

Неврологические расстройства при дефиците витамина В12

Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Шулпекова Ю.О., Андреев Е.А.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Shulpekova Yu.O., Andreev E.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Neurological disorders in vitamin B12 deficiency

Резюме. Представлены основные этапы обмена витамина В12 в организме и рассмотрена его роль в поддержании функций нервной системы. Термином «витамин В12 (кобаламин)» обозначают несколько сходных по строению веществ – кобаламинов. Кобаламин поступает в организм в составе продуктов животного происхождения. В крови кобаламин циркулирует только в связи с белками – транскобаламинами I и II (комплекс с транскобаламином II обозначают термином «голотранскобаламин»). Голотранскобаламин усваивается клетками всех типов, тогда как витамин В12, связанный с транскобаламином I, – только клетками печени и почек. В качестве кофакторов клеточных реакций выделены две формы кобаламина – метилкобаламин (в цитоплазме) и гидроксиденозилкобаламин (в митохондриях). Основные причины дефицита кобаламина – недостаточное потребление продуктов животного происхождения, аутоиммунный гастрит, панкреатическая недостаточность, поражение терминального отдела подвздошной кишки, синдром избыточного бактериального роста. В условиях избыточного связывания витамина В12 с транскобаламином I может возникать его относительный дефицит. Дефицит кобаламина наиболее значительно сказывается на состоянии крови и нервной системы; также гиповитаминоз кобаламина модифицирует течение воспалительного процесса. Анемия наблюдается в 13–15% случаев дефицита витамина В12; первым признаком является макроцитоз. Наиболее чувствительный маркер мегалобластического кроветворения – средний размер нейтрофилов и моноцитов. Потребность нервной системы в витамине В12 особенно высока. Гиповитаминоз витамина В12 ассоциирован с поражением как белого, так и серого вещества. Описано несколько типов неврологических проявлений при этом типе гиповитаминоза: подострая комбинированная дегенерация задних и боковых канатиков спинного мозга (фуникулярный миелоз), сенсомоторная полиневропатия, невропатия зрительного нерва, психические и когнитивные расстройства. Эти нарушения нередко вызывают диагностические сложности (они часто расцениваются как «криптогенные», «реактивные», «сосудистого происхождения»). Нормальное или повышенное общее содержание кобаламина в плазме крови не является надежным признаком отсутствия гиповитаминоза. Весь спектр нервно-психических нарушений при дефиците витамина В12 изучен недостаточно. При диагностике гиповитаминоза следует более внимательно анализировать характер клинических проявлений, а в сложных случаях – исследовать содержание голотранскобаламина, метилмалоновой кислоты/гомоцистеина, а также фолатов в сыворотке крови.

Ключевые слова: кобаламин, витамин В12, неврологические проявления дефицита кобаламина.

Медицинские новости. – 2020. – №2. – С.

Summary. The review discusses the steps of vitamin B12 metabolism and its role in maintaining of neurological functions. The term “vitamin B12 (cobalamin)” refers to several substances (cobalamins) of a very similar structure. Cobalamin enters the body with animal products. On the periphery cobalamin circulates only in binding with proteins transcobalamin I and II (complex cobalamin-transcobalamin II is designated as “holotranscobalamin”). Holotranscobalamin is absorbed by different cells, whereas transcobalamin I-bound vitamin B12 – only by liver and kidneys. Two forms of cobalamin were identified as coenzymes of cellular reactions which are methylcobalamin (in cytoplasm) and hydroxyadenosylcobalamin (in mitochondria). The main causes of cobalamin deficiency are related to inadequate intake of animal products, autoimmune gastritis, pancreatic insufficiency, terminal ileum disease, syndrome of intestinal bacterial overgrowth. Relative deficiency may be seen in excessive binding of vitamin B12 to transcobalamin I. Cobalamin deficiency most significantly affects functions of blood, nervous system and inflammatory response. Anemia occurs in 13–15% of cases; macrocytosis is an early sign. The average size of neutrophils and monocytes is the most sensitive marker of megaloblastic hematopoiesis. The demands in vitamin B12 are particularly high in nervous tissue. Hypovitaminosis is accompanied by pathological lesions both in white and gray brain matter. Several types of neurological manifestations are described: subacute combined degeneration of spinal cord (funicular myelinosis), sensorimotor polyneuropathy, optic nerve neuropathy, cognitive disorders. The whole range of neuropsychiatric disorders with vitamin B12 deficiency has not been studied well enough. Due to certain diagnostic difficulties they are often regarded as “cryptogenic”, “reactive”, “vascular” origin. Normal or decreased total plasma cobalamin level could not a reliable marker of vitamin deficiency. In difficult cases the content of holotranscobalamin, methylmalonic acid / homocysteine, and folate in the blood serum should be investigated besides carefully analysis of clinical manifestations.

Keywords: cobalamin, vitamin B12, neurologic manifestations of cobalamin deficiency.

Meditsinskie novosti. – 2020. – N2. – P.

Термином «витамин В12 (кобаламин)» обозначают несколько сходных по строению веществ – кобаламинов, получивших свое название благодаря наличию в их структуре атома кобальта. В структуру кобаламина входит корриновое кольцо (тетрапиррольное макрогетероциклическое соединение), что роднит его с хлорофиллом, гемом и цитохромом. Гидроксикобаламин и цианокобаламин – химически стабильные формы витамина В12, применяющиеся

в составе лекарственных препаратов; в клетках кобаламин содержится в форме соединений с метильной группой и гидроксиденозильным остатком [1]. Витамин В12 вырабатывается исключительно микроорганизмами. Содержащиеся в растениях вещества сходного строения (псевдокобаламины) не усваиваются организмом человека, более того, они могут препятствовать абсорбции кобаламина. Наиболее значительное количество этого витамина выра-

батывают пропионобактерии, однако его всасывание в толстой кишке «хозяина» настолько мало, что организм человека нуждается в поступлении кобаламина извне – в составе продуктов животного происхождения. В последние годы разрабатываются методы обогащения витамином В12 продуктов растительного происхождения [2].

Кобаламин выступает в роли кофакторов различных клеточных реакций; хорошо известна его роль в про-

цессе клеточного деления, что особенно ярко проявляется в кроветворении и регенерации. Однако не столь часто упоминается об исключительно важном значении кобаламина для функционирования нервной системы. В последние годы интерес к проблеме гиповитаминоза кобаламина при неврологических заболеваниях значительно возрос.

Этапы усвоения кобаламина

Кобаламин поступает в организм в составе продуктов животного происхождения. В желудке под действием пепсина он высвобождается из комплекса с пищевым белком и связывается с транскобаламином I (синонимы – гаптокоррин, R-белок) – высокоаффинным белком слюны и желудочного сока. На этом этапе транскобаламин I (ТК I) защищает витамин от гидролиза в кислой среде [3]. В дистальной части двенадцатиперстной кишки под влиянием панкреатических протеаз комплекс «кобаламин – ТК I» расщепляется, и высвободившийся кобаламин связывается с внутренним фактором Касла – продуктом секреции париетальных клеток желудка (внешний фактор Касла – это собственно витамин В12). Новообразованный комплекс устойчив к действию протеаз в диапазоне pH от 3 до 9. В терминальном отделе подвздошной кишки комплекс «кобаламин – внутренний фактор» поглощается энтероцитами путем эндоцитоза, опосредованного мультитрансферинным рецептором Cubam [4]. В цитоплазме энтероцитов происходит лизосомальный гидролиз комплекса «кобаламин – внутренний фактор». При участии лизосомальных белков LMBRD1 и ABCD4 кобаламин переносится в цитозоль, а затем белком мультитеарственной резистентности 1 (MRP1) – в порталный кровоток. На данном этапе кобаламин связывается с вырабатываемым в энтероцитах транспортным белком транскобаламином II (ТК II) [3].

В крови кобаламин циркулирует только в связи с белками: у здорового человека 70–80% этого витамина связано с ТК I, 20–30% – с ТК II (этот комплекс также принято обозначать как «голотранскобаламин» или «метаболически активная форма кобаламина») [5–7]. Комплекс «кобаламин – ТК I» поглощается клетками печени и почек при взаимодействии, соответственно, с асиалогликопротеиновым

и мегалиновым рецепторами [8]. Комплекс «кобаламин – ТК I» имеет длинный, многодневный, период полужизни в плазме, возможно, в связи с тем, что в большинстве тканей, кроме печени и почек, рецепторы к нему отсутствуют. Период полужизни комплекса «кобаламин – ТК II», напротив, очень короткий (60–90 мин), он быстро поглощается различными тканями. Комплекс «кобаламин – ТК II» захватывается клетками при взаимодействии с рецептором транскобаламина (TCBLR), экспрессия которого зависит от фазы клеточного цикла, достигая максимума при пролиферации [9]. Пик поступления кобаламина в кровь наблюдается через 8–10 ч после приема пищи – это среднее время пассажа содержимого до терминального отдела подвздошной кишки [10]. Поскольку ТК II вырабатывается в ответ на поступление кобаламина из кишечника, содержание в крови комплекса «кобаламин – ТК II» преимущественно отражает количество вновь абсорбированного витамина и косвенно – его потребление с пищей [11].

Помимо пищеварительных желез, ТК I также синтезируют лейкоциты и клетки злокачественных новообразований. ТК II могут вырабатывать не только энтероциты, но и эндотелий, гепатоциты, моноциты, фибробласты, клетки – предшественники гемопоэза [12]. Существует еще одна форма – ТК III, обнаруженный в гранулоцитарных лейкоцитах, его значение изучено недостаточно [12].

Выводящийся с желчью и мочой кобаламин подвергается реабсорбции, это рассматривается как важный механизм восстановления запасов данного витамина в организме [13]. В клетках имеются системы выведения кобаламина, способствующие его «шунтированию» в ткани с повышенной потребностью; закономерности работы этих систем изучены недостаточно.

В качестве коферментов клеточных реакций выделены две формы кобаламина [5, 14].

1. Метилкобаламин – кофермент цитоплазматической метионинсинтазы, катализирующей образование метионина из гомоцистеина, причем этот процесс весьма энергозатратен. Метионин необходим для синтеза тимидина и репликации ДНК, а также для восстановления запасов S-аденозилметионина. Мети-

онин и S-аденозилметионин участвуют в реакциях метилирования ДНК, белков и фосфолипидов, таким образом, оказывают влияние на активность генов, восстанавливают функции мембранных транспортеров и клеточных ферментов [15], способствуют увеличению содержания восстановленного глутатиона, а также играет важную роль в транссульфировании и аминопропилировании, имеющих анаболическую направленность [16].

2. Дезоксиаденозилкобаламин – кофермент митохондриальной метилмалонил-КоА-мутаза, катализирующей превращение метилмалонила-КоА в сукцинил-КоА. Дезоксиаденозилкобаламин участвует в поставке субстрата синтеза жирных кислот и субстрата окисления (янтарной кислоты) в цикл Кребса. В ходе этой реакции также происходит нейтрализация потенциально нейротоксичной метилмалоновой кислоты.

Кобаламин имеет незаменимое значение в синтезе миелина, однако закономерности этого процесса полностью не изучены. Многие исследователи основную роль в образовании миелина отводят дезоксиаденозилкобаламину [17, 18], тогда как в других работах показано, что метилкобаламин более активно поддерживает синтез лецитина и фосфолипидов (составляющих миелина), а также стимулирует дифференцировку Шванновских клеток [19]. В одном из экспериментов убедительно показана роль метилкобаламина в развитии аксонов [20].

Важнейший «напарник» кобаламина в реакциях образования метионина и синтеза пуриновых оснований – фолиевая кислота, а в реакциях синтеза липидов и миелина – также пиридоксин и аскорбиновая кислота.

Метил- и дезоксиаденозилкобаламин (преимущественно последний) рассматривают как «запас» витамина В12 в организме, в норме составляющий 2–5 мг. У здорового человека основное количество кобаламина содержится в органах, клетки которых наиболее богаты митохондриями, – в печени (50%) и мышцах (около 30%). Скорость обновления запасов витамина составляет порядка 0,1% в день [21].

Детали внутриклеточного распределения кобаламина продолжают изучаться; в частности, недостаточно ясен вопрос о механизмах, регулирующих его поставку в цитоплазму или митохондрии [14].

Возможные причины развития дефицита кобаламина

Субклинический гиповитаминоз В12 в общей популяции регистрируется с частотой не менее 2,5% (до 26%, в зависимости от выбранных критериев дефицита) [22]. В экономически развитых странах достаточно распространена такая причина дефицита кобаламина, как приверженность вегетарианскому/веганскому (исключаяющему потребление продуктов животного происхождения) стилю питания. Явный дефицит чаще наблюдается в возрасте старше 70 лет (не менее чем у 12–17% обследованных) [1, 23].

Другая значимая причина развития гиповитаминоза – атрофический гастрит тела желудка на фоне хронической инфекции *Helicobacter pylori* или аутоиммунного происхождения. При атрофии снижается секреция внутреннего фактора Касла. Для диагностики атрофического гастрита применяют эндоскопию с биопсией, оценку соотношения пепсиногенов I и II и уровня сывороточного гастрина, исследуют антитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла.

Выработка внутреннего фактора Касла прекращается после проксимальной резекции желудка и гастрэктомии. Средний период до появления признаков гиповитаминоза В12 (в виде развития макроцитарной анемии) составляет приблизительно 15 месяцев [24].

Неадекватный протеолиз комплекса «кобаламин – ТК I» в просвете двенадцатиперстной кишки наблюдается при снижении экзокринной функции поджелудочной железы и синдроме Золингера – Эллисона. Для подтверждения наличия панкреатической недостаточности необходима визуализация поджелудочной железы и оценка внешнесекреторной функции (исследование активности фекальной эластазы, тест с мечеными триглицеридами).

Избыточный бактериальный рост в кишечнике может сопровождаться избыточным поглощением кобаламина микроорганизмами. Помимо клинических данных, диагностика избыточного бактериального роста основывается на результатах дыхательного водородного теста с углеводами – неинвазивного метода оценки метаболической активности кишечной микрофлоры.

Конкуренция с «организмом хозяина» за поглощение кобаламина также

характерна для инвазии ленточными червями, в особенности *Diphyllobothrium latum*. Диагностика инвазии проводится по данным повторного паразитологического исследования кала.

Мальабсорбция витамина В12 наблюдается при поражении терминального отдела подвздошной кишки – при болезни Крона, целиакии, лимфоме, после обширной ее резекции.

Применение некоторых лекарственных средств может спровоцировать дефицит кобаламина: прием метформина, колцихина (за счет уменьшения абсорбции в кишечнике), ингибиторов протонной помпы и блокаторов гистаминовых рецепторов 2-го типа (за счет снижения желудочной секреции), ингаляция закиси азота (за счет дегградации внутриклеточных форм) [25].

Наконец, в основе дефицита могут лежать генетические аномалии строения молекул рецепторов и переносчиков с дефектами, участвующих в обмене кобаламина; в качестве примера можно привести синдром Иммерслунд – Гресбека – аутосомно-рецессивное заболевание с дефектом рецептора Cubam. Также возможно, что в условиях дефицита кобаламина могут проявляться генетические расстройства, при которых имеется тенденция к накоплению метилмалоновой кислоты и гомоцистеина, с прогрессирующим поражением нервной системы [26].

Функциональный (или относительный) дефицит кобаламина. В условиях преобладающего связывания витамина В12 с ТК I (а не с ТК II) может возникнуть его относительный дефицит, поскольку комплекс «кобаламин – ТК I» не усваивается тканями (за исключением печени и почек). Длительноживущая форма «кобаламин – ТК I» может фиксировать на себе основное количество витамина, так что он становится биологически недоступным для большинства тканей. Общее содержание кобаламина в крови остается нормальным или даже повышенным, что приводит к ошибочному заключению об отсутствии гиповитаминоза [27]. В подобных случаях некоторые авторы применяют термин «резистентность к кобаламину» [28]. Эта проблема актуальна при заболеваниях печени и почек, при которых снижается способность к захвату ими кобаламина, связанного с ТК I. У пациентов с белково-энергетической недостаточностью, при которой было бы закономерно ожидать

гиповитаминоза В12, подчас выявляется высокое общее содержание кобаламина (>1000 нг/л), сочетающееся с угнетением функции печени [29].

Среди других причин описаны избыточная продукция ТК I при реактивном лейкоцитозе, гиперэозинофильном синдроме, неопластических процессах (миелопролиферативных заболеваниях, лимфомах, опухолях печени, молочной железы, предстательной железы, легких, желудка и поджелудочной железы) [29, 30]. При выявлении у пациента повышенного общего содержания кобаламина в плазме крови должно возникать подозрение на опухолевый процесс [29, 30].

Последствия дефицита кобаламина

Дефицит кобаламина наиболее критично сказывается на состоянии крови и нервной системы. Однако весь спектр функций витамина В12 до нынешнего дня недостаточно изучен. Интересны данные о его влиянии на течение воспалительного процесса [29].

Влияние на кроветворение и слизистые оболочки. В качестве классического проявления дефицита кобаламина рассматривается мегалобластоз костного мозга и слизистых оболочек с развитием мегалобластной (пернициозной) анемии, сочетающейся с нейтро- и тромбоцитопенией. В основе этих проявлений лежит дефицит метилкобаламина и нарушение деления ДНК [1].

Развитие пернициозной анемии ассоциировано с гаплотипами HLA A2, A3 и B7, группой крови A: у 90% таких пациентов выявляются антитела к париетальным клеткам и у большинства – связывающие и блокирующие антитела к внутреннему фактору Касла. Пернициозная анемия ассоциирована и с другими аутоиммунными заболеваниями – поражением щитовидной железы, сахарным диабетом 1-го типа, язвенным колитом, болезнью Аддисона, бесплодием, приобретенной агаммаглобулинемией [1].

Однако выраженная анемия наблюдается не более чем в 13–15% случаев дефицита витамина В12; его первым признаком может быть наличие макроцитоза [1]. В работах последних лет показано, что такой традиционно применяющийся показатель макроцитоза, как средний объем эритроцитов, не обладает достаточной чувствительностью вследствие нередкого влияния других факторов, в частности, дефицита

железа, хронического воспалительного процесса [31]. Более чувствительными маркерами мегалобластического кроветворения являются средний размер нейтрофилов и моноцитов, оцениваемые на автоматическом анализаторе [31]. В слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта также проявляется макроцитоз, и этому сопутствуют глоссит и другие симптомы поражения органов пищеварения.

Возможные последствия дефицита кобаламина для нервной системы. Потребность нервной системы в витамине В12 особенно высока. Гиповитаминоз ассоциирован с поражением как белого, так и серого вещества [9, 32, 33].

Нарушения, которые лежат в основе неврологических проявлений дефицита кобаламина, можно разделить на несколько типов [24, 33].

1. Гипометилирование. Это нарушение в большей степени проявляется именно дисфункцией центральной нервной системы, в структурах которой отсутствуют альтернативные пути реметилирования гомоцистеина (от бетаина) и поддержания эндогенного синтеза S-аденозилметионина. Глиальные клетки наиболее чувствительны даже к кратковременному снижению уровня В12, при этом в них значительно падает активность ферментов метилирования [34]. Вследствие гипометилирования ДНК и белков нарушается работа переносчиков серотонина и допамина, изменяется текучесть мембран, что, в частности, влияет на сродство допамина к рецепторам [35, 36].

2. Нарушение синтеза миелина, конкретные механизмы которого изучены недостаточно. Одно из возможных объяснений – угнетение метилмалонил-КоА-мутаза, что приводит к продукции жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и разветвленной структурой; их включение в структуру миелина вызывает демиелинизацию [32]. Еще одно возможное объяснение – недостаточное метилирование основного белка миелина, образующего комплекс с липидами [18]. В работах последних лет указывается, что нарушение выработки миелина при дефиците витамина В12 ассоциировано с повышением содержания провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли α и снижение уровней миелинотрофических веществ (интерлейкина 6 и эпидермаль-

ного фактора роста) [32, 37]. Показано, что в нервной ткани животных в условиях дефицита кобаламина нарушается обмен нормального прионного белка с накоплением его «инфекционной» изоформы [37].

3. Накопление метилмалоновой кислоты, которая угнетает сукцинатдегидрогеназу (фермент цикла Кребса) и нарушает процесс аэробного гликолиза – основного источника молекул аденозинтрифосфата. Ответная активация анаэробного гликолиза ведет к накоплению лактата и развитию внутриклеточного ацидоза; повышенное содержание лактата оказывает влияние на мозговой кровоток [38, 39]. Метилмалоновая кислота также непосредственно подавляет активность комплекса II митохондриальной дыхательной цепи, провоцирует развитие в клетке окислительного стресса и вторичную активацию ионотропных глутаматных рецепторов, выражающуюся в эксайтотоксичности [40, 41]. При патологическом накоплении метилмалоновой кислоты (при метилмалоновой ацидемии) отмечается преимущественное повреждение подкорковых структур, в особенности полосатого тела и бледного шара [40, 41]. В экспериментах на животных, помимо подкорковых ядер, также отмечено повреждение синаптических структур периферических нервов и ДНК нейронов [42].

4. Дегенерация аксонов, которая может сопровождаться вторичной демиелинизацией. Патогенез этого явления не до конца ясен; описаны активация астроцитов и микроглии, расслоение ламелл (отростков олигодендроцитов, окутывающих аксоны) и появление отека белого вещества, косвенно свидетельствующего о повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера. В спинномозговой жидкости отмечается повышение содержания веществ, оказывающих миелотоксическое действие, – фактора некроза опухоли α , CD40, фактора роста нервов (при дефиците кобаламина нейтрализация этого фактора предотвращает появление миелолитических очагов в спинном мозге) [32, 43].

5. Изменение продукции моноаминов вследствие дефицита необходимого для их синтеза тетрагидробиоптерина, что косвенно влияет и на выработку дофамина и серотонина [36].

6. Нарушение выработки холина (предшественника ацетилхолина) из глицина [44].

7. Сосудистые нарушения вследствие повышенного содержания гомоцистеина [36].

При дефиците витамина В12 неврологические проявления нередко выходят на первый план и могут развиваться даже при отсутствии гематологических изменений, особенно в пожилом возрасте [1]. В современных условиях высокого потребления фолиевой кислоты (вследствие ее естественного содержания в разнообразных видах пищи и специального обогащения некоторых продуктов с целью профилактики развития опухолей) стала более заметной тенденция к изменению последовательности развития проявлений гиповитаминоза: симптомы поражения нервной системы предшествуют развитию анемии [33, 45]. Еще одно возможное объяснение преобладания неврологических либо гематологических расстройств – влияние генетических мутаций, нарушающих работу одной из «метаболических ветвей», в которых витамин В12 выступает в роли кофермента [27].

Описано несколько типов неврологических проявлений, связанных с дефицитом кобаламина: подострая комбинированная дегенерация задних и боковых канатиков спинного мозга (фуникулярный миелоз), сенсомоторная полиневропатия, невропатия зрительного нерва, различные психические расстройства, когнитивные расстройства (вплоть до степени деменции) [46–48]. При отсутствии макроцитоза происхождение психоневрологических расстройств иногда получает неверную трактовку – они рассматриваются как «криптогенные», «реактивные», «сосудистого происхождения», что особенно актуально в отношении когнитивных и психических нарушений [33, 46].

Поражение спинного мозга в виде фуникулярного миелоза считается классическим для дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты и на более ранних этапах характеризуется снижением вибрационной чувствительности, появлением парестезий в ногах и сенситивной атаксии, а на более поздних стадиях – присоединением поражения кортикоспинальных трактов с развитием спастического пара- или тетрапареза и появлением патологических рефлексов.

Периферическая полиневропатия по своей природе в большинстве

случаев является аксональной, реже – демиелинизирующей. При сочетании миелопатии и полиневропатии пирамидные симптомы сочетаются с вялыми параличами. Невропатия зрительного нерва поначалу характеризуется субклиническим течением, но в конечном итоге приводит к потере зрения.

Среди психических расстройств, обусловленных дефицитом кобаламина, описаны изменения настроения (депрессия, маниакальное состояние), обсессивно-компульсивное, тревожное и параноидное расстройства, психотические состояния (бред преследования, слуховые и зрительные галлюцинации) [50]. Когнитивные нарушения, проявляющиеся замедленностью мышления, снижением внимания, нарушением памяти, могут прогрессировать вплоть до развития грубого лобного дефекта («мегалобластического безумия») [50, 51].

В систематическом обзоре 43 исследований, в которых оценивалась связь уровня витамина В12 в крови с наличием когнитивного дефекта, показано, что уровень, близкий к нижней границе нормы (<250 нг/л), ассоциирован с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией и болезнью Паркинсона; уровень <150 нг/л ассоциирован с когнитивными нарушениями. Назначение препаратов витамина В12 позволяло добиться уменьшения тяжести нарушений, но лишь в случаях, когда явный дефицит кобаламина или повышение содержания гомоцистеина предшествовали развитию нервно-психических нарушений [51].

Другие работы показали аналогичную закономерность – корреляцию вероятности развития и прогрессирования когнитивных нарушений с более низким содержанием кобаламина, голотранскобаламина в крови и повышенным содержанием гомоцистеина у лиц пожилого возраста [47, 52, 53]. При лабораторных признаках гиповитаминоза и прогрессирующих когнитивных нарушениях по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга отмечают уменьшение размеров лобных долей, увеличение бикаудатного индекса, симметричная гиперинтенсивность белого вещества в T2-режиме (признаки лейкоареоза), более выраженная в перивентрикулярных областях и, в частности, в областях,

связывающих поясную извилину и область покрывки, а также лобно-теменных путей [33, 49, 53]. В ходе 8-летнего наблюдения пациентов пожилого возраста с признаками дефицита кобаламина отмечено ускорение темпов уменьшения объема серого вещества головного мозга [54, 55]. При этом в некоторых исследованиях отмечена возможность регресса описанных изменений на фоне терапии кобаламином [33, 49, 55].

Противоречивость результатов некоторых работ, в которых не установлена достоверная связь пониженного уровня кобаламина с развитием когнитивных нарушений, можно объяснить тем, что в них оценивалось общее содержание кобаламина в крови и не проводилась диагностика возможного относительного дефицита витамина В12 [51, 56–59].

Дефицит витамина В12 той или иной выраженности описан при самых разнообразных неврологических расстройствах – полиневропатии алкогольной, а также ассоциированной с химиотерапией, когнитивных расстройствах сосудистого и первично-дегенеративного происхождения. Предположительно, дефицит витамина В12 играет определенную роль в патогенезе или влияет на темпы прогрессирования этих расстройств [31, 45, 60–62]. В отношении эффективности профилактического назначения витамина В12 пациентам с уже имеющимися когнитивными расстройствами получены неоднозначные результаты. В отдельных работах показано, что при болезни Альцгеймера дополнительное назначение витаминов группы В (В12, В6, фолиевой кислоты) снижает темпы атрофии серого вещества и выраженность когнитивных нарушений [45]. Однако, по данным систематического обзора, положительного влияния назначения фолиевой кислоты и кобаламина на темпы прогрессирования когнитивных нарушений различной природы у лиц пожилого возраста не установлено, хотя такая мера способствует снижению гомоцистеина [63, 64].

Диагностика дефицита кобаламина

При выявлении тех или иных симптомов, характерных или подозрительных на наличие гиповитаминоза В12, рекомендуется придерживаться алгоритмов диагностики, представленных в соответствующих рекомендациях [65].

Границы нормального общего содержания кобаламина достаточно условны и приняты как 180–914 нг/л. Эти пределы установлены, главным образом, исходя из отсутствия макроцитоза в периферической крови; из-за недостаточной изученности вопроса их не совсем корректно рассматривать как нормальный диапазон, отражающий достаточное поступление витамина в нервную систему. В связи с этим показатели от 180 до 350 нг/л предлагается рассматривать как «пограничные» [7, 65].

В качестве лабораторных маркеров дефицита в спорных случаях рекомендуется ориентироваться на содержание гомоцистеина и/или метилмалоновой кислоты в сыворотке крови [1, 65]. Повышение содержания метилмалоновой кислоты более четко указывает на дефицит витамина В12, тогда как повышение уровня гомоцистеина может отражать дефицит как кобаламина, так и фолиевой кислоты. Если у пациента имеются клинические проявления, характерные для гиповитаминоза В12, содержание общего кобаламина в плазме соответствует пограничным значениям (180–350 нг/л) и при этом определяется повышенное содержание метилмалоновой кислоты и/или гомоцистеина, можно говорить о дефиците витамина В12 (при условии исключения дефицита фолиевой кислоты).

При нормальном содержании метилмалоната и гомоцистеина наличие дефицита витамина В12 (и фолиевой кислоты) практически исключено.

Повышение содержания метилмалоновой кислоты и гомоцистеина при отсутствии дефицита витаминов может наблюдаться при поражении почек (что показано в популяции пожилых людей), снижении объема циркулирующей крови, при катаболических процессах [6, 27]. Если же эти показатели уменьшаются на фоне назначения витамина В12, то первоначальное повышение расценивается как доказательство дефицита.

Пониженный уровень общего кобаламина (<180 нг/л) может обнаруживаться даже при отсутствии специфических клинических симптомов; в таком случае показано динамическое наблюдение [11].

Поскольку нормальный или повышенный общий уровень кобаламина еще не исключает наличие функционального дефицита за счет чрезмерного со-

держания фракции «кобаламин – ТК I», недоступной для усвоения большинством клеток, в последние годы стал применяться новый маркер – голотранскобаламин («кобаламин – ТК II»), отражающий содержание витамина в форме, доступной для клеток любого типа. Уровень <35 пмоль/л с высокой точностью указывает на наличие гиповитаминоза [66]. Содержание голотранскобаламина наиболее точно отражает содержание кобаламина в клетках (эритроцитах) [11]. Несмотря на высокую информативность, каждый из этих показателей допускает определенные погрешности в чувствительности и специфичности [7, 11, 66].

Для выявления дефектов внутриклеточных этапов обмена витамина В12 целесообразно исследовать содержание метионина в сыворотке крови; для уточнения типа врожденного дефекта метаболизма (метилмалоновая ацидемия, гипергомоцистеинемия) проводится генетическое исследование [27].

Таким образом, представления о симптомах дефицита кобаламина в последние десятилетия изменились: больше внимания стало уделяться неврологическим и психическим расстройствам, подчас выступающим в качестве первых проявлений, что отчасти объясняется высоким содержанием фолатов в пище, маскирующим гематологические нарушения. К основным нервно-психическим нарушениям относятся миелопатия, полиневропатия, когнитивные и психические нарушения, реже – невропатия зрительного нерва. Весь спектр нервно-психических расстройств недостаточно изучен. В частности, заслуживает внимания вопрос влияния гиповитаминоза В12 на течение метаболической энцефалопатии. Нормальное или повышенное общее содержание кобаламина в плазме крови не является надежным признаком отсутствия гиповитаминоза. При диагностике гиповитаминоза следует более внимательно анализировать характер клинических проявлений, а в спорных случаях – исследовать содержание голотранскобаламина, метилмалоновой кислоты/гомоцистеина, а также фолатов в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перекатова Т.Н., Остроумова М.Н. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2009. – №2(1). – P.185–195.
2. Allen L.H., Rosenberg I.H., Oakley G.P., Omenn G.S. // Food Nutr. Bull. – 2010. – Vol.31 (Suppl.1). – P.36–46.
3. Gherasim C., Lofgren M., Banerjee R. // J. Biol. Chem. – 2013. – Vol.288, N19. – P.13186–13193.
4. Pedersen G.A., Chakraborty S., Stinhaus A.L., Traub L.M., Madsen M. // Traffic. – 2010. – Vol.11, N5. – P.706–720.
5. Kirsch S.H., Herrmann W., Obeid R. // Clin. Chem. Lab. Med. – 2013. – Vol.51, N1. – P.139–155.
6. Risch M., Meier D.W., Sakem B., et al. // BMC Geriatr. – 2015. – Vol.15. – P.82.
7. Valente E., Scott J.M., Ueland P.M., Cunningham C., Casey M., Molloy A.M. // Clin. Chem. – 2011. – Vol.57, N6. – P.856–863.
8. Lindemans J., de Jongh E.J., Brand F.C., Schoester M., van Kapel J., Abels J. // Biochim. Biophys. Acta. – 1982. – Vol.720, N2. – P.203–210.
9. Lai S.C., Nakayama Y., Sequeira J.M., et al. // FASEB J. – 2013. – Vol.27, N6. – P.2468–2475.
10. Quadros E.V., Sequeira J.M. // Receptor. Biochimie. – 2013. – Vol.95, N5. – P.1008–1018.
11. Golding P.H. // Springer Plus. – 2016. – Vol.5, N1. – P.668.
12. Новикова И.А., Ходулева С.А. Клиническая и лабораторная гематология: Учебное пособие. – Минск, 2013.
13. Moestrup S.K., Birn H., Fischer P.B., et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1996. – Vol.93, N16. – P.8612–8617.
14. Froese D.S., Gravel R.A. // Exp. Rev. Mol. Med. – 2010. – Vol.12. – e37.
15. Hayes A.W., ed. Principles and Methods of Toxicology. – New York, 2008.
16. Abdul Q.A., Yu B.P., Chung H.Y., Jung H.A., Choi J.S. // Arch Pharm. Res. – 2017. – Vol.40, N11. – P.1219–1237.
17. Boucher J.L. // Med. Hypoth. – 2017. – Vol.109. – P.29–37.
18. Metz J. // Ann. Rev. Nutr. – 1992. – Vol.12. – P.59–79.
19. Nishimoto S., Tanaka H., Okamoto M., Okada K., Murase T., Yoshikawa H. // Front Cell Neurosci. – 2015. – Vol.9. – P.298.
20. Liao W.C., Wang Y.J., Huang M.C., Tseng G.F. // PLoS ONE. – 2013. – Vol.8, N9. – e76302.
21. Kohlmeier M. Nutrient metabolism: structures, functions, and genes. – Amsterdam, 2015.
22. Green R., Allen L.H., Bjørke-Monsen A.L., et al. // Nat. Rev. Dis. Prim. – 2017. – Vol.3. – P.17040.
23. Kennedy D.O. // Nutrients. – 2016. – Vol.8, N2. – P.68.
24. Hu Y., Kim H.L., Hyung W.J., et al. // Ann. Surg. – 2013. – Vol.258, N6. – P.970–975.
25. Linder L., Tamboue C., Clements J.N. // J. Pharm. Pract. – 2017. – Vol.30, N6. – P.639–642.
26. Carrillo N., Adams D., Venditti C.P. Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. – 1993–2018.
27. Solomon L.R. // Support Care Cancer. – 2016. – Vol.24, N8. – P.3489–3494.
28. Solomon L.R. // Blood Rev. – 2007. – Vol.21, N3. – P.113–130.
29. Cappello S., Cereda E., Rondanelli M., et al. // Nutrients. – 2017. – Vol.9, N1. – P.1.
30. Arendt J.F., Pedersen L., Nexø E., Sørensen H.T. // J. Nat. Cancer Inst. – 2013. – Vol.105, N23. – P.1799–1805.
31. Егорова М.О., Цветаева Н.В., Сухачева Е.А. Практические рекомендации по лабораторной диагностике наиболее распространенных форм анемии: Методическое пособие. – М., 2010.
32. Scalabrino G. // Progr. Neurobiol. – 2009. – Vol.88, N3. – P.203–220.
33. Briani C., Dalla Torre C., Citton V., et al. // Nutrients. – 2013. – Vol.5, N11. – P.4521–4539.
34. Pezacka E.H., Jacobsen D.W., Luce K., Green R. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1992. – Vol.184, N2. – P.832–839.
35. Bala P.A., Foster J., Carvelli L., Henry L.K. // Mol. Asp. Med. – 2013. – Vol.34, N2–3. – P.197–219.
36. Charlton C.G. // Neur. Regenerat. Res. – 2014. – Vol.9, N11. – P.1110–1111.
37. Scalabrino G., Veber D., Tredici G. // Int. J. Biochem. – 2014. – Vol.55. – P.232–241.
38. Hassel B., Sonnwald U. // J. Neurochem. – 1995. – Vol.65, N5. – P.2227–2234.
39. Narasimhan P., Sklar R., Murrell M., Swanson R.A., Sharp F.R. // J. Neurosci. – 1996. – Vol.16, N22. – P.7336–7346.
40. Okun J.G., Hörster F., Farkas L.M., et al. // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol.277, N17. – P.14674–14680.
41. Fernandes C.G., Borges C.G., Seminotti B., et al. // Cell Mol. Neurobiol. – 2011. – Vol.31, N5. – P.775–785.
42. Andrade V.M., Dal Pont H.S., Leffa D.D., et al. // Mol. Cell Biochem. – 2014. – Vol.391, N1–2. – P.137–145.
43. Scalabrino G., Mutti E., Veber D., et al. // Neurosci. Lett. – 2006. – Vol.396, N2. – P.153–158.
44. Razak M.A., Begum P.S., Viswanath B., Rajagopal S. // Oxidat. Med. Cell Long. – 2017. – P.1716701.
45. Malouf M., Grimley E.J., Areosa S.A. // Cochrane Database System Rev. – 2003. – Vol.4. – CD004514.
46. Камчатнов П.П., Дамулин И.В. // Клиницист. – 2015. – Vol.9, N1. – P.18–23.
47. Valizadeh M., Valizadeh N. // Ind. J. Psychol. Med. – 2011. – Vol.33, N2. – P.203–204.
48. Gupta L., Gupta R.K., Gupta P.K., Malhotra H.S., Saha I., Garg R.K. // Magnetic Resonance Imag. – 2016. – Vol.34, N2. – P.191–196.
49. Blundo C., Marin D., Ricci M. // Neurol. Sci. – 2011. – Vol.32. – P.101–105.
50. Bram D., Bubrovsky M., Durand J.P., Lefevre G., Morell-Dubois S., Vaiva G. // Gener. Hosp. Psychiatry. – 2015. – Vol.37, N3. – e5–7.
51. Moore E., Mander A., Ames D., Carne R., Sanders K., Watters D. // Int. Psychogeriatr. – 2012. – Vol.24, N4. – P.541–556.
52. Hooshmand B., Solomon A., Kåreholt I., et al. // Int. Med. J. – 2012. – Vol.271, N2. – P.204–212.
53. Hsu Y.H., Huang C.F., Lo C.P., Wang T.L., Tu M.C. // Nutr. Neurosci. – 2016. – Vol.19, N2. – P.47–54.
54. Hooshmand B., Mangialasche F., Kalpouzos G., et al. // JAMA Psychiatry. – 2016. – Vol.73, N6. – P.606–613.
55. De Lau L.M., Smith A.D., Refsum H., Johnston C., Breteler M.M. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2009. – Vol.80, N2. – P.149–157.
56. Kado D.M., Karlamangla A.S., Huang M.H., et al. // Amer. J. Med. – 2005. – Vol.118, N2. – P.161–167.
57. Feng L., Isaac V., Sim S., Ng T.P., Krishnan K.R., Chee M.W. // Amer. J. Geriatr. Psychiatry. – 2013. – Vol.21, N2. – P.164–172.
58. Hughes C.F., Ward M., Tracey F., et al. // Nutrients. – 2017. – Vol.9, N1. – e53.
59. Doets E.L., Ueland P.M., Tell G.S., et al. // Brit. J. Nutr. – 2014. – Vol.111, N6. – P.1085–1095.
60. Zis P., Grünwald R.A., Chaudhuri R.K., Hadjivassiliou M. // J. Neurol. Sci. – 2017. – Vol.378. – P.204–209.
61. Zhang Y., Hodgson N.W., Trivedi M.S., et al. // PLoS ONE. – 2016. – Vol.11, N1. – e0146797.
62. Douaud G., Refsum H., de Jager C.A., et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2013. – Vol.110. – P.9523–9528.
63. Zhang D.M., Ye J.X., Mu J.S., Cui X.P. // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. – 2017. – Vol.30, N1. – P.50–59.
64. Devalia V., Hamilton M.S., Molloy A.M. // Brit. J. Haematol. – 2014. – Vol.166. – P.496–513.
65. Jordan J.T., Weiser J., van Ness P.C. // Neurol. Clin. Pract. – 2014. – Vol.4, N4. – P.358–361.
66. Green R. // Amer. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol.94, N2. – P.666–672.

Поступила 14.11.2019 г.
Материал предоставлен
компанией WÖRWAG Pharma