Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2022, т. 122, №1, с. 43–49
https://doi.org/10.17116/jnevro202212201143

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2022, vol. 122, no. 1, pp. 43–49
https://doi.org/10.17116/jnevro202212201143

Витамин B_{12} в лечении и профилактике когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста

© М.А. ЧЕРДАК[1], Э.А. МХИТАРЯН[1], В.В. ЗАХАРОВ[2], Н.А. ВОЗНЕСЕНСКИЙ[3]

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Российский Геронтологический Научно-клинический центр, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[3]ФГБУН «Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова» РАН, Москва, Россия

Резюме

Дефицит витамина B_{12} (кобаламина) является распространенным состоянием у лиц пожилого возраста. Вопреки устоявшейся точке зрения, не всегда отсутствие гематологических изменений (макроцитарная анемия) позволяет однозначно исключить данное состояние. Поражение нервной системы с развитием комплекса неврологических и психических нарушений наблюдается даже при пограничных уровнях витамина B_{12} в плазме крови. Известно, что дефицит витамина B_{12} является одним из факторов риска развития деменции. Дефицит кобаламина может являться непосредственной причиной когнитивных нарушений, а также предрасполагать к развитию других заболеваний головного мозга, сопровождающихся деменцией, — болезни Альцгеймера и др. В обзоре представлены данные по биологическим функциям кобаламина в организме человека, распространенности дефицита витамина B_{12}, способах его диагностики и коррекции. Обсуждаются как традиционные парентеральные схемы терапии, так и возможность коррекции дефицита кобаламина при его приеме внутрь.

Ключевые слова: *витамин B_{12}, кобаламин, когнитивные расстройства, деменция, пожилые, гомоцистеин, лечение, профилактика.*

Информация об авторах:
Чердак М.А. — https://orcid.org/0000-0002-9054-0881
Мхитарян Э.А. — https://orcid.org0000-0003-2597-981X
Захаров В.В. — https://orcid.org/0000-0002-8447-3264
Вознесенский Н.А. — https://orcid.org/0000-0001-8216-417X
Автор, ответственный за переписку: Чердак М.А. — e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

Как цитировать:
Чердак М.А., Мхитарян Э.А., Захаров В.В. Вознесенский Н.А. Витамин B_{12} в лечении и профилактике когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):43–49.
https://doi.org/10.17116/jnevro202212201143

Vitamin B_{12} in the treatment and prevention of cognitive disorders in the elderly

© M.A. CHERDAK[1], E.A. MKHITARYAN[1], V.V. ZAKHAROV[2], N.A. VOZNESENSKIY[3]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia;
[2]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[3]Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Moscow, Russia

Abstract

Vitamin B_{12} (cobalamin) deficiency is a common condition in the elderly. Contrary to the established point of view, the absence of hematological changes (macrocytic anemia) does not always necessarily exclude this condition. Damage of the nervous system with the development of a complex of neurological and mental disorders is observed even at borderline levels of vitamin in blood. It is known, that vitamin deficiency is important risk factor of dementia. Cobalamin deficiency can directly lead to cognitive damage or accelerate development of dementia due to the other brain pathology — Alzheimer's disease, vascular dementia. The review provides information on the biological role of cobalamin in the human body, the prevalence of vitamin deficiency, especially in the elderly patients, and methods of its diagnosis and management. Both traditional parenteral therapy regimens and the possibility of oral intake of cobalamin in the course of deficiency correction are discussed.

Keywords: *vitamin , cobalamin, cognitive impairment, dementia, elderly patients, homocysteine, treatment, prevention.*

Information about the authors:
Cherdak M.A. — https://orcid.org/0000-0002-9054-0881
Mkhitaryan E.A. — https://orcid.org0000-0003-2597-981X

Zakharov V.V. — https://orcid.org/0000-0002-8447-3264
Voznesensky N.A. — https://orcid.org/0000-0001-8216-417X
Corresponding author: Cherdak M.A. — e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

To cite this article:
Cherdak MA, Mkhitaryan EA, Zakharov VV, Voznesensky NA. Vitamin B_{12} in the treatment and prevention of cognitive disorders in the elderly. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):43–49. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202212201143

Когнитивные нарушения (КН) являются одной из наиболее значимых проблем общества и здравоохранения. Распространенность деменции, сопровождающейся инвалидизацией и формированием зависимости больного от окружающих, среди лиц в возрасте 60 лет и старше составляет от 3 до 11,3% [1—3]. С учетом наблюдающегося постарения населения в ближайшие десятилетия ожидается рост числа пациентов с деменцией, что требует совершенствования способов ее лечения и профилактики. Учитывая отсутствие к настоящему моменту этиопатогенетических видов лечения большинства заболеваний, являющихся причиной деменции (например, болезни Альцгеймера (БА) и других нейродегенеративных заболеваний), именно разработка способов профилактики КН, видимо, представляет наиболее клинически значимый способ борьбы с деменцией. Важнейшим способом предотвращения КН считается коррекция известных факторов риска деменции [4].

Одним из таких хорошо изученных факторов риска развития деменции является дефицит витамина B_{12}. Впервые связь между развитием нервно-психических нарушений и дефицитом витамина B_{12} была продемонстрирована более 100 лет назад [5]. Однако до сих пор возможность снижения риска когнитивных нарушений и деменции путем дополнительного приема препаратов витамина B_{12} остается предметом обсуждения. Данная тематика вызывает значительный интерес, что подтверждается растущим количеством публикаций в базе PubMed и других источниках.

В настоящем обзоре представлены основные сведения по витамину B_{12}, его биологической роли в организме человека, а также значению для нервной системы, особенности диагностики и лечения дефицита витамина B_{12} у пациентов пожилого возраста. При подготовке обзора выполнен анализ литературы в базах данных РИНЦ, PubMed, Web of Sceince, Cochrane по ключевым словам «витамин B_{12}», «кобаламин», «когнитивные расстройства», «профилактика», «терапия», «пожилые», «vitamin », «cobalamin», «cognitive impairment», «prevention», «treatment», «elderly» за последние 15 лет; дополнительно проанализированы источники литературы, цитируемые в выявленных публикациях.

Общие сведения о витамине B_{12}

Под названием «витамин B_{12}» понимают группу водорастворимых соединений, относящихся к кобальт-содержащим корриноидам (кобаламины). В организме человека и животных кобаламины представлены тремя основными формами — гидроксокобаламином, аденозилкобаламином и метилкобаламином (последние два играют роль активных коферментов нескольких окислительно-восстановительных реакций) [6]. В организм витамин B_{12} попадает чаще всего в форме цианокобаламина с пищей животного происхождения (мясо и субпродукты, рыба, молочные продукты, яйца, дрожжи), кроме того, значительное его количество синтезируется микрофлорой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7]. Среднее содержание кобаламина в обычном суточном рационе «западного» типа составляет 3—30 мкг (при рекомендованном потреблении у взрослых 2,4 мкг/сут) [8].

Витамин B_{12} попадает в организм человека с пищей в связанном состоянии с белками. В желудке париетальными клетками синтезируется внутренний фактор (Касла) — связывающий белок, необходимый для всасывания витамина B_{12}. В щелочной среде тонкого кишечника под действием ферментов поджелудочной железы витамин B_{12} высвобождается из связи с транспортным белком гаптокоррином и связывается с внутренним фактором. Внутренний фактор — это белок, необходимый для процесса активного всасывания B_{12}, что обеспечивает поступление кобаламина в системный кровоток за счет активного транспорта [8]. Активный транспорт достаточно сложен и чувствителен к воздействию некоторых лекарственных средств, способен обеспечить поступление в организм не более 2 мкг кобаламина в сутки [9].

В плазме крови кобаламин связывается с белками транскобаламином-II и гаптокоррином (транскобаламин-I). Комплекс с гаптокоррином биологически инертен, на его долю приходится 70—90% всего поступившего в кровоток витамина B_{12}. Комплекс с транскобаламином-II, называемый голотранскобаламином, осуществляет транспорт кобаламина в печень и другие ткани [7]. Это единственное соединение кобаламина, которое усваивается клетками, что позволяет считать его активной формой витамина B_{12} [10—12]. Реализация биологических функций витамина B_{12} возможна после лизосомальной деградации указанного комплекса [13]. От 1 до 5% «свободного», т.е. несвязанного с транспортными белками кобаламина, способны всасываться с поверхности слизистой оболочки напрямую путем пассивной диффузии, эта абсорбция возможна как на всем протяжении тонкого кишечника, так и в ротовой и носовой полостях, что служит предпосылками для разработки новых лекарственных форм для терапии дефицита витамина B_{12} [7, 8].

Биологическая роль витамина B_{12} в организме человека

В организме человека витамин B_{12} принимает участие в разнообразных биологических процессах — он вовлечен в синтез ДНК и РНК, участвует в обмене белков, жиров и углеводов. Наиболее важным представляется его участие в гемопоэзе и метаболизме нервной ткани, в частности связанное с процессами миелинизации, что определяет клиническую картину его дефицита в виде сочетания гематологических, неврологических и психических нарушений.

Кобаламин в качестве кофактора вовлечен в две ферментативные реакции [14]. Первая реакция связана с трансформацией гомоцистеина в метионин под действием метионинсинтазы при участии метилкобаламина и сопровождается переносом метильной группы с метилтетрагидрофолата

на гомоцистеин с образованием тетрагидрофолата и метионина [7, 15]. Данная реакция необходима для синтеза *de novo* дезокситимидинмонофосфата и последующего образования ДНК [13]. Нарушения этой реакции при дефиците витамина B_{12} могут быть одной из причин развития гипергомоцистеинемии. Вторая ферментативная реакция заключается в изомеризации метилмалонил-коэнзима А (КоА) в сукцинил-КоА при участии коферментной формы витамина B_{12} — аденозилкобаламина. Данная реакция играет важную роль в метаболизме холестерина и пропионовой кислоты, образующейся в реакциях окисления жирных кислот, в синтезе гема. При ее нарушении отмечается накопление в организме избытка метилмалоновой кислоты [16].

С точки зрения нервной системы кобаламин незаменим при синтезе миелина и в процессах миелинизации, в которые вовлечены как аденозил-, так и метилкобаламин, отвечающие за синтез компонентов миелина (лецитина и фосфолипидов), а также стимуляцию дифференцировки шванновских клеток и развитие аксонов [17—19].

Причины дефицита B_{12} и его распространенность у пожилых

Как было показано выше, метаболизм витамина B_{12} сложен и включает множество этапов, сбой на каждом из которых может привести к развитию дефицита кобаламина. У пожилых на метаболизм витамина B_{12} дополнительно могут влиять различные факторы как нормального, так и патологического процесса старения (включая сопутствующие заболевания и принимаемые лекарственные средства, например риск дефицита витамина B_{12} наблюдается при терапии метформином, длительном лечении ингибиторами протонной помпы или блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов) [20—23]. Среди частых причин — патология ЖКТ (воспалительные заболевания кишечника, состояние после резекции желудка, атрофический или аутоиммунный гастрит, пониженная кислотность желудка, недостаточность ферментов поджелудочной железы). У пожилых особое значение приобретает мальнутриция, связанная с социальными и психологическими причинами (бедность, одиночество, социальная изоляция, КН и психические нарушения), а также возрастными изменениями организма, затрудняющими процесс приема пищи (утрата зубов, их неадекватное протезирование) [13]. Заболевания желудка (в частности, пернициозная анемия с образованием антител к клеткам, синтезирующим внутренний фактор) и мальабсорбция витамина B_{12} обусловливают 70—80% состояний, связанных с дефицитом кобаламина [24]. Мальабсорбция витамина B_{12} наиболее часто наблюдается при атрофическом гастрите, как связанном, так и несвязанном с хеликобактерной инфекцией, длительной терапии антацидами, метформином, хроническом алкоголизме [13]. Латентный период между развитием дефицита витамина B_{12} и его клинической манифестацией может достигать 3—10 лет, что объясняется запасами кобаламина в печени и наличием кишечно-печеночной рециркуляции [6, 7, 15]. При этом неврологическая манифестация дефицита B_{12} может возникать без каких-либо гематологических симптомов.

В общей популяции субклинический гиповитаминоз B_{12} встречается с частотой от 2,5 до 26% [12]. Частота дефицита витамина B_{12} у пожилых варьирует от 5% до более чем 40% [13, 25—30]. Такой разброс показателей распространенности объясняется различиями в критериях диагностики дефицита кобаламина, изучаемых популяций пациентов. Кроме того, при состояниях, сопровождающихся частичной мальабсорбцией кобаламина, связанной, например, с сопутствующей лекарственной терапией, дефицит витамина B_{12} может формироваться исподволь и менее заметно, чем при заболеваниях с нарушением продукции фактора Касла, что будет сопровождаться минимальной выраженностью клинических проявлений гиповитаминоза B_{12} на начальных этапах. Распространенность дефицита кобаламина нарастает с возрастом, его риск значительно повышается у «хрупких» пациентов с выраженной коморбидностью, особенно в случае, если они проживают в заведениях долгосрочного ухода [30]. Также можно выделить группы пациентов с риском дефицита витамина B_{12}. Например, это относится к пациентам, соблюдающим определенный режим питания с резким ограничением или отказом от потребления продуктов животного происхождения. У вегетарианцев неизбежно развивается дефицит витамина B_{12} независимо от демографии, места проживания, возраста или особенностей вегетарианского образа жизни [31].

Клинические проявления дефицита витамина B_{12}

Клинические проявления гиповитаминоза B_{12} многообразны и складываются из сочетания гематологических, желудочно-кишечных и неврологических нарушений. Мегалобластная анемия является самым «узнаваемым» проявлением дефицита кобаламина. Среди других гематологических изменений можно отметить гиперсегментацию ядер нейтрофилов, мегалобластоз, реже возможно развитие изолированных тромбоцито-, нейтро- или панцитопении, гемолитической анемии. Нарушения со стороны ЖКТ включают хантеровский глоссит, желтуху, диспептические явления и боли в животе, а также в редких случаях рецидивирующие язвы слизистых оболочек [13].

Зачастую поражение нервной системы при дефиците витамина B_{12} опережает гематологические и иные проявления. В 15% случаев поражения нервной системы при дефиците витамина B_{12} характерные изменения со стороны крови отсутствуют [32]. Поражение нервной системы при дефиците витамина B_{12} возможно на любом ее уровне. Типичной является подострая комбинированная дегенерация спинного мозга (фуникулярный миелоз), также характерны полинейропатия (аксональная или, реже, демиелинизирующая, в том числе с развитием ортостатической гипотензии), поражение зрительного нерва (в виде снижения остроты зрения, скотом и атрофии зрительных нервов, а также субклинических изменений при исследовании зрительных вызванных потенциалов) и энцефалопатия с развитием очаговых (описаны случаи поражения ствола мозга и мозжечка, тазовые расстройства в виде недержания мочи и кала) и нервно-психических нарушений аффективного (депрессивные, тревожные, обсессивно-компульсивные), психотического (бред, слуховые и зрительные галлюцинации), когнитивного (от легкого, преимущественно нейродинамического дефекта до грубой деменции лобного типа, называемой в литературе «мегалобластным безумием») характера, в редких случаях возможно развитие коматозного состояния [12, 32—36]. Тяжелые КН, достигающие степени деменции, выявляются у 4—16% пациентов с пернициозной анемией, в то же время деменция, связанная с дефицитом витамина B_{12}, не имеет специфических клинических черт [32, 37]. Многолетнее наблюдение за пациентами с дефицитом витамина B_{12} продемонстрировало более высокие темпы уменьшения объема головного мозга, появление изменений глубоких отделов бе-

лого вещества, которые могут ошибочно интерпретироваться как проявление цереброваскулярного заболевания [12, 38].

Кроме непосредственного негативного влияния на центральную нервную систему, дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты является фактором риска различных нейродегенеративных заболеваний (БА, болезнь Паркинсона), а также сосудистой деменции. Низкие уровни фолиевой кислоты или цианокобаламина в сыворотке крови пожилых больных почти в 2 раза увеличивают риск развития БА и сосудистой деменции, причем риск оставался повышенным даже при значениях концентрации витамина B_{12}, близких к нормальным [34, 39].

Диагностика дефицита витамина B_{12}

В качестве критерия диагностики дефицита витамина B_{12} в первую очередь используется величина его сывороточной концентрации <150 пмоль/л (200 пг/мл) [13, 30]. В то же время у пациентов с онкологическими заболеваниями, патологией печени, а также при злоупотреблении алкоголем концентрация кобаламина в сыворотке крови может оказаться ложно повышенной [40]. У отдельных пациентов с дефицитом витамина B_{12}, подтверждаемым снижением его концентрации в эритроцитах, уровень кобаламина в сыворотке крови может оставаться нормальным [32]. Следует учитывать, что традиционно диапазон нормальных сывороточных значений кобаламина определялся в основном по отсутствию характерных гематологических изменений. Таким образом, рядом авторов значения концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови до 350 пг/мл принято относить к «пограничным», поскольку они могут быть ассоциированы с риском нервно-психических проявлений гиповитаминоза B_{12} [12, 30, 41, 42]. Ретроспективные исследования оценки зависимости между статусом витаминов группы В и выраженностью КН указывают на необходимость поиска оптимального диапазона, который бы мог считаться «нормальным» для функции нервной системы, а не только гемопоэза [43].

Дополнительно подтверждающими дефицит витамина B_{12} факторами являются концентрация гомоцистеина в сыворотке крови (при ее повышении >13 ммоль/л), а также уровни метилмалоновой кислоты в моче (>0,4 ммоль/л) или сыворотке крови [13, 40, 44, 45]. Оценка уровней метилмалоновой кислоты, особенно при нормальной концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови или незначительном ее снижении, может считаться более предпочтительной, поскольку величина гипергомоцистеинемии, помимо кобаламина, определяется сопутствующим дефицитом витаминов B_6 и B_9, а также наблюдается у пациентов с хронической почечной недостаточностью, которая встречается у пожилых чаще, чем дефицит витамина B_{12} [44]. Предполагается, что выявление пациентов с дефицитом витамина B_{12}, основанное только на значении сывороточной концентрации кобаламина без учета уровней метилмалоновой кислоты и гомоцистеина, приводит к тому, что примерно в 50% случаев гиповитаминоз B_{12} у пожилых остается нераспознанным [30]. Тем не менее окончательно о связи гематологических показателей с истинным дефицитом витамина B_{12} можно судить только при подтверждении их положительной динамики на фоне проводимой терапии кобаламином [46].

В последние годы подчеркивается возможность диагностики дефицита витамина B_{12} по концентрации его активной формы (голотранскобаламин). Это объясняется доступностью фракции кобаламина, связанной с транскобаламином-II, вследствие чего именно ее концентрация при ограничении поступления витамина B_{12} в организм снижается в первую очередь [7, 10, 11, 15]. В то же время диагностическая значимость голотранскобаламина у пациентов пожилого и старческого возраста изучена недостаточно. Более того, клиническая манифестация дефицита витамина B_{12} у пожилых может зачастую не диагностироваться ввиду ее маскирования другими возраст-ассоциированными заболеваниями, а также вследствие ложноположительного и ложноотрицательного «нормального» значения уровня витамина B_{12} в сыворотке крови [13, 30].

Профилактика и лечение КН препаратами витамина B_{12}

Результаты исследований, изучавших взаимосвязь между приемом препаратов витамина B_{12} и КН, противоречивы. В то время как в ряде исследований было показано наличие связи между дефицитом B_{12} и ухудшением когнитивного статуса [47—50], в метаанализах исследований терапии пациентов с КН препаратами витамина B_{12} не было показано статистически значимой выгоды такого вмешательства [51, 52]. Тем не менее обращает на себя внимание разнородность включавшихся в метаанализы исследований с точки зрения характеристик изучаемой популяции, особенностей и сроков терапевтического вмешательства, что указывает на неоднозначность результатов подобных сопоставлений. В одном исследовании терапия витамином B_{12} осуществлялась в популяции лиц пожилого возраста без КН с лабораторными признаками дефицита витамина B_{12}; коррекция дефицита кобаламина по сравнению с группой плацебо сопровождалась статистически значимым изменением сывороточной концентрации гомоцистеина, но не показателей нервно-мышечного и когнитивного статуса [53]. В другом исследовании у пациентов с деменцией и низкой сывороточной концентрацией витамина B_{12} статистическая мощность исследования была недостаточной для того, чтобы сделать однозначный вывод об исходах подобного вмешательства (31 пациент в 3 терапевтических группах) [54]. В исследовании S. Eussen и соавт. [55], несмотря на достаточный объем популяции в целом (n=195), число больных с КН было слишком мало, отдельного анализа динамики состояния больных с КН на фоне коррекции уровня витамина B_{12} не проводилось. Таким образом, отсутствие положительной корреляции между терапией витамином B_{12} и динамикой когнитивного статуса в указанных метаанализах не следует понимать как отсутствие клинической целесообразности такой терапии [5]. Высказываются предположения о необходимости смещения акцентов при выборе популяции пациентов, способной получить максимальную выгоду от терапии витамином B_{12}, а также о необходимости тщательного отбора лабораторных критериев (в большинстве исследований в качестве маркера выраженности дефицита витамина B_{12} использовали сывороточный уровень гомоцистеина) и показателей, по которым оценивается результат вмешательства [29]. Более того, в литературе представлено достаточное количество описаний быстрого улучшения когнитивного статуса вследствие коррекции сывороточной концентрации витамина B_{12} [36, 56, 57]. Было показано, что наблюдающиеся при дефиците витамина B_{12} нейровизуализационные изменения глубоких отделов белого вещества головного мозга при проведении терапии препаратами кобаламина были частично обратимыми [46, 58]. Таким образом, деменцию, ассоциированную с дефицитом кобаламина, можно отнести к группе обратимых

состояний [59]. В то же время подчеркивается, что максимальная эффективность терапии кобаламином наблюдается при начале терапии в первые 6—12 мес от появления КН. При более поздних сроках начала лечения его эффективность существенно снижается [30].

Терапия парентеральными препаратами витамина B_{12}

Традиционно лечение дефицита витамина B_{12} проводится путем его парентерального (чаще внутримышечного) введения. Наиболее часто для этого используется цианокобаламин, реже — препараты гидроксо- или метилкобаламина (при этом клинические наблюдения указывают на неравнозначность подобной терапии; так, у больной, описанной W. Rietsema [56], замена цианокобаламина на гидроксокобаламин сопровождалась исчезновением ответа на терапию и рецидивом КН). Цианокобаламин является более химически стабильным, поэтому он, как правило, используется в лекарственных препаратах. Исторически именно парентеральный способ введения витамина B_{12} оправдывался представлениями о высоком вкладе в развитие дефицита кобаламина мальабсорбции, особенно после гастрэктомии [13]. Предложено несколько различных схем парентеральной терапии гиповитаминоза B_{12}, которые зависят в том числе от характера клинических проявлений [24]. Как правило, первоначально проводится насыщающая терапия с ежедневным (в течение 1 нед), а далее еженедельным (в течение 1 мес) внутримышечным введением цианокобаламина в дозе 1000 мкг/сут (Британское общество гематологов предлагает схему с введением высоких доз цианокобаламина через день в течение 2—3 нед) с последующим переходом на ежемесячное введение поддерживающих доз, составляющих от 100 до 1000 мкг [13, 40, 60]. Как правило, первые изменения на фоне проводимой терапии связаны с динамикой концентрации гомоцистеина, метилмалоновой кислоты и количества ретикулоцитов, которая наблюдается уже через 1 нед терапии. Исчезновение других гематологических нарушений (анемия, лейко- и тромбоцитопения) занимает до 8 нед, а для достижения положительной динамики неврологических и психических нарушений может потребоваться от 6 нед до 3 мес [61]. В то же время известно, что парентеральная терапия сопровождается дискомфортом, организационными сложностями, что снижает приверженность терапии, а необходимость выполнять инъекции увеличивает ее стоимость. В последние годы обсуждаются другие пути доставки витамина B_{12} в организм, включая пероральный, сублингвальный и интраназальный. Разработка подобных типов доставки витамина B_{12} подкрепляется данными о возможности пассивной диффузии кобаламина через слизистые оболочки. Парентеральный путь введения остается предпочтительным у пациентов с тяжелыми клиническими нарушениями, ассоциированными с гиповитаминозом B_{12} [40].

Альтернативные способы коррекции дефицита витамина B_{12}

Анализ результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований показывает, что пероральная терапия кобаламином в дозе 1000—2000 мкг позволяет устранять дефицит витамина B_{12}, обладая приемлемым профилем безопасности [62—66]. Было продемонстрировано, что минимальная доза, позволяющая устранить легкий дефицит витамина B_{12} при приеме цианокобаламина внутрь, приблизительно в 200 раз превышает рекомендованный суточный объем потребления кобаламина с пищей (2,5—3 мкг/сут против 500 мкг/сут) [63]. При этом у части пациентов применения дозы 500 мкг/сут в течение 8 нед оказалось недостаточно для коррекции лабораторных признаков дефицита кобаламина [45]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что пероральная терапия позволяет достичь эффекта, сопоставимого с традиционными внутримышечными схемами введения витамина B_{12} [62]. Эффект пероральной терапии наиболее выражен со стороны концентрации кобаламина в сыворотке крови, а также гематологических показателей (уровень гемоглобина, средний объем эритроцитов и количество ретикулоцитов). Эффективность пероральной терапии цианокобаламином у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом не была доказана однозначно в рандомизированных контролируемых исследованиях. Тем не менее в одном небольшом открытом проспективном исследовании у пациентов старческого возраста (n=10) с КН, связанными с мальабсорбцией кобаламина из пищи, прием кристаллического кобаламина в дозе 1000 мкг внутрь на протяжении 6 мес сопровождался положительной динамикой когнитивного статуса, оцениваемой по Краткой шкале оценки психического статуса. Считается, что при тяжелых неврологических и нервно-психических нарушениях, ассоциированных с дефицитом витамина B_{12}, целесообразно первоначальное внутримышечное введение кобаламина с целью быстрого восполнения запасов витамина B_{12} в организме. В последующем возможен переход на пероральный прием, что позволяет значительно повысить приверженность терапии, а также снизить стоимость лечения [13]. При проведении пероральной терапии должен осуществляться тщательный мониторинг гематологических показателей. Кроме того, у пожилых пациентов пероральная терапия может быть более предпочтительной в случае наличия сопутствующей коагулопатии (в том числе при приеме антикоагулянтов), а также у больных с выраженной саркопенией, затрудняющей проведение внутримышечных инъекций или сопровождающейся их крайней болезненностью. Примечательно, что в ряде стран пероральная терапия кобаламином проводится с 1980-х годов, когда были описаны альтернативные пути всасывания кобаламина и доказана возможность их применения в коррекции гиповитаминоза B_{12} [66—69].

Заключение

Итак, проблема дефицита витамина B_{12} наиболее остро стоит именно в группе лиц пожилого и старческого возраста. Актуальность данной проблемы подчеркивается взаимосвязью данного состояния с когнитивными расстройствами и деменцией. Согласно приведенным сведениям, сохраняется потребность в дальнейшем совершенствовании способов диагностики дефицита кобаламина, особенно у лиц старшего возраста, а также разработки более приемлемых для пациентов способов коррекции гиповитаминоза B_{12}, со смещением акцентов в сторону перорального приема препаратов, что может повысить приверженность терапии, особенно с учетом необходимости проведения ее в течение длительного времени. При выборе препаратов для пероральной коррекции дефицита витамина B_{12} следует исходить из параметров оптимальной биодоступности и стабильности, какими обладают препараты цианокобаламина, а также учитывать величину дозировки (не менее 1000 мкг, оптимально с приемом 1 раз в сутки, что также облегчает соблюдение приверженности терапии, осо-

бенно у лиц пожилого возраста). Дополнительно требуется организация тщательно спланированных клинических исследований для определения группы пациентов, имеющих максимальную выгоду применения препаратов кобаламина с целью предупреждения тяжелых КН, определения сроков как можно более ранней коррекции дефицита витамина B_{12}, а также профилактического приема препарата с целью предотвращения развития подобного дефицита у пациентов из групп высокого риска.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time — current evidence. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(6):327-339. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.63
2. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010—2050) estimated using the 2010 census. *Neurology.* 2013;80(19):1778-1783. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828726f5
3. Alzheimer's Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2021;17(3):327-406. https://doi.org/10.1002/alz.12328
4. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of Lancet Commission. *Lancet.* 2020;396(10248):413-446. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6
5. Ford AH, Almeida OP. Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019;36(5):419-434. https://doi.org/10.1007/s40266-019-00649-w
6. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM.* 2009;102(1):17-28. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn138
7. Керкешко Г.О., Дорофейков В.В., Патрухина Н.А., Мозговая Е.В. Роль активного витамина В12 (холотранскобаламина) в формировании анемии беременных. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2015;64(5):96-105.
   Kerkeshko GO, Dorofeykov VV, Patrukhina NA, Mozgovaya EV. The role of active vitamin (holotranscobalamin) in the development of anemia of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2015;64(5):96-105. (In Russ.). https://doi.org/10.17816/JOWD64596-105
8. Andrès E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004;171(3):251-259. https://doi.org/10.1503/cmaj.1031155
9. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin deficiency. *BMJ.* 2014;349:g5226. https://doi.org/10.1136/bmj.g5226
10. Nexo E, Hoffmann-Lücke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(1):359-365. https://doi.org/10.3945/ajcn.111.013458
11. Nexo E, Hvas AM, Bleie Ø, et al. Holo-transcobalamin is an early marker of changes in cobalamin homeostasis. A randomized placebo-controlled study. *Clin Chem.* 2002;48(10):1768-1771.
12. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Шульпекова Ю.О., Андреев Е.А. Неврологические расстройства при дефиците витамина В12. *Терапевтический архив.* 2019;91(4):122-129.
    Pavlov CS, Damulin IV, Shulpekova YO, Andreev EA. Neurological disorders in vitamin deficiency. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2019;91(4):122-129. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000116
13. Andrès E, Zulfiqar AA, Vogel T. State of the Art Review: Oral and nasal vitamin therapy in the elderly. *QJM.* 2020;113:5-15. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz046
14. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, et al. Vitamin deficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17040. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40
15. Hvas AM, Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin deficiency: an update. *Haematologica.* 2006;91:1506-1512.
16. Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin deficiency. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(40):680-685. https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0680
17. Boucher JL. The cause of multiple sclerosis is autoimmune attack of adenosyltransferase thereby limiting adenosylcobalamin production. *Med Hypoth.* 2017;109:29-37. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.08.011
18. Nishimoto S, Tanaka H, Okamoto M, et al. Methylcobalamin promotes the differentiation of Schwann cells and remyelination in lysophosphatidylcholine — induced demyelination of the rat sciatic nerve. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:298. https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00298
19. Liao WC, Wang YJ, Huang MC, Tseng GF. Methylcobalamin Facilitates Collateral Sprouting of Donor Axons and Innervation of Recipient Muscle in End-to-Side Neurorrhaphy in Rats. *PLoS ONE.* 2013;8(9):e76302. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076302
20. Pankiv IV. Vitamin levels in metformin-treated type 2 diabetes patients. *Clin Endocrinol Endocrin Surg.* 2019;4(68):45-50. https://doi.org/10.30978/CEES-2019-4-45
21. Остроумова О.Д., Переверзев А.П. Влияние ингибиторов протонной помпы на когнитивные функции. *Consilium Medicum.* 2019;21(2):31-36.
    Ostroumova OD, Pereverzev AP. Influence of proton pump inhibitors on cognitive function and dementia risk. *Consilium Medicum.* 2019;21(2):31-36. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/20751753.2019.2.180171
22. Dries LS, Haefliger R, Seibert BS, et al. Cognition, oxidative stress and vitamin levels evaluation on patients under long-term omeprazole use. *J Pharm Pharmacol.* 2021:rgab001. https://doi.org/10.1093/jpp/rgab001
23. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. Vitamin Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2021;13(2):395. https://doi.org/10.3390/nu13020395
24. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly: clinical manifestations and treatment. *Am J Med.* 2005;118(10):1154-1159. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.02.026
25. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, et al. Prevalence of cobalamin deficiency in Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(1):2-11. https://doi.org/10.1093/ajcn/60.1.2
26. Garcia A, Paris-Pombo A, Evans L, et al. Is low-dose oral cobalamin enough to normalize cobalamin function in older? *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(8):1401-1404. https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50362.x
27. van Asselt DZ, de Groot LC, van Staveren WA, et al. Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(2):328-334. https://doi.org/10.1093/ajcn/68.2.328
28. Перекатова Т.Н., Остроумова М.Н. Еще раз о дефиците витамина В12. *Клиническая онкогематология.* 2009;2(1):185-195.
    Perekatova TN, Ostroumova MN. Once more about vitamin deficit. *Clinical Oncohematology.* 2009;2(1):185-195. (In Russ.). https://cyberleninka.ru/article/n/esche-raz-o-defitsite-vitamina-v12/viewer
29. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy — A Review. *Nutrients.* 2016;8(2):68. https://doi.org/10.3390/nu8020068
30. Wong CW. Vitamin deficiency in the elderly: is it worth screening? *Hong Kong Med J.* 2015;21(2):155-164. https://doi.org/10.12809/hkmj144383
31. Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, et al. How prevalent is vitamin B(12) deficiency among vegetarians? *Nutr Rev.* 2013;71(2):110-117. https://doi.org/10.1111/nure.12001

32. Камчатнов П.Р., Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при дефиците витамина B12, фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии. *Клиницист*. 2015;9(1):18-23.
Kamchatnov PR, Damulin IV. Cognitive impairments in vitamin and folic deficiencies and hyperhomocysteinemia. *The Clinician*. 2015;9(1):18-23. (In Russ.).
https://doi.org/10.17650/1818-8338-2015-1-18-23

33. Bram D, Bubrovszky M, Durand JP, et al. Pernicious anemia presenting as catatonia: correlating vitamin levels and catatonic symptoms. *Gener Hosp Psychiatry*. 2015;37(3):273.e5-7.
https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.02.003

34. Moore E, Mander A, Ames D, et al. Cognitive impairment and vitamin : a review. *Int Psychogeriatr*. 2012;24(4):541-556.
https://doi.org/10.1017/S1041610211002511

35. Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach. *Circulation*. 2009;119(1):139-146.
https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.805887

36. Blundo C, Marin D, Ricci M. Vitamin deficiency associated with symptoms of frontotemporal dementia. *Neurol Sci*. 2011;32:101-105.
https://doi.org/10.1007/s10072-010-0419-x

37. Clark CM. Metabolic and nutritional disorders associated with dementia. In: Morris J.C., Galvin J.E., Holzman D.M. (eds.). *Handbook of Dementing Illnesses*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc.; 1994;413-439.

38. Vogiatzoglou A, Refsum H, Johnston C, et al. Vitamin status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly. *Neurology*. 2008;71(11):826-832.
https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000325581.26991.f2

39. Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ*. 2002;324(7352):1512-1515.
https://doi.org/10.1136/bmj.324.7352.1512

40. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(6):384-389.
https://www.aafp.org/afp/2017/0915/p384.html

41. Jordan JT, Weiser J, van Ness PC. Unrecognized cobalamin deficiency, nitrous oxide, and reversible subacute combined degeneration. *Neurol Clin Pract*. 2014;4(4):358-361.
https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000014

42. Valente E, Scott JM, Ueland PM, et al. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin, and other indicators of tissue vitamin B_{12} status in the elderly. *Clin Chem*. 2011;57(6):856-863.
https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.158154

43. Baroni L, Bonetto C, Rizzo G, et al. Association Between Cognitive Impairment and Vitamin, Folate, and Homocysteine Status in Elderly Adults: A Retrospective Study. *J Alzheimers Dis*. 2019;70(2):443-453.
https://doi.org/10.3233/JAD-190249

44. Chatthanawaree W. Biomarkers of cobalamin (vitamin) deficiency and its application. *J Nutr Health Aging*. 2011;15:227-231.
https://doi.org/10.1007/s12603-010-0280-x

45. Hill MH, Flatley JE, Barker ME, et al. A vitamin B-12 supplement of 500 μg/d for eight weeks does not normalize urinary methylmalonic acid or other biomarkers of vitamin B-12 status in elderly people with moderately poor vitamin B-12 status. *J Nutr*. 2013;143(2):142-147.
https://doi.org/10.3945/jn.112.169193

46. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, et al. Cobalamin Deficiency: Clinical Picture and Radiological Findings. *Nutrients*. 2013;5(11):4521-4539.
https://doi.org/10.3390/nu5114521

47. Meng H, Li Y, Zhang W, et al. The relationship between cognitive impairment and homocysteine in a and folate deficient population in China: A cross-sectional study. *Medicine* (Baltimore). 2019;98(47):e17970.
https://doi.org/10.1097/MD.0000000000017970

48. Ellinson M, Thomas J, Patterson A. A critical evaluation of the relationship between serum vitamin B, folate and total homocysteine with cognitive impairment in the elderly. *J Hum Nutr Diet*. 2004;17(4):371-383; quiz 385-387.
https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2004.00532.x

49. Soh Y, Lee DH, Won CW. Association between Vitamin levels and cognitive function in the elderly Korean population. *Medicine* (Baltimore). 2020;99(30):e21371.
https://doi.org/10.1097/MD.0000000000021371

50. Vogiatzoglou A, Smith AD, Nurk E, et al. Cognitive function in an elderly population: interaction between vitamin status, depression, and apolipoprotein E ε4: the Hordaland Homocysteine Study. *Psychosom Med*. 2013;75(1):20-29.
https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182761b6c

51. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin for cognition. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD004326.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD004326

52. Health Quality Ontario. Vitamin and cognitive function: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2013;13(23):1-45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3874776/

53. Dangour AD, Allen E, Clarke R, et al. Effects of vitamin B-12 supplementation on neurologic and cognitive function in older people: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(3):639-647.
https://doi.org/10.3945/ajcn.115.110775

54. Seal EC, Metz J, Flicker L, Melny J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral vitamin supplementation in older patients with subnormal or borderline serum vitamin concentrations. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(1):146-151.
https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50020.x

55. Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(2):361-370.
https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.361

56. Rietsema WJ. Unexpected recovery of moderate cognitive impairment on treatment with oral methylcobalamin. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(8):1611-1612.
https://doi.org/10.1111/jgs.12966

57. Boucher M, Bryan S, Dukes S. Deficiency or dementia? Exploring deficiency after urostomy. *Br J Nurs*. 2015;24(11):594-597.
https://doi.org/10.12968/bjon.2015.24.11.594

58. De Lau LM, Smith AD, Refsum H, et al. Plasma vitamin status and cerebral white — matter lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(2):149-157.
https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.149286

59. Djukic M, Wedekind D, Franz A, et al. Frequency of dementia syndromes with a potentially treatable cause in geriatric in-patients: analysis of a 1-year interval. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(5):429-438.
https://doi.org/10.1007/s00406-015-0583-3

60. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166(4):496-513.
https://doi.org/10.1111/bjh.12959

61. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin) deficiency. *Blood*. 2008;112(6):2214-2221.
https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-040253

62. Wang H, Li L, Qin LL, et al. Oral vitamin versus intramuscular vitamin for vitamin deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD004655.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub3

63. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1167-1172.
https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1167

64. Kuzminski AM, Del Giacco EI, Allen RH, et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*. 1998;92:1191-1198.
https://doi.org/10.1182/blood.V92.4.1191

65. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, et al. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther*. 2003;25(12):3124-3134.
https://doi.org/10.1016/s0149-2918(03)90096-8

66. Sanz-Cuesta T, González-Escobar P, Riesgo-Fuertes R, et al.; O Group. Oral versus intramuscular administration of vitamin for the treatment of patients with vitamin deficiency: a pragmatic, randomised, multicentre, non-inferiority clinical trial undertaken in the primary healthcare setting (Project O). *BMC Public Health*. 2012;12:394.
https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-394

67. Bouma M, Burgers J, Drost B, et al. NHG-standaard anemie. *Huisarts Wet*. 2014;57:528-536.
https://www.henw.org/files/2018-05/H%26W10_LR_1.pdf

68. Nyholm E, Turpin P, Swain D, et al. Oral vitamin can change our practice. *Postgrad Med J*. 2003;79(930):218-220.
https://doi.org/10.1136/pmj.79.930.218

69. Lin J, Kelsberg G, Safranek S. Clinical inquiry: Is high-dose oral a safe and effective alternative to a injection? *J Fam Pract*. 2012;61:162-163.

Поступила 06.12.2021
Received 06.12.2021
Принята к печати 11.12.2021
Accepted 11.12.2021