

Обоснование и опыт применения витамина B12 в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома

Г.Р. Галстян^{1, 2}, Е.Ю. Старкова² ✉, Е.А. Мельникова²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Анализ дефицита витамина B12 как фактора риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и возможностей применения его в качестве средства адъювантной терапии при лечении COVID-19.

Основные положения. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) представляет наибольшую опасность для пожилых больных и лиц, страдающих сахарным диабетом 2 типа. Этим категориям пациентов чаще требуются длительная госпитализация и интенсивная терапия, а прогноз заболевания и риск возникновения жизненно опасных осложнений гораздо выше, чем в среднем в популяции. Определение факторов риска тяжелого течения COVID-19 и механизмов их возникновения помогает выбрать оптимальную тактику лечения и существенно улучшить прогноз выздоровления, снизить частоту негативных последствий заболевания, так называемого постковидного синдрома, и сократить сроки реабилитации пациентов после перенесенного COVID-19. Согласно одной из гипотез, повышенный риск тяжелого течения COVID-19 у данных групп пациентов объясняется дефицитом витамина B12. Возможно, этот фактор является объединяющим для лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Таким образом, возникает вопрос: повлияет ли устранение дефицита B12 на смертность от COVID-19 или показатели выздоровления? В данном обзоре мы рассмотрим последние данные, которые показывают, что B12 участвует во многих иммунологических, микробиологических и гематологических процессах, становящихся мишенями коронавирусной инфекции.

Заключение. Данные нашего обзора подтверждают гипотезу о том, что дефицит B12 — потенциальный фактор риска тяжелого течения COVID-19, а замещение этого дефицита путем назначения препаратов витамина B12 может быть рассмотрено в качестве вспомогательной терапии и профилактики осложнений для данных категорий пациентов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, витамин B12, кобаламин, сахарный диабет 2 типа, метформин, реабилитация.

Для цитирования: Галстян Г.Р., Старкова Е.Ю., Мельникова Е.А. Обоснование и опыт применения витамина B12 в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома. Доктор.Ру. 2024;23(1):61–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-61-67

Rationale and Experience of Vitamin B12 Usage in Complex Therapy of COVID-19 and Post-COVID Syndrome

G.R. Galstyan^{1, 2}, E.Yu. Starkova² ✉, E.A. Melnikova²

¹ National Medical Research Center for Endocrinology; 11 Dmitry Ulyanov Str., Moscow, Russian Federation 117292

² Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2 Shchepkin Str., Moscow, Russian Federation 129110

ABSTRACT

Aim. Analysis of vitamin B12 deficiency as a risk factor for severe novel coronavirus infection and its possible use as adjuvant therapy in the management of COVID-19.

Key points. The COVID-19 poses the greatest risk to older people and patients with diabetes mellitus type 2. These categories of patients often require long-term hospitalization and intensive care, and the prognosis of the disease and the risk of life-threatening complications are much higher than the average in the population. Determining the risk factors for a severe course of COVID-19 and the mechanisms of their occurrence helps to choose the optimal treatment tactics and significantly improve the prognosis of recovery, reduce the negative consequences of the disease, the so-called post-COVID syndrome, and shorten the rehabilitation period for patients after COVID-19. One of the hypotheses explaining the increased risk of severe COVID-19 in these groups of patients is vitamin B12 deficiency. Perhaps this factor is unifying for the elderly and patients with type 2 diabetes mellitus. Thus, the question arises whether the elimination of B12 deficiency will affect mortality from COVID-19 or recovery rates. In this review, we will analyze the latest evidence that shows B12 is involved in many immunological, microbiological and hematological processes that are the target of coronavirus infection.

Conclusion. Our review data confirms the hypothesis that B12 deficiency is a potential risk factor for severe COVID-19, and replacement of this deficiency by prescribing vitamin B12 therapy can be considered as adjuvant therapy and prevention of complications for these categories of patients.

Keywords: novel coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, vitamin B12, cobalamin, diabetes mellitus type 2, metformin, rehabilitation.

For citation: Galstyan G.R., Starkova E.Yu., Melnikova E.A. Rationale and experience of vitamin B12 usage in complex therapy of COVID-19 and post-COVID syndrome. Doctor.Ru. 2024;23(1):61–67. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-61-67

✉ Старкова Елена Юрьевна / Starkova, E.Yu. — E-mail: elena.starkova@inbox.ru

За время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в 2020–2022 годах появилось большое количество научных исследований, касающихся факторов риска осложнений заболевания, а также поисков наиболее эффективных методов лечения и профилактики инфекции. По данным Министерства здравоохранения России, у 80% пациентов встречается легкая форма заболевания в виде острой респираторной вирусной инфекции¹, однако у 20% пациентов наблюдается тяжелое течение COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом, дыхательной недостаточностью и полиорганными расстройствами [1, 2]².

По данным института Дж. Хопкинса, во всем мире зарегистрировано более 540 000 000 подтвержденных случаев заболевания коронавирусом (COVID-19/SARS-CoV-2) с более чем 6 300 000 смертей (данные на 24.06.2022 г.) [3].

К факторам риска возникновения осложнений относят пожилой возраст, сахарный диабет 2 типа (СД2), повышенный индекс массы тела (ИМТ) [4–7], увеличенные концентрации в крови С-реактивного белка [8] и аланинаминотрансферазы (АЛТ), D-димера и интерферона γ [8], провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина 2 и фактора некроза опухоли α) [8]³, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации, количества Т-клеток типов CD4+ и CD8+ [9] и лимфоцитов [7]. Многие авторы сходятся в данном заключении, хотя степень риска по каждому из факторов в настоящее время еще не определена.

Чрезмерную иммунную реакцию организма, приводящую к запуску патологических процессов, большинство авторов признают ключевым фактором риска тяжелого течения COVID-19 [10, 11]. В дополнение к поражению легких у ряда пациентов наблюдаются поражения центральной нервной и сердечно-сосудистой систем и желудочно-кишечного тракта, часто имеющие негативный прогноз [2, 12, 13]. Таким образом, COVID-19 является полиорганным заболеванием, и становится очевидным, что для улучшения прогнозов выздоровления и полного восстановления функций необходим надлежащий комплексный контроль воспаления.

На сегодняшний день питание, наличие хронических заболеваний и возраст считаются важными прогностическими факторами для оценки исхода COVID-19 [1, 2, 12]. Появилась гипотеза о нарушении обмена веществ в результате неполноценного питания, что, в свою очередь, способствовало определению роли некоторых микроэлементов и витаминов в модуляции иммунного ответа [4, 8, 13–15].

Мы сузили свое исследование по анализу имеющейся на сегодняшний день литературы до тех источников, где оцениваются роль витамина В12 в развитии факторов риска тяжелого течения COVID-19, осложнений, а также возможное применение препаратов витамина В12 в лечении, реабилитации и профилактике у пациентов из групп риска. В настоящем обзоре использованы данные работ зарубежных и российских авторов, преимущественно метаанализы, оригинальные исследования, проведенные на статистически значимых выборках, а также монографии и клинические рекомендации по ведению пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями. В данном обзоре не рассматривались описания отдельных клинических случаев. Предпочтение мы отда-

вали наиболее «свежим» работам, понимая, что накопление опыта продолжается.

Дефицит витамина В12 часто встречается у пожилых людей и больных СД2, эти же пациенты входят в группу риска тяжелого течения COVID-19. Кроме того, симптомы дефицита В12 сходны с осложнениями новой коронавирусной инфекции: чрезмерные воспалительные и окислительные реакции на стресс [16], поражения центральной нервной и сердечно-сосудистой систем и желудочно-кишечного тракта, несостоятельность иммунного ответа. Следовательно, восполнение этого дефицита могло бы снизить риск смерти и вероятность развития цитокинового шторма и дыхательной недостаточности [17, 18].

РОЛЬ ВИТАМИНА В12, ЕГО МЕТАБОЛИЗМ И ВЛИЯНИЕ НА ЖИЗНЕННО ВАЖНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМЕ

Витамин В12 (кобаламин) участвует в работе кровяной, иммунной и нервной систем, в репликации ДНК, процессах регенерации и свертываемости крови, поддерживает энергетические и обменные процессы в клетках организма. Кобаламин содержит кобальт и цианогруппу, присутствуя в организме в нескольких формах, активными из которых являются холотранскобаламин и аденозилобаламин [19].

Обмен кобаламина в организме сложен и включает ряд последовательных трансформаций с участием большого количества внутренних факторов. Таким образом, на каждом из вышеперечисленных этапов могут возникать нарушения метаболизма кобаламина, приводящие к его клиническому дефициту.

Витамин В12 поступает в организм в виде цианокобаламина, основными источниками которого являются продукты животного происхождения [19, 20]. При длительном отказе от животных продуктов по экономическим, религиозным или другим причинам (вегетарианство) возможно развитие дефицита витамина В12.

В кислой среде желудка цианокобаламин трансформируется в транскобаламин, который впоследствии соединяется с внутренним фактором Кастла — протеином, вырабатываемым обкладочными клетками желудка. Только в таком виде транскобаламин устойчив и может преодолеть пассаж по тонкой кишке для дальнейшего всасывания в подвздошной [20]. В этом процессе участвуют также ферменты поджелудочной железы. Таким образом, даже при адекватном поступлении цианокобаламина с пищей возможен его эндогенный дефицит, связанный с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (атрофическим гастритом, целиакией, панкреатитом), резекцией желудка и кишечника, алкоголизмом или генетически обусловленной мальабсорбцией витамина В12. Длительное применение антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов протонной помпы, аминогликозидов, нитратов, метформина приводит к снижению всасывания кобаламина [19, 20].

При поступлении в печень кобаламин превращается в метилкобаламин, который в дальнейшем трансформируется в аденозилобаламин, используемый в клетках для производства митохондриальной энергии. Его метильная группа также стимулирует выработку серотонина — одного

¹ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 15 от 22.02.2022 г. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf (дата обращения — 15.12.2023).

² The Johns Hopkins Coronavirus Resource Center (CRC) site. URL: <https://coronavirus.jhu.edu/> (дата обращения — 15.12.2023).

³ Там же.

из основных нейромедиаторов и нейротрансмиттеров. Он влияет и на целостность миелина, функцию нейронов, правильное образование эритроцитов и синтез ДНК [20].

Метилкобаламин участвует в метилировании гомоцистеина с превращением его в метионин, поэтому его дефицит, в свою очередь, нарушает синтез холина, тетрагидрофолата. Нарушения функции печени при хронических заболеваниях (циррозе, гепатите, метастатической болезни) препятствуют переходу кобаламина в активные формы.

Таким образом, даже при нормальном уровне витамина В12 в периферической крови возможен его дефицит в тканях. Так как снижение уровня кобаламина увеличивает содержание метилмалоновой кислоты и гомоцистеина [21], повышенные концентрации в крови этих веществ могут свидетельствовать о дефиците витамина В12.

Дефицит витамина В12 способен привести к макроцитарной гиперхромной анемии, нарушению целостности миелиновой оболочки периферических нервов с развитием нейропатии, дегенерацией и склерозом задних и средних столбов спинного мозга, нарушению иммунного ответа. Нарушение пролиферации эпителия желудочно-кишечного тракта приводит к возникновению язвенно-некротического процесса в слизистой желудка и кишечника. Существуют также субклинические признаки дефицита кобаламина, проявляющиеся когнитивными нарушениями и депрессивной симптоматикой [20].

Исследования лабораторных параметров могут выявить признаки механического гемолиза, тромбоцитопению, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), низкий уровень ретикулоцитов. Тромбозы могут носить системный характер и проявляться в виде васкулопатии в почечной и легочной ткани [20].

Ввиду сложности метаболизма витамина В12 часто установить его дефицит бывает непросто, так как не всегда уровень витамина В12 в плазме отражает истинную картину его дефицита на клеточном уровне. Определение уровней холотранскобаламина, метилмалоновой кислоты и гомоцистеина может помочь диагностировать дефицит кобаламина в тканях даже при нормальном уровне витамина В12 в крови [14].

Суточные нормы потребления витамина В12 установлены Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов на уровне 4 мкг/день в целом для взрослых, что несколько выше принятой в России нормы 3 мкг/день [19]. Для беременных и кормящих женщин норма потребления составляет 4,5 мкг/день и 5 мкг/день соответственно. У детей в зависимости от возраста потребность в витамине В12 колеблется в пределах 1,5–4 мкг/день [22].

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В12 У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ, ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ И ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА

Для многих пациентов пожилого возраста характерна полиморбидность — наличие в среднем от 6 до 8 хронических заболеваний, среди которых сердечно-сосудистые, легочные, неврологические, стоматологические, онкологические, болезни обмена веществ, поражения желудочно-кишечной и костно-мышечной систем. Некоторые заболевания вызывают ухудшение аппетита и нарушение всасывания витаминов в желудочно-кишечном тракте. Кроме того, наличие нескольких заболеваний приводит к полипрагмазии — одновременному приему 10 и более лекарств. Среди них встречаются те препараты, которые снижают всасывание кобаламина

из кишечника. Доля пожилых пациентов с клиническими проявлениями дефицита витамина В12 в развитых странах Европы и в США может составлять свыше 15% [23].

Пациенты с СД2 также входят в группу риска развития дефицита витамина В12. Исследование служб первичной медико-санитарной помощи в США показало, что у 22% амбулаторных пациентов с СД2 выявлен метаболически подтвержденный дефицит витамина В12. Распространенность дефицита витамина В12 составила 28,1% в перекрестном исследовании 550 пациентов с СД2 в четырех центрах первичной медико-санитарной помощи в Нидерландах. Исследование группы 56 пожилых пациентов с СД2 показало, что у 43% был дефицит витамина В12, а из них у 75% зафиксирована сопутствующая гипергомоцистеинемия [23].

Одной из наиболее значимых причин дефицита витамина В12 при СД2 может являться длительный (в течение нескольких лет) прием метформина, основного препарата в лечении СД2 [24, 25]. Метформин нарушает кальций-зависимую кишечную абсорбцию витамина В12, что может создавать соблазн назначения препаратов кальция с целью оптимизации всасывания В12 и нормализации его уровня в организме [26]. Однако не следует забывать о риске кальциноза артерий у пациентов с СД2 и о том, что у ряда больных есть противопоказания к его назначению (кальциноз артерий). СД2 — коморбидное состояние, ему часто сопутствуют заболевания сердечно-сосудистой системы, нейропатии, ожирение, поражение центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта. Поэтому пациенты часто получают дополнительное лечение в виде ингибиторов протонной помпы, антагонистов гистаминовых H-2 рецепторов, нитратов, аминогликозидов, что дополнительно нарушает всасывание кобаламина в кишечнике [26].

Дефицит витамина В12 у пожилых людей и пациентов с СД2 может представлять серьезную клиническую проблему из-за возможных неблагоприятных нейрокогнитивных и гематологических последствий. В настоящее время и международные, и национальные рекомендации предписывают периодическую оценку уровня витамина В12 и назначение препаратов витамина В12 при наличии клинической симптоматики со стороны нервной системы и/или анемии [27]. Однако в реальной клинической практике регулярный скрининг дефицита В12, связанного с приемом метформина при СД2, проводится далеко не всегда. Ирландский аудит 241 истории болезни пациентов (в рамках первичной и специализированной помощи) показал, что 56 (23,2%) из них никогда не проходили скрининг на уровень В12 [23].

Дефицит В12 и иммунная система

Витамин В12 принимает участие в процессах клеточного и гуморального иммунитета [28]. В12 является кофактором для метионинсинтазы, а его дефицит приводит к связыванию («захвату») 5-метилтетрагидрофолата. Это может вызвать вторичный дефицит фолиевой кислоты, что в итоге влияет на синтез ДНК и РНК, которые жизненно важны для правильного деления клеток, кроветворения и, следовательно, адекватного иммунного ответа [28].

Японское исследование, проведенное J. Tamura и соавт. в 1999 году [29], показало существенное снижение содержания маркеров иммунитета у группы пациентов с дефицитом В12 по сравнению с показателями контрольной группы без дефицита данного витамина. Уже после 2-недельного введения В12 (с использованием метилкобаламина в дозе 500 мкг/день) у пациентов обеих групп наблюдалась

положительная динамика: уменьшение лейкопении ($p < 0,05$) и лимфопении ($p < 0,05$), повышение количества клеток CD8+ ($p < 0,05$) и активности NK-клеток ($p < 0,01$). Даже в контрольной группе (без изначального дефицита В12) отмечен существенный прирост концентраций маркеров иммунитета, что свидетельствует о противовирусных иммунологических свойствах В12. Более позднее проспективное турецкое исследование больных с В12-пернициозной анемией также подтвердило восстановление количества лимфоцитов, активности NK-клеток и соотношения CD4+ : CD8+ после внутримышечного введения цианокобаламина [16]. Кроме того, в данном исследовании продемонстрировано повышение уровней дополнительных противовирусных компонентов иммунной системы, а именно комплемента С3 и С4 и иммуноглобулинов.

Дефицит В12 и кишечная флора

Кишечная микробиота человека, одна из важнейших функций которой — поддержание кишечного барьера, тоже нуждается в В12 в качестве кофактора для метаболизма [29]. Под действием ряда препаратов, а также у пожилых людей снижаются разнообразие микробиоты кишечника и численность полезных микробов, таких как бифидобактерии [30]. В подобной ситуации в кишечнике происходит чрезмерный рост числа и активности патологических бактерий, увеличивается проницаемость кишечника для бактерий и токсинов, и в итоге концентрации провоспалительных цитокинов также возрастают [17, 29].

Введение *Bifidobacterium lactis* здоровым добровольцам пожилого возраста способствовало усилению противовирусной активности NK-клеток.

Имеются данные и о двунаправленной оси «кишечник — легкие»: микробиоты легких и кишечника влияют друг на друга [17, 20, 29], что соответствует респираторным и желудочно-кишечным клиническим проявлениям COVID-19. Действительно, изменения микробиоты кишечника, коррелирующие с тяжестью заболевания, были описаны у пациентов с COVID-19 [20, 30].

Дефицит В12 и ожирение

Ожирение — распространенный немодифицируемый фактор риска осложнений COVID-19 [4, 30]. По данным ряда авторов, у пациентов с ожирением концентрация В12 ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Отмечается и положительная корреляция между ИМТ и концентрацией гомоцистеина ($p = 0,005$) [4].

Что касается висцерального ожирения, турецкое исследование типа «случай — контроль» (с участием 45 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБ) и 30 здоровых людей из контрольной группы) выявило значительную отрицательную корреляцию уровня В12 как с активностью АЛТ, так и со степенью тяжести НАЖБ, при этом в основной группе содержание В12 было значительно ниже, чем в контрольной ($p < 0,05$) [23]. Риск тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ожирением связан с дефицитом витамина В12, фолиевой кислоты и повышением уровня гомоцистеина [5].

Дефицит В12 и метаболизм гомоцистеина

Нарушение метаболизма гомоцистеина с развитием гипергомоцистеинемии может являться следствием дефицита В12. Аминокислота гомоцистеин обладает провоспалительными свойствами, по своей способности индуцировать воспалительную транскрипционную передачу сигналов в моноцитах он аналогичен интерферону γ [20, 31]. На биомолекуляр-

ном уровне гомоцистеин прочно связывается с рецептором ангиотензина 1 (AT1R) и активирует его негативные последующие сигнальные эффекты.

Публикация Т. Eden и соавт. свидетельствует, что гипергомоцистеинемия (определенная в статье как уровень более 15,5 мкмоль/л) в значительном числе случаев имела положительную корреляцию со степенью поражения легких, оцененной по компьютерной томограмме у 273 пациентов с COVID-19, что говорит о его значимости при тяжелом течении COVID-19 [32].

K.S. Batista и соавт. в феврале 2022 года показали, что вирус SARS-CoV-2 имеет неструктурный белок (nsp14), который на самом деле является вирусной метилтрансферазой (в частности, гуанидин-N7-метилтрансферазой). Этот фермент, вероятно, использует S-аденозилметионин хозяина для метилирования матричной РНК (процесс, который, как считается, необходим для репликации вируса), потенциально генерирует гомоцистеин сверх того, который происходит из собственной человеческой метилтрансферазы, и, возможно, оставляет его меньше для метилирования миелина нервной системы, особенно при дефиците В12 [20].

Дефицит В12 и COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 может нарушать метаболизм витамина В12, тем самым изменяя баланс микробиоты в кишечнике. Поэтому вполне вероятно, что последствия дефицита витамина В12 близки к тем сдвигам, которые происходят при новой коронавирусной инфекции, таким как повышенный окислительный стресс, гипергомоцистеинемия, активация коагуляционного каскада, вазоконстрикция, почечная и легочная васкулопатия [21, 32]. Кроме того, дефицит В12 может привести к нарушениям в дыхательной, желудочно-кишечной и центральной нервной системах [20].

Недавнее исследование показало, что добавки метилкобаламина способны уменьшить повреждение органов и симптомов, связанных с COVID-19. По результатам клинического исследования, проведенного в Сингапуре, у пациентов с COVID-19, которым давали добавки витамина В12 (500 мкг), витамина D (1000 МЕ) и магния, тяжесть симптомов COVID-19, а также потребность в кислороде и интенсивной терапии значительно уменьшались [13, 33].

ОБОСНОВАНИЕ И ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В12 В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНЕНИЯ К ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Специально созданная модель оценки гипотез *in silico* направлена на поиск потенциально эффективных молекул против вируса SARS-CoV-2 путем интеграции информации о генетических последовательностях и предыдущих методах лечения вирусов SARS-CoV и MERS. Этот виртуальный скрининг основан на выявлении противовирусных соединений, витаминов, противомикробных препаратов и других системно действующих препаратов, способных действовать против двух протеаз, необходимых для процессинга и высвобождения транслируемых неструктурных белков коронавирусов, так называемых протеаз типа 3-С (M-pro) и папаиноподобной протеазы (Plpro) [22, 34]. Согласно результатам этого исследования, витамин В12 может рассматриваться как активное противовирусное соединение с четвертым уровнем докинга после препаратов-лидеров: Chromocarb, Ribavirin и Telbivudine [20, 22, 34, 35].

Концепция применения витамина В12 как дополнения к противовирусной терапии не нова, поскольку существуют данные о его активности против вируса гепатита С (ВГС), который сам по себе также склонен к мутациям одноцепочечным РНК-вирусом, против которого все еще нет вакцины [36]. ВГС нуждается во внутреннем сайте посадки рибосомы (Internal Ribosome Entry Site, IRES) для обеспечения инициации его трансляции (и, следовательно, процесса его репликации). Витамин В12 ингибирует IRES, прерывая тем самым процесс репликации вируса [34, 37]. Основываясь на этом открытии, авторы двух рандомизированных контролируемых исследований — итальянского и иранского [24, 38] — сообщили о способности витамина В12 улучшать показатели устойчивого вирусного ответа при добавлении к комбинированной терапии.

Клинические симптомы COVID-19 — лихорадка, респираторный дистресс-синдром, кашель, утомляемость и симптомы желудочно-кишечной инфекции. Клинические проявления включают широкий спектр изменений от развития острой почечной недостаточности, острой сердечной недостаточности и дисфункции печени до вторичной бактериальной инфекции и сепсиса.

Среди лабораторных маркеров тяжелого течения следует отметить персистирующий положительный ПЦР-тест, повышенные уровни ЛДГ, D-димера и ферритина; снижение количества тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов [32]. Цитокиновый шторм, обусловленный COVID-19, вызывает избыточную выработку провоспалительных цитокинов, секвестрацию нейтрофилов и макрофагов, образование легочной гиалиновой мембраны и диффузное утолщение альвеолярной стенки, увеличивает поступление железа в легкие, приводит к пневмонии и полиорганной недостаточности [11].

Некоторые симптомы COVID-19 могут сохраняться в течение недель или месяцев после появления первых признаков заболевания. Это состояние называется продолжающимся симптоматическим COVID-19 (с 4-й по 12-ю неделю) или стойкими пост-COVID-19 симптомами (длительность свыше 12 недель) [27]. Они включают желудочно-кишечные расстройства (например, диарею, тошноту и рвоту, боль в животе); неврологические проявления (нарушение концентрации внимания, симптомы тревоги и депрессии, головную боль, мигрень, деменцию, инсульт, обсессивно-компульсивное расстройство, анорексию, апатию, дефицит исполнительных функций, головокружение, потерю памяти или когнитивных функций, галлюцинации, нарушения сна, травматическое стрессовое расстройство, потерю вкуса или обоняния, нервно-мышечные расстройства) [20].

Различные симптомы дефицита витамина В12 аналогичны симптомам, обнаруживаемым у пациентов с COVID-19 и пост-COVID-19 [20]. Некоторые исследования имели целью выявить динамику симптоматического течения COVID-19 при применении препаратов витамина В12.

В двух рандомизированных контролируемых исследованиях и 5 метаанализах сообщалось о преимуществах витамина В12 в виде метилкобаламина (0,5–1 мг перорально или в виде внутримышечных инъекций в течение от 2 недель до 1 года) и цианокобаламина (2000 мг перорально или 1–1000 мг внутримышечно в течение 90 дней и 4 месяцев). Преимущества заключались в основном в снижении интенсивности болевой симптоматики и ослаблении неврологических симптомов.

В 2021 году L.L. Speakman и соавт. опубликовали метаанализ обсервационных исследований (n = 21 837 человек в возрасте 12–90 лет), в котором выявлена значимая обратная зависи-

мость между потреблением с пищей витамина В12 и/или добавок витамина В12 и риском депрессии у женщин [17]. Наиболее часто используемыми формами витамина В12 во включенных исследованиях были метилкобаламин и цианокобаламин.

Фармакологическое лечение дефицита витамина В12 осуществляется дозами 1000–2000 мкг/сут в течение не менее 3 месяцев и может назначаться перорально или парентерально [19, 20]. Пероральные добавки могут повышать уровень витамина В12 в сыворотке крови, но содержание в них В12 недостаточно для восполнения необходимого уровня его в тканях. Кобаламин является водорастворимым витамином, поэтому избыток абсорбированного вещества затем выводится с мочой, таким образом, нет риска развития нежелательных явлений и опасности для здоровья от потребления относительно высоких доз [34].

Достаточное потребление витамина В12 необходимо и для производства антител и клональной экспансии [17, 21, 39], а его дефицит связан с более низкими концентрациями циркулирующих лимфоцитов и измененными ответами на основе антител [40].

При наличии дефицита витамина В12 новая коронавирусная инфекция (COVID-19) протекает гораздо тяжелее. Это связано со схожими механизмами воздействия коронавируса на различные органы и системы, подобными дефициту витамина В12, что потенцирует негативные процессы, вызывает серьезные иммунологические нарушения, изменения системы гемостаза, дисбаланс кишечной микробиоты, патологическую передачу провоспалительных сигналов эндотелиальными клетками.

В первую очередь это угрожает пожилым пациентам с нарушениями всасывания витамина В12 в желудочно-кишечном тракте и замедлением обменных процессов, большим СД2, длительно принимающим относительно высокие дозы препаратов, содержащих метформин, пациентам с ожирением и нарушениями обмена веществ. При сборе анамнеза следует уделять самое пристальное внимание особенностям питания пациентов, главным образом ограниченному потреблению продуктов, содержащих витамин В12.

С учетом эпидемиологической обстановки с особой ответственностью стоит отнестись к своевременному скринингу уровней витамина В12, фолиевой кислоты и гомоцистеина у больных групп высокого риска. Там, где это возможно, уровни холотранскобаламина и метилмалоновой кислоты могут быть включены в скрининг в качестве дополнительных маркеров дефицита витамина В12, поскольку определение только уровня кобаламина не всегда отражает истинный дефицит. В ряде случаев сывороточное содержание витамина В12 может быть ложно завышено из-за заболеваний печени или миелопролиферативных заболеваний.

При выявлении дефицита витамина В12 требуется назначение препаратов, обладающих достаточной биодоступностью, — витамина В12 перорально в дозе 1000 мг и/или инъекционных форм лекарственных препаратов. Длительность лечения и необходимость повторных курсов должны определяться в каждом конкретном случае с учетом индивидуальных особенностей пациента и данных клинико-лабораторного обследования. При нормальном уровне В12 дополнительный прием витамина нецелесообразен, так как его избыток тоже может негативно сказаться на иммунном ответе.

При постановке диагноза новой коронавирусной инфекции нужно определить исходный уровень витамина В12 у пациента, особенно в случае тяжелого течения заболевания и длительного периода восстановления (long COVID-19).

Кобаламин следует рассматривать как дополнительное средство лечения наряду с противовирусными препаратами, так как есть информация о том, что В12 сам по себе может мешать репликации Sars-Cov-2, и это имеет потенциальное терапевтическое значение. Коррекцию дефицита В12 целесообразно включать в программы реабилитации пациентов, перенесших острую коронавирусную инфекцию, особенно входящих в группы высокого риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимы дальнейшие исследования роли дефицита В12 как возможного фактора, влияющего на разрушительные последствия COVID-19 у пожилых людей и больных диабетом. Нужно установить оптимальные терапевтические дозы витамина В12 как вспомогательного средства лечения новой коронавирусной инфекции, профилактики осложнений, применяющегося и в реабилитационном периоде.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Галстян Г.Р. — концепция и дизайн статьи, редактирование и финальное утверждение рукописи; Старкова Е.Ю. — обеспечение материалов для исследования, написание черновика рукописи, анализ данных, проверка и редактирование рукописи; Мельникова Е.А. — редактирование и финальное утверждение рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Galstyan, G.R. — conceptualization and design of the article, review and editing and final approval; Starkova, E.Yu. — resources, investigation, writing original draft, formal analysis, writing review and editing; Melnikova, E.A. — review and editing and final approval.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.
No additional funding sources were used.

Об авторах / About the authors

Старкова Елена Юрьевна / Starkova, E.Yu. — научный сотрудник отделения физиотерапии и реабилитации, ассистент кафедры травматологии и ортопедии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. eLIBRARY.RU SPIN: 5334-7258. <http://orcid.org/0000-0001-9371-5934>. E-mail: elena.starkova@inbox.ru

Галстян Гагик Радикович / Galstyan, G.R. — д. м. н., профессор, заведующий отделением диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; заведующий отделением эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 117292, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. eLIBRARY.RU SPIN: 9815-7509. <http://orcid.org/0000-0001-6581-4521>. Email: galstyangagik964@gmail.com

Мельникова Екатерина Александровна / Melnikova, E.A. — д. м. н., руководитель отделения физиотерапии и реабилитации, профессор курса реабилитации и физиотерапии при кафедре травматологии и ортопедии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. eLIBRARY.RU SPIN: 8558-0908. <http://orcid.org/0000-0002-7498-1871>. E-mail: melkaterina3@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li X., Xu S., Yu M., Wang K. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;146(1):110–18. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
- Blik-Bueno K., Mucherino S., Poblador-Plou B., González-Rubio F. et al. Baseline drug treatments as indicators of increased risk of COVID-19 mortality in Spain and Italy. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18(22):11786. DOI: 10.3390/ijerph182211786
- Angelidi A.M., Belanger M.J., Mantzoros C.S. Commentary: COVID-19 and diabetes mellitus: what we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. *Metabolism.* 2020;107:154245. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154245
- Clemente-Suárez V.J., Ramos-Campo D.J., Mielgo-Ayuso J., Dalamitros A.A. et al. Nutrition in the actual COVID-19 pandemic. A narrative review. *Nutrients.* 2021;13(6):1924. DOI: 10.3390/nu13061924
- Tamara A., Tahapary D.L. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: a systematic review. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020;14(4):655–9. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.020
- Gupta R., Hussain A., Misra A. Diabetes and COVID-19: evidence, current status and unanswered research questions. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020;74(6):864–70. DOI: 10.1038/s41430-020-0652-1
- Cariou B., Hadjadj S., Wargny M., Pichelin M. et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020;63(8):1500–15. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x. Erratum in: *Diabetologia.* 2020 Jul 2.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Muniyappa R., Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020;318(5):E736–41. DOI: 10.1152/ajpendo.00124.2020
- Kumar A., Arora A., Sharma P., Anikhindi S.A. et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020;14(4):535–45. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.044
- Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H. et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;55(5):105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
- Nimer R.M., Khabour O.F., Swedan S.F., Kofahi H.M. The impact of vitamin and mineral supplements usage prior to COVID-19 infection on disease severity and hospitalization. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2022;22(5):826–32. DOI: 10.17305/bjbm.2021.7009
- Beigmohammadi M.T., Bitarafan S., Abdollahi A., Amoozadeh L. et al. The association between serum levels of micronutrients and the severity of disease in patients with COVID-19. *Nutrition.* 2021;91–92:111400. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111400
- Asad D., Shuja S.H. Role of folate, cobalamin, and probiotics in COVID-19 disease management [letter]. *Drug Des. Devel. Ther.* 2021;15:3709–10. DOI: 10.2147/DDDT.S333295
- Shakeri H., Azimian A., Ghasemzadeh-Moghaddam H., Safdari M. et al. Evaluation of the relationship between serum levels of zinc, vitamin B12, vitamin D, and clinical outcomes in patients with COVID-19. *J. Med. Virol.* 2022;94(1):141–6. DOI: 10.1002/jmv.27277
- Akbari A., Koolivand Z., Mohamadi M.B., Zahedi A. et al. Determination of B vitamins by double-vortex-ultrasonic assisted dispersive liquid-liquid microextraction and evaluation of their possible roles in susceptibility to COVID-19 infection: hybrid box-behnken design and genetic algorithm. *J. Chromatogr. Sci.* 2022;60(9):897–906. DOI: 10.1093/chromsci/bmab124
- Speakman L.L., Michienzi S.M., Badowski M.E. Vitamins, supplements and COVID-19: a review of currently available evidence. *Drugs Context.* 2021;10:2021-6-2. DOI: 10.7573/dic.2021-6-2

18. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J. Med. Virol.* 2020;92(5):479–90. DOI: 10.1002/jmv.25707.
19. Барановский А.Ю., ред. Диетология. СПб.: Питер; 2017. 1104 с. Baranovsky A.Yu., ed. *Dietology. SPb.: Piter; 2017. 1104 p. (in Russian)*
20. Batista K.S., Cintra V.M., Lucena P.A.F., Manhães-de-Castro R. et al. The role of vitamin B12 in viral infections: a comprehensive review of its relationship with the muscle-gut-brain axis and implications for SARS-CoV-2 infection. *Nutr. Rev.* 2022;80(3):561–78. DOI: 10.1093/nutrit/nuab092
21. Sabry W., Elemetry M., Burnouf T., Seghatchian J. et al. Vitamin B12 deficiency and metabolism-mediated thrombotic microangiopathy (MM-TMA). *Transfus. Apher. Sci.* 2020;59(1):102717. DOI: 10.1016/j.transci.2019.102717
22. Galmés S., Serra F., Palou A. Current state of evidence: influence of nutritional and nutrigenetic factors on immunity in the COVID-19 pandemic framework. *Nutrients.* 2020;12(9):2738. DOI: 10.3390/nu12092738
23. Wee A.K.H. COVID-19's toll on the elderly and those with diabetes mellitus — is vitamin B12 deficiency an accomplice? *Med. Hypotheses.* 2021;146:110374. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110374
24. Muhktar M., Sherry D., Keaver L., McHugh C.M. Metformin-induced B12 deficiency: still relevant today. *Ir. J. Med. Sci.* 2020;189(1): 409–10. DOI: 10.1007/s11845-019-02070-z
25. Luo P., Qiu L., Liu Y., Liu X.L. et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020;103(1):69–72. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0375
26. Sharma S., Ray A., Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020;164:108183. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108183
27. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й вып. Сахарный диабет. 2021;24(15):1–148. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. *Standards of specialized diabetes care. 10th edition. Diabetes Mellitus. 2021;24(15):1–148. (in Russian).* DOI: 10.14341/DM12802
28. Gombart A.F., Pierre A., Maggini S. A review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients.* 2020;12(1):236. DOI: 10.3390/nu12010236
29. Tamura J., Kubota K., Murakami H., Sawamura M. et al. Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clin. Exp. Immunol.* 1999;116(1):28–32. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1999.00870.x
30. Dhar D., Mohanty A. Gut microbiota and COVID-19 — possible link and implications. *Virus Res.* 2020;285:198018. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198018
31. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., Yeoh Y.K. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020;159(3):944–55.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
32. Eden T., McAuliffe S., Crocombe D., Neville J. et al. Nutritional parameters and outcomes in patients admitted to intensive care with COVID-19: a retrospective single-centre service evaluation. *BMJ Nutr. Prev. Health.* 2021;4(2):416–24. DOI: 10.1136/bmjnph-2021-000270
33. Koklesova L., Mazurakova A., Samec M., Biringer K. et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person. *EPMA J.* 2021;12(4):477–505. DOI: 10.1007/s13167-021-00263-0
34. Takhar A. Pernicious anaemia: switch to oral B12 supplementation to reduce risk of COVID-19 transmission. *BMJ.* 2020;369:m2383. DOI: 10.1136/bmj.m2383
35. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
36. Tan C.W., Ho L.P., Kalimuddin S., Chong B.P.Z. et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition.* 2020;79–80:111017. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111017
37. Narayanan N., Nair D.T. Vitamin B12 may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 virus. *IUBMB Life.* 2020;72(10):2112–20. DOI: 10.1002/iub.2359
38. Kandeel M., Al-Nazawi M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life Sci.* 2020;251:117627. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117627
39. Rocco A., Compare D., Coccoli P., Esposito C. et al. Vitamin B12 supplementation improves rates of sustained viral response in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Gut.* 2013;62(5):766–73. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302344
40. Jimenez-Guardeño J.M., Ortega-Prieto A.M., Moreno B.M., Maguire T.J.A. et al. Drug repurposing based on a quantum-inspired method versus classical fingerprintin uncovers potential antivirals against SARS-CoV-2. *PLoS Comput. Biol.* 2022;18(7):e1010330. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1010330

Поступила / Received: 13.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 21.10.2023