

УДК: 616.12-008.331.1-092-02

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕДОСТАТКА ВИТАМИНА В12 У ВЕГЕТАРИАНЦЕВ

Харина Е. А. и Сафина Н. И.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.»
Минздрава России, Пермь.

Пермь, Россия (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26), email: lizaxxx67@gmail.com,
nazilya.safina.bk@mail.ru

Резюме

Витамин В12 – один из важнейших витаминов, необходимых человеку для нормальной жизнедеятельности. Его изучение принесло учёным 2 Нобелевские премии. Главная его функция – нормальное кроветворение, благодаря воздействию на созревание эритроцитов, активации свёртывающей системы, понижению концентрации холестерина в крови, принятию участия в обмене белков, положительно влияет на жировой и углеводный обмен, оказывает благоприятное влияние на функцию печени и нервной системы, повышает способность тканей к регенерации. Синтезируемого кишечником витамина недостаточно для человека, поэтому для постоянного пополнения депо необходимо обеспечить поступление кобаламина из продуктов животного происхождения (мясо, яйца, молоко). Людям старше 14 лет следует ежедневно потреблять не менее 2,4 микрограмма витамина В12. Однако, в современном обществе среди молодёжи приобретает популярность движение вегетарианства, поэтому возникает такая проблема, как истощение депо витамина, проявляющихся клинически анемией, неврологическими нарушениями, парестезиями, атаксиями, демиелинизацией нервных волокон, и различными диспепсическими явлениями: мальабсорбция, глоссит, стеаторея и так далее. Без должного контроля, понимания данной патологии и лечения этой проблемы, все изменения в организме могут закрепляться на длительный промежуток времени.

Ключевые слова: витамин В12, недостаток, вегетарианцы, дефицит кобаламина, мегалобластная анемия.

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF VITAMIN B12 DEFICIENCY IN VEGETARIANS

Harina E. A. Safina N. I.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm

Perm, Russia (614990, Perm, Petropavlovskaya st., 26), email: lizaxxx67@gmail.com,
nazilya.safina.bk@mail.ru

Resume

Vitamin B12 is one of the most important vitamins that a person needs for normal life. His study brought scientists 2 Nobel Prizes. Its main function is normal blood formation, due to the effect on the maturation of red blood cells, activation of the coagulation system, lowering the concentration of cholesterol in the blood, taking part in the metabolism of proteins, has a positive effect on fat and carbohydrate metabolism, has a beneficial effect on the function of the liver and nervous system, increases the ability of tissues to regenerate. The vitamin synthesized by the intestine is not enough for humans, therefore, for the constant replenishment of the depot, it is necessary to ensure the supply of cobalamin from animal products (meat, eggs, milk). People over the age of 14 should consume at least 2.4 micrograms of vitamin B12 daily. However, in modern society, the movement of vegetarianism is gaining popularity among young people, which is why such a problem arises as depletion of vitamin depots, manifested clinically by anemia, neurological disorders, paresthesias, ataxia, demyelination of nerve fibers, and various dyspeptic manifestations: malabsorption, glossitis, steatorrhea, and so on . Without proper control, understanding of this pathology and treatment of this problem, all changes in the body can be fixed for a long period of time.

Key words: vitamin B12, deficiency, vegetarians, cobalamin deficiency, megaloblastic anemia.

Введение

Витамин B12, или, как ещё его называют, цианкобаламин, - необходимое для человеческого организма биологическое соединение, водорастворимый витамин, для животных и человека он является важным фактором роста и гемопоза. Это удивительный витамин, синтезировать который способны исключительно микроорганизмы, а именно сине-зелёные водоросли, актиномицеты бактерии и микрофлора кишечника любого животного, в том числе и человека. Из этого следует, что ни одно животное или растение не способны на самостоятельное образование этого витамина.

Витамин В12 отличается от других витаминов группы В тем, что он является самым крупным и наиболее структурно сложным витамином и его не способны синтезировать растения. За исключением пищевых добавок, люди получают витамин В12 с пищей животного происхождения, поэтому его недостаток часто встречается у вегетарианцев. Согласно статистике, около 13% людей от всего населения мира придерживаются данного образа жизни, что влечёт за собой ряд анемических, неврологических и диспепсических последствий. С ростом популярности вегетарианства и без должного понимания и лечения данной проблемы, эти изменения в организме могут закрепляться на довольно длительное время.

История открытия витамина В12

Открытие витамина В (12), выяснение его роли в обмене веществ, а также влияние и лечение его дефицита происходили в разные фазы столетнего периода. Вследствие его изучения были вручены две Нобелевские премии. Ценный вклад клинических отчетов и исследований пациентов с пернициозной анемией в течение 19-го века позволили Минот и Мерфи провести первое исследование по лечению этого состояния. Эти учёные не первые выдвинули предположение касательно недостаточности питательных веществ, влекущих за собой появление пернициозной анемии, но их особый вклад состоял во внедрении пациентам тщательно продуманной диеты с большим содержанием печени. Они обнаружили заметное улучшение состояния и анализов крови у всех субъектов, большинство из которых оставались на стадии ремиссии в течение неопределенного времени. После успешных исследований, следующий шаг был сделан Каслом, который обнаружил, что желудочный компонент, который он назвал внутренним фактором, отсутствует при пернициозной анемии. Много лет спустя было установлено, что внутренним фактором является гликопротеин, который образует комплекс с витамином В12, способствуя его всасыванию через рецепторы подвздошной кишки. Витамин был выделен двумя группами одновременно и был кристаллизован и охарактеризован в лаборатории Дороти Ходжкин, что внесло свой вклад в ее Нобелевскую премию в 1964 году. Впоследствии были выяснены различные биохимические роли витамина В12, включая его важное взаимодействие с фолатом и их общую связь с мегалобластной анемией. Многие из ранних клинических исследований признали, что дефицит витамина В12 также вызывает тяжелую невропатию, приводящую к параличу и смерти[3].

Метаболизм Витамина В12

Витамин В₁₂ – водорастворимый витамин, входящий в состав лишь продуктов животного происхождения. Такие продукты как мясо, печень, молоко и др. Витамин принимает участие в ряде важных функций человеческого организма: в образовании крови, регуляции нормальной деятельности нервной системы. Среди всех витаминов группы В, он является самым крупным и имеет наиболее сложную структуру.

Для того чтобы витамин высвободился и связался с белками R-связывателями, он должен подвергнуться термической обработке или воздействию протеолитических ферментов желудочного сока. Также В₁₂ способен связывается с внутренним фактором Касла, но не столь активно как с R-белками[2,4]. При попадании в организм на витамин В₁₂ воздействуют протеазы панкреатического сока, с последующим его расщеплением и высвобождением. Далее он соединившись с внутренним фактором, образует комплекс с витамином В₁₂ и привязывается к специфическим рецепторам подвздошной кишки. При наличии ионов Са и рН= 7,0 идет распад комплекса ТК II – В₁₂ и происходит высвобождение витамина В₁₂. После расщепления он проникает в митохондрии клеток слизистой оболочки кишечника. Затем витамин В₁₂ попадает в кровь, где связывается с транспортным белком ТК II, который доставляет витамин в ткани – мишени гепатоциты, кроветворные клетки и др. При врождённых ошибках, связанных с дефицитом транскобаламина, идут нарушения транспорта кобаламина[5].

Из комплекса ТК II-В₁₂ выделение витамина В₁₂ в клетке происходит в 3 этапа:

1. Связывание комплекса с рецепторами клеток;
2. Эндоцитоз;
3. Лизосомальный гидролиз с последующим выделением витамина[1].

Печень является основным хранилищем витамина В₁₂. В 1 г печени содержится примерно 1 мкг витамина. До года у детей запас витамина В₁₂ составляет от 20 до 25 мкг, но к году резко истощается.

Выделение витамина В₁₂ из организма происходит в основном с желчью, а с калом мочой - в незначительных концентрациях. Благодаря присутствию в печени кишечно-печеночной циркуляции примерно три четверти выделяемого с желчью витамина всасывается обратно в депо. Это объясняет возникновение мегалобластной анемии спустя 2-3х летнего срока полного прекращения пополнения запасов витамина в организме.

Биохимические аспекты дефицита кобаламина

У млекопитающих идентифицированы только 2 кобаламин-зависимые ферментативные реакции. Один из них включает превращение метилмалонил-кофермента А (КоА) в сукцинил-КоА с использованием аденозил-кобаламина в качестве кофактора. Можно заметить, что дефицит Cbl приведет к увеличению метилмалонил-КоА и его продукта гидролиза метилмалоновой кислоты.

Другая кобаламин-зависимая реакция включает синтез метионина из гомоцистеина с использованием метил-кобаламина в качестве кофактора. Считается, что эта реакция имеет первостепенное значение при объяснении патофизиологических аспектов дефицита кобаламина и фолата. Следует отметить следующие моменты:

- Дефицит кобаламина или фолиевой кислоты ухудшит выработку тетрагидрофолата. У вегетарианцев с мегалобластной анемией это вызывает дефект синтеза ДНК, который предотвращает деление клеток в костном мозге, тогда как синтез РНК и синтез цитоплазматических компонентов остаются неизменными. Результатом является производство крупных эритроцитов. Кроме того, недостаток любого витамина приведет к накоплению субстрата гомоцистеина[6].
- Считается, что выработка S-аденозилметионина из метионина имеет решающее значение для функционирования нервной системы, что, вероятно, объясняет нейропатические эффекты дефицита кобаламина. Хотя может показаться, что фолат необходим для производства S-аденозилметионина, неврологические осложнения необычны при дефиците фолата, вероятно потому, что клетка разработала альтернативные механизмы, которые сохраняют запас S-аденозилметионина во время лишения фолиевой кислоты[7].
- В отличие от диетического фолата, синтетическая фолиевая кислота (птероилглутаминовая кислота) восстанавливается непосредственно до тетрагидрофолата без необходимости использования кобаламина в качестве кофактора. По этой причине введение дополнительного количества фолиевой кислоты вегетарианцам с дефицитом Cbl может исправить мегалобластные гематологические изменения и все же позволить прогрессировать неврологическому заболеванию.

Клинические аспекты дефицита кобаламина

В клинике выделяют триаду симптомов:

1. Анемический

Возникновению мегалобластной анемии предшествует такой патологический аспект, как нарушение синтеза ДНК в эритрокариоцитах. Следовательно, размер эритроцитов увеличивается, а число эритроцитов и гемоглобина уменьшается.

2. Неврологический

Поражение нервной системы встречается у большей части пациентов вегетарианцев с дефицитом В12. Выраженность неврологических нарушений взаимосвязано с тяжестью поражения системы крови. Самыми частыми неврологическими жалобами у пациентов с первыми симптомами дефицита В12 являются парестезии и атаксия[8]. Неврологический синдром проявляется церебральными нарушениями, дегенерацией периферических нервов, поражаются при этом в спинном мозге белое вещество задних, боковых и передних столбов. Идет нарушение синтеза меланина[2].

При поражении периферической нервной системы у пациентов вегетарианцев с дефицитом В12 клинически могут наблюдаться парестезии с ощущениями покалывания, зуда, «ползания мурашек» и онемения в конечностях[9].

Если у пациентов вследствие дефицита поражены задние столбы, то нарушения идут на восприятие вибрации или давления, узнавание цифр или букв, написанных на коже, предметов при ощупывании. При отсутствии полноценного давления и опоры, пациент предъявляет жалобы на затрудненность ходьбы, ощущение «ватных ног».

Если нарушение локализуется в спиноталамическом пути, то преимущественно искажается болевая и температурная чувствительность по проводниковому типу. Тип данного процесса-экстремедуллярный, поэтому нарушения вначале возникают в стопах, плавно переходя в верхние отделы тела.

Экстрапирамидная недостаточность ярко выражена у вегетарианцев с дефицитом витамина В12 из-за поражения спинотектального, спинооливарного, спиновестибулярного и спиноретикулярного трактов. Проявляется это нарушением произвольных движений мышц, ослаблением силы в конечностях (начинается все с незначительного пареза и вплоть до пареза), идет развитие мышечного гипертонуса, появлением патологических рефлексов и гиперрефлексии сухожильных[9].

Церебральные проявления у пациентов могут быть различной степени выраженности: от незначительного снижения памяти до психоза. Так же возможны атония мочевого пузыря, извращение вкуса и запаха, ретробульбарный неврит. Появление у вегетарианцев оптической нейропатии проявляется офтальмоплегией атрофией зрительного нерва, снижением зрения.

3. Диспепсический

Характерен появлением у пациентов синдрома Меллера-Хантера: развитие вторичного глоссита («лакированный язык»), однако эта патология довольно редка- её выявляют только у 10% вегетарианцев. На поверхностях языка и его кончике возможно появление мелких пузырьков, лейкокератоз на слизистой. Однако эти патологии могут проявляться и без наличия дефицита витамина В12.

Появление у пациентов стеатореи, диареи и мальабсорбции свидетельствует о мегалобластозе клеток тонкого кишечника. Гипохлоргидрия так же может быть причиной развития диареи. Обратной стороной может стать развитие запора вследствие поражения сплетений Мейснера и Ауэрбаха. Из-за развития мальабсорбции патология с дефицитом кобаламина ещё сильнее ухудшается[10]. По данным исследований, у 66% пациентов диагностируется хронический колит, при этом половина случаев из них- это атрофических колит.

Список используемой литературы

1. Папаян А. В., Жукова Л. Ю. . Анемии у детей. 2001 С.144-146
2. Внутренние болезни: учебник / В.И. Маколкин, С.И. Овчаренко. – М.: Медицина, 2005. – 592 с.
3. M Scott, John & Molloy, Anne. (2012). The Discovery of Vitamin B-12. *Annals of nutrition & metabolism.* 61. 239-45. 10.1159/000343114. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23183296>
4. Lachner, C; Steinle, NI; Regenold, WT (2012). "The neuropsychiatry of vitamin B12 deficiency in elderly patients"// *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.* 24 (1): 5–15. doi:10.1176/appi.neuropsych.11020052. PMID 22450609 URL: <https://neuro.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.neuropsych.11020052>
5. Watkins D, Rosenblatt DS. Congenital errors in the absorption and metabolism of cobalamin. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011; 157: 33-44. doi: 10.1002 / ajmg.c.30288.
6. Melinda Beck "Sluggish? Confused? Vitamin B12 May Be Low"// *Wall Street Journal* 2011 URL: https://www.wsj.com/articles/SB10001424052748703396604576087890340653656?mod=googlenews_wsj
7. Weir D.G. Scott J.M. Biochemical basis of neuropathy with cobalamin deficiency. *Baillieres Clin Haematol.* 1995; 8479- 497

8. Heaton EB, Savage DG, Brust JCM, Garrett TJ, Lindenbaum J (1995) neurological aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore)* 70: 229-245
9. DR Rasher, R. Pawlak. Review of 89 published case studies of vitamin B12 deficiency. // *Journal of Human Nutrition & Food Science* 2013; 1: 1008.
10. Headstrom P.D., Rulyak S.J., Lee S.D. Prevalence of and risk factors for vitamin B(12) deficiency in patients with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008;14:217–223. doi: 10.1002/ibd.20282.