

Дефицит витамина В₁₂ и болезнь Паркинсона

Залялова З.А.^{1,2}, Екушева Е.В.^{3,4}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ²Консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан, Казань;

³Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва;

⁴ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

¹Россия, 420049, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²Россия, 420039, Казань, ул. Исаева, 5;

³Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91; ⁴Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85

Болезнь Паркинсона (БП) является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием с различными клиническими проявлениями, происхождение которых не всегда можно объяснить лишь дефицитом дофамина.

Длительное лечение препаратами леводопы (особенно ее интрадуоденальное введение), как и клинические проявления полиневропатии, когнитивного дефицита, постуральные нарушения с застываниями, нарушение поведения в быструю фазу сна, чаще ассоциированы с дефицитом витамина В₁₂. Обсуждаются несколько причин такой ассоциации и механизмы их развития.

Раннее выявление дефицита кобаламина при БП, особенно у пациентов из групп высокого риска, позволяет своевременно купировать это патологическое состояние и предотвратить необратимые для организма изменения. Приведены современные данные о применении высокодозного (1000 мкг) перорального витамина В₁₂, существенными преимуществами которого, по сравнению с парентеральной формой, являются удобство использования и возможность избежать нежелательных постинъекционных реакций наряду с сопоставимой клинической эффективностью.

Ключевые слова: дефицит витамина В₁₂; недостаточность витамина В₁₂; болезнь Паркинсона; леводопы; комбинированные препараты леводопы; цианокобаламин; высокодозный витамин В₁₂; пероральная форма витамина В₁₂.

Контакты: Зулейха Абдуллазяновна Залялова; z.zalyalova@gmail.com

Для ссылки: Залялова ЗА, Екушева ЕВ. Дефицит витамина В₁₂ и болезнь Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):121–127. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-121-127

Vitamin B₁₂ deficiency and Parkinson's disease

Zalyalova Z.A.^{1,2}, Ekusheva E.V.^{3,4}

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²Consultative and Diagnostic Center for Extraparallel Pathology and Botulinum Toxin Therapy of the Republic of Tatarstan, Kazan; ³Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Aid and Medical Technologies,

FMBA of Russia, Moscow; ⁴Belgorod State National Research University, Belgorod

¹49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ²5, Isaeva St., Kazan 420039, Russia;

³91, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia; ⁴85, Pobedy St., Belgorod 308015, Russia

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease with various clinical manifestations, its origin not always can be explained only by dopamine deficiency.

Long-term treatment with levodopa (especially its intraduodenal administration), as well as clinical manifestations of polyneuropathy, cognitive deficits, postural disorders with freezing of gait, REM sleep behavioral disorders, are more often associated with vitamin B₁₂ deficiency. Several reasons for this association and mechanisms of their development are discussed.

Early detection of cobalamin deficiency in PD, especially in patients from high-risk groups, makes it possible to stop this pathological condition timely and prevent irreversible changes. Modern data on the use of high-dose (1000 µg) oral vitamin B₁₂ are presented, it has comparable clinical efficacy and significant advantages, compared with the parenteral form, in terms of the ease of use and the ability to avoid undesirable post-injection reactions.

Keywords: vitamin B₁₂ deficiency; Parkinson's disease; levodopa; combined levodopa drugs; cyanocobalamin; high-dose vitamin B₁₂; oral form of vitamin B₁₂.

Contact: Zuleikha Abdullazyanovna Zalyalova; z.zalyalova@gmail.com

For reference: Zalyalova ZA, Ekusheva EV. Vitamin B₁₂ deficiency and Parkinson's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(3):121–127. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-121-127

Болезнь Паркинсона (БП) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с распространенностью 0,5–2%, обусловленное гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции. Классические клинические

проявления БП включают гипокинезию, ригидность, тремор покоя и постуральные нарушения, которые возникают позднее. БП сопровождают и другие моторные и немоторные симптомы, происхождение которых не всегда

можно объяснить лишь дефицитом дофамина. В данном обзоре обсуждаются роль витамина B_{12} в патогенетических процессах нейродегенерации при БП, клинические проявления заболевания, вероятно, ассоциированные с дефицитом кобаламина, и возможные пути решения этой проблемы.

Особенности витамина B_{12}

Витамины B_{12} представляют собой группу незаменимых водорастворимых витаминов, также известных как кобаламины. Модификация боковой группы дает пять типов витамина B_{12} : метилкобаламин (преобладающая физиологическая форма), аденозилкобаламин (цитозольная форма), гидроксокобаламин (лечение отравления цианидами), цианокобаламин (наиболее стабильная форма) и аквокобаламин [1]. Витамин B_{12} является кофактором двух важных ферментов — метионинсинтазы и L-метилмалонил-КоА-мутаза. Первая реакция опосредует процесс превращения метилмалоновой кислоты (ММК) в сукцинил-КоА в митохондриях, что необходимо для катаболизма аминокислот с разветвленной цепью. Вторая реакция способствует превращению гомоцистеина в метионин в цитозоле, что важно для синтеза белка. Дефицит витамина B_{12} может привести к повышению уровней гомоцистеина и ММК [2].

Витамин B_{12} высвобождается из пищи в желудке с помощью соляной кислоты, что позволяет ему связаться с R-белком слюны (гаптокоррином). Этот комплекс перемещается в двенадцатиперстную кишку, где гаптокоррин переваривается ферментами поджелудочной железы, а витамин B_{12} связывается с внутренним фактором IF (от англ. intrinsic factor) или фактором Касла, секретлируемым париетальными клетками желудка. Комплекс «витамин B_{12} — IF» поступает в подвздошную кишку, где участвует в опосредованной рецепторами абсорбции и поступает в кровоток в связанном с белками виде: либо с транскобаламином II, образуя холотранскобаламин (6–20%) — Holo-TC (англ. holotranscobalamin), либо с гаптокоррином, образуя хологаптокоррин (80–94%) — биоактивная форма [3]. Holo-TC содержит биологически доступный, активный витамин B_{12} , обеспечивающий доступ кобаламина к клеткам-потребителям, а второй комплекс является метаболически неактивным, поглощается и непродолжительное время хранится в печени, постоянно выводится с желчью и реабсорбируется.

Последствия недостаточности и дефицита витамина B_{12}

Клинические проявления недостаточности и дефицита витамина B_{12} неспецифичны, наиболее ранними и частыми среди них являются неврологические расстройства, существенно опережающие гематологические или иные изменения. Наблюдается широкий спектр нарушений в периферической (онемение, парестезии, нарушение глубокой чувствительности, неустойчивость и пошатывание при ходьбе, синдром беспокойных ног, нарушение обоняния и др.) и центральной нервной системе (снижение концентрации внимания, памяти, забывчивость и другие когнитивные нарушения; астенические, депрессивные и другие аффективные расстройства; нарушение сна) [4].

Существует тесная взаимосвязь метаболизма витамина B_{12} и фолиевой кислоты, и нередко недостаточность или дефицит кобаламина вызывает функциональный дефицит фолиевой кислоты. Фермент метионинсинтаза (витамин B_{12} — кофактор) играет роль в метаболизме фолиевой кислоты, участвуя в процессе превращения метил-тетрагидрофолата в тетрагидрофолат. Это явление называется «метиловой ловушкой», поскольку перенос метильной группы в это положение необратим, а форма 5-метил-тетрагидрофолат не может удерживаться внутри клетки, что приводит к повышенному содержанию в сыворотке крови практически неактивной фолиевой кислоты, тогда как в клетках и тканях организма отмечается ее низкий уровень [5, 6], который может быть восстановлен на фоне приема витамина B_{12} . Именно поэтому измерение концентрации фолиевой кислоты при дефиците кобаламина не является информативным и она должна оцениваться только после нормализации уровня витамина B_{12} . Последствием выявления дефицита фолиевой кислоты без оценки уровня кобаламина является добавление фолиевой кислоты, которое может маскировать дефицит витамина B_{12} . В этом случае анемия пройдет, а неврологические нарушения могут продолжать прогрессировать [7].

Выраженный дефицит витамина B_{12} вызывает симптомы, сходные с таковыми при дефиците фолиевой кислоты, в частности утомляемость, выпадение волос, потерю массы тела, глоссит и диарею [8, 9], а также гематологические проявления — бледность кожи, гиперпигментацию суставов и одышку. Считается, что возникающая макроцитарная мегалобластная анемия связана со снижением синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), вызванным нарушением метаболизма фолиевой кислоты (через «метиловую ловушку»). Следует отметить, что недостаточность и дефицит витамина B_{12} приводят к демиелинизации периферической и центральной нервной системы (ЦНС) с возникновением парестезий, периферической невропатии, нарушением походки, снижением когнитивных функций и депрессией, при этом уровень кобаламина может оставаться в пределах референсных значений [10, 11].

Лабораторные исследования и интерпретация

Цианокобаламин имеет очень широкий диапазон референсных значений (200–1000 нг/л), отличающихся в разных лабораториях, причем большая часть этого показателя (до 80%) — это неактивная форма кобаламина. И, несмотря на высокую частоту и потенциальную тяжесть B_{12} -дефицитных состояний, четко сформулированного золотого стандарта диагностики до сих пор нет [12].

У больных с явными клиническими проявлениями недостаточности витамина B_{12} общий уровень кобаламина в сыворотке крови может оставаться в нормальных пределах, что связано с определением в процессе диагностики общего кобаламина, т. е. как «неактивной» формы — хологаптокоррина, так и «активной» — холотранскобаламина (только 6–20% общего витамина B_{12}) [3], что не позволяет рассматривать данный показатель как чувствительный и высокоспецифичный, а также как основной ориентир при постановке диагноза [12]. Лабораторные методы исследования, которые измеряют биоактивный B_{12} (Holo-TC или холотранскобаламин) и уровень ММК, не являются широко-

доступными в большинстве стран, хотя могут повысить точность диагностики [13, 14]. Косвенная оценка возможного дефицита витамина B_{12} , помимо исследования уровня ММК, включает определение концентрации гомоцистеина [15], которая может быть также повышена и при дефиците других витаминов. ММК является более специфичным, однако малодоступным в реальной практике показателем, поскольку на него не влияет дефицит фолиевой кислоты и витамина B_6 . Сниженный показатель общего витамина B_{12} в сыворотке крови может быть также обусловлен низким уровнем холагептокориона (неактивной формы), что наблюдается при состояниях с низкой общей массой гранулоцитов [3]. Кроме того, в популяции существует большая межиндивидуальная вариабельность уровня витамина B_{12} и его «нормального» диапазона, а также фолиевой кислоты [14–16].

В резолюции междисциплинарного совета экспертов «Недостаточность/дефицит витамина B_{12} в клинической практике» было рекомендовано выделить два состояния по отношению к дефициту кобаламина: 1) *клинический дефицит*, или недостаточность витамина B_{12} (E53.8.1 согласно МКБ-10), у пациентов с клиническими признаками дефицита кобаламина и 2) *лабораторно подтвержденный дефицит* витамина B_{12} [12].

БП и витамин B_{12}

Различные клинические проявления БП не всегда можно объяснить лишь дефицитом дофамина [17].

В одном из метаанализов, включившем проводившиеся в Китае исследования, показано, что у пациентов с БП в сыворотке крови отмечается повышение содержания гомоцистеина и снижение уровней витамина B_{12} и фолатов [18]. Однако в этом метаанализе не учитывался прием препаратов леводопы, который у пациентов с БП ассоциируется с повышением уровня гомоцистеина и снижением уровня витамина B_{12} [19]. В другом метаанализе отмечено, что уровень гомоцистеина повышен у пациентов с БП, принимающих препараты леводопы, но существенно не изменен у пациентов с БП, которые не принимают препараты леводопы [20].

Повышение уровня гомоцистеина может способствовать прогрессированию БП [21]. В этом аспекте важно отметить, что использование витамина B_{12} способно нивелировать высокий уровень гомоцистеина у пациентов с БП, принимающих препараты леводопы [22].

В одном из последних метаанализов, включившем 35 контролируемых исследований, показано, что у пациентов с БП, принимающих препараты леводопы, в сыворотке крови наблюдаются снижение уровней витамина B_{12} и фолиевой кислоты и повышение содержания гомоцистеина в сравнении со здоровыми людьми [23]. Прием ингибиторов катехол-О-аминотрансферазы (КОМТ) ассоциируется у пациентов с БП со снижением уровня витамина B_{12} и гомоцистеина, но повышением концентрации фолиевой кислоты [23].

Механизмы развития дефицита витамина B_{12} при БП

Helicobacter pylori и дефицит витамина B_{12}

Е. Lahner и соавт. в систематическом обзоре [24], включавшем 2454 пациента, продемонстрировали взаимо-

связь между низкими уровнями витамина B_{12} и инфекцией, вызванной *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Также у людей, инфицированных этим возбудителем, помимо низкого уровня кобаламина наблюдался повышенный показатель сыровоточного гомоцистеина [25]. Подтверждением взаимосвязи между инфекцией, вызванной *H. pylori*, и дефицитом витамина B_{12} служит нормализация уровней кобаламина и гомоцистеина после успешной терапии инфекционного заболевания (эрадикации *H. pylori*) [26, 27]. Снижение всасывания кобаламина при инфекции *H. pylori* может быть связано с дефицитом внутреннего фактора, продуцируемого париетальными клетками желудка, которые повреждаются при развитии ассоциированного с *H. pylori* гастрита [28]. Кроме того, эта инфекция может быть связана с аутоиммунным атрофическим гастритом с наличием антител к внутреннему фактору Касла [25].

В метаанализе исследований с участием более 30 тыс. пациентов продемонстрирована убедительная связь БП с инфекцией, вызванной *H. pylori* [29]. У пациентов с БП наблюдается более высокая распространенность данной инфекции, как было продемонстрировано в метаанализе, проведенном Е. Dardiotis и соавт. [29]. Предполагается, что данный возбудитель снижает биодоступность леводопы из-за повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, где происходит ее непосредственное всасывание [29]. При этом как неинфицированные пациенты с БП, так и пациенты с БП после эрадикации возбудителя *H. pylori* показали более низкие баллы по Унифицированной рейтинговой шкале оценки болезни Паркинсона (United Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), что позволяет предположить негативное влияние данной инфекции на течение и тяжесть заболевания [30, 31].

Рассматриваются разные патологические процессы, реализующие эту связь. Например, индуцированная возбудителем *H. pylori* продукция провоспалительных цитокинов может вызывать нарушение гематоэнцефалического барьера и гибель дофаминергических нейронов, тем самым способствуя развитию БП [32]. Или другие гипотезы — о том, что молекулярная мимикрия *H. pylori* может вызывать выработку аутоантител против дофаминергических нейронов, или что этот возбудитель способствует образованию вредных химических веществ в желудке, которые через афферентную систему аксонов блуждающего нерва могут негативно воздействовать на нейроны, расположенные в желудке и в стволе мозга [28].

Леводопы и дефицит витамина B_{12}

Установлено, что пероральная терапия леводопой является фактором риска развития полиневропатии при БП и связана со снижением уровней витаминов B_{12} , B_6 и фолиевой кислоты и с повышением уровней ММК и гомоцистеина [33–35]. У пациентов без БП невропатия, вызванная дефицитом витамина B_6 , является преимущественно сенсорной и характеризуется поражением тонких волокон с формированием болевого синдрома. Поражение периферических нервов, связанное с дефицитом витамина B_{12} , отличается вовлечением крупных миелинизированных волокон, а иногда и дорсальных столбов спинного мозга, а также возникновением двигательных нарушений [36]. Представленные клинические особенности поражения периферических нервов в зависимости от име-

ющегося дефицита не изучались у пациентов с БП, для которых характерна аксональная сенсомоторная полиневропатия. Следует отметить, что связанные с дефицитом витамина В₆ эпилепсия и энцефалопатия не наблюдаются у пациентов с БП [37, 38]. Возможной причиной формирования субклинической аксональной невропатии при длительном течении БП является текущий нейродегенеративный процесс [39]. Другим, вероятно, упущенным из виду, сценарием является ухудшение дизавтономии из-за вовлечения висцеральных нервов, связанного с заболеванием [2].

Предполагаются два основных механизма возникновения лекарственно-индуцированной полиневропатии вследствие приема препаратов леводопы. Леводоба повышает потребность в витаминах группы В, поскольку при ее приеме истощаются запасы метильных групп в гомоцистеин-метионинном цикле, что приводит к снижению и без того небольших запасов основных витаминов, необходимых для адекватного протекания биохимических процессов цикла [33, 40]. Вторым процессом является необратимая связь карбидопы с витамином В₆ и В₆-зависимыми ферментами, навсегда дезактивирующая их. Витамин В₆ является кофактором реакции декарбоксилирования леводопы до дофамина, что в свою очередь приводит к истощению запасов пиридоксина [2, 20]. Особенно выраженный дефицит витаминов у пациентов с БП может наблюдаться при лечении леводоба/карбидоба кишечным гелем (ЛКИГ) по сравнению с пероральным приемом леводопы [2, 41]. Это обусловлено, с одной стороны, мальабсорбцией витаминов из пищи, поскольку гель метилцеллюлозы в ЛКИГ нарушает их абсорбцию в тощей кишке [40, 42]; с другой стороны, непрерывное поступление ЛКИГ в кишечник увеличивает биодоступность леводопы, способствуя повышенной потребности в витаминах группы В. Снижение уровней этих биологически необходимых организму веществ может привести к повреждению нейронов за счет повышения содержания гомоцистеина в плазме, снижения доступности сукцинил-КоА и изменения метилирования витаминзависимой РНК, что негативно влияет на продукцию аксональных белков [43]. Важно отметить, что почти у всех пациентов с полиневропатией, связанной с БП, наблюдается повышенный уровень ММК [44].

В литературе обсуждается модифицирующая роль сочетанного применения препаратов леводопы и ингибиторов КОМТ при БП. Ингибитор КОМТ влияет на вызванное леводобой нарушение регуляции фолатно-метионинного цикла. Так, группа пациентов, получавших ингибитор КОМТ, показала значительно более низкие уровни гомоцистеина по сравнению с группой, получавшей только леводопу [45]. Вероятно, КОМТ подавлял перепроизводство S-аденозилгомоцистеина после приема леводопы. Предполагают, что ингибиторы КОМТ могут не только участвовать в безопасной доставке леводопы, но и снижать гипергомоцистеинемию, вызванную «вмешательством» леводопы [23].

Ацетилхолин, гомоцистеин, цикл трансметилирования и витамин В₁₂

Существует несколько возможных механизмов, с помощью которых низкий уровень кобаламина может приводить к уменьшению доступности холина как субстрата для

холинергической передачи. Обсуждается возможная связь между немоторными симптомами при БП и нарушением метаболизма витамина В₁₂ и ацетилхолина [20]. Холин-ацетилтрансфераза является ферментом, ответственным за синтез ацетилхолина (высокоаффинного переносчика холина) путем переноса ацетильной группы на холин [46]. Взаимосвязь между витамином В₁₂ и метаболизмом ацетилхолина сложна, что связано с циклом трансметилирования, который зависит от уровня витамина В₁₂ и косвенно регулирует доступность холина для последующих процессов. После опосредованного витамином В₁₂ перехода гомоцистеина в метионин последний превращается в S-аденозилметионин (SAM) — основной донор метила в многочисленных реакциях метилирования, некоторые из которых косвенно влияют на доступность холина. Так, метилирование никотинамида в N-метилникотинамид (через SAM) конкурентно ингибирует отток холина из ЦНС. N-метилникотинамид усиливает отток холина из ЦНС, что в конечном итоге снижает уровень ацетилхолина.

Другим механизмом, определяющим влияние витамина В₁₂ на уровень ацетилхолина, является процесс метилирования гомоцистеина до метионина, осуществляемый главным образом через В₁₂-зависимый фермент метионинсинтазу. Вторичный путь зависит от холина (в форме бетаина) в реакции, катализируемой бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазой [47]. При низком уровне кобаламина при метилировании гомоцистеина будет предпочтительнее использование именно последнего варианта (т. е. бетаин в качестве донора метила), что приводит к уменьшению количества холина, доступного для дальнейшего синтеза ацетилхолина. Наконец, SAM также играет непосредственную роль в синтезе холина *de novo* посредством метилирования фосфатидилэтаноламина фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазой до фосфатидилхолина и, в конечном счете, холина.

Доказательства взаимосвязи между ацетилхолином и регулируемым метаболизмом витамина В₁₂ представлены в различных по дизайну исследованиях. При полном парентеральном питании у пациентов с дефицитом кобаламина (измеряемым по повышенным показателям ММК) были значительно более низкие уровни холина в сыворотке крови, сопоставимые с таковыми в цереброспинальной жидкости, нежели у пациентов с нормальным уровнем ММК, несмотря на адекватные показатели фолиевой кислоты. Эти данные позволяют предположить независимые от статуса фолиевой кислоты взаимосвязи витамина В₁₂ и холина [48]. У собак с нарколепсией внутрижелудочковая инфузия метилкобаламина и холина вызывала как катаплексию, так и увеличение представленности фазы сна с быстрыми движениями глаз, опосредуемой в том числе ацетилхолином [47]. Крысы, получающие обогащенную холином пищу, по сравнению с диетой с дефицитом холина и добавлением витамина В₁₂, демонстрировали дополнительные доказательства взаимосвязи витамина В₁₂ с метаболизмом холина. Дефицит витамина В₁₂ приводил к низким уровням холина, ацетилхолина, N-метилникотинамида в переднем мозге и снижению когнитивных способностей [49]. Следует отметить, что после добавления SAM у исследуемых наблюдалось улучшение когнитивного функционирования. Полученные данные позволяют предположить важную роль SAM, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в поддержании

адекватного уровня ацетилхолина за счет опосредованного N-метилникотинамидом конкурентного ингибирования переносчиков холина и повышения таким образом доступности свободного холина [49].

Леводопа увеличивает выработку гомоцистеина посредством цикла трансметилирования [49], в связи с чем у пациентов с БП, получающих леводопу, уровень гомоцистеина был значительно выше по сравнению с контрольной группой. Это приводит к увеличению продукции S-аденозилгомоцистеина, который быстро гидролизруется с образованием гомоцистеина, повышая его уровень. Снижение уровня N-метилникотинамида приводит к усилению оттока холина из ЦНС. Поскольку леводопа способствует повышенному образованию S-аденозилгомоцистеина (что приводит к последующему снижению реакций SAM), терапия леводопой, особенно при более высоких дозах, теоретически может приводить к дальнейшему оттоку холина из ЦНС и потенциально ухудшать холинергическую дисфункцию, что особенно заметно на более поздних стадиях БП по мере прогрессирования холинергической денервации. Вместе с тем этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Имеются данные о серьезной холинергической дисфункции уже на ранних стадиях БП, как и его прогрессирующем дефиците при дальнейшем течении болезни. Ацетилхолин является первичным нейротрансмиттером во многих группах нейронов в ЦНС, и существенное снижение его уровня отмечается у пациентов с БП с фенотипом постуральной нестабильности и нарушения походки, застываниями и когнитивным дефицитом.

Основные принципы терапии пациентов с недостаточностью и дефицитом витамина В₁₂

Стандартом лечения витамин В₁₂-дефицитных состояний разной степени выраженности является заместительная терапия витамином В₁₂, и существуют разные формы введения витамина В₁₂, как и различные схемы его терапевтического применения в клинической практике. При этом в большинстве случаев, за исключением тяжелой В₁₂-дефицитной анемии, существенным преимуществом обладает пероральный прием высокодозного цианокобаламина (1000 мкг в сутки) ввиду удобства его использования и возможности избежать нежелательных постинъекционных реакций [4, 12].

Пероральный прием цианокобаламина в высоких дозах (1000–2000 мкг в сутки) обеспечивает пассивное или независимое от внутреннего фактора Касла всасывание 1% потребляемой дозы, что не только покрывает суточную потребность в витамине В₁₂, но и оказывает лечебный эффект у больных с его дефицитом. Неоднократно показано [4, 50], что пероральный прием высоких доз витамина В₁₂ (1000–2000 мкг в сутки на протяжении 90–120 дней) не уступает по эффективности парентеральному применению препарата как в отношении нормализации биохимических показателей (уровень кобаламина, гомоцистеина и ММК), так и в отношении купирования неврологических проявлений и макроцитарной анемии. В Кокрейновских обзорах [51, 52] были продемонстрированы убедительные данные сопоставимой клинической эффективности перорального и внутримышечного применения витамина В₁₂.

В настоящее время стандартные рекомендации для пациентов с БП в отношении недостаточности и дефицита витамина В₁₂ отсутствуют. Прежде всего, больные с этим заболеванием и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинформированы о риске развития дефицита кобаламина, как и о признаках и симптомах, позволяющих заподозрить наличие данного состояния.

Следует принимать во внимание большое количество возможных причин для развития дефицита витаминов (группы риска), таких как инфекция, вызываемая *H. pylori*, и другие заболевания желудочно-кишечного тракта, нарушающие усвоение/всасывание и абсорбцию витаминов группы В (атрофический гастрит, колит и др.); длительное использование ингибиторов протонной помпы и других препаратов, вызывающих лекарственно-индуцированный дефицит кобаламина (метформин, леводопа и др.); определенная диета (с ограничением потребления мяса, печени, рыбы, морепродуктов, молочных продуктов, витаминизированных хлопьев); бариатрическая хирургия в анамнезе и пожилой возраст (сочетание нескольких факторов) [12].

Диагностика дефицита витамина В₁₂ представляет собой сложный многоступенчатый процесс, учитывающий наличие факторов риска и клинических проявлений дефицита, возможности лабораторных исследований (которые имеют ряд существенных ограничений в реализации), определение и интерпретацию показателей [12]. Наличие таких симптомов, как утомляемость, сниженная концентрация внимания, снижение памяти, онемение конечностей, является первым признаком недостаточности и дефицита витамина В₁₂, особенно у людей из групп риска. Пациентам с такими жалобами и относящимся к группам риска необходимо на ранних этапах купировать дефицит витамина В₁₂ для того, чтобы своевременно предотвратить необратимые изменения [12].

В настоящее время не разработаны рекомендации по профилактике дефицита витамина В₁₂ у пациентов с БП. Вероятно, следует изначально употреблять пищу, богатую кобаламином, а для пациентов из групп высокого риска (в частности, с быстрым прогрессированием БП, с невропатией, с интрадуоденальным введением ЛКИГ) пероральное применение цианокобаламина 1000 мкг/сут *ex juvantibus* с точки зрения соотношения польза/риск выглядит целесообразным и позволяет предотвратить развитие значимых нарушений в организме. Учитывая длительный прием препарата, предпочтительна его пероральная форма — В₁₂ Анкерманн (В₁₂ Ankeremann).

Заключение

Таким образом, БП ассоциирована с дефицитом витамина В₁₂. Длительное лечение препаратами леводопы, особенно ее интрадуоденальное введение, как и клинические проявления полиневропатии, когнитивного дефицита, постуральных нарушений с застываниями, нарушение поведения в быструю фазу сна, чаще ассоциированы с дефицитом витамина В₁₂. Обсуждается несколько механизмов такой ассоциации, хотя окончательная причинно-следственная связь не установлена. Необходимо разработать и внедрить в практику врачей четкий алгоритм действий и рекомендации по ведению пациентов с клиническим дефицитом и лабораторно установленным дефицитом витамина В₁₂ при БП.

1. Shenkin A, Roberts N. Vitamins, trace elements, and nutritional assessment. In: Burtis C, Bruns D, editors. *Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics*, 7th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015. P. 459-98.
2. Taher J, Naranian T, Poon YY, et al. Vitamins and Infusion of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel. *Can J Neurol Sci*. 2022 Jan;49(1):19-28. doi: 10.1017/cjn.2021.78
3. Leskova E, Kubikova J, Kovacikova E, et al. Vitamin losses: Retention during heat treatment and continual changes expressed by mathematical models. *J Food Compos Anal*. 2006;19(4):252-76. doi: 10.1016/j.jfca.2005.04.014
4. Екушева ЕВ, Ших ЕВ, Аметов АС и др. Проблема дефицита витамина В₁₂: актуальность, диагностика и таргетная терапия (по материалам междисциплинарного совета экспертов с международным участием). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;11(121):17-25. doi: 10.17116/jnevro202112111117 [Ekusheva EV, Chikh EV, Ametov AS, et al. The problem of vitamin B₁₂ deficiency: relevance, diagnosis and targeted therapy (based on materials of an interdisciplinary expert council with international participation). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(11):17-25. doi: 10.17116/jnevro202112111117 (In Russ.)].
5. Sukumar N, Saravanan P. Investigating vitamin B₁₂ deficiency. *BMJ*. 2019 May 10;365:l1865. doi: 10.1136/bmj.l1865
6. Tisman G, Herbert V. B₁₂ dependence of cell uptake of serum folate: an explanation for high serum folate and cell folate depletion in B₁₂ deficiency. *Blood*. 1973;41(3):465-9. doi: 10.1182/blood.V41.3.465.465
7. Stabler S. Vitamin B₁₂ deficiency. *NEJM*. 2013;368:149-60. doi: 10.1056/NEJMcп1113996
8. Roberts B, Taylor A, Sodi R. Vitamins and trace elements. In: Rifai N, Horvath A, Wittwer C, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*, 6th ed. Missouri, USA: Elsevier; 2018. P. 639-718.
9. Quinlivan EP. In vitamin B₁₂ deficiency, higher serum folate is associated with increased homocysteine and methylmalonic acid concentrations. *Proc Natl Acad Sci*. 2008 Feb;105(5):E7. doi: 10.1073/pnas.0711541105
10. Heaton EB, Heaton EB, Savage DG, et al. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 1991 Jul;70(4):229-45. doi: 10.1097/00005792-199107000-00001
11. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med*. 1988 Jun;318(26):1720-8. doi: 10.1056/NEJM198806303182604
12. Болиева ЛЗ, Болотина ЛВ, Галстян ГР и др. Резолюция совета экспертов «Недостаточность/дефицит витамина В₁₂ в клинической практике». *Профилактическая медицина*. 2023;26(1):109-13. doi: 10.17116/profmed202326011109 [Boliyeva LZ, Bolotina LV, Galstyan GR, et al. Resolution of the Advisory Board «Deficiency/Deficit of vitamin B₁₂ in clinical practice». *Profilakticheskaya meditsina*. 2023;26(1):109-13. doi: 10.17116/profmed202326011109 (In Russ.)].
13. National Institute for Health and Care Excellence. Active B₁₂ assay for diagnosing vitamin B₁₂ deficiency. 2015. Report No.: Med-tech innovation briefing MIB40. Available from: <https://www.jstor.org/stable/26963076>
14. Brokner M, Hager HB, Lindberg M. Biological variation of holotranscobalamin and cobalamin in healthy individuals. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017;77:433-6. doi: 10.1080/00365513.2017.1335881
15. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B₁₂ and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med*. 1999 Jun;159(12):1289-98. doi: 10.1001/archinte.159.12.1289
16. Bain BJ, Wickramasinghe SN, Broom GN, et al. Assessment of the value of a competitive protein binding radioassay of folic acid in the detection of folic acid deficiency. *J Clin Pathol*. 1984 Aug;37(8):888-94. doi: 10.1136/jcp.37.8.888
17. Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. Parkinson disease: an update. *Am Fam Physician*. 2013 Feb;87(4):267-73.
18. Dong B, Wu R. Plasma homocysteine, folate and vitamin B₁₂ levels in Parkinson's disease in China: A meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Jan;188:105587. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105587. Epub 2019 Nov 4.
19. Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Frangia T, et al. Endothelial function markers in parkinsonian patients with hyperhomocysteinemia. *J Clin Neurosci*. 2005 Aug;12(6):669-72. doi: 10.1016/j.jocn.2004.09.012
20. Hu XW, Qin SM, Li D, et al. Elevated homocysteine levels in levodopa-treated idiopathic Parkinson's disease: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2013 Aug;128(2):73-82. doi: 10.1111/ane.12106. Epub 2013 Feb 21.
21. Fan X, Zhang L, Li H, et al. Role of homocysteine in the development and progression of Parkinson's disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Nov;7(11):2332-8. doi: 10.1002/acn3.51227. Epub 2020 Oct 21.
22. Anamnat C, Kitjarak R. Effects of vitamin B₁₂, folate, and entacapone on homocysteine levels in levodopa-treated Parkinson's disease patients: A randomized controlled study. *J Clin Neurosci*. 2021 Jun;88:226-31. doi: 10.1016/j.jocn.2021.03.047. Epub 2021 Apr 20.
23. Kim JH, Jin S, Eo H, et al. Two Faces of Catechol-O-Methyltransferase Inhibitor on One-Carbon Metabolism in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023 Feb 10;15(4):901. doi: 10.3390/nu15040901
24. Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (other than iron) and Helicobacter pylori infection: A systematic review. *Helicobacter*. 2012 Feb;17(1):1-15. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00892.x
25. Gravina AG, Priadko K, Ciamarra P, et al. Extra-Gastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection. *J Clin Med*. 2020 Nov;9(12):3887. doi: 10.3390/jcm9123887
26. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. *Gut*. 2017 Jun;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
27. Valdes-Socin H, Leclercq P, Polus M, et al. La gastrite chronique auto-immune: une prise en charge multidisciplinaire [Chronic autoimmune gastritis: a multidisciplinary management]. *Rev Med Liege*. 2019 Nov;74(11):598-605 (In French).
28. Fasano A, Bove F, Gabrielli M, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 Aug;28(9):1241-9. doi: 10.1002/mds.25522
29. Dardiotis E, Tsouris Z, Mentis AFA, et al. *H. pylori* and Parkinson's disease: Metanalyses including clinical severity. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Dec;175:16-24. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.09.039
30. Милыхина ИВ, Ермоленко ЕИ, Иванова АС, Суворов АН. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2017;22(6):280-6. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-6-280-286 [Miliukhina IV, Ermolenko EI, Ivanova AS, Suvorov AN. Role of gut microbiota in pathogenesis of Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal = The Neurological Journal*. 2017;22(6):280-6. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-6-280-286 (In Russ.)].
31. Dobbs RJ, Charlett A, Purkiss AG, et al. Association of circulating TNF-alpha and IL-6 with ageing and parkinsonism. *Acta Neurol Scand*. 1999 Jul;100(1):34-41. doi: 10.1111/j.1600-0404.1999.tb00721.x
32. Müller T, Laar Tv, Cornblath DR, et al. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: Levodopa exposure and implications for duodenal delivery. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 May;19(5):501-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.02.006
33. Rispoli V, Simioni V, Capone JG, et al. Peripheral neuropathy in 30 duodopa patients with vitamins B supplementation. *Acta Neurol Scand*. 2017 Dec;136(6):660-7. doi: 10.1111/ane.12783

34. Toth C, Brown MS, Furtado S, et al. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008 Oct;23(13):1850-9. doi: 10.1002/mds.22137
35. Литвиненко ИВ, Бобков АВ. Периферическая невропатия и боль при болезни Паркинсона. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2012;1(37):162-6. [Litvinenko IV, Bobkov AV. Peripheral neuropathy and pain in Parkinson's disease. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii.* 2012;1(37):162-6 (In Russ.)].
36. Manca D, Cossu G, Murgia D, et al. Reversible encephalopathy and axonal neuropathy in Parkinson's disease during duodopatherapy. *Mov Disord.* 2009 Nov;24(15):2293-4. doi: 10.1002/mds.22807
37. Oppo V, Melis M, Melis M, Cossu G. Acute stereotypic behavior: expanding the spectrum of movement disorders attributed to vitamin B₁₂ deficiency. *Mov Disord Clin Pract.* 2020 Sep;7(Suppl 3):S63-S64. doi: 10.1002/mdc3.13060
38. Merola A, Rosso M, Romagnolo A, et al. Peripheral neuropathy as marker of severe Parkinson's disease phenotype. *Mov Disord.* 2017 Aug;32(8):1256-8. doi: 10.1002/mds.27025
39. Loens S, Chorbazdzheva E, Kleimann A, et al. Effects of levodopa/carbidopa intestinal gel versus oral levodopa/carbidopa on B vitamin levels and neuropathy. *Brain Behav.* 2017 Apr;7(5):e00698. doi: 10.1002/brb3.698
40. Залялова ЗА. Роль непрерывной дофаминергической стимуляции методом интестинальной инфузии геля леводопы / карбидопы (дуодопы) в лечении болезни Паркинсона: от теории к практике. *Неврологический журнал.* 2010;(5):52-7. [Zalyalova ZA. The role of continuous dopaminergic stimulation by the method of intestinal infusion of levodopa/carbidopa (duodopa) gel in the treatment of Parkinson's disease: from theory to practice. *Neurologicheskiy zhurnal.* 2010;(5):52-7 (In Russ.)].
41. Jugel C, Ehlen F, Taskin B, et al. Neuropathy in Parkinson's disease patients with intestinal levodopa infusion versus oral drugs. *PLoS One.* 2013 Jun;8:e66639. doi: 10.1371/journal.pone.0066639
42. Romagnolo A, Merola A, Artusi CA, et al. Levodopa-induced neuropathy: a systematic review. *Mov Disord Clin Pract.* 2018 Nov;6(2):96-103. doi: 10.1002/mdc3.12688
43. Toth C, Breithaupt K, Ge S, et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2010 Jul;68(1):28-36. doi: 10.1002/ana.22021
44. Blusztajn JK, Wurtman RJ. Choline and cholinergic neurons. *Science.* 1983 Aug;221(4611):614-20. doi: 10.1126/science.6867732
45. Murray LK, Jadavji NM. The role of one-carbon metabolism and homocysteine in Parkinson's disease onset, pathology and mechanisms. *Nutr Res Rev.* 2019 Dec;32(2):218-30. doi: 10.1017/S0954422419000106. Epub 2019 Jul 15.
46. Obeid R. The metabolic burden of methyl donor deficiency with focus on the betaine homocysteine methyltransferase pathway. *Nutrients.* 2013 Sep;5(9):3481-95. doi: 10.3390/nu5093481
47. Compher CW, Kinoshian BP, Stoner NE, et al. Choline and vitamin B₁₂ deficiencies are interrelated in folate-replete long-term total parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002 Jan-Feb;26(1):57-62. doi: 10.1177/014860710202600157
48. Chan A, Tchantchou F, Graves V, et al. Dietary and genetic compromise in folate availability reduces acetylcholine, cognitive performance and increases aggression: critical role of S-adenosyl methionine. *J Nutr Health Aging.* 2008 Apr;12(4):252-61. doi: 10.1007/BF02982630
49. Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, et al. Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration. *Neurology.* 2013 Oct;81(18):1611-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a9f558
50. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, et al. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B₁₂ formulation and intermittent intramuscular vitamin B₁₂ in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther.* 2011 Mar;33(3):358-71.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.03.003
51. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul;(3):CD004655. doi: 10.1002/14651858.CD004655.pub2
52. Wang H, Li L, Qin LL, et al. Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar;3(3):CD004655. doi: 10.1002/14651858

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
13.04.2023/19.06.2023/20.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Верваг Фарма». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Woerwag Pharma. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Залялова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>
Екушева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>