

УДК 612.015.6:612.393]:613

*Д.Д. Совтисік*

## **ВПЛИВ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНІВ ТА ЗЛОВЖИВАННЯ АЛКОГОЛЕМ НА КОГНІТИВНІ РОЗЛАДИ ОРГАНІЗМУ**

В статті досліджені вплив дефіциту вітамінів  $B_{12}$ , фолатів,  $B_5$ ,  $B_1$  та алкоголізму на розвиток деменцій.

**Ключові слова:** вітаміни  $B_{12}$ , фолати,  $B_5$ ,  $B_1$ , алкоголізм, деменція.

**Постановка проблеми.** Причиною когнітивних розладів часто з'являються захворювання, не пов'язані з первинним органічним ураженням структур центральної нервової системи. У ряді випадків можна добитися суттєвого покращення в когнітивній сфері хворих при своєчасній діагностиці та адекватній терапії основного захворювання. Часто ці розлади розглядаються як потенційно зворотні причини деменцій.

На сьогодні відомо понад 40 поживних речовин, дефіцит яких може призвести до виникнення різного роду порушень, в неврологічній і психіатричній практиці серед них найважливіші є вітаміни. Особливе значення дефіцит вітамінів має в геріатричній практиці. Тому обстеження літнього пацієнта з когнітивними порушеннями обов'язково включає оцінку якості його харчування [1, 4]. Навіть відсутність матеріальних труднощів у хворого не виключає можливості незбалансованого харчування, наприклад, у випадках строгого дотримання незбалансованої дієти або втрати пацієнтом навичок правильного приготування їжі. Порушення апетиту в осіб літнього та похилого віку можуть розвиватися внаслідок зниження смаку і нюху, а також депресії. Слід враховувати і те, що причиною порушення харчування може бути соціальна ізоляція хворих, викликана чисто фізичними причинами (наприклад, пацієнт не може регулярно купувати продукти в магазині через зумовлені важким артритом порушень, здатності до пересування). До виникнення деменції може призвести дефіцит вітамінів групи B, в тому числі, і вітаміна  $B_{12}$  і фолатів, нікотинової кислоти і тіаміну (останнє найчастіше відмічено при алкоголізмі).

**Мета статті** полягає в обґрунтуванні впливу недостатності вітамінів  $B_{12}$ , фолатів,  $B_5$ ,  $B_1$  та зловживання алкоголем на розвиток когнітивних розладів в організмі людини.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Дефіцит вітаміна  $B_{12}$  (ціанкобаламін) міститься переважно в продуктах тваринного походження – м'ясі, молоці, яйцях. Слід вказати, що навіть строга вегетаріанська дієта не веде до дефіциту вітаміна  $B_{12}$ , тому що необхідна добова потреба цього вітаміну складає всього 5 мкг, які можуть бути отримані, наприклад, при споживанні бобових. Для абсорбції вітаміна  $B_{12}$  необхідний внутрішній фактор – білок, який синтезується парієтальними клітинами шлунка. Порушення всмоктування, зумовлене недостатністю внутрішнього фактора, є найбільш частою причиною дефіциту вітаміна  $B_{12}$ . В осіб літнього і похилого віку дефіцит вітаміна  $B_{12}$  зустрічається досить часто (у 3-15%) [4, 5].

Неврологічні порушення при  $B_{12}$ -дефіцитному стані включають, крім деменції, психічні розлади, функціональний мієлоз, поліневропатію і можуть протікати без характерних гематологічних змін [2, 6, 7].

Слід враховувати і те, що низький рівень вітаміна  $B_{12}$  в сироватці крові не обов'язково пов'язаний з наявним в пацієнта когнітивним дефектом.

Одним із первинних симптомів є парестезії в нижніх кінцівках, потім з'являється похитування в ногах. У деяких хворих виникають вегетативні дисфункції – посилені потяги на сечовипускання, нетримання сечі і калу, імпотенція. Для деменції при дефіциті вітаміна  $B_{12}$  характерне швидке прогресування з перехідними епізодами збудження, сплутаності, депресією і сповільненням ЕЕГ. Характерним для  $B_{12}$ -дефіцитних станів є зниження глибокої чутливості в нижніх кінцівках, позитивна проба Ромберга, глибокі рефлексії на нижніх кінцівках часто знижені або відсутні. Поліневропатія носить змішаний характер – ушкоджуються і аксони, і мієлінова оболонка нервів. Також у хворих знижується гострота зору та атрофія зорових нервів [2, 5, 8].

Деменція відмічається у 4-16 % хворих перниційною анемією [2, 5]. Було показано, що гіпергомоцистеїнемія відмічається як при судинній деменції, так і при хворобі Альцгеймера [6, 7], що веде до активації механізмів запалення, що супроводжуються нейротоксичністю, амілоїдогенезом та мікрovasкулярними розладами [8].

При патоморфологічному дослідженні у випадку недостатності вітаміна А при комбінованій дегенерації відмічаються зміни білої речовини спинного мозку в ділянці задніх та бокових стовбурів шийного і верхньогрудного рівнів.

Низький рівень вітаміна  $B_{12}$  спостерігається у випадках хвороби Альцгеймера і також у хворих і також у хворих СНІДом (20-30%).

Для лікування призначають вітамін  $B_{12}$  в щодобовій дозі 1000 мкг внутрішньом'язово протягом 5 днів, потім по 1000 мкг 1 раз у мі-

сяць. У деяких випадках, при негрубій формі когнітивного дефекту, можливо повне або суттєве відновлення [2, 5, 7].

Дефіцит фолатів. Причиною розвитку деменції й депресії, особливо в пацієнтів літнього та похилого віку, також може служити дефіцит фолатів [8]. При цьому збільшується ризик розвитку в подальшому хвороби Альцгеймера (майже в 2 рази) і судинної деменції [7, 8].

Фолати містяться переважно у свіжих фруктах та овочах, і в печінці. Рекомендована добова доза складає 200 мкг, мінімальна – 50 мкг [4, 5]. Значна частина пацієнтів з дефіцитом фолатів – це особи, які страждають алкоголізмом, в яких також визначається дефіцит інших вітамінів та аліментарні розлади. Часто причиною розвитку такого стану у літніх є недостатньо збалансована дієта або порушення всмоктування [1, 6]. Слід підкреслити, що дефіцит фолатів сам по собі (при нормальному рівні вітаміна  $B_{12}$ ) може привести до когнітивних порушень. Ступінь анемії при дефіциті фолатів слабо корелює з наявністю порушень нервової системи, проте якщо пацієнти не отримують адекватної заміної терапії, то через певний час психоневрологічні ускладнення розвиваються практично у всіх хворих [2]. Одним із морфологічних проявів є церебральна атрофія. Серед клінічних особливостей деменції, зумовленої недостатністю фолатів, слід згадати апатію та зниження мотивації [7].

Для лікування фолати призначають призначають у добовій дозі 1-5 мг, серед побічних реакцій слід згадати можливість зниження судоного порогу, збільшення епілептичних приступів [2, 6]. В основі виникнення депресії при дефіциті фолатів лежать порушення, пов'язані з механізмом оксидантного стреса. На фоні призначення фолатів у пацієнтів з когнітивними розладами відмічається покращення пам'яті, психомоторних функцій, мислення і активності у повсякденному житті [6, 7].

Дефіцит вітаміна  $B_5$  (нікотинової кислоти, ніацина) зумовлений аліментарними причинами або алкоголізмом, призводить до розвитку пелагри (від італ. pelle agra – груба або шорстка шкіра).

До пелагри також призводить дефіцит попередника ніацина тріптофана.

В теперішній час пелагра зустрічається рідше, ніж на початку ХХ століття, що зумовлено додаванням вітамінів до хліба. В основному вона відмічається при алкоголізмі і на фоні терапії туберкульоза ізоніазидом. В останньому випадку причиною розвитку пелагри є недостатність піридоксину (вітаміну  $B_6$ ), необхідного для переходу тріптофана в нікотинову кислоту [4, 5].

Для пелагри характерно ураження переважно трьох систем – шлунково-кишкового тракту, шкіри і нервової системи (синдром «3Д» -

діарея, дерматит, деменція). У деяких випадках, особливо при гостро виникненому дефіциті нікотинової кислоти або пелагрі при алкоголізмі, це захворювання може протікати без клінічно виражених шлунково-кишкових або шкірних проявів – у цих хворих проявляються тільки нервово-психічні розлади [5].

Неврологічні порушення при пелагрі не носять специфічного характеру, оскільки окрім дефіциту ніаціна в їх основі можуть лежати і інші причини – як, наприклад, при алкоголізмі. На початкових етапах захворювання у хворих можуть виникати порушення пам'яті, уваги, збудження або апатія, депресія, які при прогресуванні процесу можуть змінюватися психотичними розладами з галюцинаціями аж до виникнення коми. Крім цього, може проявитися диплопія, дизартрія, дисфагія, ураження черепномозкових нервів, паркінсонізм, тремор, атаксія, позитивний рефлекс Бабінського, спастика, міоклонії, аксальні рефлексії. Досить характерні для енцефалопатії при пелагрі паратонії, мінімально виражені в шії і максимально – в кінцівках [6, 8].

Для лікування використовується нікотинамід, проте неврологічні порушення можуть зберігатися [2, 5].

**Деменція при алкоголізмі і дефіциті вітаміна В<sub>12</sub>.** Ускладнення зі сторони нервової системи, пов'язані з алкоголізмом, відомі давно. До особливостей дії етанолу слід віднести ураження практично всіх відділів нервової системи і м'язів, і також значну різноманітність патогенетичних механізмів, що зумовлюють його токсичну дію [1, 6]. Алкоголь є найбільш частим екзогенним токсином, що викликає енцефалопатію. Хоча деякі аспекти цих розладів залишаються ще не вивченими.

Когнітивні порушення в осіб, які страждають хронічним алкоголізмом, проявляються в 50-70% випадків, в 10% випадків вони носять виразний характер, досягаючи ступеня деменції [6]. Майже в 80% хворих є депресія різного прояву. Серед клінічних особливостей алкогольної деменції слід нагадати порушення виконавчих функцій, зорово-просторові і перцептивні розлади, труднощі планування, порушення пам'яті на події власного життя тощо.

Прогресуючі порушення інтелектуальних функцій є характерною особливістю алкоголізму, алкогольна деменція складає від 5 до 10% всіх деменцій [6]. Проте сама по собі концепція алкогольної деменції (тобто деменції, зумовленої токсичною дією алкоголю) з нозологічної точки зору не дуже досконала і є предметом дискусій [7, 8]. Існує думка, що це один з варіантів енцефалопатії Верніке-Корсакова [6]. Проте клінічні прояви алкогольної деменції не обмежуються тільки мнестичним дефектом і, таким чином, відрізняються від типових проявів корсаковського синдрому [6]. Власне, для корсаковського синдрому

не характерні такі провідні для алкогольної деменції симптоми, як порушення мислення і розлади зорово-просторових функцій.

Існує декілька гіпотез, які пояснюють нейропсихологічний ефект при алкоголізмі: «правої півкулі» гіпотеза (переважне ушкодження правої півкулі головного мозку), гіпотеза «дифузного церебрального дефекту», або «передчасного старіння» (виражене в однаковій мірі ушкодження обох півкуль головного мозку і схожість когнітивних порушень при важкому алкоголізмі з когнітивними розладами при старінні), і гіпотеза «переважного ураження передніх відділів головного мозку» (домінування при алкоголізмі ознак ураження лобних відділів головного мозку) [1]. Остання гіпотеза має досить багато підтверджень. При цьому важливу роль відіграє порушення зв'язків передніх відділів головного мозку з іншими відділами кори і субкортикальними структурами, що проявляються у вигляді синдрому роз'єднання. Він характерний для пацієнтів хворих алкоголізмом. При алкоголізмі в більшій мірі піддані пошкодженню лобні доли, що проявляється порушенням виконавчих функцій (здатність до абстрагування і планування, перемикання між різними когнітивними процесами, швидкість когнітивних процесів) [2, 8]. В пацієнтів з деменцією можуть проявлятися порушення мови і праксина.

Слід відмітити, ще є декілька патогенетичних механізмів, які можуть викликати когнітивні порушення у хворих алкоголізмом. Причиною виникнення когнітивних порушень в осіб, які зловживають алкоголем, крім токсичної дії алкоголю і енцефалопатії Верніке-Корсакова (в основі лежить дефіцит тіаміна), можуть бути інші розлади (наприклад, пелагра), хвороба Маркіафави-Біньяні, повторні черепно-мозкові травми, хронічний менінгіт, синдром апное під час сну, супутня алкоголізму хвороба Альцгеймера або судинна деменція.

Зниження концентрації тіаміна в сироватці крові виявлено в 30-80% хворих, які страждають алкоголізмом [7]. В результаті дефіцита тіаміна порушується метаболізм нейронів, страждає трансинаптична передача збудження в центральній нервовій системі, знижується синтез ДНК. Крім недостатності тіаміна, при алкоголізмі відмічається дефіцит інших вітамінів-фолатів (у 60-80% хворих), рибофлавіна (у 17%), піридоксина (у 50%), і також ціанкобаламіна, нікотинової і аскорбінової кислоти, вітаміна Д та інших [6, 7].

Цікаво, що не всі види алкогольних напоїв, пов'язані з ризиком розвитку деменції: споживання пива підвищує ризик виникнення деменції (хвороби Альцгеймера, судинної деменції), а споживання вина – знижує цей ризик [6]. Автори вкрай обережно трактують ці дані і підкреслюють, що вони свідчать лише про можливу протекторну дію фла-

воноїдів, які містяться у вині, на оксидантний стрес, який має значення в патогенезі деменції різного походження [6]. Саме протекторний ефект алкоголю в плані зниження ризику виникнення деменції підтверджується не всіма авторами [6, 7].

Під час нейровізуалізованого дослідження виявляється дифузна церебральна атрофія, дещо більш виражена в передніх відділах головного мозку, проте ця особливість не є специфічною для наявного стану. Дифузна церебральна атрофія виявляється в 50-70% хворих на хронічний алкоголізм, а в 1/3 хворих ця атрофія переважно зачіпає лобні доли [2, 8]. Прямої залежності між ступенем церебральної атрофії і когнітивним дефектом немає [8], а приблизно в 1/3 осіб, що зловживають алкоголем, результати КТ головного мозку відповідають нормі [7]. Важливим є те, що припинення зловживання алкоголем і проведення адекватної терапії часто веде до відновлення когнітивного дефекту і зменшення вираженого розширення коркових борозд і бокових шлуночків [6, 8]. Одним з пояснень цього феномену являються зміни білої речовини – виникнення церебральної атрофії при алкоголізмі зумовлено не стільки зменшенням в об'ємі сірої речовини головного мозку, скільки зморщуванням білої речовини [6, 8].

Мінімальна необхідна добова доза вітаміна В<sub>1</sub> складає 2 мг. Серед причин, які призводять до дефіциту цього вітаміна, провідну роль, крім алкоголізму, відіграє хронічний гастрит. Крім цього, дефіцит тіаміна відмічається при тривалому гемодіалізі [2].

Серед клінічних синдромів, зумовлених дефіцитом тіаміна, слід згадати полі невропатію, ретробульбарний неврит і ураження інших черепних нервів, енцефалопатію Верніке-Корсакова, мозочкову дегенерацію і дегенерацію мозолистого тіла [1, 6, 7].

Патоморфологічні зміни у хворих алкогольною деменцією дуже різноманітні і гетерогенні, що підтверджує мультифакторний характер когнітивних порушень вв осіб, які зловживають алкоголем [2, 5]. Проте сам по собі алкоголь веде не тільки до пошкодження клітин Пуркін'є, також страждають і нейрони гіпокампа, таламуса, кори головного мозку.

Під час мікроскопічного дослідження виявлено втрату нейронів переважно в лобних відділах, що ймовірно, може бути зумовлено їх сильним впливом токсичної дії алкоголю [6, 8].

Лікування деменції при алкоголізмі представляє складне завдання. Навіть після 5 років утримання від алкоголю у хворих проявляються порушення здатності до засвоєння нового матеріалу і труднощі при виконанні складних інтелектуальних операцій [2].

Основні напрямки терапії – припинення приймання алкоголю, призначення тіаміну в комплексі з іншими вітамінами, нормалізація

харчування, використання препаратів, які діють на нейротрансмітерні системи [6, 7].

Діагностика енцефалопатії Верніке-Корсакова, яка зустрічається при алкоголізмі в 0,75-2,8% випадках, носить клінічний характер і цілком ґрунтується на виявленій для цього стану тріади синдромів-плутаності, офтальмоплегії і атаксії [6, 7, 8].

Стан плутаності розвивається протягом декількох днів або тижнів. В цей період у хворих спостерігається порушення уваги і пам'яті, апатія і дезорієнтація. Більшість хворих мають горизонтальний або вертикальний ністагм. Атаксія носить тулубний характер, дискоординаторні розлади в кінцівках розвиваються рідко. Причиною атаксії в гострому періоді енцефалопатії Верніке-Корсакова є вестибулярна дисфункція, в підгострій і хронічній фазі – мозочкові дисфункція, ізолювана або поєднана з вестибулярною дисфункцією. В таких хворих також з'являються вегетативні порушення у вигляді гіпотермії і ортостатичної гіпотензії та полі невропатичні розлади [2, 6, 7].

Розглядаючи патогенез когнітивних порушень при алкоголізмі, слід підкреслити, що виникнення порушень пам'яті зумовлено ураженням не тільки мамілярних тіл, але і структур таламуса [6, 8].

Часто енцефалопатія Верніке-Корсакова прижиттєво не діагностується, що може бути зумовлено атиповістю клінічної картини або переохочістю алкоголізму як єдиної можливої причини цього стану. Крім алкоголізму енцефалопатія може викликати при нестримній блювоті вагітних, злоякісних новоутвореннях, тривалому парентеральному харчуванні, після операцій на шлунку і кишечнику, при СНІДі, і також в пацієнтів, яким проводиться гемодіаліз.

Протікання енцефалопатії Верніке-Корсакова носить прогресивний характер, летальність досягає 10-20% [6, 8]. Причиною цього може бути церебральний крововилив, що суттєво ускладнює стан хворих.

Лікування пацієнтів з алкоголізмом і дефіцитом вітаміна В<sub>1</sub> полягає в припиненні вживання алкоголю, збалансованій дієті і призначенні тіаміна [2]. Зазвичай тіамін призначають перорально в дозі 50-100 мг/добу. Проте при алкоголізмі всмоктування тіаміна часто порушено, тому виникає необхідність у парентеральному введенні препарату [1, 6]. Хворим також рекомендують прийом інших вітамінів групи В, нікотинової кислоти, вітамінів С і Е. При цьому треба враховувати і можливість ятрогенії: призначення піридоксину у високих дозах (200 мг/добу) може призвести до розвитку атаксії, а одночасний прийом вітаміна А (до речі, його дефіцит при алкоголізмі виникає рідко) і алкоголю може викликати ураження печінки [6, 7].

Наслідком енцефалопатії Верніке-Корсакова може бути деменція, проте при своєчасній терапії високими дозами вітаміна  $B_1$  можна добитися покращення стану. При адекватній терапії тіаміном досить швидко відновлюються оокорухові функції, протягом декількох днів або тижнів регресують апатія і сонливість. Порушення ходьби і пам'яті відновлюються суттєво повільніше, в меншій мірі і не у всіх хворих.

**Висновок.** Таким чином, причиною прогресуючої енцефалопатії у хворих алкоголізмом при відсутності позитивного ефекту від  $B_1$  може бути дефіцит вітаміна  $B_5$ . Крім цього, лікування хворих алкоголізмом тільки вітаміном  $B_1$  може призводити до посилення симптоматики, зумовленої дефіцитом нікотинової кислоти [5]. Тому лікування хворих алкогольною енцефалопатією проводять з одночасним призначенням тіаміна і нікотинової кислоти, до якої додають вітамін  $B_6$  [2, 7].

### **Список використаних джерел:**

1. Захаров В.В. Нарушение памяти / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. – М., 2003. – 128 с.
2. Карп Г.В. Лечение нервных заболеваний / Г.В. Карп [под ред. В.К. Видерхольта]. – М., 1994. – С.170-188.
3. Совтисік Д.Д. Раціональне адекватне харчування спортсменів з використанням продуктів підвищеної біологічної цінності / Д.Д. Совтисік, О.П. Бодян // Збірник наукових праць Сучасні проблеми фізичного виховання, спорту та здоров'я людини: Збірник наукових праць. – Випуск 1. – Кам'янець-Подільський: Аксіома, 2010. – Випуск 1. – С. 404-416.
4. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества / В.Б. Спиричев. – М.: МЦФЭР, 2004. – 230 с.
5. Clark С.М. Handbook of Dementing Illnesses / С.М. Clark // Ed.J.C.Morris. – New York, 1994. – P.413-439.
6. Pryse-Phillips W. Diagnosis and Management of Dementia. A Manual for Memory Disorders Teams /W.Pryse-Phillips, L.-O.Wahlund // Eds G.K.Wilcock et. - Oxford, 1999. – P. 252-276.
7. Sachdev P. Evidence-based Dementia Practice / P. Sachdev, J. Trollor, J.C.L. Looi // Eds N. Qizibash etal. – Oxford, 2002. – P. 615-638.

The paper examined the impact of vitamin  $B_{12}$  deficiency, folate, vitamin  $B_5$ ,  $B_1$  and alcohol on the development of dementia.

**Keywords:** vitamin  $B_{12}$ , folate, vitamin  $B_5$ ,  $B_1$ , alcoholism, dementia.

*Отримано 26.04.17*