

Неврологические расстройства при дефиците витамина В₁₂

Ч.С. Павлов, И.В. Дамулин, Ю.О. Шульпекова, Е.А. Андреев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель обзора – рассмотреть основные этапы обмена витамина В₁₂ в организме и его роль в поддержании функций нервной системы. Термином «витамин В₁₂ (кобаламин)» обозначают несколько сходных по строению веществ – кобаламинов. Кобаламин поступает в организм в составе продуктов животного происхождения. В крови кобаламин циркулирует только в связи с белками – транскобаламинами I и II (комплекс с транскобаламином II обозначают термином «голотранскобаламин»). Голотранскобаламин усваивается клетками всех типов, тогда как витамин В₁₂, связанный с транскобаламином I, – только клетками печени и почек. В качестве коферментов клеточных реакций выделены две формы кобаламина – метилкобаламин (в цитоплазме) и гидроксиденозилкобаламин (в митохондриях). Основные причины дефицита кобаламина – недостаточное потребление продуктов животного происхождения, аутоиммунный гастрит, панкреатическая недостаточность, поражение терминального отдела подвздошной кишки, синдром избыточного бактериального роста. В условиях избыточного связывания витамина В₁₂ с транскобаламином I может возникнуть его относительный дефицит. Дефицит кобаламина наиболее значительно сказывается на состоянии крови и нервной системы; также гиповитаминоз кобаламина модифицирует течение воспалительного процесса. Анемия наблюдается в 13–15% случаев дефицита витамина В₁₂; первым признаком является макроцитоз. Наиболее чувствительный маркер мегалобластического кроветворения – средний размер нейтрофилов и моноцитов. Потребность нервной системы в витамине В₁₂ особенно высока. Гиповитаминоз витамина В₁₂ ассоциирован с поражением как белого, так и серого вещества. Описано несколько типов неврологических проявлений при этом типе гиповитаминоза: подострая комбинированная дегенерация задних и боковых канатиков спинного мозга (фуникулярный миелоз), сенсомоторная полиневропатия, невропатия зрительного нерва, психические и когнитивные расстройства. Эти нарушения нередко вызывают диагностические сложности (они часто расцениваются как «криптогенные», «реактивные», «сосудистого происхождения»). Нормальное или повышенное общее содержание кобаламина в плазме не является надежным признаком отсутствия гиповитаминоза. Весь спектр нервно-психических нарушений при дефиците витамина В₁₂ изучен недостаточно. При диагностике гиповитаминоза следует более внимательно анализировать характер клинических проявлений, а в сложных случаях – исследовать содержание голотранскобаламина, метилмалоновой кислоты/гомоцистеина, а также фолатов в сыворотке крови.

Ключевые слова: кобаламин, витамин В₁₂, неврологические проявления дефицита кобаламина.

Для цитирования: 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. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000116

Neurological disorders in vitamin В₁₂ deficiency

Ch.S. Pavlov¹, I.V. Damulin², Yu.O. Shulpekova³, E.A. Andreev⁴

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The review discusses the steps of vitamin В₁₂ metabolism and its role in maintaining neurological functions. The term "vitamin В₁₂ (cobalamin)" refers to several substances (cobalamins) of a very similar structure. Cobalamin enters the body with animal products. On the periphery cobalamin circulates only in binding with proteins transcobalamin I and II (complex cobalamin-transcobalamin II is designated as "holotranscobalamin"). Holotranscobalamin is absorbed by different cells, whereas transcobalamin I-bound vitamin В₁₂ – only by liver and kidneys. Two forms of cobalamin were identified as coenzymes of cellular reactions which are methylcobalamin (in cytoplasm) and hydroxycobalamin (in mitochondria). The main causes of cobalamin deficiency are related to inadequate intake of animal products, autoimmune gastritis, pancreatic insufficiency, terminal ileum disease, syndrome of intestinal bacterial overgrowth. Relative deficiency may be seen in excessive binding of vitamin В₁₂ to transcobalamin I. Cobalamin deficiency most significantly affects functions of blood, nervous system and inflammatory response. Anemia occurs in 13–15% of cases; macrocytosis is an early sign. The average size of neutrophils and monocytes is the most sensitive marker of megaloblastic hematopoiesis. The demands in vitamin В₁₂ are particularly high in nervous tissue. Hypovitaminosis is accompanied by pathological lesions both in white and gray brain matter. Several types of neurological manifestations are described: subacute combined degeneration of spinal cord (funicular myelinoses), sensorimotor polyneuropathy, optic nerve neuropathy, cognitive disorders. The whole range of neuropsychiatric disorders with vitamin В₁₂ deficiency has not been studied well enough. Due to certain diagnostic difficulties they are often regarded as "cryptogenic", "reactive", "vascular" origin. Normal or decreased total plasma cobalamin level could not be a reliable marker of vitamin deficiency. In difficult cases the content of holotranscobalamin, methylmalonic acid / homocysteine, and folate in the blood serum should be investigated besides careful analysis of clinical manifestations.

Key words: cobalamin, vitamin В₁₂, neurologic manifestations of cobalamin deficiency.

For citation: Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Shulpekova Yu.O., Andreev E.A. Neurological disorders in vitamin В₁₂ deficiency. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (4): 122–129. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000116

ТК – транскобаламин

MRP1 – белок мультитерапевтической резистентности-1 (multidrug resistance-associated protein 1)

TCBLR – рецептор транскобаламина (transcobalamin receptor)

Термином «витамин В₁₂ (кобаламин)» обозначают несколько сходных по строению веществ – кобаламинов, получивших свое название благодаря наличию в их

структуре атома кобальта. В структуру кобаламина входит корриновое кольцо (тетрапиррольное макрогетероциклическое соединение), что роднит его с хлорофиллом,

гемом и цитохромом. Гидроксикобаламин и цианокобаламин – химически стабильные формы витамина В₁₂, применяющиеся в составе лекарственных препаратов; в клетках кобаламин содержится в форме соединений с метильной группой и гидроксиденозильным остатком [1]. Витамин В₁₂ вырабатывается исключительно микроорганизмами. Содержащиеся в растениях вещества сходного строения (псевдокобаламины) не усваиваются организмом человека, более того, они могут препятствовать абсорбции кобаламина. Наиболее значительное количество этого витамина вырабатывают пропионобактерии, однако его всасывание в толстой кишке «хозяина» настолько мало, что организм человека нуждается в поступлении кобаламина извне – в составе продуктов животного происхождения. В последние годы разрабатываются методы обогащения витамином В₁₂ продуктов растительного происхождения [2].

Кобаламин выступает в роли коферментов различных клеточных реакций; хорошо известна его роль в процессе клеточного деления, что особенно ярко проявляется в клеточном делении и регенерации. Однако не столь часто упоминается об исключительно важном значении кобаламина для функционирования нервной системы. В последние годы интерес к проблеме гиповитаминоза кобаламина при неврологических заболеваниях значительно возрос.

Этапы усвоения кобаламина. Кобаламин поступает в организм в составе продуктов животного происхождения. В желудке под действием пепсина он высвобождается из комплекса с пищевым белком и связывается с транскобаламином I (синонимы – гаптокоррин, R-белок) – высокоаффинным белком слюны и желудочного сока. На этом этапе транскобаламин I (ТК I) защищает витамин от гидролиза в кислой среде [3]. В дистальной части двенадцатиперстной кишки под влиянием панкреатических протеаз комплекс «кобаламин – ТК I» расщепляется, и высвободившийся кобаламин связывается с внутренним фактором Касла – продуктом секреции париетальных клеток желудка (внешний фактор Касла – это собственно витамин В₁₂). Новообразованный комплекс устойчив к действию протеаз в диапазоне pH от 3 до 9. В терминальном отделе подвздошной кишки комплекс «кобаламин – внутренний фактор» поглощается энтероцитами путем эндоцитоза, опосредованного мультитрансферинным рецептором Cubam [4]. В цитоплазме энтероцитов происходит лизосомальный гидролиз комплекса «кобаламин – внутренний фактор». При участии лизосомальных белков LMBRD1 и ABCD4 кобаламин переносится в цитозоль, а затем белком мультитрансферинной резистентности-1 (англ. multidrug resistance-associated protein 1, MRP1) – в порталный кровоток. На данном этапе кобаламин связывается с вырабатываемым в энтероцитах транспортным белком транскобаламином II (ТК II) [3].

В крови кобаламин циркулирует только в связи с белками: у здорового человека 70–80% этого витамина связано с ТК I, 20–30% – с ТК II (этот комплекс также принято обозначать как «голотранскобаламин» или «метаболитически активная форма кобаламина») [5–7]. Комплекс «кобаламин – ТК I» поглощается клетками печени

и почек при взаимодействии, соответственно, с асиалогликопротеиновым и мегалиновым рецепторами [8]. Комплекс «кобаламин – ТК I» имеет длительный, многодневный, период полужизни в плазме, возможно, в связи с тем, что в большинстве тканей, кроме печени и почек, рецепторы к нему отсутствуют. Период полужизни комплекса «кобаламин – ТК II», напротив, очень короткий (60–90 мин), он быстро поглощается различными тканями. Комплекс «кобаламин – ТК II» захватывается клетками при взаимодействии с рецептором транскобаламина (англ. transcobalamin receptor, TCBLR), экспрессия которого зависит от фазы клеточного цикла, достигая максимума при пролиферации [9]. Пик поступления кобаламина в кровь наблюдается через 8–10 ч после приема пищи – это среднее время пассажа содержимого до терминального отдела подвздошной кишки [10]. Поскольку ТК II вырабатывается в ответ на поступление кобаламина из кишечника, содержание в крови комплекса «кобаламин – ТК II» преимущественно отражает количество вновь абсорбированного витамина и косвенно – его потребление с пищей [11].

Помимо пищеварительных желез, ТК I также синтезируют лейкоциты и клетки злокачественных новообразований. ТК II могут вырабатывать не только энтероциты, но и эндотелий, гепатоциты, моноциты, фибробласты, клетки – предшественники гемопоэза [12]. Существует еще одна форма транспортного белка – ТК III, обнаруженный в гранулоцитарных лейкоцитах; его значение изучено недостаточно [12].

Выводящийся с желчью и мочой кобаламин подвергается реабсорбции; это рассматривается как важный механизм восстановления запасов данного витамина в организме [13]. В клетках имеются системы выведения кобаламина, способствующие его «шунтированию» в ткани с повышенной потребностью; закономерности работы этих систем изучены недостаточно.

В качестве коферментов клеточных реакций выделены две формы кобаламина [5, 14].

1. Метилкобаламин – кофермент цитоплазматической метионинсинтазы, катализирующей образование метионина из гомоцистеина, причем этот процесс весьма энергозатратен. Метионин необходим для синтеза тимидина и репликации ДНК, а также для восстановления запасов S-аденозилметионина. Метионин и S-аденозилметионин участвуют в реакциях метилирования ДНК, белков и фосфолипидов и, таким образом, оказывают влияние на активность генов, восстанавливают функции мембранных транспортеров и клеточных ферментов [15], способствуют увеличению содержания восстановленного глутатиона, а также играет важную роль в транссульфировании и аминопропилировании, имеющих анаболическую направленность [16].

2. Дезоксиаденозилкобаламин – кофермент митохондриальной метималонил-КоА-мутазы, катализирующей превращение метималонила-КоА в сукцинил-КоА. Дезоксиаденозилкобаламин участвует в поставке субстрата синтеза жирных кислот и субстрата окисления (янтарной кислоты) в цикл Кребса. В ходе этой реакции также происходит нейтрализация потенциально нейротоксичной метималонной кислоты.

Сведения об авторах:

Павлов Чавдар Саов – д.м.н., зав. научно-исследовательским отделом инновационной терапии Технопарка

Дамулин Игорь Владимирович – д.м.н., проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета

Андреев Евгений Андреевич – студент лечебного факультета

Контактная информация:

Шульпекова Юлия Олеговна – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета; тел.: +7(903)614-03-24; e-mail: jshulpekova@gmail.com

Кобаламин имеет незаменимое значение в синтезе миелина, однако закономерности этого процесса полностью не изучены. Многие исследователи основную роль в образовании миелина отводят дезоксиаденозилкобаламину [17, 18], тогда как в других работах показано, что метилкобаламин более активно поддерживает синтез лецитина и фосфолипидов (составляющих миелина), а также стимулирует дифференцировку шванновских клеток [19]. В одном из экспериментов убедительно показана роль метилкобаламина в развитии аксонов [20].

Важнейший «напарник» кобаламина в реакциях образования метионина и синтеза пуриновых оснований – фолиевая кислота, а в реакциях синтеза липидов и миелина – также пиридоксин и аскорбиновая кислота.

Метил- и дезоксиаденозилкобаламин (преимущественно последний) рассматривают как «запас» витамина В₁₂ в организме, в норме составляющий 2–5 мг. У здорового человека основное количество кобаламина содержится в органах, клетки которых наиболее богаты митохондриями, – в печени (50%) и мышцах (около 30%). Скорость обновления запасов витамина составляет порядка 0,1% в день [21].

Детали внутриклеточного распределения кобаламина продолжают изучаться; в частности, недостаточно ясен вопрос о механизмах, регулирующих его поставку в цитоплазму или митохондрии [14].

Возможные причины дефицита кобаламина. Субклинический гиповитаминоз В₁₂ в общей популяции регистрируется с частотой не менее 2,5% (до 26%, в зависимости от выбранных критериев дефицита) [22]. В экономически развитых странах достаточно распространена такая причина дефицита кобаламина, как приверженность вегетарианскому/веганскому (исключающему потребление продуктов животного происхождения) стилю питания. Явный дефицит чаще наблюдается в возрасте старше 70 лет (не менее чем у 12–17% обследованных) [1, 23].

Другая значимая причина гиповитаминоза – атрофический гастрит тела желудка на фоне хронической инфекции *Helicobacter pylori* или аутоиммунного происхождения. При атрофии снижается секреция внутреннего фактора Касла. Для диагностики атрофического гастрита применяются эндоскопия с биопсией, оценку соотношения пепсиногенов I и II и уровня сывороточного гастрина, исследуют антитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла.

Выработка внутреннего фактора Касла прекращается после проксимальной резекции желудка и гастрэктомии. Средний период до появления признаков гиповитаминоза В₁₂ (в виде развития макроцитарной анемии) составляет приблизительно 15 мес [24].

Неадекватный протеолиз комплекса «кобаламин – ТК I» в просвете двенадцатиперстной кишки наблюдается при снижении экзокринной функции поджелудочной железы и синдроме Золингера–Эллисона. Для подтверждения наличия панкреатической недостаточности необходима визуализация поджелудочной железы и оценка внешнесекреторной функции (исследование активности фекальной эластазы, тест с мечеными триглицеридами).

Избыточный бактериальный рост в кишечнике может сопровождаться избыточным поглощением кобаламина микроорганизмами. Помимо клинических данных, диагностика избыточного бактериального роста основывается на результатах дыхательного водородного теста с углеводами – неинвазивного метода оценки метаболической активности кишечной микрофлоры.

Конкуренция с «организмом хозяина» за поглощение кобаламина также характерна для инвазии ленточными

червями, в особенности *Diphyllobothrium latum*. Диагностическая инвазия проводится по данным повторного паразитологического исследования кала.

Мальабсорбция витамина В₁₂ наблюдается при поражении терминального отдела подвздошной кишки – при болезни Крона, целиакии, лимфоме, после обширной ее резекции.

Применение некоторых лекарственных средств может спровоцировать дефицит кобаламина: прием метформина, колцихина (за счет уменьшения абсорбции в кишечнике), ингибиторов протонной помпы и блокаторов гистаминовых рецепторов 2-го типа (за счет снижения желудочной секреции), ингаляция закиси азота (за счет дегградации внутриклеточных форм) [25].

Наконец, в основе дефицита могут лежать генетические аномалии строения молекул рецепторов и переносчиков с дефектами, участвующих в обмене кобаламина; в качестве примера можно привести синдром Имерслунд–Гресбека (англ. Imerslund–Grasbeck syndrome) – аутосомно-рецессивное заболевание с дефектом рецептора Cubam. Также возможно, что в условиях дефицита кобаламина могут проявляться генетические расстройства, при которых имеется тенденция к накоплению метилмалоновой кислоты и гомоцистеина, с прогрессирующим поражением нервной системы [26].

Функциональный (или относительный) дефицит кобаламина. В условиях преобладающего связывания витамина В₁₂ с ТК I (а не с ТК II) может возникать его относительный дефицит, поскольку комплекс «кобаламин – ТК I» не усваивается тканями (за исключением печени и почек). Длительноживущая форма «кобаламин – ТК I» может фиксировать на себе основное количество витамина, так что он становится биологически недоступным для большинства тканей. Общее содержание кобаламина в крови остается нормальным или даже повышенным, что приводит к ошибочному заключению об отсутствии гиповитаминоза [27]. В подобных случаях некоторые авторы применяют термин «резистентность к кобаламину» [28]. Эта проблема актуальна при заболеваниях печени и почек, при которых снижается способность к захвату ими кобаламина, связанного с ТК I. У пациентов с белково-энергетической недостаточностью, при которой было бы закономерно ожидать гиповитаминоза В₁₂, подчас выявляется высокое общее содержание кобаламина (>1000 нг/л), сочетающееся с угнетением функции печени [29].

Среди других причин описаны избыточная продукция ТК I при реактивном лейкоцитозе, гиперэозинофильном синдроме, неопластических процессах (миелолипролиферативных заболеваниях, лимфомах, опухолях печени, молочной железы, предстательной железы, легких, желудка и поджелудочной железы) [29, 30]. При выявлении у пациента повышенного общего содержания кобаламина в плазме должно возникать подозрение на опухолевый процесс [29, 30].

Последствия дефицита кобаламина. Дефицит кобаламина наиболее критично сказывается на состоянии крови и нервной системы. Однако весь спектр функций витамина В₁₂ до сегодняшнего дня недостаточно изучен. Интересны данные о его влиянии на течение воспалительного процесса [29].

Влияние на кроветворение и слизистые оболочки. В качестве классического проявления дефицита кобаламина рассматривается мегалобластоз костного мозга и слизистых оболочек с развитием мегалобластной (пернициозной) анемии, сочетающейся с нейтро- и тромбоцитопенией. В основе этих проявлений лежит дефицит метилкобаламина и нарушение деления ДНК [1].

Развитие пернициозной анемии ассоциировано с гаплогруппами HLA A2, A3 и B7, группой крови A: у 90% таких пациентов выявляются антитела к париетальным клеткам и у большинства – связывающие и блокирующие антитела к внутреннему фактору Касла. Пернициозная анемия ассоциирована и с другими аутоиммунными заболеваниями – поражением щитовидной железы, сахарным диабетом 1-го типа, язвенным колитом, болезнью Аддисона, бесплодием, приобретенной агаммаглобулинемией [1].

Однако выраженная анемия наблюдается не более чем в 13–15% случаев дефицита витамина В₁₂; его первым признаком может быть наличие макроцитоза [1]. В работах последних лет показано, что такой традиционно применяющийся показатель макроцитоза, как средний объем эритроцитов, не обладает достаточной чувствительностью вследствие нередкого влияния других факторов, в частности, дефицита железа, хронического воспалительного процесса [31]. Более чувствительными маркерами мегалобластического кроветворения являются средний размер нейтрофилов и моноцитов, оцениваемые на автоматическом анализаторе [31]. В слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта также проявляется макроцитоз, и этому сопутствуют глоссит и другие симптомы поражения органов пищеварения.

Возможные последствия дефицита кобаламина для нервной системы. Потребность нервной системы в витамине В₁₂ особенно высока. Гиповитаминоз ассоциирован с поражением как белого, так и серого вещества [9, 32, 33]. Нарушения, которые могут лежать в основе неврологических проявлений дефицита кобаламина, можно разделить на несколько типов [24, 33].

1. Гипометилирование. Это нарушение в большей степени проявляется именно дисфункцией центральной нервной системы, в структурах которой отсутствуют альтернативные пути реметилирования гомоцистеина (от бетаина) и поддержания эндогенного синтеза S-аденозилметионина. Глиальные клетки наиболее чувствительны даже к кратковременному снижению уровня В₁₂, при этом в них значительно падает активность ферментов метилирования [34]. Вследствие гипометилирования ДНК и белков нарушается работа переносчиков серотонина и допамина, изменяется текучесть мембран, что, в частности, влияет на средство допамина к рецепторам [35, 36].

2. Нарушение синтеза миелина, конкретные механизмы которого изучены недостаточно. Одно из возможных объяснений – угнетение метилмалонил-CoA-мутазы, что приводит к продукции жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и разветвленной структурой; их включение в структуру миелина вызывает демиелинизацию [32]. Еще одно возможное объяснение – недостаточное метилирование основного белка миелина, образующего комплекс с липидами [18]. В работах последних лет указывается, что нарушение выработки миелина при дефиците витамина В₁₂ ассоциировано с повышением содержания провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли-α и снижение уровней миелинотрофических веществ (интерлейкина-6 и эпидермального фактора роста) [32, 37]. Показано, что в нервной ткани животных в условиях дефицита кобаламина нарушается обмен нормального прионного белка с накоплением его «инфекционной» изоформы [37].

3. Накопление метилмалоновой кислоты, которая угнетает сукцинатдегидрогеназу (фермент цикла Кребса) и нарушает процесс аэробного гликолиза – основного источника молекул аденозинтрифосфата. Ответная активация анаэробного фактора роста ведет к накоплению лактата и развитию внутриклеточного ацидоза; повышенное содер-

жание лактата оказывает влияние на мозговую кровоток [38, 39]. Метилмалоновая кислота также непосредственно подавляет активность комплекса II митохондриальной дыхательной цепи, провоцирует развитие в клетке окислительного стресса и вторичную активацию ионотропных глутаматных рецепторов, выражающуюся в эксайтотоксичности [40, 41]. При патологическом накоплении метилмалоновой кислоты (при метилмалоновой ацидемии) отмечается преимущественное повреждение подкорковых структур, в особенности полосатого тела и бледного шара [40, 41]. В экспериментах на животных, помимо подкорковых ядер, также отмечено повреждение синаптических структур периферических нервов и ДНК нейронов [42].

4. Дегенерация аксонов, которая может сопровождаться вторичной демиелинизацией. Патогенез этого явления не до конца ясен; описаны активация астроцитов и микроглии, расслоение ламелл (отростков олигодендроцитов, окутывающих аксоны) и появление отека белого вещества, косвенно свидетельствующего о повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера. В спинномозговой жидкости отмечается повышение содержания веществ, оказывающих миелотоксическое действие, – фактора некроза опухоли-α, CD40, фактора роста нервов (при дефиците кобаламина нейтрализация этого фактора предотвращает появление миелолитических очагов в спинном мозге) [32, 43].

5. Изменение продукции моноаминов вследствие дефицита необходимого для их синтеза тетрагидробиоптерина, что косвенно влияет и на выработку дофамина и серотонина [36].

6. Нарушение выработки холина (предшественника ацетилхолина) из глицина [44].

7. Сосудистые нарушения вследствие повышенного содержания гомоцистеина [36].

При дефиците витамина В₁₂ неврологические проявления нередко выходят на первый план и могут развиваться даже в отсутствие гематологических изменений, особенно в пожилом возрасте [1]. В современных условиях высокого потребления фолиевой кислоты (вследствие ее естественного содержания в разнообразных видах пищи и специального обогащения некоторых продуктов с целью профилактики развития опухолей) стала более заметной тенденция к изменению последовательности развития проявлений гиповитаминоза: симптомы поражения нервной системы предшествуют развитию анемии [33, 45]. Еще одно возможное объяснение преобладания неврологических либо гематологических расстройств – влияние генетических мутаций, нарушающих работу одной из «метаболических ветвей», в которых витамин В₁₂ выступает в роли кофермента [27].

Описано несколько типов неврологических проявлений, связанных с дефицитом кобаламина: подострая комбинированная дегенерация задних и боковых канатиков спинного мозга (фуникулярный миелоз), сенсомоторная полиневропатия, невропатия зрительного нерва, различные психические расстройства, когнитивные расстройства (вплоть до степени деменции) [46–48]. При отсутствии макроцитоза происхождение психоневрологических расстройств иногда получает неверную трактовку – они рассматриваются как «криптогенные», «реактивные», «сосудистого происхождения», что особенно актуально в отношении когнитивных и психических нарушений [33, 46].

Поражение спинного мозга в виде фуникулярного миелоза считается классическим для дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты и на более ранних этапах характеризуется снижением вибрационной чувствительности,

появлением парестезий в ногах и сенситивной атаксии, а на более поздних стадиях – присоединением поражения кортикоспинальных трактов с развитием спастического паралича тетрапареза и появлением патологических рефлексов.

Периферическая полиневропатия по своей природе в большинстве случаев является аксональной, реже – демиелинизирующей. При сочетании миелопатии и полиневропатии пирамидные симптомы сочетаются с вялыми параличами.

Невропатия зрительного нерва поначалу характеризуется субклиническим течением, но в конечном итоге приводит к появлению скотом и потере зрения.

Среди психических расстройств, обусловленных дефицитом кобаламина, описаны изменения настроения (депрессия, маниакальное состояние), обсессивно-компульсивное, тревожное и параноидное расстройства, психотические состояния (бред преследования, слуховые и зрительные галлюцинации) [50]. Когнитивные нарушения, проявляющиеся замедленностью мышления, снижением внимания, нарушением памяти, могут прогрессировать вплоть до развития грубого лобного дефекта («мегалобластического безумия») [50, 51].

В систематическом обзоре 43 исследований, в которых оценивалась связь уровня витамина В₁₂ в крови с наличием когнитивного дефекта, показано, что уровень, близкий к нижней границе нормы (<250 нг/л), ассоциирован с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией и болезнью Паркинсона; уровень <150 нг/л ассоциирован с когнитивными нарушениями. Назначение препаратов витамина В₁₂ позволяло добиться уменьшения тяжести нарушений, но лишь в случаях, когда явный дефицит кобаламина или повышение содержания гомоцистеина предшествовали развитию нервно-психических нарушений [51].

Другие работы показали аналогичную закономерность – корреляцию вероятности развития и прогрессирования когнитивных нарушений с более низким содержанием кобаламина, голотранскобаламина в крови и повышенным содержанием гомоцистеина у лиц пожилого возраста [47, 52, 53]. При лабораторных признаках гиповитаминоза и прогрессирующих когнитивных нарушениях по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга отмечаются уменьшение размеров лобных долей, увеличение бикаудатного индекса, симметричная гиперинтенсивность белого вещества в Т2-режиме (признаки лейкоареоза), более выраженная в перивентрикулярных областях и, в частности, в областях, связывающих поясную извилину и область покрышки, а также лобно-теменных путей [33, 49, 53]. В ходе 8-летнего наблюдения пациентов пожилого возраста с признаками дефицита кобаламина отмечено ускорение темпов уменьшения объема серого вещества головного мозга [54, 55]. При этом в некоторых исследованиях отмечена возможность регресса описанных изменений на фоне терапии кобаламином [33, 49, 55].

Противоречивость результатов некоторых работ, в которых не установлено достоверной связи пониженного уровня кобаламина с развитием когнитивных нарушений, можно объяснить тем, что в них оценивалось общее содержание кобаламина в крови – и не проводилась диагностика возможного относительного дефицита витамина В₁₂ [51, 56–59].

Дефицит витамина В₁₂ той или иной выраженности описан при самых разнообразных неврологических расстройствах – алкогольной полиневропатии, полиневропатии, ассоциированной с химиотерапией, когнитивных расстройствах сосудистого и первично-дегенеративного происхождения. Предположительно, дефицит витамина В₁₂ иг-

рает определенную роль в патогенезе или влияет на темпы прогрессирования этих расстройств [31, 45, 60–62]. В отношении эффективности профилактического назначения витамина В₁₂ пациентам с уже имеющимися когнитивными расстройствами получены неоднозначные результаты. В отдельных работах показано, что при болезни Альцгеймера дополнительное назначение витаминов группы В (В₁₂, В₆, фолиевой кислоты) снижает темпы атрофии серого вещества и выраженность когнитивных нарушений [45]. Однако по данным систематического обзора положительного влияния назначения фолиевой кислоты и кобаламина на темпы прогрессирования когнитивных нарушений различной природы у лиц пожилого возраста не установлено, хотя такая мера способствует снижению гомоцистеина [63, 64].

Диагностика дефицита кобаламина. При выявлении тех или иных симптомов, характерных или подозрительных на наличие гиповитаминоза В₁₂, рекомендуется придерживаться алгоритмов диагностики, представленных в соответствующих рекомендациях [65]. Границы нормального общего содержания кобаламина достаточно условны и приняты как 180–914 нг/л. Эти пределы установлены, главным образом, исходя из отсутствия макроцитоза в периферической крови; из-за недостаточной изученности вопроса их не совсем корректно рассматривать как нормальный диапазон, отражающий достаточное поступление витамина в нервную систему. В связи с этим показатели от 180 до 350 нг/л предлагается рассматривать как «пограничные» [7, 65].

В качестве лабораторных маркеров дефицита в спорных случаях рекомендуется ориентироваться на содержание гомоцистеина и/или метилмалоновой кислоты в сыворотке крови [1, 65]. Повышение содержания метилмалоновой кислоты более четко указывает на дефицит витамина В₁₂, тогда как повышение уровня гомоцистеина может отражать дефицит как кобаламина, так и фолиевой кислоты. Если у пациента имеются клинические проявления, характерные для гиповитаминоза В₁₂, содержание общего кобаламина в плазме соответствует пограничным значениям (180–350 нг/л) и при этом определяется повышенное содержание метилмалоновой кислоты и/или гомоцистеина, можно говорить о дефиците витамина В₁₂ (при условии исключения дефицита фолиевой кислоты).

При нормальном содержании метилмалоната и гомоцистеина наличие дефицита витамина В₁₂ (и фолиевой кислоты) практически исключено.

Повышение содержания метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в отсутствие дефицита витаминов может наблюдаться при поражении почек (что показано в популяции пожилых людей), снижении объема циркулирующей крови, при катаболических процессах [6, 27]. Если же эти показатели снижаются на фоне назначения витамина В₁₂, то первоначальное повышение расценивается как доказательство дефицита.

Пониженный уровень общего кобаламина (<180 нг/л) может обнаруживаться даже в отсутствие специфических клинических симптомов; в таком случае показано динамическое наблюдение [11].

Поскольку нормальный или повышенный общий уровень кобаламина еще не исключает наличие функционального дефицита за счет чрезмерного содержания фракции «кобаламин – ТК I», недоступной для усвоения большинством клеток, в последние годы стал применяться новый маркер – голотранскобаламин («кобаламин – ТК II»), отражающий содержание витамина в форме, доступной для клеток любого типа. Уровень <35 пмоль/л с высокой точностью указывает на наличие гиповитаминоза [66]. Содержание голотранскобаламина наиболее точно отражает со-

держание кобаламина в клетках (эритроцитах) [11]. Несмотря на высокую информативность, каждый из этих показателей допускает определенные погрешности в чувствительности и специфичности [7, 11, 66].

Для выявления дефектов внутриклеточных этапов обмена витамина В₁₂ целесообразно исследовать содержание метионина в сыворотке крови; для уточнения типа врожденного дефекта метаболизма (метилмалоновая ацидемия, гипергомоцистеинемия) проводится генетическое исследование [27].

Таким образом, представления о симптомах дефицита кобаламина в последние десятилетия изменились: больше внимания стало уделяться неврологическим и психическим расстройствам, подчас выступающим в качестве первых проявлений, что отчасти объясняется высоким содержанием фолатов в пище, маскирующим гематологические нарушения. К основным нервно-психическим нарушениям отно-

сятся миелопатия, полиневропатия, когнитивные и психические нарушения, реже – невропатия зрительного нерва. Весь спектр нервно-психических расстройств недостаточно изучен. В частности, заслуживает внимания изучение вклада гиповитаминоза В₁₂ в течение метаболической энцефалопатии. Нормальное или повышенное общее содержание кобаламина в плазме не является надежным признаком отсутствия гиповитаминоза. При диагностике гиповитаминоза следует более внимательно анализировать характер клинических проявлений, а в спорных случаях – исследовать содержание голотранскобаламина, метилмалоновой кислоты/гомоцистеина, а также фолатов в сыворотке крови.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поддерживается Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Перекатова Т.Н., Остроумова М.Н. Еще раз о дефиците витамина В₁₂. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2009;2(1):185-95 [Perekatova TN, Ostroumova MN. Once again about the vitamin В₁₂ deficiency. *Klinicheskaya Onkogematologiya. Fundamental'nye Issledovaniya i Klinicheskaya Praktika*. 2009;2(1):185-95 (In Russ.)].
2. Allen LH, Rosenberg IH, Oakley GP, Omenn GS. Considering the case for vitamin B12 fortification of flour. *Food Nutr Bull*. 2010;31(1 Suppl):36-46. doi: 10.1177/15648265100311S104
3. Gherasim C, Lofgren M, Banerjee R. Navigating the B12 road: assimilation, delivery, and disorders of cobalamin. *J Biol Chem*. 2013;288(19):13186-93. doi: 10.1074/jbc.R113.458810
4. Pedersen GA, Chakraborty S, Stinshauser AL, Traub LM, Madsen M. AMN Directs Endocytosis of the Intrinsic Factor-Vitamin B12 Receptor Cubam by Engaging ARH or Dab2. *Traffic*. 2010;11(5):706-20. doi: 10.1111/j.1600-0854.2010.01042.x
5. Kirsch SH, Herrmann W, Obeid R. Genetic defects in folate and cobalamin pathways affecting the brain. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(1):139-55. doi: 10.1515/cclm-2012-0673
6. Risch M, Meier DW, Sakem B, Medina Escobar P, Risch C, Nydegger U, Risch L. Vitamin B12 and folate levels in healthy Swiss senior citizens: a prospective study evaluating reference intervals and decision limits. *BMC Geriatr*. 2015;15:82. doi: 10.1186/s12877-015-0060-x
7. Valente E, Scott JM, Ueland PM, Cunningham C, Casey M, Molloy AM. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin, and other indicators of tissue vitamin B₁₂ status in the elderly. *Clin Chem*. 2011;57(6):856-63. doi: 10.1373/clinchem.2010.158154
8. Lindemans J, de Jongh EJ, Brand FC, Schoester M, van Kapel J, Abels J. The uptake of R-type cobalamin-binding protein by isolated rat liver cells. *Biochim Biophys Acta*. 1982;720(2):203-10. doi: 10.1016/0167-4889(82)90013-1
9. Lai SC, Nakayama Y, Sequeira JM, Wlodarczyk BJ, Cabrera RM, Finnell RH, Bottiglieri T, Quadros EV. The transcobalamin receptor knockout mouse: a model for vitamin B12 deficiency in the central nervous system. *FASEB J*. 2013;27(6):2468-75. doi: 10.1096/fj.12-219055
10. Quadros EV, Sequeira JM. Cellular Uptake of Cobalamin: Transcobalamin and the TCblR/CD320 Receptor. *Biochimie*. 2013;95(5):1008-18. doi: 10.1016/j.biochi.2013.02.004
11. Golding PH. Holotranscobalamin (HoloTC, Active-B12) and Herbert's model for the development of vitamin B12 deficiency: a review and alternative hypothesis. *Springer Plus*. 2016;5(1):668. doi: 10.1186/s40064-016-2252-z
12. Новикова И.А., Ходулева С.А. Клиническая и лабораторная гематология: Учебное пособие. Минск: Вышэйшая школа; 2013 [Novikova IA, Hoduleva SA. *Klinicheskaya i laboratornaya gematologiya: Uchebnoe posobie*. Минск: Вышэйшая школа; 2013 (In Russ.)].
13. Moestrup SK, Birn H, Fischer PB, Petersen CM, Verroust PJ, Sim RB, Christensen EI, Nexø E. Megalin-mediated endocytosis of transcobalamin-vitamin-B12 complexes suggests a role of the receptor in vitamin-B12 homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A Nat Acad Sci (US)*. 1996;93(16):8612-7. doi: 10.1073/pnas.93.16.8612
14. Froese DS, Gravel RA. Genetic disorders of vitamin В₁₂ metabolism: eight complementation groups – eight genes. *Exp Rev Mol Med*. 2010;12:e37. doi: 10.1017/S1462399410001651
15. Hayes AW, ed. Principles and Methods of Toxicology. 5th edition. New York: Informa Healthcare US; 2008.
16. Abdul QA, Yu BP, Chung HY, Jung HA, Choi JS. Epigenetic modifications of gene expression by lifestyle and environment. *Arch Pharm Res*. 2017;40(11):1219-37. doi: 10.1007/s12272-017-0973-3
17. Boucher JL. The cause of multiple sclerosis is autoimmune attack of adenosyltransferase thereby limiting adenosylcobalamin production. *Med Hypoth*. 2017;109:29-37. doi: 10.1016/j.mehy.2017.08.011
18. Metz J. Cobalamin deficiency and the pathogenesis of nervous system disease. *Ann Rev Nutr*. 1992;12:59-79. doi: 10.1146/annurev.nu.12.070192.000423
19. Nishimoto S, Tanaka H, Okamoto M, Okada K, Murase T, Yoshikawa H. Methylcobalamin promotes the differentiation of Schwann cells and remyelination in lysophosphatidylcholine-induced demyelination of the rat sciatic nerve. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:298. doi: 10.3389/fncel.2015.00298
20. Liao WC, Wang YJ, Huang MC, Tseng GF. Methylcobalamin Facilitates Collateral Sprouting of Donor Axons and Innervation of Recipient Muscle in End-to-Side Neurotaphy in Rats. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e76302. doi: 10.1371/journal.pone.0076302
21. Kohlmeier M. Nutrient metabolism: structures, functions, and genes. 2nd ed. Amsterdam: Netherlands Elsevier-Academic Press; 2015.
22. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, Molloy AM, Nexø E, Stabler S, Toh BH, Ueland PM, Yajnik C. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:17040. doi: 10.1038/nrdp.2017.40
23. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy – A Review. *Nutrients*. 2016;8(2):68. doi: 10.3390/nu8020068
24. Hu Y, Kim HI, Hyung WJ, Song KJ, Lee JH, Kim YM, Noh SH. Vitamin B(12) deficiency after gastrectomy for gastric cancer: an analysis of clinical patterns and risk factors. *Ann Surg*. 2013;258(6):970-5. doi: 10.1097/SLA.0000000000000214
25. Linder L, Tamboue C, Clements JN. Drug-Induced Vitamin B12 Deficiency: A Focus on Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Antagonists. *J Pharm Pract*. 2017;30(6):639-42. doi: 10.1177/0897190016663092
26. Carrillo N, Adams D, Venditti CP. Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, eds. GeneReviews®

- [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/>. Accessed March, 10, 2018.
27. Solomon LR. Functional vitamin B12 deficiency in advanced malignancy: implications for the management of neuropathy and neuropathic pain. *Support Care Cancer*. 2016;24(8):3489-94. doi: 10.1007/s00520-016-3175-5
 28. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2007;21(3):113-30. doi: 10.1016/j.blre.2006.05.001
 29. Cappello S, Cereda E, Rondonelli M, Klersy C, Cameletti B, Albertini R, Magno D, Caraccia M, Turri A, Caccialanza R. Elevated Plasma Vitamin B12 Concentrations Are Independent Predictors of In-Hospital Mortality in Adult Patients at Nutritional Risk. *Nutrients*. 2017;9(1):1. doi: 10.3390/nu9010001
 30. Arendt JF, Pedersen L, Nexø E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *J Nat Cancer Inst*. 2013;105(23):1799-805. doi: 10.1093/jnci/djt315
 31. Егорова М.О., Цветаева Н.В., Сухачева Е.А. Практические рекомендации по лабораторной диагностике наиболее распространенных форм анемии. Методическое пособие. М.: Триада; 2010 [Egorova MO, Cvetaeva NV, Suhacheva EA. *Prakticheskie rekomendatsii po laboratornoi diagnostike naibolee rasprostranennykh form anemii. Metodicheskoe posobie* [Practical recommendations for laboratory diagnostics of the commonest types of anemia: Toolkit]. Moscow: Triada; 2010 (In Russ.)].
 32. Scalabrino G. The multi-faceted basis of vitamin B12 (cobalamin) neurotropism in adult central nervous system: Lessons learned from its deficiency. *Progr Neurobiol*. 2009;88(3):203-20. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.04.004
 33. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, Adami F. Cobalamin Deficiency: Clinical Picture and Radiological Findings. *Nutrients*. 2013;5(11):4521-39. doi: 10.3390/nu5114521
 34. Pezacka EH, Jacobsen DW, Luce K, Green R. Glial cells as a model for the role of cobalamin in the nervous system: impaired synthesis of cobalamin coenzymes in cultured human astrocytes following short-term cobalamin-deprivation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;184(2):832-9. doi: 10.1016/0006-291x(92)90665-8
 35. Bala PA, Foster J, Carvelli L, Henry LK. SLC6 Transporters: Structure, Function, Regulation, Disease Association and Therapeutics. *Mol Asp Med*. 2013;34(2-3):197-219. doi: 10.1016/j.mam.2012.07.002
 36. Charlton CG. Methylation reactions at dopaminergic nerve endings, serving as biological off-switches in managing dopaminergic functions. *Neur Regenerat Res*. 2014;9(11):1110-1. doi: 10.4103/1673-5374.135310
 37. Scalabrino G, Veber D, Tredici G. Relationships between cobalamin, epidermal growth factor, and normal prions in the myelin maintenance of central nervous system. *Int J Biochem*. 2014;55:232-41. doi: 10.1016/j.biocel.2014.09.011
 38. Hassel B, Sonnewald U. Glial formation of pyruvate and lactate from TCA cycle intermediates: implications for the inactivation of transmitter amino acids? *J Neurochem*. 1995;65(5):2227-34.
 39. Narasimhan P, Sklar R, Murrell M, Swanson RA, Sharp FR. Methylmalonyl-CoA Mutase Induction by Cerebral Ischemia and Neurotoxicity of the Mitochondrial Toxin Methylmalonic Acid. *J Neurosci*. 1996;16(22):7336-46.
 40. Okun JG, Hörster F, Farkas LM, Feyh P, Hinz A, Sauer S, Hoffmann GF, Unsicker K, Mayatepek E, Kölker S. Neurodegeneration in methylmalonic aciduria involves inhibition of complex II and the tricarboxylic acid cycle, and synergistically acting excitotoxicity. *J Biol Chem*. 2002;277(17):14674-80. doi: 10.1074/jbc.M200997200
 41. Fernandes CG, Borges CG, Seminotti B, Amaral AU, Knebel LA, Eichler P, de Oliveira AB, Leipnitz G, Wajner M. Experimental evidence that methylmalonic acid provokes oxidative damage and compromises antioxidant defenses in nerve terminal and striatum of young rats. *Cell Mol Neurobiol*. 2011;31(5):775-85. doi: 10.1007/s10571-011-9675-4
 42. Andrade VM, Dal Pont HS, Leffa DD, Damiani AP, Scaini G, Hainzenreder G, Streck EL, Ferreira GC, Schuck PF. Methylmalonic acid administration induces DNA damage in rat brain and kidney. *Mol Cell Biochem*. 2014;391(1-2):137-45. doi: 10.1007/s11010-014-1996-4
 43. Scalabrino G, Mutti E, Veber D, Aloe L, Corsi MM, Galbati S, Tredici G. Increased spinal cord NGF levels in rats with cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Neurosci Lett*. 2006;396(2):153-8. doi: 10.1016/j.neulet.2005.11.029
 44. Razak MA, Begum PS, Viswanath B, Rajagopal S. Multifarious Beneficial Effect of Nonessential Amino Acid, Glycine: A Review. *Oxidat Med Cell Long*. 2017;2017:1716701. doi: 10.1155/2017/1716701
 45. Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *Cochrane Database System Rev*. 2003;(4):CD004514. doi: 10.1002/14651858.CD004514
 46. Камчатнов П.П., Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при дефиците витамина B12, фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии. *Клиницист*. 2015;9(1):18-23 [Kamchatnov PR, Damulin IV. Cognitive impairment in vitamin B12 and folic acid deficiencies and hyperhomocysteinemia. *Klinicist*. 2015;9(1):18-23 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8338-2015-1-18-23
 47. Valizadeh M, Valizadeh N. Obsessive Compulsive Disorder as Early Manifestation of B12 Deficiency. *Ind J Psychol Med*. 2011;33(2):203-4. doi: 10.4103/0253-7176.92051
 48. Gupta L, Gupta RK, Gupta PK, Malhotra HS, Saha I, Garg RK. Assessment of brain cognitive functions in patients with vitamin B12 deficiency using restingstate functional MRI: A longitudinal study. *Magnetic Resonance Imag*. 2016;34(2):191-6. doi: 10.1016/j.mri.2015.10.026
 49. Blundo C, Marin D, Ricci M. Vitamin B12 deficiency associated with symptoms of frontotemporal dementia. *Neurol Sci*. 2011;32:101-5. doi: 10.1007/s10072-010-0419-x
 50. Bram D, Bubrovsky M, Durand JP, Lefevre G, Morell-Dubois S, Vaiva G. Pernicious anemia presenting as catatonia: correlating vitamin B12 levels and catatonic symptoms. *Gener Hosp Psychiatry*. 2015;37(3):273.e5-7. doi: 10.1016/j.genhospsych.2015.02.003
 51. Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *Int Psychogeriatr*. 2012;24(4):541-56. doi: 10.1017/S1041610211002511
 52. Hooshmand B, Solomon A, Kåreholt I, Rusanen M, Hänninen T, Leiviskä J, Winblad B, Laatikainen T, Soininen H, Kivipelto M. Associations between serum homocysteine, holotranscobalamin, folate and cognition in the elderly: a longitudinal study. *Int Med J*. 2012;271(2):204-12. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02484.x
 53. Hsu YH, Huang CF, Lo CP, Wang TL, Tu MC. Vitamin B12 deficiency: Characterization of psychometrics and MRI morphometrics. *Nutr Neurosci*. 2016;19(2):47-54. doi: 10.1179/1476830515Y.0000000045
 54. Hooshmand B, Mangialasche F, Kalpouzos G, Solomon A, Kåreholt I, Smith AD, Refsum H, Wang R, Mühlmann M, Ertl-Wagner B, Laukka EJ, Bäckman L, Fratiglioni L, Kivipelto M. Association of Vitamin B12, Folate, and Sulfur Amino Acids With Brain Magnetic Resonance Imaging Measures in Older Adults: A Longitudinal Population-Based Study. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(6):606-13. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0274
 55. De Lau LM, Smith AD, Refsum H, Johnston C, Breteler MM. Plasma vitamin B12 status and cerebral white-matter lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(2):149-57. doi: 10.1136/jnnp.2008.149286
 56. Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, Troen A, Rowe JW, Selhub J, Seeman TE. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Amer J Med*. 2005;118(2):161-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.08.019
 57. Feng L, Isaac V, Sim S, Ng TP, Krishnan KR, Chee MW. Associations between elevated homocysteine, cognitive impairment, and reduced white matter volume in healthy old adults. *Amer J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(2):164-72. doi: 10.1016/j.jagp.2012.10.017
 58. Hughes CF, Ward M, Tracey F, Hoey L, Molloy AM, Pentieva K, McNulty H. B-Vitamin Intake and Biomarker Status in Relation to Cognitive Decline in Healthy Older Adults in a 4-Year Follow-Up Study. *Nutrients*. 2017;9(1). pii: E53. doi: 10.3390/nu9010053
 59. Doets EL, Ueland PM, Tell GS, Vollset SE, Nygård OK, Van't Veer P, de Groot LC, Nurk E, Refsum H, Smith AD, Eussen SJ. Interactions between plasma concentrations of folate and markers of vitamin B(12) status with cognitive performance in elderly people not exposed to folic acid fortification: the Hordaland Health Study. *Brit J Nutr*. 2014;111(6):1085-95. doi: 10.1017/S000711451300336X

60. Zis P, Grünewald RA, Chaudhuri RK, Hadjivassiliou M. Peripheral neuropathy in idiopathic Parkinson's disease: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2017;378:204-9. doi: 10.1016/j.jns.2017.05.023
61. Zhang Y, Hodgson NW, Trivedi MS, Abdolmaleky HM, Fournier M, Cuenod M, Do KQ, Deth RC. Decreased Brain Levels of Vitamin B12 in Aging, Autism and Schizophrenia. Bauer JA, ed. *PLoS ONE.* 2016;11(1):e0146797. doi: 10.1371/journal.pone.0146797
62. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, Jacoby R, Nichols TE, Smith SM, Smith AD. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Nat Acad Sci U S A Nat Acad Sci (US).* 2013;110:9523-8. doi: 10.1073/pnas.1301816110
63. Zhang DM, Ye JX, Mu JS, Cui XP. Efficacy of vitamin B supplementation on cognition in elderly patients with cognitive-related diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2017;30(1):50-9. doi: 10.1177/0891988716673466
64. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Brit J Haematol.* 2014;166:496-513. doi: 10.1111/bjh.12959
65. Jordan JT, Weiser J, van Ness PC. Unrecognized cobalamin deficiency, nitrous oxide, and reversible subacute combined degeneration. *Neurol Clin Pract.* 2014;4(4):358-61. doi: 10.1212/CPJ.000000000000014
66. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Amer J Clin Nutr.* 2011;94(2):666-72. doi: 10.3945/ajcn.110.009613

Поступила 14.05.2018