
Обзор

Кобаламин и его влияние на течение беременности: физиологические аспекты

Богданова Т.М., Блинова В.В., Савинова Д.С., Давыдов И.С.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов

Поступила в редакцию 10 ноября 2019 г., Принята в печать 24 ноября 2019 г.

© 2019, Богданова Т.М., Блинова В.В., Савинова Д.С., Давыдов И.С.

© 2019, Психосоматические и интегративные исследования

Резюме:

В статье освещены основные моменты открытия и изучения В12, его практическое применение в медикаментозной терапии.

Применение кобаламина в повседневной практике позволило снизить заболеваемость и смертность от В12-фолиеводефицитной анемии.

Проведение ранней диагностики недостаточности витамина В-12 позволяет предупредить развитие ряда тяжелых заболеваний, и, в первую очередь, во время беременности (плацентарная недостаточность, преждевременные роды и отслойка нормально расположенной плаценты), способствует возрастанию внутриутробных пороков развития плода.

Ключевые слова: кобаламин, В12, гомоцистеин, фолиевая кислота, патология беременности, пернициозная анемия, гиповитаминоз.

Библиографическая ссылка: Богданова Т.М., Блинова В.В., Савинова Д.С., Давыдов И.С. Кобаламин и его влияние на течение беременности: физиологические аспекты. Психосоматические и интегративные исследования 2019; 5: 0405.

Review

Cobalamin and its influence on the pregnancy course: physiological aspects

Bogdanova T.M., Blinova V.V., Savinova D.S., Davydov I.S.

The Federal state budgetary educational institution of higher education
"The Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy", Ministry of Health of the Russian Federation

Received on 10 November 2019, Accepted on 24 November 2019

© 2019, Bogdanova T.M., Blinova V.V., Savinova D.S., Davydov I.S.

© 2019, Psychosomatic and Integrative Research

Summary:

The article highlights the main points of the discovery and study of B12, its practical application in drug therapy.

The use of cobalamin in everyday practice has reduced morbidity and mortality from B12-folic deficiency anaemia.

Early diagnosis of vitamin B12 deficiency prevents the development of a number of serious diseases and, first of all, during pregnancy (placental insufficiency, premature birth and detachment of a normally located placenta) it helps the growth of fetal malformations.

Keywords: cobalamin, B12, homocysteine, folic acid, pregnancy pathology, pernysitor anemia, hypovitaminosis.

Cite as Bogdanova T.M., Blinova V.V., Savinova D.S., Davydov I.S. Cobalamin and its influence on the pregnancy course: physiological aspects. Psychosomatic and Integrative Research 2019; 5: 0405.

Витамины – это незаменимые для организма соединения, которые крайне необходимы в процессе развития и жизнедеятельности человека. По своей основной сути витамины выполняют в организме человека роль коферментов, которые соединяясь с белковыми молекулами, участвуют во многих процессах обмена веществ. Кроме того, витамины повышают устойчивость организма к инфекционным агентам, повышают работоспособность и выносливость в ситуациях, предъявляющих повышенные требования к организму (чрезмерная физическая активность, острый или хронический стресс и т.д.), во время беременности. В связи с этим, недостаточное поступление витаминов в организм или нарушение их усвоения, а также повышение потребности в них может привести к развитию состояния гипо- и авитаминоза, что в свою очередь приведет к появлению

патологических состояний в организме человека и развитию множества осложнений со стороны внутренних органов и систем [1,2]. И одним из таких состояний является беременность.

Физиологическое течение беременности обусловлено множеством экзогенных и эндогенных факторов. Их совокупность составляет необходимые условия для поддержания постоянства внутренней среды организма женщины, вынашивающей плод, а также нормальное течение процессов эмбриогенеза. На данный момент существует мнение, что витамины играют огромную роль, как в развитии эмбриона, так и во многих биохимических реакциях, протекающих в организме женщины [3,4]. Снижение уровня витаминов группы В (В1 В2, В6, В9, В12) приводят к изменениям в физиологических процессах женского организма, а именно к качественным изменениям функционирования органов и систем во время течения беременности, и возникновению патологий в момент органогенеза у плода. Это обуславливает значение контроля уровня витаминов в организме женщины в преконцептуальном периоде, во время беременности, а также во время лактации. Т.к. грудное вскармливание обеспечивает организм новорожденного всеми необходимыми нутриентами [5,6].

Важным аспектом ведения беременности является определение сбалансированного рационального питания, мониторинг основных показателей макро и микроэлементов. Биохимическое взаимодействие этих веществ на молекулярном, субклеточном и клеточном уровнях формируют постоянство внутренней среды организма. В поддержании гомеостаза именно кобаламину отводится одна из главных ролей (обеспечение синергизма с другими витаминами группы В). Примером такого взаимодействия является участие В12 совместно с активной формой фолиевой кислоты в фолатном цикле [7,8]. Синергизм этих витаминов является прогностическим критерием различных патологий, связанных с гипо- и а-витаминозным состоянием и особенно в период беременности.

Своевременная комплексная профилактика витаминной недостаточности, начиная с планирования беременности и на протяжении всех триместров, позволит предупредить заболевания матери и развитие аномалий плода.

Кобаламин (В12) — водорастворимый витамин группы В, его активная форма принимает участие в фолатном цикле в качестве кофермента, необходимого для метаболизма фолатов. В частности участвует в преобразовании гомоцистеина в метионин, синтезе нуклеиновых кислот и миелина. По биохимической структуре кобаламины принадлежат к классу корриноидов, биологически активных веществ, содержащих цикл коррина, который координационно связан с атомом металла [9,10]. Особенностью кобаламинов, как группы витаминов является их сложная структура и связь с кобальтом.

Среди форм кобаламина выделяют естественные (содержащиеся в натуральных продуктах) и синтетические. К первым относятся метилкобаламин и 5-дезоксаденозилкобаламин, искусственно созданными формами являются цианокобаламин и гидроксикобаламин.

Разнообразие форм обуславливается радикалом, присоединенным к атому кобальта:

1) X = (- CN) — цианокобаламины 2) X = (- CH₃) — метилкобаламин 3) X = (- OH) — гидроксикобаламин 4) X = adenosyl (рис. 1).

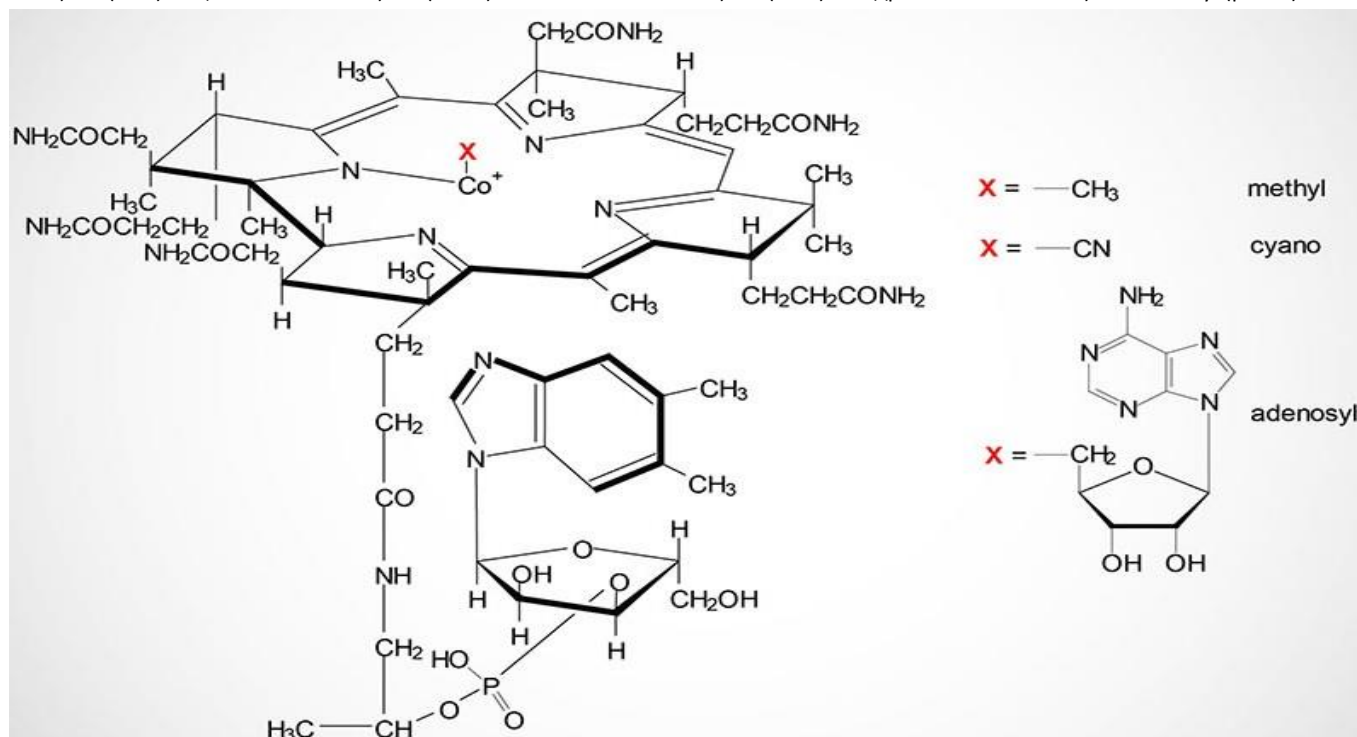


Рисунок 1. Структура кобаламинов

Метаболизм кобаламинов в организме человека представляет собой ряд превращений.

1) В желудке под действием пищеварительного сока связь кобаламина с белком разрушается, а молекула витамина связывается с гапторрином (веществом белковой природы, способным взаимодействовать со всеми видами кобаламинов), что обеспечивает защиту молекулы витамина от агрессивной среды желудочного сока.

2) В двенадцатиперстной кишке комплекс кобаламин-гаптокоррин разрушается, в результате образуется внутренний фактор Касла.

3) В дистальном отделе подвздошной кишки комплекс В12-ВФК связывается со специфическим рецептором — кубулином, мутации которого могут спровоцировать гипо- и авитаминоз В12. В результате взаимодействия с кубулином комплекс разрушается, и свободный кобаламин связывается с белками-транспортерами — транскобаламинами (ТК) [9-13]. На сегодняшний день выделяют три типа транскобаламина.

ТК I и ТК III связывают большую часть (около 80%) циркулирующего кобаламина, однако их биологическая роль не совсем ясна, а отдельные исследования описывают подобные соединения кобаламина как биологически инертные [5,9]. ТК II при взаимодействии с кобаламином образует комплекс холотранскобаламин. В этом виде комплекс В12 и ТК II (около 20%) поступает в воротный кровоток печени и транспортирует витамин в гепатоциты [10-13]. Печень является главным органом-депо для В12, отсюда витамин поступает в другие органы и ткани, в частности в костный мозг.

4) Завершающим этапом метаболизма кобаламина является его клеточный эндоцитоз, преобразование в определенный кофермент и участие в клеточных реакциях, таких как фолатный цикл. Молекула ТК II при этом разрушается в лизосомах [5].

Сама же история открытия кобаламина тесно связана с изучением патофизиологии пернициозной анемии. Данное заболевание на момент открытия и описания его клинических симптомов Т. Аддисоном и М.А. Бирмером считалось патологией с частым летальным исходом. Изучить особенности ее течения и тактику лечения удалось трем выдающимся врачам George H. Whipple, George R. Minot и William P. Murphy за счет открытия антианемического фактора (в дальнейшем витамина В12), содержащегося в сырой печени. Whipple посвятил большое количество работ гематологии, в частности связи функции печени и кроветворения и т.д. Важный вклад в открытие В12 внесла его работа по изучению влияния пищевых добавок на течение анемии у животных. В ходе которой, была выявлена положительная гемодинамика у группы собак, в рацион которых была добавлена сырая говяжья печень. Исследования Whipple продолжили Minot и Murphy. Они также решили, что применение в пищу сырой печени пациентам с неизлечимой на тот момент формой анемии приводит к излечению. Ежедневный рацион больных включал в себя 120-240 г. печени и 120 г. мяса. Такая диета привела к улучшению состояния пациентов и нормализации картины крови.

Следующим этапом в изучении этого вопроса было получение экстракта говяжьей печени Edwin J. Cohn совместно с George R. Minot. Это событие повысило комплаентность пациентов с пернициозной анемией. В 1934 году George H. Whipple, George R. Minot и William P. Murphy присуждена Нобелевская премия за открытие терапии с использованием печени в случаях пернициозной анемии [14-16].

История выделения В12 тесно связана с трудами микробиолога Dr. Mary Shaw Shorb, который выявил потребность присутствия штамма *Lactobacillus lactis Dornier* (LLD) в питательной среде томатного сока и экстракта печени. Dr. Shorb предположила, что анализ метаболизма данного штамма позволит выделить в чистом виде антианемический фактор, содержащийся в экстракте печени (витамин В12), который и был выделен группой исследователя Karl Folkers в 1948 году [14-16]. Окончательный синтез кобаламина стал возможен благодаря трудам Robert B. Woodward лишь в 1973 году.

Кобаламина участвует в многочисленных биохимических реакциях. Он входит в состав двух ферментов в качестве простетической группы (небелкового компонента) – гомоцистеин-метил-трансфераза. Это соединение принимает участие в фолатном цикле, и в реакции утилизации гомоцистеина (рис. 2).

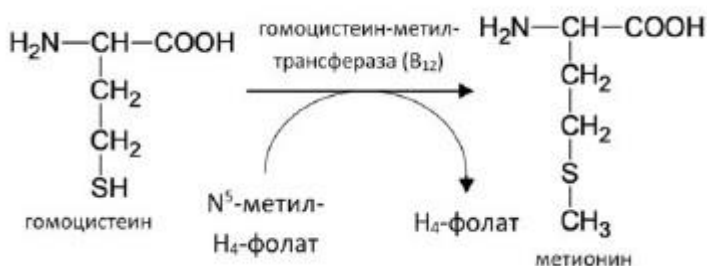


Рисунок 2. Переход гомоцистеина в метионин

Данная реакция позволяет избежать накопления гомоцистеина (токсического вещества) в организме человека, что является предиктором повреждения интимы сосудов и, как следствие, развития атеросклероза и его последующих осложнений [19].

Другим ферментом, в состав которого входит активная форма В12 является метилмалонил-КоА-мутаза, которая принимает участие в переходе метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА (рис. 3).

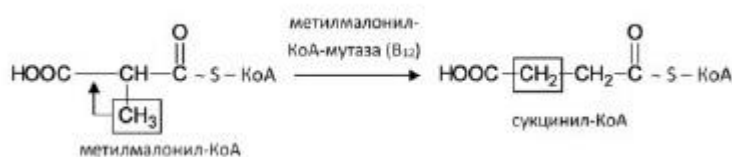


Рисунок 3. Переход метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА

Кобаламины являются соединениями, которые способны синтезировать только микроорганизмы. Источниками этого витамина для человека являются продукты животного происхождения (говяжья печень и мясо). Суточная доза кобаламина составляет от 1,4 до 3,0 мкг в сутки для лиц репродуктивного возраста. По данным МЗ РФ суточная потребность составляет 2,6 мкг. Для сравнения в США этот показатель определяется как 4,0 мкг в сутки [20-22]. По данным ВОЗ интервал нормы потребления кобаламина беременными в сутки составляет от 2,0 — 4,0 мкг (таб. 1).

Таблица 1. Источники витамина В12

Продукты питания	Количество	В12 (мкг)
Говяжья печень	100 грамм	60
Мидии	100 грамм	8
Лосось	100 грамм	3
Говяжье филе	100 грамм	2
Яйцо	Одно яйцо среднего размера	1

Наиболее часто В12-фолиеводефицитная анемия возникает в III триместре беременности, что обусловлено повышенными расходами данных макроэлементов для формирования плаценты и органогенеза плода. Этот вид анемии встречается с частотой 3-4 пациента на 100 беременных женщин. При этом следует учитывать, что дефицит кобаламина при пернициозной анемии вызывает прогрессирование демиелинизации, и приводит к развитию неврологических поражений (таб. 2) [23-26].

Таблица 2. Гиповитаминоз В12 во время беременности и его последствия

Болезнь, патология	Причины возникновения со стороны нарушений метаболизма В12	Механизм нарушения биохимических реакций с участием В12 в организме
В12-фолиеводефицитная анемия	1) Алиментарный фактор - голодание - вегетарианская/веганская диеты - регулярное употребление алкоголя	Угнетение функции кроветворения вследствие нарушения фолатного цикла, а, значит, и синтеза нуклеиновых кислот.
Гипергомоцистеинемия	2) Нарушение метаболических процессов в желудке	Недостаточное количество фермента гомоцистенметилтрансферазы приводит к снижению утилизации гомоцистеина, как итог, накопление этой аминокислоты в организме
Метилмалоновая ацидемия	3) Нарушение выработки ВФК	Недостаточное количество фермента метилмалонил-КоА-мутазы приводит к накоплению метилмалоновой кислоты
Аномалии развития плода, самопроизвольное патологическое прерывание беременности	4) Нарушение абсорбции в тонкой кишке 5) Наследственные аномалии	- Угнетение синтеза нуклеиновых кислот (нарушение фолатного цикла, реакций метилирования) - Гипергомоцистеинемия

Невынашивание беременности является одной из ведущих проблем современной медицины. В последнее время ученые пришли к выводу, что одним из частых предикторов невынашивания является тромбофилическое состояние, обусловленное, прежде всего гипергомоцистеинемией. Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, для метаболизма которой необходима постоянная концентрация витамина В12, В6 и фолиевой кислоты [23-30].

Термин «тромбофилия» объединяет ряд патологических состояний, для которых характерно развитие тромбозов. Гипергомоцистеинемия во время беременности, способствует повышению риска развития таких патологий как: плацентарная недостаточность (ПН), преждевременные роды (ПР), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), гестоз (с возможным развитием преэклампсии) [26-30].

В настоящее время эпидемиологических данных о роли витамина В12 на формирование плода и течение беременности как отдельного показателя практически не встречается в литературе. Данный факт можно объяснить вероятнее всего следующими фактами: - высокой стоимостью биохимического исследования; медленно развивающимся дефицитом этого витамина в организме человека (за счет выхода его из депо в течение 3-6 лет).

Таким образом, содержание в крови активной формы В12, уровень фолиевой кислоты и гомоцистеина является важным прогностическим показателем течения беременности и развития плода. Диагностика гиповитаминоза В12 может использоваться в качестве прогностического критерия для своевременного выявления патологического состояния с ранней последующей профилактикой осложнений. Это обусловлено тем, что риски и затраты на лечение патологии беременности гораздо выше, чем их своевременная профилактика.

Список литературы

1. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ: методические рекомендации. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004.
2. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 968 с.
3. Ших Е.В., Гребенщикова Л.Ю. Витаминотерапия в период беременности: целесообразность и эффективность. Гинекология. 2009; (6): 16–20.
4. Мызгин А.В. Социальные риски медиализации беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград 2012. 21 с
5. Серов В.Н., Твердикова М.А., Тютюнник В.Л. Профилактика витаминodefицита в перинатальном периоде. Русский медицинский журнал 2010; (19): 1191–1195.
6. Гребенщикова Л.Ю. Оптимизация фармакотерапии витаминно-минерального статуса у беременных с факторами риска макросомии плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2013. 25 с
7. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Потриместровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе мать–плацента–плод. Гинекология 2010;(6): 24–33.
8. Showell M.G., Brown J., Clarke J. et al. Antioxidants for female subfertility. Cochrane Database Syst. Rev. 2013;(8): CD007807.
9. Керкешко Г.О., Дорофейков В.В., Патрухина Н.А. и др. Роль активного витамина В12(хотолтранскобаламина) в формировании анемии беременных Ж. акуш. и жен. Бол.2015;(5):37-41
10. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Связь между дефицитом витамина В12, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и процессами старения РФК.2017;(1):56-59
11. Рудаков О. Б. Корриноиды. Большая российская энциклопедия. Электронная версия. 2016: <https://bigenc.ru/chemistry/text/2099978>
12. <http://themedicalbiochemistrypage.org/vitamins.php#b12>
13. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Дамбаева О.Ц. и др. Гипервитаминоз В12 – новый маркер и предиктор прогностически неблагоприятных заболеваний. Терапевтический архив 2019; 08: 160-167
14. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1934/whipple/facts/>
15. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1934/minot/biographical/>
16. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1934/murphy/biographical/>
17. <https://www.krainaz.org/2019-02/473-vitamin-b12>
18. <https://archive.md/20121212131529/http://ansc.umd.edu/shorb/>
19. Медяникова И.В., Кравченко Е. Н. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития осложнений беременности. Ж. акуш. и жен. болзн. 2010;(6)
20. МР 2.3.1.2432—08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации
21. Дубровина С.О., Красильникова Л.В. Особенности диеты беременных. Акушерство и Гинекология 2018;(1)
22. ISBN 978 92 890 5156 9 ВОЗ 2016
23. Богданова Т.М., Савинова Д.С., Давыдов И.С. и др. Фолиевая кислота, история открытия, тератогенное влияние недостаточности В9. Психосоматические и интегративные исследования 2018; (4): 0403 ISSN 2499-9717
24. Красновский А. Л., Григорьев С. П., Алёхина Р. М. и др. Современные возможности диагностики и лечения дефицита витамина В12. Клиницист 2016;(10)
25. Ших Е.В. Витаминный статус и его восстановление с помощью фармакологической коррекции витаминными препаратами: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2002; 47 с.
26. Торшин И.Ю., Громова О.А., Рудаков К.В. Клиническая и молекулярная фармакология фолиевой кислоты. Фолаты для беременных – все точки над «i»: лекция. Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2010; (3):38–47.
27. Егорова Е. С. Основные принципы лечения анемии и тромбофилического состояния у беременных и родильниц. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; (3)
28. Терехина М.С., Богданова Т.М. Диетотерапия при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Международный студенческий научный вестник. 2018;(5)
29. Доброхотова Ю.Э., Джебавва Э.М., Степанян А.В. Рациональная витаминотерапия в группах риска по развитию акушерских осложнений Гинекология. 2011; (1): 50–53
30. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. М.: МЕДпресс-информ, 2013; 224

Авторы:

Богданова Татьяна Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия. e-mail: bogtanmih@mail.ru 410012. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел.: 8-917-986-90-30.

Блинова Виктория Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Савинова Дарья Сергеевна – студентка 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Давыдов Игорь Сергеевич – студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.