

Дефицит витаминов группы В в неврологической практике: недооцененная угроза

Основные витамины группы В – тиамин (В₁), пиридоксин (В₆) и кобаламин (В₁₂) – являются универсальными кофакторами важнейших биохимических циклов, протекающих в каждой клетке организма, в том числе в нейронах и нервных волокнах. Неврологические проявления гиповитаминоза неспецифичны и не всегда ярко выражены, но потенциально опасны. В данном обзоре рассмотрены клинически значимые связи дефицита витаминов группы В с некоторыми неврологическими заболеваниями.

Обратите внимание на витаминный статус пациентов с сахарным диабетом!

Хорошо известно, что дефицит витаминов группы В играет важную роль в патогенезе микрососудистых осложнений сахарного диабета (СД), таких как нефропатия и полинейропатия. Восполнение дефицита тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в сочетании с применением других средств патогенетической и симптоматической терапии, например, альфа-липоевой кислоты и модуляторов нейрональной возбудимости (габапентина, прегабалина), рассматривается как эффективная стратегия облегчения нейропатической боли и профилактики дальнейшей утраты функции нервных волокон у пациентов с полинейропатией. Появляются новые результаты, уточняющие распространенность витаминдефицитных состояний в разных субпопуляциях больных СД. Так, ученые из Германии (W.A. Nix et al., 2015) изучали витаминный статус у 120 больных СД 2 типа (в том числе 46 пациентов с микроальбуминурией) и у 52 здоровых добровольцев. Измеряли не только уровень концентрации трех витаминов группы В в плазме крови и моче, но и родственные витаминеры и биомаркеры, такие как гомоцистеин и метилмалоновая кислота, для более точной интерпретации выявленных отклонений.

Согласно результатам исследования плазменная концентрация пиридоксальфосфата (активной формы витамина В₆) достоверно ниже у пациентов с СД, чем в контрольной группе (26,8 и 39,5 нмоль/л соответственно), а у больных с микроальбуминурией этот показатель еще ниже – 22,7 нмоль/л. Распространенность дефицита пиридоксальфосфата (<30 нмоль/л) в исследуемой выборке составила 63% у пациентов с микроальбуминурией, 58% – у больных СД без нарушения функции почек и 25% в контрольной группе (p<0,0001). Примечательно, что у всех пациентов с СД (100%) и участников контрольной группы без СД (100%) отмечался дефицит тиамина (<70 нмоль/л в плазме крови). При этом у больных СД средний уровень тиамина был на 44% выше, чем в контрольной группе (p<0,0001), а уровень тиамина монофосфата, наоборот, понижен по сравнению с группой контроля (p<0,0001).

Дефицит витамина В₁₂ оценивали по результатам измерения уровня концентрации голотранскобаламина и метилмалоновой кислоты в плазме крови. Гиповитаминоз В₁₂ отмечался реже, чем В₁ и В₆, и наблюдался у 8,7% пациентов с СД и микроальбуминурией, у 6,8% больных с СД без нарушения функции почек и у 5,8% обследуемых в контрольной группе. Средние концентрации активных метаболитов кобаламина были сопоставимыми. Средние концентрации гомоцистеина, косвенно отражающие дефицит витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты, оказались достоверно выше у пациентов с диабетической микроальбуминурией по сравнению с контрольной группой (p<0,001).

Таким образом, авторы пришли к заключению, что дефицит витаминов В₁ и В₆ является характерной особенностью пациентов с СД, тогда как дефицит витамина В₁₂ встречается в этой популяции значительно реже (следует отметить, что никто из участников исследования не был вегетарианцем и не соблюдал другие диеты). Диабетическая нефропатия ассоциируется с более глубокими нарушениями метаболизма пиридоксина и дефицитом его активных форм, поэтому данная категория пациентов требует особого внимания в плане возможных проявлений витаминдефицита и их коррекции.

Периферическая нейропатия, леводопа и дефицит витаминов группы В при болезни Паркинсона

В настоящее время традиционные представления о болезни Паркинсона (БП) как патологии базальных ганглиев головного мозга пересматриваются в связи с большим объемом новых данных о системных проявлениях заболевания. Одной из малоизученных форм поражения нервной системы при БП является периферическая нейропатия (ПН). Морфологический субстрат БП – альфа-синуклеин – был обнаружен в сенсорных и двигательных волокнах вагуса и языкоглоточном нерве, что сопровождалось их

аксональной дегенерацией у пациентов с дисфагией (L. Mu et al., 2013). Тельца Леви были выявлены в дорзальном ядре вагуса, сакральных парасимпатических ганглиях, кишечной нервной системе, сердечных и тазовых симпатических сплетениях даже у пациентов с ранними стадиями БП (K. Wakabayashi, 1997; S. Ogino et al., 2008; O.-V. Tynes et al., 2010; T.G. Beach, 2010; M.G. Cerosimo, 2012).

Существует мнение, что нейропатия является не только периферическим проявлением дегенеративного процесса, но и побочным эффектом терапии БП. Установлено, что распространенность ПН выше у больных БП, которые постоянно принимают препараты леводопы: она оценивается разными авторами в 4,8-55% и коррелирует как с общей принятой дозой леводопы, так и с дозой за определенный период времени (R. Ceravolo et al., 2013; C. Toth et al., 2010).

Среди возможных механизмов этого явления изучается влияние леводопатерапии на цикл гомоцистеина/цианокобаламина. Преобразование леводопы в дофамин требует наличия метильных групп, донором которых выступает аденозилметионин, и эта реакция приводит к образованию нейротоксичного продукта – гомоцистеина. Реметилирование гомоцистеина для его обезвреживания происходит при участии витамина В₁₂ в альтернативных путях деградации задействуются метилентетрагидрофолат и пиридоксин (витамин В₆). Таким образом, постоянная леводопатерапия приводит к истощению источников метильных групп, дефициту витаминов В₆ и В₁₂, фолатов и избыточной продукции гомоцистеина.

Недавно было доказано, что у пациентов с БП и ПН, а также у больных, принимающих леводопу, уровень витамина В₁₂ снижен по сравнению с пациентами, у которых болезнь не затрагивает периферические нервы. Более того, существует обратная зависимость дозы леводопы и насыщения крови цианокобаламином (F. Mancini et al., 2014).

Несмотря на то что глубокий дефицит В₁₂ в целом не характерен для пациентов с БП, при назначении витаминных препаратов было отмечено улучшение неврологической симптоматики даже у больных с субклиническим гиповитаминозом, на основании чего авторы рекомендуют выявлять и лечить таких пациентов, при необходимости определяя более чувствительные маркеры недостаточности В₁₂, такие как метилмалоновая кислота (C. Toth, 2010). В настоящее время обсуждается целесообразность профилактического применения витаминов, особенно у пациентов, использующих системы интрагастрального введения геля леводопы, но доказательной базы у этого подхода пока нет (Y.A. Rajabally et al., 2011; P.P. Urban et al., 2010).

Скрытый гиповитаминоз В₁₂ у пожилых лиц: необходимы ли скрининг и коррекция?

Согласно данным разных авторов распространенность дефицита витамина В₁₂ среди лиц пожилого возраста колеблется от 5 до 40% в зависимости от того, какие методы диагностики и референтные значения применялись в исследованиях (J. Lindenbaum et al., 1994; H.W. Baik et al., 1999; R. Carmel et al., 2000; R. Clarke et al., 2003; S. Loikas et al., 2007). В старших возрастных группах отмечается высокая распространенность атрофического гастрита и связанной с ним мальабсорбции кобаламина. Пожилые пациенты с когнитивными нарушениями, проживающие в одиночестве, без поддержки близких или в интернатных учреждениях, составляют особую группу риска витаминдефицита из-за недостаточного питания.

Дефицит В₁₂ часто остается нераспознанным, поскольку клинические проявления очень вариабельны и неспецифичны, длительное время не вызывают беспокойства, расцениваются как естественное старение. Однако длительный дефицит цианокобаламина при поздней диагностике приводит к серьезным последствиям.

Для пожилых лиц характерна нейропсихиатрическая манифестация дефицита В₁₂ в виде парестезий, мышечной слабости, нарушений походки и равновесия, когнитивных и поведенческих расстройств при отсутствии гематологических отклонений.

Дефицит витамина В₁₂ в митохондриальном цикле лимонной кислоты приводит к избыточному образованию

метилмалоновой кислоты, которая является дестабилизатором миелина, и истощению запасов метионина и S-аденозилметионина (SAME) – незаменимых кофакторов синтеза миелиновой оболочки нервных волокон, фосфолипидов и нейротрансмиттеров (T. Vogel et al., 2009).

Кроме того, высокий уровень гомоцистеина вследствие дефицита В₁₂ ассоциируется с прогрессированием атеросклероза, что также может повышать риск сосудистых когнитивных нарушений и деменции. Низкий уровень цианокобаламина в сыворотке крови ассоциируется с 2-4-кратным повышением риска когнитивного дефицита даже при отсутствии анемии и макроцитоза (J.H. Lindenbaum et al., 1988). Согласно результатам кокреновского метаанализа у пациентов с болезнью Альцгеймера дефицит В₁₂ встречается достоверно чаще, чем в общей популяции (R. Malouf et al., 2003).

Другие возможные механизмы причинно-следственной взаимосвязи витаминдефицита и деменции альцгеймеровского типа связаны с участием SAME в процессах образования тау-протеина и патологического амилоида. Гипергомоцистеинемия вследствие исключения из рациона источников кобаламина, пиридоксина и фолатов сопровождалась достоверным ускорением накопления амилоида в коре головного мозга и гиппокампе на модели болезни Альцгеймера у мышей (J.M. Zhou et al., 2010).

Депрессия является частым проявлением дефицита В₁₂, что связывают с участием данного витамина в синтезе нейротрансмиттеров посредством регуляции внутриклеточного уровня SAME. В Роттердамском популяционном исследовании с участием 3884 лиц пожилого возраста дефицит В₁₂ ассоциировался с повышением вероятности диагностирования депрессии на 70% (H. Tiemeier et al., 2002).

В ходе рандомизированного двойного слепого исследования B-VITAGE (O.P. Almeida et al., 2014) пациентов старше 50 лет с диагностированным по критериям DSM-IV-TR депрессивным расстройством распределяли в две группы: 1) циталопрам + витамин В₁₂ (0,5 мг) + фолиевая кислота (2 мг) + витамин В₆ (25 мг); 2) циталопрам + плацебо. Прием витаминов способствовал значимому снижению концентрации гомоцистеина в плазме, увеличению содержания фолатов в эритроцитах и увеличению концентрации витамина В₁₂ в сыворотке крови по сравнению с исходными уровнями. После 52 недель лечения вероятность ремиссии депрессии была выше в основной группе – 85,5 против 75,8% (относительный риск (ОР) = 2,49; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12-5,51). Среди пациентов, дополнительно к антидепрессанту принимавших витамины, реже отмечались рецидивы по сравнению с группой плацебо (ОР=0,33; 95% ДИ 0,12-0,94). Результаты дополнительного статистического анализа подтвердили, что уменьшение концентрации гомоцистеина в плазме крови было связано с достижением ремиссии к 52-й неделе.

Глубокий дефицит В₁₂ также может манифестировать психозом с бредом и галлюцинациями. Несмотря на то что механизмы этого явления достаточно не изучены, заместительная витаминотерапия дает хороший эффект даже после продолжительного психоза (S. Sabeen, 2009).

Психоз, депрессия и анемия обычно хорошо отвечают на витаминотерапию, но когнитивный дефицит регрессирует не полностью. Чем дольше витаминдефицит остается недиагностированным и нелеченным, тем меньше шансов восстановить доболезненный уровень функционирования. Это отличает течение гиповитаминоза В₁₂ у пожилых людей от такового у лиц молодого возраста и детей, которые «догоняют» сверстников в развитии и когнитивных способностях после восстановления депо В₁₂ в организме.

Традиционно назначается парентеральная терапия витамином В₁₂, обычно внутримышечные инъекции цианокобаламина. Однако пероральная терапия не отличается по эффективности даже у пациентов с пернициозной анемией или заболеваниями кишечника при условии достаточной дозы: 1 мг в сутки в течение месяца для насыщения депо витамина, затем по 125-250 мкг в сутки в качестве поддерживающей терапии у пациентов с дефицитом питания и мальабсорбцией. При пернициозной анемии рекомендуется поддерживающая суточная доза 1 мг (E. Andres et al., 2004).

На сегодняшний день вопрос о профилактической витаминотерапии остается открытым. Некоторые эксперты рекомендуют назначать поддерживающую дозу витамина В₁₂ всем лицам старше 60 лет ввиду высокой распространенности гиповитаминоза (M. Wolters et al., 2004).

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

