефицита витамина B_{12} , так как имеют несколько факторов его формирования. В связи с этим регулярный скрининг изменений гомеостаза у данной категории лиц будет диктовать необходимую коррекцию этого патологического состояния.

9. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией наблюдается дефицит витамина B_{12} , причем кобаламин входит в первую четверку веществ для потенциального применения при лечении COVID-19 на основании данных исследования препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA).

Дефицит витамина В₁₂ при инфекции COVID-19 обусловлен целым рядом причин: нарушением всасывания В₁₂ (вследствие дисфункции кишечника, размножения микробов, вызывающих дефицит кобаламина, применения антибактериальных средств, глюкокортикоидов и других препаратов); повышенным расходом витамина В₁₂, необходимым для адекватного функционирования иммунной системы (созревания лимфоцитов и др.); нередко — снижением потребление продуктов питания, содержащих кобаламин (на фоне нарушений обоняния и вкуса, расстройств аппетита).

В соответствии с рекомендациями РНМОТ применение высокодозного перорального витамина В₁₂ 1000 мкг патогенетически оправдано и показано на протяжении как минимум 3 мес в комплексной терапии пациентов с постковидным синдромом; это позволяет уменьшить выраженность когнитивных и астенических нарушений и поражения органов и систем, связанных с инфекцией COVID-19 [18].

10. При наличии показаний витамин В₁₂ может безопасно применяться у больных с онкологической патологией.

Не продемонстрировано убедительной связи между уровнем В₁₂ и риском развития злокачественных новообразований. При назначении некоторых противоопухолевых средств (пеметрексед) требуется сопутствующее использование витамина В₁₂ в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата [19]. При бариатрических операциях вследствие онкологической патологии необходим ежедневный пожизненный прием витамина В₁₂ [20].

11. Стандартом лечения В₁₂-дефицитных состояний служит заместительная терапия витамином В₁₂, при этом в большинстве клинических случаев, за исключением тяжелой В₁₂-дефицитной анемии, существенным преимуществом обладает пероральный прием этого

витамина ввиду удобства использования и возможности избежать нежелательных постинъекционных осложнений.

Высокодозный пероральный цианокобаламин в дозировке 1000 мкг сопоставим по эффективности с инъекционными средствами при терапии дефицита витамина В₁₂, но в то же время более безопасен, что существенно повышает комплаентность пациентов к данной терапии и позволяет широко использовать соответствующий лекарственный препарат в клинической практике [21, 22].

Согласно заключению FDA, витамин В₁₂ признан безопасным биологическим соединением, избыток которого выводится с мочой; в связи с этим верхняя граница потребления, равно как и верхний предел переносимости для этого витамина не установлены, и неизвестны симптомы передозировки [23]. Продолжительность терапии В₁₂-дефицитных состояний определяется врачом. В случае, если причину развития дефицита В₁₂ устранить невозможно, может быть рекомендован пожизненный прием этого витамина. Минимальный курс терапии пероральным лекарственным препаратом, содержащим витамин В₁₂ в дозировке 1000 мкг, составляет 8 нед, повторные курсы лечения должны осуществляться не реже 1 раза в 6 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, следует разработать и внедрить в практику врачей четкий алгоритм действий и рекомендации по ведению пациентов с клиническим и лабораторно установленным дефицитом витамина В₁₂. Участники Совещания высказали консолидированное мнение о необходимости разработки клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике недостаточности витамина В₁₂ (код заболевания E53.8.1 в соответствии с МКБ-10).



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hunt A., Harrington D., Robinson S. Vitamin B12 deficiency. BMJ. 2014; 349: g5226. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.g5226>.
- Stabler S.P. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013; 368(2): 149–60. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1113996>.
- Schjonsby H. Vitamin B₁₂ absorption and malabsorption. Gut. 1989; 30(12): 1686–91. <https://dx.doi.org/10.1136/gut.30.12.1686>.
- Dali-Youcef N., Andres E. An update on cobalamin deficiency in adults. QJM. 2009; 102(1): 17–28. <https://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcn138>.
- Khodabandehloo N., Vakili M., Hashemian Z., Zare Zardini H. Determining functional vitamin B12 deficiency in the elderly. Iran Red Crescent Med J. 2015; 17(8): e13138. [https://dx.doi.org/10.5812/ircmj.17\(8\)2015.13138](https://dx.doi.org/10.5812/ircmj.17(8)2015.13138).
- Grober U., Kisters K., Schmidt J. Neuroenhancement with vitamin B12 – Underestimated neurological significance. Nutrients. 2013; 5(12): 5031–45. <https://dx.doi.org/10.3390/nu5125031>.
- Екушева Е.В., Ших Е.В., Аметов А.С. с соавт. Проблема дефицита витамина В12: актуальность, диагностика и таргетная терапия [по материалам междисциплинарного совета экспертов с международным участием]. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2021; 121(11): 17–25. [Ekusheva E.V., Shikh E.V., Ametov A.S. et al. The problem of vitamin В₁₂ deficiency: Relevance, diagnosis and targeted therapy [based on materials of AN Interdisciplinary Expert Council with international participation]. Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021; 121(11): 17–25 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202112111117>. EDN: SJOKCD.
- Hannibal L., Lysne V., Monsen A.L.B. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. Front Mol Biosci. 2016; 3: 27. <https://dx.doi.org/10.3389/fmolb.2016.00027>.
- Ших Е.В., Сизова Ж.М., Астаева М.О. Пероральное применение цианокобаламина при функциональном дефиците витамина В₁₂: эффективность и безопасность. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 13(4): 109–115. [Shikh E.V., Sizova Zh.M., Astaeva M.O. Oral administration of cyanocobalamin for functional vitamin В₁₂ deficiency: Efficacy and safety. Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021; 13(4): 109–115 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4>. EDN: MEXJQC.
- Полякова О.А., Клепикова М.В., Остроумова О.Д. Диагностика В12-дефицитной анемии и способы ее коррекции в разных клини-

