

# КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ДЕФИЦИТЕ ВИТАМИНА В<sub>12</sub>, ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

П.Р. Камчатнов<sup>1</sup>, И.В. Дамулин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>2</sup>кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

**Контакты:** Павел Рудольфович Камчатнов [rvkamat7@gmail.com](mailto:rvkamat7@gmail.com)

Расстройства обмена витаминов способны вызывать разнообразные нарушения функций не только периферической, но и центральной нервной системы. Существуют убедительные данные о том, что следствием дефицита цианокобаламина (витамина В<sub>12</sub>) и фолиевой кислоты может являться снижение когнитивных функций, вплоть до развития деменции. Когнитивные нарушения могут сопровождаться поражением других отделов центральной нервной системы, в частности кортикоспинального пути, реже – стволовыми и мозжечковыми расстройствами. Изменения функций нервной системы при дефиците цианокобаламина могут доминировать в клинической картине, опережая появление гематологических изменений. Рассматриваются возможные механизмы повреждения нейронов головного мозга при дефиците цианокобаламина и фолиевой кислоты, в частности у пациентов с гипергомоцистеинемией. Наличие у лиц пожилого возраста низкой концентрации фолиевой кислоты или цианокобаламина в сыворотке крови увеличивает риск развития в последующем болезни Альцгеймера (почти в 2 раза) и сосудистой деменции. Приводятся результаты рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности применения витаминов у пациентов с когнитивными нарушениями. Так, имеются данные о том, что применение цианокобаламина у пациентов с лакунарными инфарктами, с умеренными когнитивными нарушениями способно привести к их полному восстановлению и снижению риска развития депрессивных расстройств. Продемонстрирована эффективность назначения цианокобаламина внутримышечно в суточной дозе 1000 мкг в течение 5 дней, затем по 1000 мкг 1 раз в месяц. Такого рода терапия может быть эффективной у больных с различными видами деменции и когнитивного снижения, в первую очередь у пациентов с концентрацией цианокобаламина в сыворотке крови менее 150 пмоль/л. Среди побочных эффектов применения фолиевой кислоты отмечается возможное увеличение частоты судорожных приступов. В ходе ряда исследований показана эффективность применения цианокобаламина, пиридоксина и фолиевой кислоты в отношении предупреждения эпизодов острой церебральной ишемии, однако не все исследования смогли подтвердить такую зависимость. Это может быть связано с возрастом пациентов, длительностью терапии, концентрацией в крови маркеров воспаления и другими факторами.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, деменция, дефицит кобаламина, дефицит фолиевой кислоты, гипергомоцистеинемия, гомоцистеин, ишемический инсульт, лечение, маркеры воспаления, пиридоксин, пожилой больной, профилактика, транзиторная ишемическая атака, фолиевая кислота, цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>)

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-18-23

## COGNITIVE IMPAIRMENTS IN VITAMIN В<sub>12</sub> AND FOLIC ACID DEFICIENCIES AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA

P.R. Kamchatnov<sup>1</sup>, I.V. Damulin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Faculty of Therapeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

<sup>2</sup>Department of Nervous System Diseases, and Neurosurgery, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Bld. 4 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Vitamin metabolic disorders can cause diverse dysfunctions of both the peripheral and central nervous systems. There is conclusive evidence that cyanocobalamin (vitamin В<sub>12</sub>) and folic acid deficiencies may lead to diminished cognitive functions even to the extent of developing dementia. Cognitive impairments may be accompanied by involvement of other regions of the central nervous system, the corticospinal tract in particular, less frequently by brainstem and cerebellar disorders. Changes in nervous system functions in the presence of cyanocobalamin deficiency may predominate in the clinical picture, ahead of the occurrence of hematological changes. The paper considers the possible mechanisms for involvement of brain neurons in deficiency of cyanocobalamin and in that of folic acid in particular in patients with hyperhomocysteinemia. The low serum concentration of folic acid or cyanocobalamin in the elderly raises the risk of developing Alzheimer's disease in future (by almost twice) and vascular dementia. The authors give the results of randomized clinical trials evaluating the efficacy of the vitamins used

*in patients with cognitive impairments. Thus, there are data that the use of cyanocobalamin in patients with lacunar infarcts and moderate cognitive impairments may give rise to their complete recovery and reduce the risk of depressive disorders. Intramuscular cyanocobalamin used in a daily dose of 1000 µg for 5 days, then 1000 µg once monthly is demonstrated to be efficacious. This therapy may be effective in patients with different types of dementia and cognitive diminution, primarily in those with these conditions and its serum concentration of less 150 pmol/l. Among the side effects while taking folic acid, there may be higher incidence rates of convulsive attacks. A number of trials have shown the efficacy of cyanocobalamin, pyridoxine, and folic acid in preventing acute cerebral ischemic episodes; however, not all the investigations could confirm this relationship. This may be related to patients' age, therapy duration, blood inflammatory marker concentrations, and other factors.*

**Key words:** Alzheimer's disease, dementia, cobalamin deficiency, folic acid deficiency, hyperhomocysteinemia, homocysteine, ischemic stroke, treatment, inflammatory markers, pyridoxine, elderly patient, prevention, transient ischemic attack, folic acid, cyanocobalamin (vitamin B<sub>12</sub>)

## Введение

Дефицит практически любого витамина может приводить к неврологическим нарушениям, однако в практической деятельности наибольшее значение имеют нарушения обмена витаминов группы В (тиамин, пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>), цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>)), витамина Е и фолиевой кислоты. Эти витамины участвуют в качестве коферментов в разнообразных окислительно-восстановительных реакциях. Это объясняет тот факт, что они являются критически важными в энергетическом обеспечении ткани периферической и центральной нервной системы. Особое значение в плане возникновения когнитивных нарушений придается дефициту витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, а также повышению уровня гомоцистеина.

## Дефицит витамина В<sub>12</sub>

Витамин В<sub>12</sub> содержится преимущественно в продуктах животного происхождения — мясе, молоке, яйцах. В связи с этим строгая вегетарианская диета способна приводить к его дефициту, особенно в отсутствие его введения в организм извне [1]. Для абсорбции витамина В<sub>12</sub> необходим внутренний фактор (фактор Касла) — белок, который синтезируется париетальными клетками желудка. Нарушение всасывания, обусловленное недостатком внутреннего фактора, является наиболее частой причиной дефицита витамина В<sub>12</sub> и наблюдается у пациентов с поражением слизистой желудка, а также после резекции желудка. У лиц пожилого и старческого возраста дефицит витамина В<sub>12</sub> встречается довольно часто (от 3 до 15 %) [2].

Неврологические нарушения при В<sub>12</sub>-дефицитном состоянии, включая деменцию и другие психические расстройства, фуникулярный миелоз и полинейропатию, примерно у 15 % больных могут протекать без характерных гематологических изменений [3]. Одним из первых проявлений дефицита витамина В<sub>12</sub> является возникновение парестезий в конечностях (обычно в ногах), затем присоединяется пошатывание при ходьбе. Нередко у пациентов отмечается диспепсия. У некоторых больных возможно развитие симптоматики, обусловленной вегетативной дисфункцией: учащенные позывы к мочеиспусканию, недержание мочи и кала,

импотенция [4]. В большинстве случаев вышеуказанная симптоматика прогрессирует на протяжении недель или месяцев. При внешнем осмотре выявляются характерная лимонно-желтая окраска кожных покровов и глоссит. Для деменции, обусловленной дефицитом витамина В<sub>12</sub>, характерно быстрое прогрессирование когнитивных нарушений с преходящими эпизодами возбуждения, спутанности, депрессией. Кроме того, в неврологическом статусе у больных может выявляться симптоматика, обусловленная поражением периферических нервов или спинного мозга, положительный симптом Лермитта (почти у 20 % больных) [4]. Характерным для В<sub>12</sub>-дефицитных состояний является снижение глубокой чувствительности в нижних конечностях, неустойчивость в пробе Ромберга. Двигательные нарушения обусловлены поражением кортикоспинальных путей, более выражены в ногах и варьируют по своей выраженности от легкой слабости и гиперрефлексии до нижней спастической параплегии, при этом глубокие рефлексы на нижних конечностях нередко снижены или отсутствуют, что связано с повреждением периферических нервов. Полинейропатия носит смешанный характер — поражаются и аксоны, и миелиновая оболочка нервов. Также у больных могут отмечаться снижение остроты зрения, скотомы и атрофия зрительных нервов, при этом изменения зрительных вызванных потенциалов могут отмечаться даже в отсутствие клинических проявлений зрительных расстройств. Среди редких симптомов следует упомянуть стволовые и мозжечковые нарушения, а также обратимые коматозные состояния. Сама по себе деменция, обусловленная дефицитом витамина В<sub>12</sub>, патогномичных клинических проявлений не имеет. В диагностике помогает выявление мегалобластной анемии и снижение уровня витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови (норма 162–694 пмоль/л).

Когнитивные нарушения, достигающие степени деменции, отмечаются у 4–16 % больных пернициозной анемией [5]. Более чем у 90 % больных с дефицитом цианокобаламина отмечается повышение содержания в крови гомоцистеина и метилмалоновой кислоты. У 60–90 % больных в сыворотке крови выявляются антитела к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору. Нередко имеются изменения зрительных

и соматосенсорных вызванных потенциалов, а по данным электромиографии, у 80 % больных отмечается аксональная полинейропатия [4]. Одним из проявлений  $V_{12}$ -дефицитной деменции является легкая церебральная атрофия, что подтверждается данными методов нейровизуализации [6].

Сведения о потенциальной обратимости деменции, обусловленной дефицитом витамина  $V_{12}$ , противоречивы и основаны на небольших по объему исследованиях [6], однако в ряде случаев, особенно при негрубой выраженности когнитивного дефекта (недементных когнитивных расстройствах), возможно полное или существенное восстановление [7, 8]. Имеются также данные о том, что применение цианокобаламина уменьшает выраженность когнитивных нарушений и депрессии у пациентов, перенесших лакунарный инфаркт [9].

Для лечения назначается витамин  $V_{12}$  внутримышечно в суточной дозе 1000 мкг в течение 5 дней, затем по 1000 мкг 1 раз в месяц. Иногда в начале курса терапии может отмечаться некоторое преходящее ухудшение в состоянии больных, генез которого остается неясным. Считается, что если обусловленные дефицитом витамина  $V_{12}$  нарушения существуют больше года, то их обратное развитие даже при адекватной терапии маловероятно [3]. Еще одной причиной отсутствия эффекта терапии может быть обусловленность когнитивных нарушений как дефицитом витамина  $V_{12}$ , так и болезнью Альцгеймера у одного и того же больного.

В целом результаты анализа 43 исследований, посвященных изучению эффективности применения цианокобаламина при различных видах деменции и когнитивного снижения (болезни Альцгеймера, Паркинсона, сосудистая деменция, метаболические расстройства) показали эффективность его применения в первую очередь в тех случаях, когда имело место исходное снижение его концентрации в сыворотке крови менее 150 пмоль/л [10]. Следует отметить методологическую сложность выявления когнитивных нарушений, обусловленных дефицитом цианокобаламина, — его концентрация в сыворотке крови может быть нормальной, что создает ложное впечатление об отсутствии нарушений его метаболизма, тогда как содержание в эритроцитах оказывается значительно сниженным. Такая ситуация является характерной для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [11]. В целом, учитывая связь между гипергомоцистеинемией и риском развития деменции и способность цианокобаламина и пиридоксина нормализовать концентрацию гомоцистеина в крови, требуются дополнительные исследования для определения контингента пациентов, у которых можно ожидать положительного эффекта от лечения [12].

### Дефицит фолиевой кислоты

Еще одной причиной развития деменции и депрессии, особенно у пациентов пожилого и старческого

возраста, является дефицит фолиевой кислоты. Несмотря на сходный характер церебральных нарушений при недостатке фолиевой кислоты и витамина  $V_{12}$  [3], считается, что с дефицитом фолиевой кислоты в большей мере связано развитие депрессии, чем деменции [6]. Вместе с тем наличие у лиц пожилого возраста низкого уровня фолиевой кислоты или витамина  $V_{12}$  увеличивает риск развития в последующем болезни Альцгеймера (почти в 2 раза) и сосудистой деменции [13].

Значительная часть пациентов с дефицитом фолиевой кислоты — это больные алкоголизмом, у которых также имеется дефицит других витаминов и наблюдаются алиментарные расстройства. Нередко причиной развития этого состояния у пожилых является недостаточно сбалансированная диета или нарушения всасывания. Еще одной причиной недостатка фолиевой кислоты является длительное использование противоэпилептических препаратов, в частности фенитоина и фенобарбитала [5].

У большинства пациентов с дефицитом фолиевой кислоты выявляются только гематологические изменения без какой-либо неврологической симптоматики. Однако высказываются и иные суждения, согласно которым почти в 2/3 случаев мегалобластной анемии вследствие дефицита фолиевой кислоты также отмечаются психоневрологические нарушения, сходные по своим проявлениям с нарушениями у больных анемией вследствие дефицита витамина  $V_{12}$  [13]. При дефиците витамина  $V_{12}$  чаще встречается подострая комбинированная дегенерация спинного мозга и полинейропатия, а при дефиците фолиевой кислоты — депрессия, апатия. Степень анемии при дефиците фолиевой кислоты слабо коррелирует с наличием нарушений со стороны нервной системы. Одним из неспецифических клинических проявлений дефицита фолиевой кислоты является церебральная атрофия, оцениваемая прижизненно при помощи методов нейровизуализации.

Для лечения фолиевая кислота назначается в суточной дозе 1–5 мг/сут, среди побочных реакций следует упомянуть возможность снижения судорожного порога и учащение эпилептических приступов [14]. Фолиевая кислота содержится преимущественно в свежих фруктах и овощах, а также в печени. Рекомендуемая суточная доза составляет 200 мкг, минимальная — 50 мкг. Имеются данные о возможности одновременного применения фолиевой кислоты и витаминов группы В [15].

Считается, что фолиевая кислота обладает возбуждающим действием на структуры центральной нервной системы и даже в небольших дозах в редких случаях может провоцировать возникновение эпилептических приступов, однако точный механизм подобного эффекта остается неясным [14]. Несмотря на редкость подобных осложнений, пациентам с судорожными приступами лечение с использованием фолиевой кислоты должно проводиться с осторожностью [5]. Депрессия,

обусловленная дефицитом фолатов, стандартной терапией лишь антидепрессантами поддается плохо, необходимо их комбинировать с фолиевой кислотой. На фоне назначения фолиевой кислоты у пациентов с когнитивными расстройствами, обусловленными ее дефицитом, отмечается улучшение памяти, психомоторных функций, мышления, а также активности в повседневной жизни.

### Гипергомоцистеинемия

Гомоцистеин является серосодержащей аминокислотой, не входящей в состав белков, повышению уровня которой уделяется особое внимание в связи с возможностью развития атеротромботических церебральных, кардиальных и периферических сосудистых нарушений, а также нейродегенеративных процессов (болезнь Альцгеймера). В норме гомоцистеин метаболизируется двумя путями — с образованием метионина и цистатиона; в качестве кофакторов ферментов, участвующих в этих реакциях, выступают витамин В<sub>12</sub>, фолиевая кислота и витамин В<sub>6</sub>. На уровень гомоцистеина влияет содержание витаминов В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub>, фолиевой кислоты, а также генетические факторы (мутации в гене, кодирующем метилентетрагидрофолатредуктазу — один из ключевых ферментов в обмене метионина), возраст, пол (у молодых мужчин уровень гомоцистеина несколько выше, чем у молодых женщин), использование заместительной гормональной терапии в постменопаузальном периоде у женщин (снижает уровень гомоцистеина), состояние экскреторной функции почек, использование диуретиков, уровень белков в сыворотке крови [16–18]. В среднем уровень гомоцистеина у лиц старше 85 лет в 2 раза выше, чем у лиц до 40 лет [19]. Причиной гипергомоцистеинемии у лиц пожилого и старческого возраста в большинстве случаев является дефицит витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, что связано с нарушением реметилирования гомоцистеина крови (по некоторым данным, подобные изменения отмечаются почти у 30 % пожилых людей). По некоторым данным, влияние мутации в гене, кодирующем фермент метилентетрагидрофолатредуктазу, на уровень гомоцистеина в сыворотке крови наиболее значительно при сопутствующем дефиците витамина В<sub>12</sub> и рибофлавина [19].

Было показано, что повышение концентрации гомоцистеина ассоциировано с более быстрым прогрессированием стенозирующего поражения крупных артерий и увеличением размеров атеросклеротической бляшки [20]. Соответственно, у пациентов с атеросклеротическим поражением дуги аорты и ее ветвей существенно повышен риск развития транзиторной ишемической атаки (ТИА) и ишемического инсульта, в первую очередь атеротромботического подтипа.

В качестве одного из средств профилактики острой церебральной ишемии рассматривается возможность применения витаминов группы В, принимающих участие в метаболизме гомоцистеина. В одно из первых рандоми-

зированных исследований, посвященных возможности применения различных дозировок цианокобаламина, пиридоксина и фолиевой кислоты, — VISP — были включены 3680 пациентов, перенесших острый неинвалидизирующий ишемический инсульт [21]. Указанную комбинацию препаратов в различных дозировках пациенты получали на протяжении 24 мес. Авторы не смогли установить снижение числа случаев ишемического инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти на фоне более активной терапии. Вместе с тем было убедительно продемонстрировано, что чем выше была исходная концентрация гомоцистеина, тем выше был риск развития сосудистых заболеваний, что, по мнению авторов, потребовало проведения дальнейших исследований.

В последующем было проведено исследование VITATOPS, в результате которого было установлено, что назначение 285 пациентам, перенесшим ишемический инсульт или ТИА, препаратов цианокобаламина (0,5 мг), пиридоксина (25 мг) и фолиевой кислоты (2 мг) ежедневно на протяжении 6 мес привело к достоверному снижению концентрации в крови гомоцистеина [22]. Одновременно в группе больных, получавших лечение, наблюдалось достоверно меньшее количество ТИА. Несмотря на это, существенных отличий в содержании в крови маркеров воспаления (С-реактивного белка, молекул клеточной адгезии, фактора фон Виллебранда, селектинов) на фоне лечения зарегистрировано не было. Такая диссоциация, по мнению авторов, обусловлена тем, что механизмы повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний при гипергомоцистеинемии реализуются вне зависимости от содержания в крови маркеров воспаления. Следует отметить, что результаты исследования не позволили установить влияние проводимой терапии на риск развития когнитивного снижения в последующем [23]. В связи с этим можно рассматривать применение витаминов группы В в качестве средства предупреждения ишемического инсульта и сосудистой деменции у пациентов с гипергомоцистеинемией, вероятно, в комбинации с другими препаратами.

Гипергомоцистеинемия также является независимым фактором риска развития повторных инсультов, а также очаговых и диффузных изменений белого вещества головного мозга. Кроме того, у лиц с высоким уровнем гомоцистеина в сыворотке крови более значительна церебральная атрофия и атрофия гиппокампа [19]. Повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови приводит к увеличению риска развития как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера, что может свидетельствовать о наличии общих патогенетических механизмов развития этих заболеваний [24]. В частности, о связи гипергомоцистеинемии и болезни Альцгеймера свидетельствуют результаты Фремингемского исследования [25]. У больных сосудистой деменцией повышение уровня гомоцистеина встречается чаще, чем у пациентов с болезнью Альцгеймера [19].

Еще одним подтверждением роли гипергомоцистеинемии в качестве одного из ведущих факторов развития сосудистых нарушений при болезни Альцгеймера является связь повышенного уровня гомоцистеина у данной категории больных с развитием выраженного лейкоареоза, особенно в глубинных отделах полушарий головного мозга [26]. Было показано, что с повышением уровня гомоцистеина в сыворотке крови у клинически здоровых пожилых людей связан более низкий показатель по краткой шкале оценки психического статуса (шкала MMSE) и нарушения исполнительных функций [19], а также скорость психомоторных реакций, мнестические расстройства и снижение способности к усвоению нового материала [27, 28].

В основе развития когнитивных нарушений при гипергомоцистеинемии лежит несколько механизмов: церебральная микроангиопатия, эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс, увеличение нейротоксичности бета-амилоида и апоптоз [16, 19]. Гомоцистеиновая кислота и метаболит гомоцистеина демонстрируют эксайтотоксические свойства, стимулируя глутаматергические NMDA-рецепторы [29]. При этом происходит избыточное поступление ионов кальция в клетки и образование большого числа свободных радикалов. Ситуация еще больше усугубляется, поскольку воздействие гомоцистеина на сосуды приводит к церебральной ишемии, гипоксии и повреждению нейронов [29]. В частности, на фоне повышения уровня гомоцистеина развивается оксидантный стресс, приводящий, в свою очередь, к повреждению стенок сосудов, пролиферации сосудистых элементов и развитию протромботического состояния [16, 19]. В процессе развития оксидантного стресса особое значение придается усилению перекисного окисления липидов низкой плотности. Также повышаются агрегационные свойства тромбоцитов. Все это приводит к развитию как клинически явных, так и асимптомных церебральных инфарктов [19].

Важно подчеркнуть, что для возникновения когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста, связанных с гипергомоцистеинемией, требуется довольно продолжительный период времени, что открывает определенные возможности для превентивной терапии. В большинстве случаев для устранения гипергомоцистеинемии достаточно употребления с пищей повышенных доз витамина  $B_{12}$ , фолиевой кислоты или бетаина [29]. Кроме того, предполагается, что применение этих витаминов позволяет предотвратить развитие болезни Альцгеймера, однако убедительных доказательств этому пока не получено. Витамин  $B_6$  является кофактором ферментов, участвующих в реакциях транссульфурирования, при этом его использование с терапевтической целью при гипергомоцистеинемии, несмотря на снижение риска возникновения острых нарушений мозгового кровообращения, не всегда сопровождается нормализацией уровня гомоцистеина [19]. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том,

что естественные антиоксиданты – витамины E и C – способны предотвращать обусловленные действием гомоцистеина нарушения памяти [30].

Следует заметить, что рандомизированные клинические исследования, посвященные возможности замедления когнитивного снижения на фоне уменьшения концентрации в крови гомоцистеина, продемонстрировали противоречивые результаты. Некоторые из них не смогли показать эффективность такого рода терапии [31], тогда как другие подтвердили существенный положительный эффект применения цианкобаламина в комбинации с фолиевой кислотой [32]. На фоне лечения было отмечено улучшение памяти и замедление прогрессирования снижения скорости обработки информации. Неоднородность результатов может быть обусловлена различной исходной концентрацией гомоцистеина и цианкобаламина в сыворотке крови, особенностями метаболизма препаратов в организме, различиями их суточных дозировок и, вероятно, неоднородностью причин когнитивных нарушений у наблюдавшихся больных.

Исходя из сведений о том, что гипергомоцистеинемия является фактором риска не только цереброваскулярных заболеваний, но и болезни Альцгеймера, предпринимались попытки лечения таких пациентов комбинацией цианкобаламина и пиридоксина (исследование VITACOG) [33]. После терапии, проводимой на протяжении 24 мес, авторы смогли отметить не только улучшение эпизодической и семантической памяти и результатов выполнения теста MMSE, но и замедление процессов атрофии мозгового вещества по данным магнитно-резонансной томографии. Максимальный эффект наблюдался у пациентов с исходно наиболее высоким уровнем гомоцистеина. Следует отметить, что в исследовании были включены больные с умеренными когнитивными нарушениями. Своевременное начало терапии представляется важным, так как применение препарата цианкобаламина по 1 мг/сут у больных с умеренно тяжелой сосудистой или альцгеймеровской деменцией положительного эффекта не продемонстрировало [12, 34]. Несомненный интерес вызывает также тот факт, что применение цианкобаламина не только способно замедлить прогрессирование когнитивных нарушений у многих пациентов, но и предотвращает атрофию серого вещества, в частности, при болезни Альцгеймера на стадии легких когнитивных нарушений [35]. Интерес представляет клиническая и прогностическая значимость такого нейропротективного эффекта [36].

### Заключение

Таким образом, дефицит витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты, а также повышение уровня гомоцистеина могут приводить к развитию когнитивного дефекта. Своевременная диагностика и адекватная терапия, начатая до развития выраженных когнитивных нарушений, позволяют избежать развития деменции.

1. Woo K.S., Kwok T.C., Celermajer D.S. Vegan diet, subnormal vitamin B-12 status and cardiovascular health. *Nutrients* 2014;6(8):3259–73.
2. Robins Wahlin T.B., Wahlin A., Winblad B., Bäckman L. The influence of serum vitamin B12 and folate status on cognitive functioning in very old age. *Biol Psychol* 2001;56(3):247–65.
3. Greenberg D.A., Aminoff M.J., Simon R.P. *Clinical Neurology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2012.
4. Perkin G.D., Murray-Lyon I. Neurology and the gastrointestinal system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(3):291–300.
5. Clark C.M. Metabolic and nutritional disorders associated with dementia. In: J.C. Morris, J.E. Galvin, D.M. Holzman (eds.). *Handbook of Dementing Illnesses*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1994. Pp. 413–39.
6. Wahlund L.O., Basun H., Waldemar G. Reversible or arrestable dementias. In: N. Qizilbash et al. (eds.). *Evidence-based Dementia Practice*. Oxford: Blackwell Sciences, 2002. Pp. 330–40.
7. Abyad A. Prevalence of vitamin B12 deficiency among demented patients and cognitive recovery with cobalamin replacement. *J Nutr Health Aging* 2002;6(4):254–60.
8. Rietsema W.J. Unexpected recovery of moderate cognitive impairment on treatment with oral methylcobalamin. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(8):1611–2.
9. Huijts M., van Oostenbrugge R., Rouhl R.P. et al. Effects of vitamin B12 supplementation on cognition, depression, and fatigue in patients with lacunar stroke. *Int Psychogeriatr* 2013;25(3):508–10.
10. Moore E., Mander A., Ames D. et al. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *Int Psychogeriatr* 2012;24(4):541–56.
11. Obeid R., Jung J., Falk J. et al. Serum vitamin B12 not reflecting vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes. *Biochimie* 2013;95(5):1056–61.
12. Malouf R., Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD004514.
13. Reynolds E.H. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ* 2002;324(7352):1512–5.
14. Guidolin L., Vignoli A., Canger R. Worsening in seizure frequency and severity in relation to folic acid administration. *Eur J Neurol* 1998;5(3):301–3.
15. Agnew-Blais J.C., Wassertheil-Smoller S., Kang J.H. et al. Folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 intake and mild cognitive impairment and probable dementia in the Women's Health Initiative Memory Study. *J Acad Nutr Diet* 2015;115(2):231–41.
16. Зорилова И.В., Сулина З.А., Иллариошкин С.Н., Кистенев Б.А. Наследственно обусловленная гипергомоцистеинемия в патогенезе ишемического инсульта у лиц молодого возраста. *Неврологический журнал* 2005;10(2):14–7. [Zorilova I.V., Suslina Z.A., Illarioshkin S.N., Kistenev B.A. Inherited hyperhomocysteinemia in the pathogenesis of ischemic strokes of young persons. *Nevrologicheskij zhurnal = Neurological Journal* 2005;10(2):14–7. (In Russ.)].
17. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Сологуб О.С. и др. Гипергомоцистеинемия при болезни Паркинсона – новый вариант осложнений проводимой терапии или специфический биохимический маркер заболеваний? *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2008;2(2):13–7. [Litvinenko I.V., Odinak M.M., Sologub O.S. et al. Hyperhomocysteinemia with Parkinson's disease: a new variant of complications of the therapy performed or a specific biochemical marker of the diseases? *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2008;2(2):13–7. (In Russ.)].
18. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Устюжанина М.К. Гипергомоцистеинемия и поражение головного мозга. *Неврологический журнал* 2004;9(3):48–54. [Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Ustyuzhanina M.K. Hyperhomocysteinemia and brain lesions. *Nevrologicheskij zhurnal = Neurological Journal* 2004;9(3):48–54. (In Russ.)].
19. Garcia A., Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. *CMAJ* 2004;171(8):897–904.
20. Sen S., Reddy P.L., Grewal R.P. et al. Hyperhomocysteinemia is associated with aortic atheroma progression in stroke/TIA patients. *Front Neurol* 2010;1:131.
21. Toole J.F., Malinow M.R., Chambless L.E. et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(5):565–75.
22. Dusitanond P., Eikelboom J.W., Hankey G.J. et al. Homocysteine-lowering treatment with folic acid, cobalamin, and pyridoxine does not reduce blood markers of inflammation, endothelial dysfunction, or hypercoagulability in patients with previous transient ischemic attack or stroke: a randomized substudy of the VITATOPS trial. *Stroke* 2005;36(1):144–6.
23. Hankey G.J., Ford A.H., Yi Q. et al. Effect of B vitamins and lowering homocysteine on cognitive impairment in patients with previous stroke or transient ischemic attack: a prespecified secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial and meta-analysis. *Stroke* 2013;44(8):2232–9.
24. Leblhuber F., Walli J., Artner-Dworzak E. et al. Hyperhomocysteinemia in dementia. *J Neural Transm* 2000;107(12):1469–74.
25. Seshadri S., Beiser A., Selhub J. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346(7):476–83.
26. Hogervorst E., Ribeiro H.M., Molyneux A. et al. Plasma homocysteine levels, cerebrovascular risk factors, and cerebral white matter changes (leukoaraiosis) in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002;59(5):787–93.
27. Prins N.D., den Heijer T., Hofman A. et al. Homocysteine and cognitive function in the elderly: The Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2002;59(9):1375–80.
28. Schafer J.H., Glass T.A., Bolla K.I. et al. Homocysteine and cognitive function in a population-based study of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(3):381–8.
29. Loscalzo J. Homocysteine and dementias. *N Engl J Med* 2002;346(7):466–8.
30. Reis E.A., Zugno A.I., Franzon R. et al. Pretreatment with vitamins E and C prevent the impairment of memory caused by homocysteine administration in rats. *Metab Brain Dis* 2002;17(3):211–7.
31. McMahon J.A., Green T.J., Skeaff C.M. et al. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med* 2006;354(26):2764–72.
32. Walker J.G., Batterham P.J., Mackinnon A.J. et al. Oral folic acid and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community dwelling older adults with depressive symptoms – the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95(1):194–203.
33. de Jager C.A., Oulhaj A., Jacoby R. et al. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012;27(6):592–600.
34. Kwok T., Lee J., Law C.B. et al. A randomized placebo controlled trial of homocysteine lowering to reduce cognitive decline in older demented people. *Clin Nutr* 2011;30(3):297–302.
35. Douaud G., Refsum H., de Jager C.A. et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(23):9523–8.
36. Health Quality Ontario. Vitamin B12 and cognitive function: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2013;13(23):1–45.