

ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И.С. Луцкий, Л.В. Лютикова, Е.И. Луцкий, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Дорожная клиническая больница станции Донецк

Рассмотрены биологическое значение витаминных препаратов, причины развития гипо- и авитаминозных состояний. Подробно представлены наиболее значимые витамины группы В — тиамин, пиридоксин, цианокобаламин.

Одной из наиболее успешно и динамично развивающихся отраслей мировой экономики является фармацевтическая промышленность. Ежегодно огромные средства вкладываются в разработку, производство и испытание новых лекарственных препаратов. Однако все чаще внимание производителей фармацевтической продукции обращается к веществам, созданным самой природой, которые эволюционно играют неоценимую роль в жизнедеятельности организма. Наиболее яркими представителями таких веществ являются витамины, представляющие собой группу органических низкомолекулярных соединений небелковой природы, которые не синтезируются в организме человека (или синтезируются в небольших количествах), выполняют важную роль в обеспечении процессов жизнедеятельности и проявляют свою активность в малых концентрациях. Витамины являются незаменимыми (эссенциальными) пищевыми веществами, проявляют свою активность в качестве коферментов различных энзимов, участвуют в регуляции углеводного, белкового, жирового и минерального обменов, а также в сохранении клеточных структур [1–3].

На сегодняшний день известно более 13 групп соединений, отнесенных к витаминам, которые традиционно разделяются на жирорастворимые и водорастворимые. Основными источниками поступления витаминов в организм человека являются пищевые продукты [1, 2, 4]. Действие витаминов осуществляется на молекулярном уровне. Большинство их в тканях преобразуются в различные коферменты и входят в состав небелковой части ферментов. В настоящее время известно более двухсот ферментных систем, коферментами которых являются витамины [1, 2, 4].

Недостаточное поступление витаминов в организм, более или менее продолжительное по времени, может приводить к развитию гипо- либо авитаминозов. Причинами этого могут быть экзогенные или эндогенные факторы. К экзогенным факторам относят недостаток либо полное отсутствие витаминов в пище (неправильное хранение, обработка или приготовление), отказ от употребления в пищу некоторых видов продуктов (вегетарианство — дефицит витамина В₁₂), уменьшение объема потребляемой пищи (голодание, стремление к снижению веса и т.д.) [5]. Эндогенные причины разделяют на физиологические и патологические. К физиологическим относят состояния, сопровождающиеся повышенной потребностью в витаминах: беременность, лактацию, интенсивную мышечную нагрузку, пожилой возраст и др. Из патологических причин наиболее частыми являются заболевания кишечника с уменьшением всасывания витаминов (синдром мальабсорбции, дисбактериоз, хронические воспалительные заболевания пищеварительного тракта, оперированный желудок и др.), патология печени и поджелудочной железы с нарушением обмена жиров, что уменьшает всасывание жирорастворимых витаминов, заболевания щитовидной железы, приводящие к ускорению обменных процессов. Причиной формирования дефицита витаминов могут быть генетические дефекты, приводящие к нарушению всасывания, транспортировки и образования коферментных форм витаминов.

Витаминные препараты издавна используются в медицинской практике. Особенно широкое применение они имеют при неврологических заболеваниях. Во многом это связано с высокой чувствительностью нервных образований к различного рода метаболическим нарушениям и гипоксическим состояниям. При этом наиболее востребованными в клинической практике являются витамины группы В, в частности В₁, В₆ и В₁₂.

Витамин В₁ (тиамин) — важнейший водорастворимый витамин. Он играет неопределимую роль в метаболизме энергии, участвует в организации проведения возбуждения в нервных структурах, выполняя нейрофизиологическую функцию за счет активации хлоридных ионных каналов в мембранах нервных клеток [6]. Кроме того, установлена структурная роль тиамин непосредственно в построении мембран нервных клеток [7]. Недостаток витамина В₁ приводит в первую очередь к дефициту образования энергии за счет нарушения сгорания углеводов. Как следствие, возникает недостаточный биосинтез жирорастворимых кислот, холестерина, ряда гормонов, аминокислот и нуклеиновых кислот [8].

Одной из первых на недостаток тиамин в организме реагирует нервная система. В основе лежит нарушение проводимости по нервным структурам, гибель нейронов с развитием глиоза и сосудистых повреждений [9].

Частое клиническое проявление гиповитаминоза В₁ — нарушение познавательных функций человека. Следствием является формирование синдрома Корсакова — Вернике (наиболее частое проявление дефицита тиамин отмечено в странах Западной Европы) [10, 11]. В эксперименте на животных установлено, что недостаток тиамин сопровождается снижением содержания ацетилхолин в гиппокампе крыс с развитием поведенческих нарушений, характерных для корсаковского синдрома [12]. Влияние тиамин на холинергические процессы в центральной нервной системе (ЦНС) является одной из причин возникновения корковой недостаточности у пациентов с болезнью Альцгеймера [13, 14]. Одним из механизмов участия витамина В₁ в этом процессе считается обусловленное его дефицитом нарушение процессов окисления глюкозы с активацией явлений окислительного стресса [15].

Недостаточное поступление или усвоение тиамин служит пусковым механизмом формирования полиневропатий [16] и, как следствие, сбоя энергетических процессов в нервных структурах, а также нарушения процессов проведения возбуждения по нервным волокнам. Подчеркиваются различные механизмы возникновения дефицитарных полиневропатий и полиневропатий вследствие злоупотребления алкоголем [17]. Дополнительным механизмом повреждения нерва при алкогольной невропатии является альтернирующее воздействие уксусного альдегида.

Недостаточное содержание витамина В₁ в пищевых продуктах может стать причиной неврологической патологии у новорожденных. Описаны случаи возникновения бери-бери с симптомами поражения нервной системы у младенцев в Индии [18]. Подтверждением является случай развития синдрома Вернике у 9 грудных детей в Израиле вследствие недостатка тиамин в молочной смеси (нарушения условий хранения). Клиническая картина сопровождалась развитием офтальмопареза, вертикальным нистагмом, апатией, рвотой. При этом в двух случаях заболевание привело к летальному исходу [19].

Витамин В₆ (пиридоксин) — групповое название трех производных пиримидина: пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин. Активной формой витамина В₆ является пиридоксаль-5-фосфат (PLP) — важнейшая простатическая группа метаболизма аминокислот, которая выступает в роли кофермента более чем в 100 ферментативных реакциях [20], участвует в процессах синтеза белка и обмене энергии, играет важную роль в синтезе и разрушении катехоламинов, гистамина, допамина, гамма-аминомасляной

кислоты, серотонина, участвует в синтезе и транспортировке аминокислот, обмене липидов, образовании медиаторов ЦНС и периферической нервной системы (ПНС) [1, 21]. В настоящее время клинические проявления авитаминоза В₆ встречаются достаточно редко и могут быть связаны как с физиологическими, так и патологическими процессами в организме. Из них наиболее частой причиной является нарушение процессов всасывания пиридоксина, особенно у пожилых людей [22]. Одним из клинических проявлений дефицита В₆ является формирование множественного поражения периферических нервов. К. Scott и соавт. [23] провели анализ различных форм полиневропатий и пришли к выводу, что возможность недостатка пиридоксина следует учитывать в дифференциальной диагностике любой сенсорной или сенсомоторной формы полиневропатий.

Гиповитаминоз В₆ может являться одной из причин возникновения депрессивных расстройств у лиц пожилого возраста. Исследования, проведенные с участием 618 карибских испанцев и 251 белого американца с использованием специальных шкал диагностики депрессий и проб на память и внимание, позволили обнаружить взаимосвязь развития депрессивных расстройств с низким содержанием витамина в плазме крови (<20 нмоль/л пиридоксаль-5-фосфата) [24]. Одной из причин подобных состояний может являться нарушение энергетических процессов вследствие дефицита пиридоксина, что доказано в экспериментальных исследованиях на животных [25].

Одной из форм пароксизмальных нарушений у детей является пиридоксинзависимая эпилепсия. Для диагностики указанной формы заболевания использовали метод ограничения поступления витамина В₆ с пищей, что вызывало учащение приступов. В настоящее время установлены механизмы нарушения метаболизма пиридоксина при данной форме эпилепсии: дефицит альфа-аминоадипинового полуальдегида (α -AASA) и наличие 2 различных мутаций гена ALDH7A1, что влечет за собой возможность биохимической и генетической диагностики пиридоксинзависимой формы эпилепсии [26].

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) — комплексное соединение, имеющее в своей основе цикл коррина и содержащее координационно связанный ион кобальта. Он синтезируется лишь микроорганизмами и полностью отсутствует в растительной пище. Цианокобаламин оказывает гомопоэтическое, эритропоэтическое, противоанемическое, метаболическое действие, участвует в углеводном, белковом, липидном обмене, повышает регенерацию тканей, нормализует кроветворную функцию печени, функционирование нервной системы, регулирует свертывающую систему крови, понижает содержание холестерина и гомоцистеина крови [1, 27–30].

Симптомы дефицита витамина В₁₂ разнообразны, затрагивают различные органы и системы организма [30] и включают гематологические, неврологические (парестезии, периферическая невропатия, комбинированное системное заболевание), психиатрические, сердечно-сосудистые.

Неврологические расстройства, связанные с недостатком цианокобаламина, могут возникать в раннем детском возрасте. Они включают задержку психомоторного развития, регрессирование психических функций, апатию, раздражительность, анорексию. В основе клинических проявлений лежат задержка миелинизации или демиелинизация нервных волокон, увеличение концентрации нейротоксических цитокинов в спинномозговой жидкости, накопление лактата в нейронах мозга [32]. Следует учитывать, что в ряде случаев симптомы поражения нервной системы могут возникать раньше гематологических нарушений. В этих случаях надежным диагностическим критерием является определение увеличенных серологических уровней метилмалоновой кислоты и гомоцистеина [33].

Одной из причин развития недостаточности витамина В₁₂ у детей раннего возраста может стать вегетарианство у кормящих матерей [34]. Так, описаны случаи развития синдрома Веста с типичными клиническими проявлениями и гипсаритмией на ЭЭГ. Применение адренокортикотропного гормона не имело терапевтического эффекта, и только назначение высоких доз цианокобаламина привело к регрессированию неврологической симптоматики и нормализации ЭЭГ [35].

Не вызывает сомнений участие витаминов группы В, и в частности В₁₂, в реализации познавательных способностей человека. Так, в Оксфорде (Великобритания) в течение 10 лет оценивались когнитивные функции у 1648 участников различных возрастных групп. Было установлено, что низкие уровни витамина В₁₂ в крови коррелировали с более быстрыми темпами снижения познавательных способностей и высокими уровнями метилмалоновой кислоты в сыворотке испытуемых [36]. Близкое по дизайну исследование, направленное на оценку познавательных способностей 1089 пожилых латиноамериканцев, было проведено в Калифорнийском университете (США). Была подтверждена зависимость между познавательными способностями и уровнями витамина В₁₂ в крови [37].

Оценка когнитивных функций с использованием методики когнитивных вызванных потенциалов головного мозга у больных с мегалобластной анемией (36 пациентов в возрасте от 16 до 80 лет) была проведена J. Kalita и U.K. Misra [38]. Было установлено, что средний уровень образования испытуемых соответствовал возрасту 14 лет. Ядерно-магнитно-резонансно-томографическое исследование (ЯМР), выполненное у части обследуемых, обнаружило гиперинтенсивность белого вещества в Т2- и Т3-режимах и признаки корковой атрофии. Аналогичные изменения вещества мозга по данным ЯМР-томографии были обнаружены и другими исследователями [39–41].

Существует корреляция между уровнями в плазме витамина В₁₂, метилмалоновой кислоты, темпами атрофии вещества мозга и познавательными способностями человека. В проспективном исследовании с участием 107 человек в возрасте 61–87 лет во временном промежутке 5 лет оценивались вышеуказанные параметры. Ученые пришли к выводу, что низкое содержание витамина В₁₂ в плазме является модифицированной причиной атрофии вещества мозга и последующего нарушения познавательных функций [42].

Недостаток витамина В₁₂ вызывает нарушение в функционировании периферического отдела нервной системы. В ряде исследований показано, что дефицит витамина В₁₂ сопровождается нарушением проводимости по нервным стволам и является причиной развития полиневропатий [43].

Одним из маркеров сосудистых и нейродегенеративных заболеваний нервной системы является гомоцистеин [44], высокое содержание которого в крови коррелирует с низкими концентрациями витаминов В₆ и В₁₂ [45, 46]. Гомоцистеин — маркерный показатель В-авитаминоза. Высокие уровни гомоцистеина в крови ассоциируются с угрозой сосудистых церебральных и кардиальных событий. Кроме того, повышенное содержание гомоцистеина обнаружено у пациентов с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, депрессивными расстройствами [45–49].

Одним из механизмов повреждения вещества мозга при дефиците витамина В₁₂ является повышенное содержание в СМЖ, но не в плазме, некоторых нейротоксических веществ и уменьшенное содержание нейротрофических факторов [50, 51]. В эксперименте на крысах установлено, что недостаток витамина В₁₂ сопровождается увеличением содержания в СМЖ фактора некроза опухоли, растворимых CD40, фактора роста нервов и уменьшением концентрации эпидермального фактора роста и интерлейкина-6. Коррекция поступления витамина В₁₂ устраняет обнаруженные нарушения.

Способы ликвидации дефицита цианокобаламина приемом per os или путем внутримышечных инъекций стали причиной проведения многочисленных исследований [52–55]. В итоге исследователи пришли к заключению, что прием витамина В₁₂ per os не уступает по эффективности внутримышечному введению витамина, в том числе при наличии патологии пищеварительного тракта [54] и синдроме мальабсорбции в пожилом возрасте [55].

Представленные в обзоре данные о клинических и экспериментальных исследованиях свидетельствуют о важной роли витаминов группы В в функционировании центральной и периферической нервной системы. Это открывает широкие возможности их применения в неврологической практике. Однако следует помнить о том, что использование витаминных препаратов должно быть рациональным и соответствовать определенным правилам [1, 2, 4, 56]. Лечение должно быть своевременным, соответствовать поставленной цели и показаниям к применению. При этом профилактические дозы должны быть выше физиологической суточной потребности, а лечебные — выше профилактических. Для достижения фармакодинамического эффекта витаминные препараты следует назначать в больших дозах, чем при гипо- и авитаминозах [4]. Для эффективной витаминотерапии рационально использовать комбинированные препараты, содержащие несколько витаминных компонентов. Наиболее используемыми в настоящее время являются комбинированные препараты, содержащие витамины В₁, В₆ и В₁₂.

Литература

1. Горбачев В.В., Горбачева В.Н. *Витамины, микро- и макроэлементы: Справочник*. — Мн.: Книжный дом: Интерпрессервис, 2002. — 544 с.
2. Спиричев В.Б. *Витамины, витаминopodobные и минеральные вещества: Справочник*. — М.: МЦФЭР, 2004. — 240 с.
3. Луцкий И.С. Роль витаминов группы В в клинической практике // *Международный неврологический журнал*. — 2007. — № 2(12). — С. 115-122.
4. Киричек Л.Т. *Фармакология витаминов* // *Международный медицинский журнал*. — 2001. — Т. 7, № 4. — С. 97-104.
5. Bourre J.M. *Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients* // *J. Nutr Health Aging*. — 2006 Sep. — Oct. — 10(5). — 377-85.
6. Bettendorff L., Kolb H.A., Schoffeniels E. *Thiamine triphosphate activates anion channels of large unit conductance in neuroblastoma cells* // *J. Membr. Biol.* — 1993. — 136. — 281-288.
7. Ba A. *Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues* // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 2008 Nov. — 28(7). — 923-31.
8. Губський Ю.І. *Біологічна хімія*. — Київ; Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. — 508 с.
9. Kril J.J. *Neuropathology of thiamine deficiency disorders* // *Metabolic Brain Disease*. — 2005 Aug. — 11(1). — 9-17.
10. Bettendorff L., Mastrogiacomo F., LaMarche J., Dozic S., Kish S.J. *Brain levels of thiamine and its phosphate esters in Friedreich's ataxia and spinocerebellar ataxia type 1* // *Mov. Disord.* — 1996 Jul. — 11(4). — 437-9.
11. Sechi G., Serra A. *Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management* // *Lancet Neurol.* — 2007 May. — 6(5). — 442-55.
12. Roland J.J., Mark K., Vetreno R.P., Savage L.M. *Increasing hippocampal acetylcholine levels enhance behavioral performance in an animal model of diencephalic amnesia* // *Brain. Res.* — 2008 Oct. 9. — 1234. — 116-27.

13. Karuppagounder S.S., Xu H., Shi Q., Chen L.H., Pedrini S., Pechman D., Baker H., Beal M.F., Gandy S.E., Gibson G.E. *Thiamine deficiency induces oxidative stress and exacerbates the plaque pathology in Alzheimer's mouse model* // *Neurobiol. Aging*. — 2008 Apr. 9 [Epub ahead of print].
14. Arora S., Lidor A., Abularrage C.J., Weiswasser J.M., Nysten E., Kellicut D., Sidawy A.N. *Thiamine (Vitamin B(1)) Improves Endothelium-Dependent Vasodilatation in the Presence of Hyperglycemia* // *Ann. Vasc. Surg.* — 2006 May. — 38(2). — 534-541.
15. Gibson G.E., Blass J.P. *Thiamine-dependent processes and treatment strategies in neurodegeneration* // *Antioxid Redox Signal.* — 2007 Oct. — 9(10). — 1605-19.
16. Ang C.D., Alviar M.J., Dans A.L., Bautista-Velez G.G., Villaruz-Sulit M.V., Tan J.J., Co H.U., Bautista M.R., Roxas A.A. *Vitamin B for treating peripheral neuropathy* // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2008 Jul. — 16(3). — CD004573.
17. Koike H., Sobue G. *Alcoholic neuropathy* // *Curr. Opin. Neurol.* — 2006 Oct. — 19(5). — 481-6.