

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-227-7-24-28>

Маркеры дефицита витамина B₁₂

Тарасова Л. В., Цыганова Ю. В., Степанова А. А.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», (Московский просп., 15, Чебоксары, 428015).

Для цитирования: Тарасова Л. В., Цыганова Ю. В., Степанова А. А. Маркеры дефицита витамина B₁₂. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(7): 24–28. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-227-7-24-28

✉ Для переписки:

Тарасова

Лариса

Владимировна

tlarisagast18@mail.ru

Тарасова Лариса Владимировна, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии

Цыганова Юлия Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии

Степанова Анастасия Анатольевна, студентка 6 курса медицинского факультета

Резюме

Цель исследования: провести анализ зарубежных научных публикаций по исследованиям маркеров дефицита витамина B₁₂.

Материалы и методы исследования. Был проведен литературный обзор зарубежных научных публикаций. Поиск исследований проводился с помощью базы данных PubMed с использованием запросов по темам: vitamin B₁₂ deficiency, markers of vitamin B₁₂ deficiency, cobalamin deficiency, markers of cobalamin deficiency, indicators of cobalamin deficiency in the body. Кроме того, проводился поиск с использованием данных научной электронной библиотеки eLibrary.ru.

Результаты и обсуждение. В ходе изучения данных, представленных в зарубежных научных публикациях, мы пришли к выводу, что основными показателями дефицита витамина B₁₂ в организме человека является ряд маркеров: холотранскобаламин, гомоцистеин, метилмалоновая кислота. Однако данные маркеры имеют ряд особенностей, в связи с чем, они не получили широкого клинического признания.

EDN: QLVSA



Заключение. Результаты исследования позволяют оценить острую необходимость в поиске новых достоверных и доступных маркеров дефицита витамина B₁₂.

Ключевые слова: витамин B₁₂, кобаламин, дефицит, холотранскобаламин, гомоцистеин, метилмалоновая кислота

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Markers of vitamin B₁₂ deficiency

L. V. Tarasova, Yu. V. Tsyganova, A. A. Stepanova

Chuvash State University n.b. I. N. Ulyanov, (Moskovsky Pr., 15, Cheboksary, 428015, Russia)

For citation: Tarasova L. V., Tsyganova Yu. V., Stepanova A. A. Markers of vitamin B₁₂ deficiency. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(7): 24–28. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-227-7-24-28

✉ Corresponding author:

Larisa V. Tarasova

tlarisagast18@mail.ru

Larisa V. Tarasova, Doctor of Medical Sciences, Head of the Chair of Hospital Therapy; ORCID: 0000-0003-1496-0689

Yulia V. Tsyganova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Chair of Hospital Therapy;

ORCID: 0000-0002-8339-9496

Anastasia A. Stepanova, 6th Year Student, Medicine Faculty; ORCID: 0000-0001-9610-5234

Summary

The purpose of the research is to analyze foreign scientific publications on research on markers of vitamin B₁₂ deficiency.

Materials and methods of research. A literary review of foreign scientific publications was conducted. The research was searched using the PubMed database using queries on the following topics: vitamin B₁₂ deficiency, markers of vitamin B₁₂

deficiency, cobalamin deficiency, markers of cobalamin deficiency, indicators of cobalamin deficiency in the body. In addition, a search was conducted using data from the scientific electronic library elibrary.ru.

Results and discussion. In the course of studying the data presented in foreign scientific publications, we came to the conclusion that the main indicators of vitamin B₁₂ deficiency in the human body are a number of markers: holotranscobalamin, homocysteine, methylmalonic acid. However, these markers have a number of features, and therefore they have not received widespread clinical recognition.

The results of the study. The results of the study allow us to assess the urgent need to search for new reliable and accessible markers of vitamin B₁₂ deficiency.

Keywords: vitamin B₁₂, cobalamin, deficiency, holotranscobalamin, homocysteine, methylmalonic acid

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Известно, что дефицит витамина B₁₂ является результатом нарушения всасывания из желудочно-кишечного тракта или недостаточного поступления витамина B₁₂ с пищей, т.е. при веганском и вегетарианском питании [1, 2, 3]. Поскольку человек не синтезирует витамин B₁₂, основным источником является диета.

Ранняя диагностика дефицита витамина B₁₂ имеет решающее значение из-за скрытого характера этого расстройства и возможных необратимых последствий для здоровья. Однако диагностика дефицита витамина B₁₂ осложняется

низкой чувствительностью и специфичностью обычных анализов на витамин B₁₂. Простого, надежного и общепринятого диагностического подхода для исключения дефицита витамина B₁₂ не существует. Концентрация витамина B₁₂ в плазме крови не позволяет достоверно исключить дефицит витамина B₁₂ [4, 5, 6]. Повышенный уровень метилмалоновой кислоты и общего гомоцистеина в плазме являются чувствительными метаболическими маркерами дефицита витамина B₁₂, однако специфичность этих тестов обсуждается [7, 8, 9].

Материалы и методы исследования

Был проведен литературный обзор зарубежных научных публикаций. Поиск исследований проводился с помощью базы данных PubMed с использованием запросов по темам: vitamin B₁₂ deficiency, markers of vitamin B₁₂ deficiency,

cobalamin deficiency, markers of cobalamin deficiency, indicators of cobalamin deficiency in the body. Кроме того, проводился поиск с использованием данных научной электронной библиотеки elibrary.ru.

Результаты и обсуждение

По результатам исследований отделения неврологии Института последиplomного образования медицинских наук имени Санджая Ганди, Рабарейлироуд, Лакхнау, Индии, дефицит витамина B₁₂ был связан со снижением уровня глутатиона плазмы и общей антиоксидантной емкости сыворотки и повышением уровня малонового диальдегида, которые были более выражены у пациентов с подострой комбинированной дегенерацией по сравнению с группой без подострой комбинированной дегенерации [10].

В плазме витамин B₁₂ связан с двумя белками – гаптокоррином и транскобаламином. Витамин B₁₂, связанный с транскобаламином, называется холотранскобаламином – это соединение, представляющее собой биологически активную фракцию, которая может доставляться во все ДНК-синтезирующие клетки.

Гаптокоррин представляет собой почти полностью насыщенный витамином B₁₂ связывающий

гликопротеин неизвестной функции, который содержит большую часть циркулирующего витамина B₁₂ и, кроме того, неактивные формы витамина, так называемые аналоги. Метаболизм белка происходит медленно, с ежедневным оборотом ≈ 0,1 нмоль витамина B₁₂ [11, 12, 13]. Тот факт, что для клеток доступен только витамин B₁₂, который связывается с транскобаламином, породил концепцию, согласно которой измерение холотранскобаламина было бы более клинически значимым, чем измерение общего содержания витамина B-12 (всего витамина B₁₂, который связывается с транскобаламином и гаптокоррином).

Несколько лет назад Виктор Герберт предложил определять статус витамина B₁₂ с помощью холотранскобаламина в качестве первого маркера, который снижается [14]. Поэтому и сегодня измерение холотранскобаламина предлагается в качестве чувствительного маркера дефицита витамина B₁₂ [15, 16].

Первоначально считали, что холотранскобаламин может быть самым ранним метаболическим изменением, когда у человека наблюдается отрицательный баланс витамина B_{12} , и, следовательно, холотранскобаламин должен обладать более высокой диагностической точностью по сравнению с обычным тестированием на витамин B_{12} для выявления его дефицита. Появление нескольких различных методов измерения холотранскобаламина предоставило возможность проверить эти прогнозы [17, 18]. Однако некоторые эксперты рекомендуют проявлять осторожность при интерпретации результатов теста с низким уровнем холотранскобаламина и при использовании холотранскобаламина в качестве суррогата для теста Шиллинга [19]. Очевидно, что низкая концентрация холотранскобаламина не позволяет отличить общую недостаточность кобаламина (недостаточное потребление) от мальабсорбции (идиопатической или лекарственно-индуцированной). Тем не менее, поскольку холотранскобаламин более чувствителен, чем обычный тест на витамин B_{12} , в ответ на низкие дозы перорального приема витамина B_{12} , использование холотранскобаламина до и после перорального приема витамина B_{12} все еще может быть преобразовано в тест, который может подойти в качестве альтернативы тесту Шиллинга [20].

Доступны три различных метода измерения холотранскобаламина [21]. Первый опубликованный подход сочетает ионное осаждение транскобаламина с измерением количества витамина B_{12} , удерживаемого в осадке [22, 23, 24]. Линдеманд и др. [25] улучшили этот подход с использованием антител, направленных на транскобаламин, а не на ионное разделение, и Уллеланд с соавт. разработал версию этого подхода, которая включала измерение захваченного витамина B_{12} с помощью анализа с изотопным разведением, холотранскобаламин-радиоиммуноанализа. В другой версии Refsum et al. [26] измеряли уровень витамина B_{12} с использованием микробиологического метода. Еще один подход заключается в удалении апо-транскобаламина гранулами, покрытыми витамином B_{12} , с последующим иммуноферментным анализом холотранскобаламина, который остается в надосадочной жидкости.

В многоцентровом исследовании, в котором участвовали 4 европейские лаборатории, оценивали холотранскобаламин-радиоиммуноанализ (калибровочная кривая: 10–160 пмоль/л) и холотранскобаламин-иммуноферментный анализ (калибровочная кривая: 1,6–100 пмоль/л) [27]. Результаты исследования показали схожие значения во всех лабораториях и тестируемых методах. Долгосрочная погрешность составила 6% для иммуноферментного анализа и > 10% для радиоиммуноанализа. Результаты радиоиммуноанализа также были аналогичны результатам, полученным Refsum et al., полученный с использованием микробиологического анализа (калибровочная кривая: 1,36–24,5 пмоль/л; неточность: 4–7%).

Сегодня холотранскобаламин-радиоиммуноанализ был заменен анализом, в котором исполь-

зуются моноклональные антитела, специфичные к холотранскобаламину [28]. На платформе AxSYM (Abbott Labs, Северный Чикаго, Иллинойс) метод имеет диапазон измерений 3–100 пмоль/л и общую погрешность 6–9%. Результаты, полученные с помощью этого метода, хорошо сопоставимы с результатами холотранскобаламин-радиоиммуноанализа [29, 30].

Исследование Анне-Метте Хвас из отделения клинической биохимии больницы Орхусского университета также показывает, что холотранскобаламин является перспективным тестом первой линии для исключения дефицита витамина B_{12} [31].

В то время как концентрации витамина B_{12} и холотранскобаламина в плазме крови можно использовать как показатель количества витамина B_{12} , доступного клеткам организма, метаболиты гомоцистеина и метилмалоновой кислоты отражают любой недостаток витамина B_{12} в клетках. Как гомоцистеин, так и метилмалоновая кислота в плазме накапливаются у пациентов с дефицитом витамина B_{12} . В целом, гомоцистеин обладает низкой специфичностью, поскольку он также повышается у пациентов с дефицитом фолиевой кислоты и, возможно, тиамина и витамина B_6 [32]. Однако в популяции, обогащенной фолиевой кислотой, специфичность гомоцистеина как маркера дефицита витамина B_{12} значительно выше [33]. Метилмалоновая кислота является чувствительным маркером дефицита витамина B_{12} , и повышенная концентрация метилмалоновой кислоты часто используется в качестве золотого стандарта для классификации статуса пациента как дефицитного или недефицитного по витамину B_{12} . Основными недостатками являются низкая специфичность незначительно повышенных значений метилмалоновой кислоты и ограниченная доступность теста [34].

В одной из работ журнала «Clinical Chemistry and Laboratory Medicine» [35] было обнаружено, что холоткинефрит и витамин B_{12} плазмы были достоверно связаны с уровнем креатинина в плазме; чем выше уровень креатинина в плазме, тем выше концентрация витамина. Повышенная концентрация холотранскобаламина у лиц с повышенным уровнем креатинина в плазме может быть вызвана снижением фильтрации холотранскобаламина почками или, как предположили Херрманн и др. [36], пожилым людям со сниженной функцией почек могут потребоваться более высокие циркулирующие концентрации витаминов группы В для поддержания нормального витаминного статуса клеток, на что могут указывать концентрации метилмалоновой кислоты и общего гомоцистеина в плазме. Однако низкий уровень холотранскобаламина не связан со снижением функции почек.

Следует отметить, что уровень креатинина в плазме должен обязательно приниматься во внимание при интерпретации биохимических маркеров дефицита витамина B_{12} . Кроме того, для интерпретации метилмалоновой кислоты и общего гомоцистеина в плазме необходимо учитывать возраст.

Заключение

Более 35 лет назад понимание физиологии витамина B₁₂ привело к предположению, что холотранскобаламин может быть чувствительным маркером раннего дефицита витамина B₁₂. С тех пор прошло большое количество времени. Сегодня мы можем сделать вывод, что холотранскобаламин обладает лучшими показателями теста, чем витамин B₁₂, и, следовательно, может заменить витамин B₁₂ при выявлении метаболического дефицита витамина B₁₂.

Гомоцистеин и метилмалоновая кислота в плазме крови также являются показателями дефицита

витамина B₁₂, однако они обладают низкой специфичностью.

Следует отметить, что на сегодняшний день данные маркеры не получили широкого клинического признания, скорее всего, из-за стоимости теста и ограниченной доступности.

В связи с этим, в настоящее время существует острая потребность в исследованиях, направленных на поиск более достоверных, точных и доступных маркеров дефицита витамина B₁₂.

Литература | References

- Devalia V., Hamilton M. S., Molloy A. M.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014 Aug;166(4):496–513. doi: 10.1111/bjh.12959.
- Herrmann W., Geisel J. Vegetarian lifestyle and monitoring of vitamin B₁₂ status. *Clin Chim Acta*. 2002 Dec;326(1–2):47–59. doi: 10.1016/s0009–8981(02)00307–8.
- Clarke R., Refsum H., Birks J. et al. Screening for vitamin B₁₂ and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr*. 2003 May;77(5):1241–7. doi: 10.1093/ajcn/77.5.1241.
- Lindenbaum J., Savage D. G., Stabler S. P., Allen R. H. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol*. 1990 Jun;34(2):99–107. doi: 10.1002/ajh.2830340205.
- England J. M., Linnell J. C. Problems with the serum vitamin B₁₂ assay. *Lancet*. 1980 Nov 15;2(8203):1072–4. doi: 10.1016/s0140–6736(80)92287–4.
- Herbert V., Colman N., Palat D. et al. Is there a “gold standard” for human serum vitamin B₁₂ assay? *J Lab Clin Med*. 1984 Nov;104(5):829–41. PMID: 6387014.
- Schilling R. F. Who has vitamin B12 deficiency? Proceedings of the Association of American Physicians 1996; 108: 68–70.
- Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med*. 2000;51:357–75. doi: 10.1146/annurev.med.51.1.357.
- Hvas A. M., Ellegaard J., Nexø E. Vitamin B₁₂ treatment normalizes metabolic markers but has limited clinical effect: a randomized placebo-controlled study. *Clin Chem*. 2001 Aug;47(8):1396–404. PMID: 11468228.
- Misra U. K., Kalita J., Singh S. K., Rahi S. K. Oxidative Stress Markers in Vitamin B₁₂ Deficiency. *Mol Neurobiol*. 2017 Mar;54(2):1278–1284. doi: 10.1007/s12035–016–9736–2.
- Nexø E., Gimsing P. Turnover in humans of iodine- and cobalamin-labeled transcobalamin I and of iodine-labeled albumin. *Scand J Clin Lab Invest*. 1975 Sep;35(5):391–8. PMID: 1103266.
- Kolhouse J. F., Kondo H., Allen N. C., Podell E., Allen R. H. Cobalamin analogues are present in human plasma and can mask cobalamin deficiency because current radioisotope dilution assays are not specific for true cobalamin. *N Engl J Med*. 1978 Oct 12;299(15):785–92. doi: 10.1056/NEJM197810122991501.
- Hardlei T. F., Nexø E. A new principle for measurement of cobalamin and corrinoids, used for studies of cobalamin analogs on serum haptocorrin. *Clin Chem*. 2009 May;55(5):1002–10. doi: 10.1373/clinchem.2008.114132.
- Herbert V. Staging vitamin B₁₂ (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr*. 1994 May;59(5 Suppl):1213S–1222S. doi: 10.1093/ajcn/59.5.1213S.
- Herzlich B., Herbert V. Depletion of serum holotranscobalamin II. An early sign of negative vitamin B₁₂ balance. *Lab Invest*. 1988 Mar;58(3):332–7. PMID: 3347009.
- Herbert V., Fong W., Gulle V., Stopler T. Low holotranscobalamin II is the earliest serum marker for subnormal vitamin B₁₂ (cobalamin) absorption in patients with AIDS. *Am J Hematol*. 1990 Jun;34(2):132–9. doi: 10.1002/ajh.2830340210.
- Ulleland M., Eilertsen I., Quadros E. V., Rothenberg S. P., Fedosov S. N., Sundrehagen E., Orning L. Direct assay for cobalamin bound to transcobalamin (holo-transcobalamin) in serum. *Clin Chem*. 2002 Mar;48(3):526–32. PMID: 11861443.
- Nexo E., Christensen A. L., Hvas A. M., Petersen T. E., Fedosov S. N. Quantification of holo-transcobalamin, a marker of vitamin B₁₂ deficiency. *Clin Chem*. 2002 Mar;48(3):561–2. PMID: 11861448.
- Carmel R. Measuring and interpreting holo-transcobalamin (holo-transcobalamin II). *Clin Chem*. 2002 Mar;48(3):407–9. PMID: 11861432.
- Bor M. V., Cetin M., Aytaç S., Altay C., Nexø E. Non-radioactive vitamin B₁₂ absorption test evaluated in controls and in patients with inherited malabsorption of vitamin B₁₂. *Clin Chem*. 2005 Nov;51(11):2151–5. doi: 10.1373/clinchem.2005.055509.
- Nexo E., Hoffmann-Lücke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B₁₂ status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr*. 2011 Jul;94(1):359S–365S. doi: 10.3945/ajcn.111.013458.
- Begley J. A., Hall C. A. Measurement of vitamin B₁₂-binding proteins of plasma. I. *Technique. Blood*. 1975 Feb;45(2):281–6. PMID: 1120187.
- van Kapel J., Wouters N. M., Lindemans J. Application of heparin-conjugated Sepharose for the measurement of cobalamin-saturated and unsaturated transcobalamin II. *Clin Chim Acta*. 1988 Mar 15;172(2–3):297–310. doi: 10.1016/0009–8981(88)90336–1.
- Lindgren A., Kilander A., Bagge E., Nexø E. Holotranscobalamin – a sensitive marker of cobalamin malabsorption. *Eur J Clin Invest*. 1999 Apr;29(4):321–9. doi: 10.1046/j.1365–2362.1999.00446.x.
- Lindemans J., Schoester M., van Kapel J. Application of a simple immunoadsorption assay for the measurement of saturated and unsaturated transcobalamin II and

- R-binders. *Clin Chim Acta*. 1983 Jul 31;132(1):53–61. doi: 10.1016/0009-8981(83)90232-2.
26. Refsum H., Johnston C., Guttormsen A. B., Nexø E. Holotranscobalamin and total transcobalamin in human plasma: determination, determinants, and reference values in healthy adults. *Clin Chem*. 2006 Jan;52(1):129–37. doi: 10.1373/clinchem.2005.054619.
 27. Morkbak A. L., Heimdal R. M., Emmens K. et al. Evaluation of the technical performance of novel holotranscobalamin (holoTC) assays in a multicenter European demonstration project. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(10):1058–64. doi: 10.1515/CCLM.2005.185.
 28. Orning L., Rian A., Campbell A., Brady J., Fedosov S. N., Bramlage B., Thompson K., Quadros E. V. Characterization of a monoclonal antibody with specificity for holo-transcobalamin. *Nutr Metab (Lond)*. 2006 Jan 4;3:3. doi: 10.1186/1743-7075-3-3.
 29. Brady J., Wilson L., McGregor L., Valente E., Orning L. Active B₁₂: a rapid, automated assay for holotranscobalamin on the Abbott AxSYM analyzer. *Clin Chem*. 2008 Mar;54(3):567–73. doi: 10.1373/clinchem.2007.096784.
 30. Bamonti F., Moscato G. A., Novembrino C., Gregori D., Novi C., De Giuseppe R., Galli C., Uva V., Lonati S., Maiavacca R. Determination of serum holotranscobalamin concentrations with the AxSYM active B(12) assay: cut-off point evaluation in the clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Feb;48(2):249–53. doi: 10.1515/CCLM.2010.032.
 31. Hvas A. M., Nexø E. Holotranscobalamin – a first choice assay for diagnosing early vitamin B₁₂ deficiency? *J Intern Med*. 2005 Mar;257(3):289–98. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01437.x.
 32. Refsum H., Smith A. D., Ueland P. M. et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem*. 2004 Jan;50(1):3–32. doi: 10.1373/clinchem.2003.021634.
 33. Green R., Miller J. W. Vitamin B₁₂ deficiency is the dominant nutritional cause of hyperhomocysteinemia in a folic acid-fortified population. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(10):1048–51. doi: 10.1515/CCLM.2005.183.
 34. Hvas A. M., Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B₁₂ deficiency – an update. *Haematologica*. 2006 Nov;91(11):1506–12.
 35. Herrmann W., Obeid R., Schorr H., Geisel J. Functional vitamin B₁₂ deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. *Clin Chem Lab Med*. 2003 Nov;41(11):1478–88. doi: 10.1515/CCLM.2003.227.
 36. Obeid R., Schorr H., Eckert R., Herrmann W. Vitamin B₁₂ status in the elderly as judged by available biochemical markers. *Clin Chem*. 2004 Jan;50(1):238–41. doi: 10.1373/clinchem.2003.021717.