

# Пероральное применение цианокобаламина при функциональном дефиците витамина В<sub>12</sub>: эффективность и безопасность

Ших Е.В.<sup>1</sup>, Сизова Ж.М.<sup>2</sup>, Астаева М.О.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; <sup>2</sup>кафедра медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования; <sup>3</sup>Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>1,3</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; <sup>2</sup>Россия, 117418, Москва, Нахимовский проспект, 49

Распространенность дефицита витамина В<sub>12</sub> среди населения оценивается примерно на уровне 3–16%, при этом у пожилых людей она колеблется в диапазоне от 10 до 20%. Повышение доли лиц, использующих редуцированные диеты, широкое применение лекарственных средств, результатом взаимодействия с которыми становится дефицит витамина В<sub>12</sub>, увеличение продолжительности жизни, с одной стороны, разнообразие клинических проявлений и отсутствие четких алгоритмов лабораторной диагностики – с другой стороны, позволяют предположить, что число пациентов с дефицитом витамина В<sub>12</sub> существенно выше. Витамин В<sub>12</sub> может абсорбироваться путем пассивной диффузии, независимо от внутреннего фактора и других основных причин дефицита. Наличие дополнительного пути всасывания открывает перспективы использования лечебных доз цианокобаламина перорально (п/о). Сравнительные клинические исследования применения цианокобаламина показали не меньшую эффективность п/о пути введения по сравнению с парентеральным. Учитывая необходимость длительного, а в ряде случаев – пожизненного применения препарата, актуальной является разработка режимов дозирования п/о лекарственных форм, сопоставимых по эффективности с формами для парентерального введения. Применение биомаркеров функционального дефицита витамина В<sub>12</sub>, таких как определение уровней витамина В<sub>12</sub>, холотранскобаламина, метилмалоновой кислоты, гомоцистеина, позволило установить, что наиболее эффективной является суточная доза 1000 мкг, которая на стартовом этапе не уступает по эффективности внутримышечному введению. В ряде случаев поддерживающая терапия (внутримышечно в дозе 1 мг/мес) была более эффективной, в связи с чем предложена схема дифференцированного подхода к определению величины поддерживающей п/о дозы в зависимости от результата, полученного на стартовом этапе терапии. В сравнительных исследованиях, охватывающих весь возможный спектр от рекомендуемой диетической нормы до обычно используемой при инъекциях кобаламина дозы, показано, что п/о суточная доза 1000 мкг цианокобаламина нормализует уровень витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови и вызывает снижение концентрации метилмалоновой кислоты в плазме крови на 80–90% от предполагаемого максимального значения. П/о путь применения обеспечивает более высокую приверженность пациентов лечению.

**Ключевые слова:** цианокобаламин; дефицит; пероральный прием; ятрогения; витамин В<sub>12</sub>; холотранскобаламин; метилмалоновая кислота.

**Контакты:** Евгения Валерьевна Ших; [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

**Для ссылки:** Ших ЕВ, Сизова ЖМ, Астаева МО. Пероральное применение цианокобаламина при функциональном дефиците витамина В<sub>12</sub>: эффективность и безопасность. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):109–115. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-109-115

## Oral administration of cyanocobalamin for functional vitamin В<sub>12</sub> deficiency: efficacy and safety

Shikh E.V.<sup>1</sup>, Sizova Zh.M.<sup>2</sup>, Astaeva M.O.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propedeutic, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; <sup>2</sup>Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Institute of Professional Education; <sup>3</sup>N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1,3</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; <sup>2</sup>49, Nakhimovsky prospect, Moscow 117418, Russia

The prevalence of vitamin В<sub>12</sub> deficiency is about 3–16% in the general population, while in older people, it ranges from 10 to 20%. An increase in the proportion of people on reduced-calorie diets, the widespread use of drugs that can result in vitamin В<sub>12</sub> deficiency, an increase in life expectancy, on the one hand, a variety of clinical manifestations and the lack of precise algorithms for laboratory diagnostics, on the other hand, suggest that the number of patients with vitamin В<sub>12</sub> deficiency is significantly higher. Vitamin В<sub>12</sub> can be absorbed by passive diffusion, regardless of intrinsic factor and other underlying causes of the deficiency. The presence of an additional route of absorption brings in new expectations for the oral administration of cyanocobalamin in therapeutic doses. Comparative clinical trials of the use of cyanocobalamin have shown that the oral route of administration is as effective as the parenteral. Considering the need for long-term, and in some cases – life-long, use of the drug, there is a need to develop dosage regimens for oral administration comparable in effectiveness to parenteral administration. The use of functional vitamin В<sub>12</sub> deficiency biomarkers, such as vitamin В<sub>12</sub> levels, holotranscobalamin, methylmalonic acid, homocysteine, made it

possible to establish that a daily dose of 1000 mcg is the most effective, which at the initial stage is as efficient as intramuscular administration. In some circumstances, maintenance therapy (intramuscularly at a dose of 1 mg/month) was more effective; thus, a differentiated approach scheme to determining the maintenance oral dose was proposed, depending on the result obtained at the initial stage of therapy. Comparative studies covering the entire spectrum from the recommended dietary allowance to the dose commonly used for cobalamin injections have shown that an oral daily dose of 1000 mcg of cyanocobalamin normalizes serum vitamin B<sub>12</sub> levels and causes an 80–90% decrease in plasma methylmalonic acid concentration from the assumed maximum value. The oral route of administration provides a higher patient treatment adherence.

**Keywords:** cyanocobalamin; deficiency; oral administration; iatrogeny; vitamin B<sub>12</sub>; holotranscobalamin; methylmalonic acid.

**Contact:** Evgeniya Valerievna Shikh; [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

**For reference:** Shikh EV, Sizova ZhM, Astaeva MO. Oral administration of cyanocobalamin for functional vitamin B<sub>12</sub> deficiency: efficacy and safety. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):109–115. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-109-115

### Механизмы всасывания цианокобаламина

«Кобаламин» — это термин, используемый для обозначения соединений, обладающих активностью витамина B<sub>12</sub>. Основные формы витамина B<sub>12</sub> в организме человека — метилкобаламин и 5-дезоксиаденозилкобаламин, которые являются коферментами для метионинсинтазы и метилмалонил-КоА-мутазы соответственно. Цианокобаламин — форма кобаламина, используемая в большинстве лекарственных препаратов, — легко превращается в организме в 5-дезоксиаденозил и метилкобаламин.

В желудке соляная кислота и ферменты высвобождают витамин B<sub>12</sub> из пищи, что позволяет ему связываться с R-белками. В щелочной среде тонкого кишечника, под действием ферментов поджелудочной железы, витамин B<sub>12</sub> высвобождается из связи с R-белками и связывается с внутренним фактором — белком, секретируемым специализированными клетками в желудке. Рецепторы на поверхности тонкой кишки поглощают комплекс «внутренний фактор — витамин B<sub>12</sub>». Витамин B<sub>12</sub> также может абсорбироваться путем пассивной диффузии, независимо от внутреннего фактора и других основных причин дефицита. При применении лечебных доз этот процесс может частично происходить не только в кишечнике, но и в ротовой полости. От 1 до 5% кристаллического кобаламина, используемого для перорального (п/о) приема, поглощается путем пассивного всасывания [1].

Распространенность дефицита витамина B<sub>12</sub> среди населения оценивается примерно на уровне 3–16%, а у пожилых людей она колеблется в интервале от 10 до 20% [2, 3]. Повышение доли лиц, использующих редуцированные диеты, увеличение продолжительности жизни, с одной стороны, разнообразие клинических проявлений и отсутствие четких алгоритмов лабораторной диагностики — с другой стороны, позволяют предположить, что количество пациентов с дефицитом витамина B<sub>12</sub> существенно выше.

### Биомаркеры в лабораторной диагностике функционального дефицита витамина B<sub>12</sub>

На практике диагностика дефицита витамина B<sub>12</sub> в основном проводится путем определения уровня кобаламина в сыворотке крови. Референсные значения составляют 200–1000 нг/л. Однако сопоставление данных клинического и лабораторного обследования показывает, что функциональный дефицит может присутствовать и при определенном уровне кобаламина <450 нг/л. У лиц с концентраци-

ей витамина B<sub>12</sub> в пределах референсного диапазона уже могут проявляться клинические признаки его дефицита [4]. Примерами являются случаи подтвержденного клинически и с помощью магнитно-резонансной томографии тяжелого фуникулярного миелоза, при которых уровень витамина B<sub>12</sub> находился в пределах 200–450 нг/л, быстрый клинически значимый ответ наблюдался при дополнительном введении витамина B<sub>12</sub> [5]. В связи с этим необходимо признать, что в интервале от 200 до 450 нг/л тест обладает ограниченными чувствительностью и специфичностью. В этом случае необходимо проведение дополнительных лабораторных исследований.

В крови витамин B<sub>12</sub> связывается в основном с белками транскобаламином и гаптокорином. Меньшая часть витамина B<sub>12</sub>, связанная с транскобаламином (около 10–25%), — **холотранскобаламин** (holo-TC) — является биодоступной и активной. При дефиците витамина B<sub>12</sub> концентрация холотранскобаламина снижается. Уровень <35 пмоль/л указывает на дефицит витамина B<sub>12</sub>, а уровни от 35 до 50 пмоль/л — на пограничный субоптимальный запас. Дефицит витамина B<sub>12</sub> маловероятен при уровне >50 пмоль/л. Снижение концентрации holo-TC считается самым ранним наиболее специфичным маркером дефицита витамина B<sub>12</sub> [6].

**Метилмалоновая кислота (ММК)** — высокочувствительный функциональный индикатор дефицита витамина B<sub>12</sub>. Повышенный ее уровень свидетельствует в пользу функционального дефицита витамина B<sub>12</sub>, который может проявляться неврологическими и/или гематологическими нарушениями, возникающими несмотря на нормальный уровень кобаламина в сыворотке крови. Референсный диапазон значений для ММК сыворотки — 50–300 нмоль/л.

Определение уровня кобаламина в сыворотке крови является достаточно чувствительным методом в случаях алиментарного дефицита витамина B<sub>12</sub> и нарушения его энтерального всасывания. Определение ММК может использоваться для выявления нарушений транспорта витамина B<sub>12</sub> и внутриклеточного синтеза активного аденозилкобаламина [5, 6]. Еще одним косвенным функциональным параметром является **гомоцистеин**, уровень которого в сыворотке крови >10 мкмоль/л указывает на возможный дефицит витамина B<sub>12</sub>. Однако повышение уровня гомоцистеина не является специфическим маркером дефицита витамина B<sub>12</sub>, поскольку его может также вызывать дефицит витамина B<sub>6</sub> и фолиевой кислоты [7].

Таким образом, общая концентрация в сыворотке крови сама по себе достоверно не отражает статус витамина  $B_{12}$ . Holo-TC II является биологически активной фракцией витамина  $B_{12}$ . Проведение дополнительных диагностических мероприятий, таких как определение концентраций ММК и гомоцистеина, целесообразно, если уровень витамина  $B_{12}$  и/или holo-TC является погранично низким или не согласуется с клинической картиной. Дефицит витамина  $B_{12}$  может быть исключен, если уровни ММК и гомоцистеина находятся в пределах нормы (рис. 1) [4].

#### Ятрогенный дефицит, вызванный применением метформина

В последние годы возрастает роль ятрогений как причин дефицита витамина  $B_{12}$ . Ингибиторы протонной помпы, блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, бигуаниды являются часто назначаемыми препаратами, в ряде случаев используемыми длительно. Метформин – один из наиболее широко применяемых лекарственных препаратов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Дефицит витамина  $B_{12}$  определяется у 14–20% пациентов, получающих метформин. Рассматривается несколько патофизиологических механизмов взаимодействия. Одна из теорий заключается в том, что метформин изменяет распределение и метаболизм витамина  $B_{12}$  в тканях, в то время как другая предполагает депонирование витамина  $B_{12}$  печенью, что приводит к уменьшению количества кобаламина, циркулирующего в сыворотке [8, 9]. В качестве возможных механизмов также рассматриваются нарушение мелкой моторики кишечника и повышение интестинальной концентрации глюкозы, что стимулирует бактериальный рост и мальабсорбцию. Большинство исследователей считают, что метформин конкурирует с кальцием на клеточной мембране и вызывает ингибирование кальций-зависимого всасывания комплекса витамина  $B_{12}$  и внутреннего фактора Кастла [10]. В пользу последней гипотезы свидетельствует тот факт, что применение кальция уменьшает выраженность метформин-индуцированного дефицита витамина  $B_{12}$ . Несколько недавних исследований показали, что снижение уровня витамина  $B_{12}$  носит дозозависимый характер [11, 12]. Риск развития этого состояния тем выше, чем дольше пациент принимает метформин. Наиболее вероятно проявление дефицита витамина  $B_{12}$  между 3 мес и 5 годами применения метформина [13], а в одном из исследований он выявлен уже через 6 нед применения метформина [9]. В 2017 г. Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA) сформули-

ровала новую рекомендацию по мониторингу уровня витамина  $B_{12}$  в качестве стандарта медицинской помощи пациентам, принимающим метформин (ADA, 2017/2018) [14]. Рекомендуется включить определение уровня витамина  $B_{12}$  в перечень необходимых ежегодных обследований пациентов с сахарным диабетом [15]. Стандартные п/о или внутримышечные (в/м) дозы цианокобаламина при умеренном дефиците витамина  $B_{12}$  [15], связанном с применением метформина, составляют: 1000 мкг ежедневно в течение 1 нед, после этого 1000 мкг еженедельно в течение 4–8 нед, а затем 1000 мкг ежемесячно в течение всей жизни [13].

#### Режимы дозирования

Традиционным способом введения препаратов при лечении дефицита витамина  $B_{12}$  является парентеральный (в/м). Наряду с наличием преимуществ, которые реализуются в основном в ситуациях, требующих оказания неотложной помощи, парентеральный способ введения лекарственных препаратов имеет и недостатки: отсутствие возможности самостоятельного введения препарата пациентом и наличие постинъекционных инфекционных осложнений, которые продолжают занимать одно из первых мест в нозологической структуре внутрибольничной заболеваемости. Учитывая необходимость длительного, а в ряде случаев пожизненного применения препарата, актуаль-



Рис. 1. Биомаркеры дефицита витамина  $B_{12}$

ной является разработка режимов дозирования п/о лекарственных форм, сопоставимых по эффективности с парентеральным введением.

Проведено сравнение эффективности п/о и в/м введения витамина В<sub>12</sub> у пациентов в возрасте старше 65 лет с дефицитом цианокобаламина в сыворотке крови [16] (рис. 2). В исследовании приняли участие 283 пациента, которые были рандомизированы в две группы: п/о приема (n=140) и в/м введения (n=143). В/м витамин В<sub>12</sub> вводили по следующей схеме: первые 2 нед – по 1 мг ежедневно, с 3-й по 8-ю неделю – 1 мг в неделю и с 9-й по 52-ю неделю – 1 мг в месяц. При п/о приеме применяли следующий режим дозирования: с 1-й по 8-ю неделю – 1 мг в день, с 9-й по 52-ю неделю – 1 мг в неделю. Первичная конечная точка – нормализация уровня витамина В<sub>12</sub> в сыворотке (достижение концентрации ≥211 пг/мл). Полностью исследование завершили 229 (80,9%) пациентов. Исследование показало, что введение витамина В<sub>12</sub> пациентам с дефицитом, как в/м, так и п/о, в большинстве случаев приводит к нормализации его уровня. На стартовом этапе (первые 8 нед) п/о прием не уступает по эффективности в/м введению. Различия в эффективности между путями введения были выявлены на 26-й и 52-й неделях лечения. В этот период в ряде случаев поддерживающая терапия в дозе 1 мг/мес в/м была более эффективной в отношении поддержания уровня витамина В<sub>12</sub>, в то время как п/о прием 1 мг/нед имел вероятность быть на 20% менее эффективным в наиболее неблагоприятном сценарии. Предложено дифференцированно подходить к величине поддерживающей п/о дозы в зависимости от результата, полученного на стартовом этапе терапии. При достижении за первые 8 нед приема уровня витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови >380 пг/мл можно продолжить прием в дозе 1 мг/нед без последующих анализов в течение года наблюдения. При достижении уровня от 281 до 380 пг/мл можно продолжить п/о прием в дозе 1 мг/нед, но целесообразно провести анализ между 8-й и 26-й неделями, чтобы подтвердить, что уровни сохраняются. Если при лабораторном об-

следовании выявлено снижение уровня, необходимо перейти на дозу 2 мг/нед. При достижении за первые 8 нед приема в сыворотке уровня от 211 до 280 пг/мл предлагается продолжить прием в дозе 2 мг/нед.

В этом исследовании, как и в других аналогичных, частота нежелательных явлений была очень низкой и сопоставимой при п/о и в/м введении, серьезных нежелательных явлений обнаружено не было. Пациенты, принявшие участие в исследовании, отдали явное предпочтение п/о приему, что может быть решающим фактором для определения пути введения. Данное исследование является крупнейшим клиническим исследованием с самым длительным периодом наблюдения и первым, в котором, помимо уровня витамина В<sub>12</sub>, оценивались клинические признаки и симптомы, качество жизни, связанное со здоровьем, приверженность лечению и предпочтения пациентов. Приверженность лечению пациентов, получавших препарат п/о, во всех контрольных точках превосходила таковую пациентов, получавших препарат в/м: на 8-й неделе – 97,8% против 93,8%; на 52-й неделе – 98,2% против 94,0%. В общей сложности 83,4% пациентов предпочли п/о путь введения. Предпочтения, выраженные пациентами, относились к их потенциальному выбору независимо от пути введения, которым они получали препарат в данном исследовании.

Три клинических исследования, описанные в Кокрейновском систематическом обзоре [17], имели продолжительность от 3 до 4 мес и включали в общей сложности 153 пациента. В одном из исследований у пациентов, получавших витамин В<sub>12</sub> п/о, через 3 мес его уровни нормализовались у 20 человек из 30 (66,7%), по сравнению с 27 из 30 (90%) среди пациентов, получавших препарат в/м. В другом исследовании у пациентов, получавших витамин В<sub>12</sub> п/о, через 4 мес уровни витамина В<sub>12</sub> нормализовались у всех 18 (100%) пациентов, в сравнении с 10 из 14 пациентов (71,4%), получавших препарат в/м. В обоих исследованиях различия не были статистически значимыми [18].

Результаты опубликованных исследований [19, 20] продолжительностью 24 мес с участием 26 пациентов, подвергшихся тотальной резекции желудка, показали, что п/о прием витамина В<sub>12</sub> в дозе 1 мг/сут привело к нормализации и сохранению его уровня в сыворотке крови в референсных пределах при определении через 6, 12, 18 и 24 мес. В течение первых 12 мес наблюдалось прогрессирующее повышение уровня витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови, который после этого оставался стабильным.

Проведено параллельное двойное слепое рандомизированное клиническое исследование [21] с целью определения минимальной п/о дозы цианокобаламина, необходимой для нормализации биохимических маркеров у пожилых людей с умеренным дефицитом витамина В<sub>12</sub> [сохранение в сыворотке крови от 100

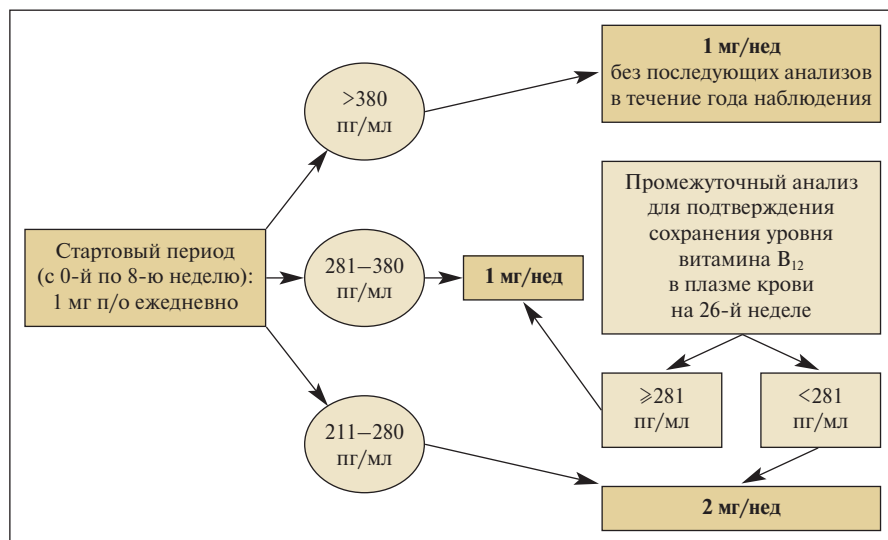


Рис. 2. Дизайн исследования ОВ<sub>12</sub> [16]  
Fig. 2. ОВ<sub>12</sub> Study design



до 300 пмоль/л (135–406 пг/мл)] и уровнем ММК  $\geq 0,26$  мкмоль/л. Оценено влияние ежедневных п/о доз 2,5; 100; 250; 500 и 1000 мкг цианокобаламина, вводимых в течение 16 нед, на снижение концентрации ММК, уровня общего гомоцистеина в плазме и абсолютное увеличение концентраций витамина В<sub>12</sub> и holo-ТС. Используемые дозы охватывают весь возможный спектр от рекомендуемой диетической нормы до обычно используемой при инъекциях кобаламина дозы. Целью исследования было определение п/о дозы цианокобаламина, которая вызывает снижение концентрации ММК в плазме крови на 80–90% от предполагаемого максимального снижения. В исследовании приняли участие 120 человек в возрасте старше 70 лет. Пациенты с анемией, хирургическими вмешательствами, а также заболеваниями желудка или тонкого кишечника в исследовании не включались, как и лица, которые сообщили о текущем использовании витаминно-минеральных комплексов, содержащих фолиевую кислоту, кобаламин или пиридоксина гидрохлорид, либо получающие инъекции кобаламина. Одновременное применение препаратов, которые, как известно, влияют на всасывание витамина В<sub>12</sub> (например, ингибиторы протонной помпы, антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов и метформин), было разрешено, если прием препарата был начат за 3 мес до включения в исследование и прием планировалось продолжать в течение всего периода исследования. Результаты исследования показали, что применение цианокобаламина в суточных п/о дозах 2,5; 100; 250; 500 и 1000 мкг ассоциировано со средним снижением концентрации ММК в плазме крови на 16; 16; 23; 33 и 33% соответственно. Суточные дозы цианокобаламина от 500 до 1000 мкг вызывали снижение концентрации ММК в плазме крови на 80–90% от предполагаемого максимального значения.

Анализ подгруппы участников с более выраженным дефицитом витамина В<sub>12</sub> (уровень ММК  $>0,32$  мкмоль/л в исходном состоянии, присутствующей у 67 участников) показал, что более высокая суточная доза – 1000 мкг/сут – обеспечивает 80% максимального снижения уровня ММК, а доза 500 мкг/сут позволяет достигнуть 80% максимального повышения уровней holo-ТС.

Данные одного из исследований продемонстрировали сравнительную эффективность влияния ежедневного приема витамина В<sub>12</sub> в дозах 25; 100 и 1000 мкг в течение 6 нед на его концентрацию в сыворотке крови и уровень ММК в плазме у 23 пожилых людей, у которых концентрация витамина В<sub>12</sub> до лечения была  $<221$  пмоль/л (299 пг/мл) в сочетании с концентрацией ММК  $>0,27$  мкмоль/л. Результаты исследования показали, что ежедневное применение 25 или 100 мкг цианокобаламина снижало, но не нормализовало уровень ММК. Для нормализации уровня витамина В<sub>12</sub> в сыворотке и концентрации ММК требовалась суточная доза цианокобаламина 1000 мкг [22].

#### **Безопасность применения терапевтических доз витамина В<sub>12</sub>**

Избыточное потребление или лечение дефицита витамина В<sub>12</sub> в/м инъекциями, которое проводится в мире более полувека, считается безопасным, поскольку это соединение водорастворимо. С одной стороны, известно, что витамин В<sub>12</sub> при п/о приеме обладает низкой биодоступностью,

что связано со сложным механизмом его всасывания в желудочно-кишечном тракте, с другой – известно, что избыток водорастворимых витаминов выводится из организма с мочой [23]. Тем не менее опубликовано несколько сообщений о связи между повышением концентрации витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови и повышенным риском рака легких и/или смерти [24–26].

При этом необходимо отметить, что причинно-следственная связь между концентрацией витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови и последующими заболеваниями или смертью не была продемонстрирована ни в одном из исследований [27, 28].

Анализ материалов исследования Инициативы по охране здоровья женщин (Women's Health Initiative, WHI) у женщин в постменопаузе не выявил связи между потреблением витамина В<sub>12</sub> и риском развития рака легких [25].

В рамках Национального обследования здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) – долгосрочного эпидемиологического исследования в США – проведена оценка связи между уровнем витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови и смертностью с помощью модели пропорционального риска Кокса с поправкой на ряд соответствующих демографических факторов и факторов образа жизни, а также сопутствующей патологии, которая влияет на исход заболевания [29].

В исследование были включены жители США в возрасте старше 18 лет, участвовавшие в непрерывных циклах обследования NHANES с 1999–2000 по 2013–2014 гг., у которых концентрация витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови оценивалась на исходном уровне. В общей сложности в обследовании были включены 82 091 человек, из них 47 279 приняли участие в последующем наблюдении, в котором оценивалась смертность. Из исследования были исключены 974 женщины, которые сообщили о беременности или кормлении грудью. Конечная популяция исследования – 24 262 участника (средний возраст –  $48 \pm 19$  лет; 50,1% мужчин и 49,9% женщин). Средняя продолжительность наблюдения составила 109 мес (диапазон от 1 до 201 мес). В день переписи населения, 31 декабря 2015 г., 3023 участника были признаны умершими (12,5%). Продemonстрировано, что концентрации витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови  $<140$  пмоль/л были связаны с небольшим увеличением смертности от всех причин [относительный риск (ОР) 1,39; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,08–1,78;  $p=0,011$ ] и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ; ОР 1,64; 95% ДИ 1,08–2,47;  $p=0,020$ ). Аналогичным образом, концентрации витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови  $>700$  пмоль/л были связаны только с увеличением сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,45; 95% ДИ 1,01–2,06;  $p=0,042$ ).

Также в ходе исследования установлено, что участники с диагнозом артериальной гипертензии, дислипидемии, ССЗ и рака чаще использовали биологически активные добавки (БАД), содержащие витамин В<sub>12</sub>. Высокое потребление витамина В<sub>12</sub> в виде добавок не было связано с каким-либо неблагоприятным влиянием на смертность и, следовательно, может считаться безопасным. В общей сложности 7877 участников сообщили о п/о использовании добавок, содержащих витамин В<sub>12</sub>. У этой когорты обследуемых чаще выявлялись следующие заболевания: артериальная гипертензия (35,7% против 28,8%), гиперли-

пидемия (35,6% против 29,2%), ССЗ (34,1% против 30,8%) и рак (44,8% против 29,9%), во всех случаях  $p < 0,001$ . Более высокое потребление витамина  $B_{12}$  в виде БАД коррелировало с более высокими концентрациями витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови. Ни одна из скорректированных моделей расчета пропорциональных рисков Кокса не показала увеличения смертности в связи с приемом БАД, содержащих витамин  $B_{12}$ .

Исследование, проведенное в Финляндии, показало связь между самым низким тертилем концентрации витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови и риском смерти из-за сосудистых событий или деменции. Опубликованные данные подтверждают, что дефицит витамина  $B_{12}$  предрасполагает к повышению заболеваемости и риску смерти от ССЗ или диабета у взрослых [30]. Исследователями выдвигается гипотеза о том, что при низком уровне витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови происходит ускоренное укорочение теломер, что может быть вызвано повышением концентрации гомоцистеина и является прогностически неблагоприятным фактором [31]. С момента введения обязательного обогащения пищевых продуктов фолиевой кислотой в США в 1998 г. дефицит витамина  $B_{12}$  стал ведущей модифицируемой причиной повышенного уровня гомоцистеина в популяции.

#### Заключение

Наличие у цианокобаламина способности абсорбироваться путем пассивной диффузии независимо от внутреннего фактора и других основных причин дефицита открывает перспективу использования терапевтических

доз п/о. Сравнительные клинические исследования применения цианокобаламина показали не меньшую эффективность п/о пути введения по сравнению с парентеральным. Учитывая необходимость длительного, а в ряде случаев — пожизненного применения цианокобаламина, актуальна разработка режимов дозирования п/о лекарственных форм, сопоставимых по эффективности с парентеральным введением. Применение биомаркеров функционального дефицита витамина  $B_{12}$ : определение его уровня, а также уровней холю-ТС, ММК, гомоцистеина позволили установить, что наиболее эффективна суточная доза 1000 мкг, которая на стартовом этапе не уступает по эффективности в/м введению. В результате проведения крупного клинического исследования с контролем биохимических маркеров, оценкой динамики клинических симптомов, качества жизни, связанного со здоровьем, приверженности лечению и предпочтений пациентов, предложена схема дифференцированного подхода к величине поддерживающей п/о дозы 1000–2000 мкг/сут в зависимости от результата, полученного на стартовом этапе терапии. В сравнительных исследованиях, охватывающих весь возможный спектр от рекомендуемой диетической нормы до обычно используемой при инъекциях кобаламина дозы, показано, что суточная п/о доза 1000 мкг является оптимальной для нормализации уровня витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови и вызывает снижение концентрации ММК в плазме крови на 80–90% от предполагаемого максимального значения. При необходимости проведения длительной курсовой терапии п/о путь введения является предпочтительным и способствует повышению комплаентности пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Andres E, Dali-Youcef N, Vogel T, et al. Oral cobalamin (vitamin B(12)) treatment. An update. *Int J Lab Hematol*. 2009 Feb;31(1):1-8. doi: 10.1111/j.1751-553X.2008.01115.x
- Andres E, Affenberger S, Vinzio S, et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *Am J Med*. 2005 Oct;118(10):1154-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.02.026
- Jensen GL, Cederholm T, Correia MITD, et al. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019 Jan;43(1):32-40. doi: 10.1002/jpen.1440. Epub 2018 Sep 2.
- Hannibal L, Lysne V, Mosen ALB. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin  $B_{12}$  deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016 Jun 27;3:27. doi: 10.3389/fmolb.2016.00027. eCollection 2016.
- Gröber U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with Vitamin  $B_{12}$  — Underestimated Neurological Significance. *Nutrients*. 2013 Dec 12;5(12):5031-45. doi: 10.3390/nu5125031
- Naik S, Mahalle N, Bhide V. Identification of vitamin  $B_{12}$  deficiency in vegetarian Indians. *Brit J Nutr*. 2018 Mar;119(6):629-35. doi: 10.1017/S0007114518000090. Epub 2018 Feb 15.
- Fedosov SN, Brito A, Miller JW, et al. Combined indicator of vitamin  $B_{12}$  status: modifications for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points. *Clin Chim Lab Med*. 2015 Jul;53(8):1215-25. doi: 10.1515/cclm-2014-0818
- Aroda V, Edelstein S, Goldberg R, et al. Long-term metformin use and vitamin  $B_{12}$  deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr;101(4):1754-61. doi: 10.1210/jc.2015-3754. Epub 2016 Feb 22.
- Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin  $B_{12}$  deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2016 Nov;42(5):316-27. doi: 10.1016/j.diabet.2016.03.008. Epub 2016 Apr 26.
- Schrier S. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin  $B_{12}$  and folate deficiency. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vitamin-b12-and-folate-deficiency>
- Kang D, Yun JS, Ko SH, et al. Higher prevalence of metformin-induced vitamin  $B_{12}$  deficiency in sulfonylurea combination compared with insulin combination in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2014 Oct 9;9(10):e109878. doi: 10.1371/journal.pone.0109878. eCollection 2014.
- Beulens J, Hart H, Kuijs R, et al. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol*. 2015 Feb;52(1):47-53. doi: 10.1007/s00592-014-0597-8. Epub 2014 Jun 8.
- Herbert L, Ribar A, Mitchell S, et al. Discovering metformin-induced vitamin  $B_{12}$  deficiency in patients with type 2 diabetes in primary care. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2019 Oct 20;33(2):174-80. doi: 10.1097/JXX.0000000000000312
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2017;41 Suppl 1. Available from: [http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2017/12/08/41.Supplement\\_1.DC1/D\\_C\\_41\\_S1\\_Combined.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2017/12/08/41.Supplement_1.DC1/D_C_41_S1_Combined.pdf)
- Kancherla V, Elliott J, Patel B, et al. Long-term metformin therapy and monitoring for vitamin  $B_{12}$  deficiency among older veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2017 May;65(5):1061-6. doi: 10.1111/jgs.14761. Epub 2017 Feb 9.

16. Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez I, et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB<sub>12</sub>). *BMJ Open*. 2020 Aug 20;10(8):e033687. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033687
17. Wang H, Li L, Qin LL, 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 Mar 15;3(3):CD004655. doi: 10.1002/14651858.CD004655.pub3
18. Saraswathy AR, Dutta A, Simon EG, et al. Sa1100 randomized open label trial comparing efficacy of oral versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> supplementation for treatment of vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Gastroenterology*. 2012;142:S-216.
19. Moleiro J, Mao de Ferro S, Ferreira S, et al. Efficacy of long-term oral vitamin B<sub>12</sub> supplementation after total gastrectomy: results from a prospective study. *GE Port J Gastroenterol*. 2018 Apr;25(3):117-22. doi: 10.1159/000481860. Epub 2017 Nov 8.
20. Bensky MJ, Ayalon-Dangur I, Dangur R, et al. Comparison of sublingual vs. intramuscular administration of vitamin B<sub>12</sub> for the treatment of patients with vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Drug Deliv Transl Res*. 2019 Jun;9(3):625-30. doi: 10.1007/s13346-018-00613-y
21. 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 May 23;165(10):1167-72. doi: 10.1001/archinte.165.10.1167
22. Rajan S, Wallace JI, Brodtkin KI, et al. Response of elevated methylmalonic acid to three dose levels of oral cobalamin in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Nov;50(11):1789-95. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50506.x
23. Green R, Allen LH, Bjorke-Monsen AL, et al. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 29;3:17040. doi: 10.1038/nrdp.2017.40
24. Fanidi A, Carreras-Torres R, Larose TL, et al. Is high vitamin B<sub>12</sub> status a cause of lung cancer? *Int J Cancer*. 2019 Sep 15;145(6):1499-503. doi: 10.1002/ijc.32033. Epub 2019 Jan 15.
25. Brasky TM, Ray RM, Navarro SL, et al. Supplemental one-carbon metabolism related B vitamins and lung cancer risk in the Women's Health Initiative. *Int J Cancer*. 2020 Sep 1;147(5):1374-84. doi: 10.1002/ijc.32913. Epub 2020 Feb 25.
26. Flores-Guerrero JL, Minovic I, Groothof D, et al. Association of plasma concentration of vitamin B<sub>12</sub> with all-cause mortality in the general population in the Netherlands. *JAMA Netw Open*. 2020 Jan 3;3(1):e1919274. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.19274
27. Robinson DJ, O'Luanaigh C, Tehee E, et al. Vitamin B<sub>12</sub> status, homocysteine and mortality amongst communitydwelling Irish elders. *Ir J Med Sci*. 2011 Jun;180(2):451-5. doi: 10.1007/s11845-010-0639-3. Epub 2010 Nov 13.
28. Gopinath B, Flood VM, Rochtchina E, et al. Serum homocysteine and folate but not vitamin B<sub>12</sub> are predictors of CHD mortality in older adults. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Dec;19(6):1420-9. doi: 10.1177/1741826711424568. Epub 2011 Sep 29.
29. Bruce HR, Wolfenbittel M, Heiner-Fokkema R, et al. Relationship between serum B<sub>12</sub> concentrations and mortality: experience in NHANES. *BMC Med*. 2020 Oct 9;18(1):307. doi: 10.1186/s12916-020-01771-y
30. Rafnsson SB, Saravanan P, Bhopal RS, et al. Is a low blood level of vitamin B<sub>12</sub> a cardiovascular and diabetes risk factor? A systematic review of cohort studies. *Eur J Nutr*. 2011 Mar;50(2):97-106. doi: 10.1007/s00394-010-0119-6. Epub 2010 Jun 29.
31. Pusceddu I, Herrmann W, Kleber M, et al. Telomere length, vitamin B<sub>12</sub> and mortality in persons undergoing coronary angiography: the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Aging (Albany NY)*. 2019 Sep 6;11(17):7083-97. doi: 10.18632/aging.102238. Epub 2019 Sep 6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
1.06.2021/10.07.2021/13.07.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Верваг Фарма». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported Woerwagpharma. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ших Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>  
Сизова Ж.М. <https://orcid.org/0000-0002-1242-7074>  
Астаева М.О. <https://orcid.org/0000-0002-7719-7898>