

Денисова Анастасия Олеговна, студентка 2 курса, отделения «Лечебное дело» ФГБОУ ВО Тихоокеанский Государственный медицинский университет, Россия, г. Владивосток, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России

Романовская София Николаевна, студентка 2 курса, отделения «Лечебное дело» ФГБОУ ВО Тихоокеанский Государственный медицинский университет, Россия, г. Владивосток

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В12

Аннотация: Применение витамина В12 патогенетически оправдано даже при отсутствии его дефицита, в связи с тем, что в виде своих коферментов он активно участвует в биохимических процессах, обеспечивающих нормальную функциональную активность различных структур нервной системы. В связи с этим витамин В12 часто называют нейротрофическим или нейротропным витамином. Потребность нервной системы в витамине В12 особенно высока. Гиповитаминоз ассоциирован с поражением как белого, так и серого вещества. Нарушения, которые могут лежать в основе неврологических проявлений дефицита кобаламина.

Ключевые слова: витамин В12, цианокобаламин, дефицит, фактор Кастла, гаптокоррин, гипометилирование, макроцитарная анемия, диагностика.

Annotation: The use of vitamin B12 is pathogenetically justified even in the absence of its deficiency, due to the fact that, in the form of its coenzymes, it actively participates in biochemical processes that ensure the normal functional activity of various structures of the nervous system. In this regard, vitamin B12 is often called neurotrophic or neurotropic vitamin. The need of the nervous system for vitamin B12 is especially high. Hypovitaminosis is associated with damage to both white and gray

matter. Disorders that may underlie neurological manifestations of cobalamin deficiency.

Key words: vitamin B12, cyanocobalamin, deficiency, Castle factor, haptocorrin, hypomethylation, macrocytic anemia, diagnosis.

Введение. Клинические исследования эффективности витаминов группы В при различных неврологических заболеваниях ведутся с конца XX века. За прошедшие годы витамины группы В, особенно В1 (тиамин), В6 (пиридоксин) и В12 (цианокобаламин), получили широкое распространение в клинической практике. Основная цель назначения витаминов – восполнение дефицита, возникающего при различных состояниях, таких как неполноценное питание, хронический алкоголизм и синдром мальабсорбции.

Исследования показали, что нехватка витаминов группы В даже в развитых странах не редкость. Так, в США и Великобритании дефицит витамина В12 наблюдается у 6% населения, преимущественно в старших возрастных группах. Дефицит витамина В12, по данным Института питания РФ, встречается достаточно часто, он зафиксирован у 25% обследованных [1].

Применение витамина В12 патогенетически оправдано даже при отсутствии его дефицита, в связи с тем, что в виде своих коферментов он активно участвует в биохимических процессах, обеспечивающих нормальную функциональную активность различных структур нервной системы [6]. В связи с этим витамин В12 часто называют нейротрофическим или нейротропным витамином.

Цель исследования обобщение данных литературы о роли витамина В12 в метаболических процессах и проявление его дефицита в развитии неврологических заболеваний.

Материалы и методы. В научной работе применяется теоретический анализ литературных источников; описательный метод на основе научных исследований.

Результаты и обсуждения. Витамин В12 представляет собой группу

веществ, имеющих сходную структуру и свойства. Они являются хелатами соединениями – кобаламины, содержит в своей структуре атомы кобальта. В организме активны две формы витамина В12: метилкобаламин и 5-деоксиаденозилкобаламин. Метилкобаламин необходим для образования фермента метионинсинтазы, которая синтезируется путем метилирования. Метионинсинтаза – это фермент, необходимый для получения аминокислоты метионина из гомоцистеина. В результате у людей с дефицитом витамина В12 повышается уровень гомоцистеина. Причиной повышенного уровня является снижение утилизации гомоцистеина. Другая форма кобаламина, 5-дезоксиденозилкобаламин, участвует в превращении L-метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Это необходимо для синтеза гемоглобина в эритроцитах, получения энергии из жиров и белков, а также для образования жирных кислот. Последний процесс играет важнейшую роль в формировании и поддержании миелина. Метилмалоновая кислота (ММК) является метаболитом этих ферментативных процессов и повышается при дефиците В12.

Основным источником витамина В12 является мясо, говяжья печень, почки, рыба, молоко и яйца. Взрослым необходимо 2-3 мкг витамина В12 в сутки, детям 0,3-1 мкг в сутки, беременным и кормящим женщинам 2,6-4 мкг в сутки [3].

Метаболизм витамина В12 начинается в верхнем отделе желудочно – кишечного тракта, где кобаламин высвобождается из пищи в присутствии желудочного сока и пепсина и связывается с гаптокоррином - гликопротеином, содержащимся в слюне и желудочном соке, и является единственным белком, связывающимся со всеми аналогами витамина В12. В двенадцатиперстной кишке гаптокоррин расщепляется трипсином, и свободный кобаламин связывается с внутренним фактором Кастла - гликопротеином, вырабатываемым клетками, выстилающими желудок. В желудке витамин В12 не может связываться с фактором Кастла. Это связано с тем, что такое соединение возможно только в щелочной среде. Комплекс кобаламина с внутренним фактором очень стабилен и не переваривается ферментами кишечника. В

дистальном отделе подвздошной кишки комплекс связывается со специализированным рецептором эндогенного фактора - кубилином расположенным во впадине микроворсинок энтероцитов. Далее происходит интернализация комплекса витамин В12 - внутренний фактор - кубулин путем эндоцитоза, затем комплекс распадается, внутренний фактор разрушается, и кобаламин поступает в кровь. В случае с кальцием, поступающим из поджелудочной железы, его всасывание происходит по рецепторному механизму, и около 1% всасывается путем пассивной диффузии. Из-за сложности путей всасывания наиболее частая причина дефицита витамина В12 связана с мальабсорбцией, а не с диетическим дефицитом.

При пернициозной анемии аутоиммунный процесс приводит к разрушению клеток желудка, что приводит к двоякой проблеме с всасыванием В12: пониженной кислотности, препятствующей выделению витамина В12 из пищи, и антител к IF. Это вызывает снижение IF и, таким образом, образование комплекса витамин В12-IF, необходимого для всасывания. У пожилых людей мальабсорбция В12 также может возникать из-за снижения выработки желудочного сока или дефицита ферментов поджелудочной железы [7]. Мальабсорбция витамина В12 наиболее часто наблюдается при атрофическом гастрите, как связанном, так и несвязанном с хеликобактерной инфекцией, длительной терапии антацидами, метформин, хроническом алкоголизме. Латентный период между возникновением дефицита витамина В12 и появлением клинических симптомов составляет 3-10 лет, что связано с хранением кобаламина в печени и энтерогепатической циркуляцией. Потребность нервной системы в витамине В12 особенно высока.

Гиповитаминоз ассоциирован с поражением как белого, так и серого вещества. Нарушения, которые могут лежать в основе неврологических проявлений дефицита кобаламина, можно разделить на несколько типов:

1. Гипометилирование – это повреждение проявляющееся как дисфункция центральной нервной системы. В структурах ЦНС отсутствуют альтернативные пути реметилирования гомоцистеина и поддержание

эндогенного синтеза S-аденозилметионина. Наиболее чувствительны к кратковременному снижению уровня В12 нейроглиальные клетки, в которых заметно снижается активность метилтрансфераз; снижение метилирования ДНК и белков подавляет функцию транспортеров серотонина и дофамина, изменяет текучесть мембран, влияя, в частности, на сродство дофамина к своим рецепторам [11].



Рис. 1. Пример реакции метилирования с участием витамина В₁₂
(показана роль метил-ТГФК как донора метильной группы для кобаламина)

2. Ингибирование синтеза миелина. Это явление еще не до конца изучено. Одним из возможных вариантов является ингибирование метилмалонил-КоА-мутазы, в результате чего образуются жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода и разветвленной структурой, которые включаются в структуры миелина, что приводит к демиелинизации. Другая возможность - недостаточное метилирование основных белков миелиновой оболочки, образующих комплексы с липидами. Недавние исследования показали, что нарушение выработки миелина вследствие дефицита витамина В12 связано с повышением уровня воспалительного цитокина, фактора некроза опухоли-альфа и снижением уровня питательных веществ для миелина (интерлейкина-6 и эпидермального фактора роста). В нервных тканях животных с дефицитом кобаламина нарушается метаболизм нормального прионного белка и накапливаются его "инфекционные" изоформы [11].

3. Накопление метилмалоновой кислоты, которая ингибирует сукцинатдегидрогеназу (фермент цикла Кребса) и процесс аэробного гликолиза, который является основным источником молекул аденозинтрифосфата. При

активной активации анаэробного гликолиза накапливается лактат и возникает внутриклеточный ацидоз. Метилмалоновая кислота также напрямую подавляет активность комплекса II митохондриальной дыхательной цепи, что приводит к возникновению внутриклеточного окислительного стресса и вторичной активации ионотропных глутаматных рецепторов, проявляющейся в виде эксайтотоксичности. Патологическое накопление метилмалоновой кислоты в первую очередь повреждает подкорковые структуры, в частности полосатого тела и бледного шара. В исследованиях на животных, помимо подкорковых ядер, наблюдалось повреждение синаптических структур и ДНК нейронов в периферических нервах [8].

4. Аксональная дегенерация, иногда сопровождается вторичной демиелинизацией. Патогенез этого явления до конца не изучен, однако сообщения об активации астроцитов и микроглии, расслоение удлиненных участков олигодендроцитов, заворачивающих аксоны и отеке белого вещества, косвенно свидетельствуют о повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера. В спинномозговой жидкости повышается уровень миелотоксических веществ, фактора некроза опухоли-альфа, CD40 и фактора роста нервов (нейтрализация которого предотвращает появление очагов миелолитических в спинном мозге при дефиците кобаламина).

5. Недостаток тетрагидробиоптерина, необходимого для синтеза моноаминов, опосредованно приводит к изменению выработки дофамина и серотонина.

6. Ингибирование образование холина из глицина (предшественника ацетилхолина).

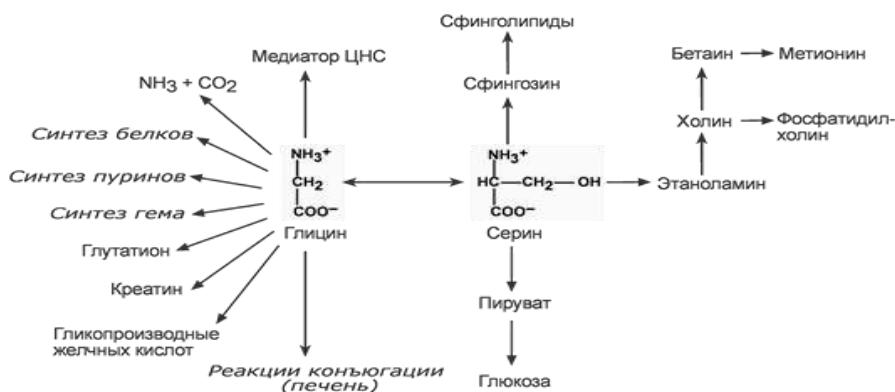


Рис. 2. Пути использования холина и серина

7. Повышенный уровень гомоцистеина вызывает дисфункцию сосудов. При дефиците витамина В12 обычно проявляются неврологические симптомы и могут протекать в отсутствие гематологических нарушений. Систематический обзор 43 исследований, посвященных изучению взаимосвязи между уровнем витамина В12 в крови и когнитивными нарушениями, показал, что уровень витамина В12, близкий к нижней границе нормы (<250 нг/л), ассоциируется с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией и болезнью Паркинсона, а уровень ниже 150 нг/л с когнитивными нарушениями. Другие исследования показали аналогичную картину снижения уровня кобаламина в крови, уровня голотранскобаламина в цельной крови и повышенным уровнем гомоцистеина, это связано с вероятностью возникновения и прогрессирования когнитивных нарушений у пожилых людей. При оценке магнитно-резонансной томографии головного мозга, были отмечены показатели уменьшения размеров лобных долей, увеличение индекса Эванса и симметричную гиперинтенсивность белого вещества в режиме Т2 (симптомы лейкоареоза), особенно в перивентрикулярных областях, соединяющих поясную извилину и область покрышки, а также лобно-теменных путях [12].

Неврологические расстройства, связанные с дефицитом витамина В12.

Нервная система испытывает особенно высокую потребность в витамине В12. Гиповитаминоз приводит к повреждению белого и серого вещества.

- Медленное окисление жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и накопление токсичного метилмалоната приводят к жировой дегенерации и демиелинизации нервных волокон.

- Недостаточный ресинтез метионина (из гомоцистеина) приводит к снижению числа реакций метилирования, особенно снижается синтез нейромедиатора ацетилхолина [1].

Исследование частоты развития деменции у ранее бессимптомных (отсутствие когнитивных признаков) пациентов показало, что пациенты с

умеренным уровнем витамина В12 имели такую же заболеваемость, как и пациенты с низким уровнем витамина В12. Это позволяет предположить, что низкая или даже умеренная концентрация витамина В12 может способствовать снижению когнитивных способностей у пожилых людей. Таким образом, текущие концентрации витамина В12 могут не позволить выявить пациентов, которые более подвержены к снижению когнитивных способностей из-за дефицита витамина В12. Лабораторная диагностика дефицита витамина В12 обычно включает анализ уровня витамина В12 в сыворотке крови. Сывороточный гомоцистеин или ММА повышен как в сыворотке, так и в моче пациентов при функциональных нарушениях, при этом уровень витамина В12 может быть "нормальных" значений, поэтому два этих показателя важны для диагностики дефицитного состояния [4].

Распространенность дефицита витамина В12 у людей в возрасте 60 лет и старше оценивается в 10-15%. Однако считается, что только у 5-10% этих людей наблюдаются клинически значимые симптомы, указывающие на дефицит. К общим не психиатрическим клиническим проявлениям дефицита В12 относятся макроцитарная анемия и спинальные аномалии, проявляющиеся снижением вибрации и ориентации в пространстве. Кроме того, возможны такие желудочно-кишечные симптомы дефицита витамина В12, как запор, потеря аппетита, глоссит и синдром жжения полости рта. Пищевая недостаточность витамина В12 обычно наблюдается у вегетарианцев. Кроме того, у людей, длительное время употребляющих мясо и другие продукты животного происхождения, могут образовываться очень высокие запасы этого витамина в печени, которые могут сохраняться в течение нескольких лет.

Однако дефицит витамина В12 обычно обусловлен не отсутствием витамина в пище, а его мальабсорбцией вследствие заболеваний желудка (атрофический гастрит, гипоацидный гастрит, недостаток фактора Кастла) или кишечника (гельминтоз, целиакия, частичная резекция кишечника). Существуют также аутоиммунные заболевания, при которых вырабатываются антитела к клеткам слизистой оболочки желудка и фактору Кастла, препятствующие

всасыванию витаминов. Это может привести к анемии, называемой пернициозной анемией [9].

Симптомы дефицита витамина В12:

- онемение рук или ног
- опухший, воспаленный язык
- учащенное сердцебиение,
- потеря памяти
- потеря веса
- паранойя
- проблемы с ходьбой и балансом
- галлюцинации
- анемия
- усталость

Диагностика дефицита витамина В 12

При неврологические расстройства, вызванных дефицитом витамина В12, очень важна ранняя диагностика дефицитного состояния и своевременное начало соответствующего этиологического и патогенетического лечения. Избежать неврологических повреждений можно только в том случае, если лечение начато как можно раньше. Как уже упоминалось, диагноз дефицита витамина В12 ставится на основании клинической картины и результатов лабораторных исследований. Некоторые симптомы дефицита витамина В12 можно распознать при внешнем осмотре пациента [4].

К ним относятся атрофический глоссит ("лакированный" язык), стоматит, хейлит, витилиго, гиперпигментация сгибательных сторон конечностей, подошв стоп и ладоней. При клиническом обследовании полный анализ крови в типичном случае показывает панцитопению и макроцитарную анемию, а при изучении пунктата костного мозга— мегалобластное кроветворение. Однако неврологические симптомы могут предшествовать макроцитарной анемии и не сопровождаться аномалиями в анализах крови [2].

Эффективность назначения витамина В12 в коррекции нарушений метаболизма у пациентов с неврологическими расстройствами

В практической медицине витамины группы В традиционно используются для лечения различных заболеваний центральной и периферической нервной системы, таких как полиневрит, энцефалопатия и миелопатия, а также

системных заболеваний, при которых доказан дефицит этих витаминов. Многочисленные клинические исследования показали, что витамины играют роль во многих биохимических реакциях в нервных клетках [2].

Витамины В1, В6 и В12 могут быть полезны даже при отсутствии их дефицита, поскольку они активно участвуют в биохимических процессах, обеспечивающих нормальную деятельность структур нервной системы. По этой причине витамины группы В часто называют нейротрофическими витаминами. Кроме того, было установлено, что высокие дозы цианокобаламина обладают новыми лечебными эффектами, отличающимися от известных физиологических эффектов природных витаминов [9].

В последние годы активно исследуется возможность применения витаминов группы В при нейродегенеративных заболеваниях. Препараты витамина В12 снижают уровень гомоцистеина в крови, являющегося фактором риска развития атеросклероза, тромбоза, цереброваскулярных заболеваний и деменции, усиливая эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс. Клинический опыт показал, что парентеральное введение цианокобаламина совместимо с другими лекарственными препаратами и что это лечение обычно хорошо переносится [5].

Предыдущие исследования показали, что симптомы шизофрении могут быть облегчены при комбинированной терапии витамином В12. Исследователи из Манчестерского университета (Великобритания) провели метаанализ работ, посвященных этой теме. Они проанализировали 18 исследований, в которых приняли участие 832 человека с шизофренией, принимавших антипсихотические препараты. Результаты показали, что у пациентов, принимавших высокие дозы витамина В12 наряду с основным лечением, интенсивность симптомов была ниже, чем у тех, кто не принимал витамин. Эффекты витаминотерапии наиболее выражены на ранних стадиях заболевания [7].

В настоящее время взаимосвязь между витаминами группы В, особенно витамином В12 с реализацией когнитивных способностей у человека. Поэтому в Оксфордском университете (Великобритания) в течение 10 лет проводилась

оценка когнитивных функций у 1648 испытуемых разного возраста. Результаты показали, что чем ниже уровень витамина В12 в сыворотке крови, тем выше концентрация метилмалоновой кислоты и тем быстрее темп снижения когнитивных способностей. Исследователи предполагают, что низкий уровень витамина В12 в плазме крови отвечает за прогрессирующую атрофию вещества головного мозга и последующие когнитивные нарушения [2].

В целом, витамин В12 играет важную роль и обладает широким потенциалом применения в лечении заболеваний центральной нервной системы и периферической, вызванных дефицитом в организме, а также в качестве дополнения к нейромодулирующей терапии и анальгетикам. Важно отметить, что комбинированное применение витаминов В1, В6 и В12 наиболее эффективно, чем применение только одного из этих витаминов.

Целью лечения дефицита В12 является нормализация лабораторных показателей и постепенное уменьшение неврологического дефицита. Дефицит витамина В12 требует приема фармакологических препаратов и сбора полного анамнеза для определения причины дефицита и устранения или коррекции его симптомов. Прогноз функционального восстановления зависит от степени исходного неврологического повреждения. При легкой степени повреждения и своевременном лечении возможно полное или почти полное восстановление, однако при более значительных поражениях остаточный неврологический дефицит неизбежен [1].

Вывод. Распространенность дефицита витамина В12 в популяции может быть гораздо выше, чем принято считать. Это связано с рядом причин, включая увеличение продолжительности жизни, широкое распространение различных видов диет и вегетарианства, широкое использование лекарственных препаратов, которые могут изменять всасывание и метаболизм витамина В12, и многие другие.

Клинические проявления дефицита витамина В12 могут быть следующими: от классической макроцитарной анемии до когнитивных и психических расстройств. Дефицит витамина В12 часто не диагностируется,

поскольку нет четкого метода диагностики, а проведение тестов может быть затруднено.

Важно диагностировать неврологические признаки дефицита витамина В12 на ранней стадии и как можно скорее начать лечение. Диагностика дефицита витамина В12 и раннее начало лечения важны для обеспечения обратимости неврологического дефицита.

Библиографический список:

1. Емельянова А. Ю., Зиновьева О.Е. Витамин В12 в лечении заболеваний нервной системы // РМЖ. – 2016. – Т. 24, № 7. – С. 429-433. – EDN WCDRFF.

2. Зиновьева О.Е., Емельянова А.Ю. Кожев А.И. [и др.] Неврологические проявления дефицита витамина В12 // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, № 6. – С. 22-28. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-6-22-28. – EDN GDOICT.

3. Керкешко Г.О., Дорофейко В.В., Патрухина Н.А., Мозговая Е.В. Роль активного витамина В12(холотранскобаламина) в формировании анемии беременных // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 5. – С. 96-105. – EDN VKFYBN.

4. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Шульпекова Ю.О., Андреев Е.А. Неврологические расстройства при дефиците витамина В12 // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 4. – С. 122-129. – DOI 10.26442/00403660.2019.04.000116. – EDN ZERNZJ.

5. Строков, И. А., Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний // РМЖ. – 2009. – Т. 17, № 11. – С. 776-783. – EDN PBYGRB.

6. Хапалюк А.В. Витамин В12: биологическое значение, патогенетические механизмы и клинические проявления витаминной недостаточности // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2019. – № 4(68). – С. 17-23. – EDN RFSNWN.

7. Чердак М.А., Мхитарян Э.А., Захаров В.В., Вознесенский Н.А. Витамин В12 в лечении и профилактике когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 1. – С. 43-49. – DOI 10.17116/jnevro202212201143. – EDN FFFGBE.
8. Биохимия для студента // <https://biokhimija.ru/vitaminy/vitamin-b12.html> (дата обращения 10.05.2023).
9. Применение комплекса витаминов группы В в неврологии // <https://neuronews.com.ua/ru/archive/2015/7%2871%29/article-1572/primenenie-kompleksa-vitaminov-gruppy> (дата обращения 7.05.2023).
10. Firth J, Stubbs B, Sarris J, Rosenbaum S, Teasdale S, Berk M, Yung AR. The effects of vitamin and mineral supplementation on symptoms of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2017 Jul;47(9):1515-1527. doi: 10.1017/S0033291717000022. Epub 2017 Feb 16. Erratum in: *Psychol Med.* 2018 Feb;48(3):528. PMID: 28202095.
11. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician.* 2017 Sep 15;96(6):384-389. PMID: 28925645.
12. Watson R. Nutrition and Lifestyle in Neurological Autoimmune Diseases/ R. Watson, William D.S. Killgore / / Section II: Vitamins and Minerals in Multiple Sclerosis Causation and Therapy – 2017.