



# Витамины группы В и заболевания нервной системы

П.Р. Камчатнов✉, А.В. Чугунов, А.А. Кабанов

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Витамины группы В (нейротропные витамины) участвуют в многочисленных реакциях в нервной ткани. Их дефицит ассоциирован с разнообразными неврологическими расстройствами. В статье рассматриваются вопросы эффективности и безопасности применения нейротропных витаминов при наиболее распространенных заболеваниях центральной и периферической нервной системы. Анализируются результаты клинических исследований препарата Нейромультивит.

**Ключевые слова:** тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, полинейропатия, скелетно-мышечная боль, гипергомоцистеинемия, лечение, Нейромультивит

**Для цитирования:** Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Кабанов А.А. Витамины группы В и заболевания нервной системы. Consilium Medicum. 2022;24(11):783–790. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202017

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

## B vitamins and diseases of the nervous system: A review

Pavel R. Kamchatnov✉, Alexandr V. Chugunov, Alexey A. Kabanov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

B vitamins (neurotropic vitamins) are involved in numerous reactions in the nervous tissue. Their deficiency is associated with a variety of neurological disorders. The article discusses the effectiveness and safety of the use of neurotropic vitamins in the most common diseases of the central and peripheral nervous system. The results of clinical studies of the drug Neuromultivit are analyzed.

**Keywords:** thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin, polyneuropathy, musculoskeletal pain, hyperhomocysteinemia, treatment, Neuromultivit

**For citation:** Kamchatnov PR, Chugunov AV, Kabanov AA. B vitamins and diseases of the nervous system: A review. Consilium Medicum. 2022;24(11):783–790. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202017

Витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) принимают непосредственное участие в многочисленных метаболических процессах в нервной ткани, вследствие чего они рассматриваются как нейротропные витамины. Витамин В<sub>1</sub> (тиамин) в качестве кофермента пируватдегидрогеназы, транскетолазы и некоторых других ферментных комплексов принимает участие в реакциях цикла Кребса. Его недостаточность приводит к снижению утилизации глюкозы клетками нервной системы и снижению энергопродукции, повышению внутриклеточной концентрации глутамата с развитием нейротоксического эффекта. В нейронах тиамин вовлечен в процессы фосфорилирования белка рапсина, связанного с рецепторами ацетилхолина, тем самым участвуя в регуляции деятельности холинергических синапсов. Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин) также является кофактором многочисленных реакций, участвует в процессах синтеза гема, утилизации аминокислот и пр. Дефицит нейротропных витаминов может быть одной из причин гипергомоцистеинемии, нарушения функционирования как нейронов, так и клеток глии (астроциты, шван-

новские клетки), нарушения формирования миелиновой оболочки аксонов нейронов. Установлено, что применение витаминов группы В обеспечивает процессы вызревания и дифференцировки шванновских клеток, ускоряет образование миелиновой оболочки, приводя к регенерации миелинизированных нервных волокон [1]. На основании полученных результатов авторы высказали предположение о том, что влияния, оказываемые витаминами группы В, играют важную роль и в вызревании и прорастании аксонов в процессе развития организма. Вероятно, такого рода эффекты реализуются вследствие увеличения в тканях концентрации ростовых факторов непосредственно вследствие применения указанных витаминов [2].

## Поражения периферической нервной системы

Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований позволили установить, что различные синдромы поражения периферической нервной системы (ПНС) так или иначе связаны с дефицитом витаминов группы В, в частности цианокобаламина. Наиболее часто

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Камчатнов Павел Рудольфович** – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6747-3476

**Чугунов Александр Владимирович** – канд. мед. наук, проф., каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7700-884X

**Кабанов Алексей Алексеевич** – канд. мед. наук, доц., каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-8684-8058

✉ **Pavel R. Kamchatnov** – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6747-3476

**Alexandr V. Chugunov** – Cand. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7700-884X

**Alexey A. Kabanov** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-8684-8058

это наблюдается у пациентов с сахарным диабетом, а также при избыточном потреблении алкоголя – основных причинах развития полинейропатий. Причины, приводящие к недостатку витаминов группы В, включают как нарушение его поступления в организм, так и повышенную потребность в нем для нормального протекания биохимических процессов в нормальных условиях, а также при патологии. Ограниченное поступление в организм витаминов может быть обусловлено особенностями пищевого поведения (например, отказ от приема продуктов животного мяса у веганов или с целью коррекции метаболических нарушений при подагре, соблюдение поста из религиозных соображений способны вести к недостатку витамина В<sub>12</sub>). Возможно нарушение всасывания витамина В<sub>12</sub> в кишечнике как следствие недостаточного образования фактора Касла, при патологии/дисфункции энтероцитов, некоторых других патологических процессах. Недостаток витаминов в организме, в частности В<sub>12</sub>, возможен при злокачественных новообразованиях желудка и некоторых онкологических заболеваниях другой локализации, перенесенных кровотечениях. Ускоренный катаболизм витамина В<sub>12</sub> наблюдается при различных экзогенных интоксикациях, включая систематический прием ряда лекарственных препаратов (противотуберкулезные средства, метформин, ингибиторы протонной помпы, ингибиторы гистаминовых рецепторов 2-го типа), при поступлении в организм избыточного количества закиси азота, некоторых других [3, 4]. В последние годы появился ряд сообщений о развитии полинейропатии (у ряда больных – полинейромиелопатии) вследствие вдыхания закиси азота с рекреационной целью [5]. Вероятность развития поражения ПНС при дефиците витаминов выше у пожилых больных, у пациентов, страдающих одновременно рядом заболеваний, а также имеющих комплекс факторов риска развития поражения нервной системы. Например, дефицит витамина В<sub>12</sub>, обусловленный его недостаточным поступлением в организм с пищей и нарушением всасывания в кишечнике, наблюдается не менее чем у 15% лиц старше 60 лет, при этом частота таких нарушений увеличивается с возрастом [6]. Несомненную роль играет генетическая предрасположенность к поражению нервной системы [7]. Например, некоторые мутации в гене *Transcobalamin-II* обуславливают раннее начало и более тяжелое прогрессирующее течение различных полинейропатий, обусловленных экзо- и генными интоксикациями. В этих условиях дефицит в организме витаминов группы В далеко не всегда является ведущим фактором поражения нервной системы, однако его наличие способно сделать течение полинейропатии более тяжелым, а неврологический дефицит – более стойким.

Проведенные в последующем исследования направлены на установление конкретных механизмов, которые могли бы объяснить эффективность витаминов группы В у пациентов с поражением ПНС. Установлено, что репаративный эффект, оказываемый, в частности, цианокобаламином, у пациентов с поражением периферических нервов, вызванным токсическим, травматическим, воспалительным или иным воздействием, обусловлен улучшением нейротрофического обеспечения нервной ткани. Также отмечено, что витамин В<sub>12</sub> реализует свое положительное действие не только в отношении нейронов, но и шванновских клеток, образующих миелиновую оболочку нервного ствола. Данное предположение получило подтверждение при проведении эксперимента с травматическим поражением седалищного нерва крысы [2]. Введение цианокобаламина экспериментальным животным приводило к статистически значимому увеличению темпа восстановления миелиновой оболочки за счет активации пролиферации шванновских клеток. Основной причиной ускоренных пролиферации и вызревания шванновских клеток, а также формирования из них миелиновой оболочки, представляющих собой основу восстановительного процесса, явля-

лось повышение синтеза фактора роста нервов. Вероятно, определенную роль в синтезе трофических факторов могут играть процессы метилирования ДНК, в которых принимает участие цианокобаламин [8].

Результаты экспериментальных исследований, проведенных в том числе с использованием модели аллоксанового сахарного диабета, позволили установить не только выраженный терапевтический эффект введения витаминов группы В, в частности цианокобаламина, но и его дозозависимый характер [9]. Сопоставимые результаты получены и в ходе других экспериментальных исследований, проведенных с использованием различных моделей острого и хронического поражения периферических нервов (перерезка, тупая травма нервного ствола) [10, 11]. Значительное клиническое улучшение (нарастание силы и объема движений, восстановление чувствительности) подтверждалось результатами электрофизиологического обследования, восстановление функций пораженных нервов (нарастание скорости распространения импульса) наблюдалось при введении метилкобаламина в дозе не менее 500 мкг/кг на протяжении достаточного длительного периода времени, т.е. эффект также имел дозозависимый характер. Анализ результатов исследования электрофизиологических параметров (увеличение скорости проведения импульса) и морфологических показателей нервных стволов позволил сделать вывод о том, что клиническое улучшение явилось следствием процесса ремиелинизации [12]. Также установлено, что применение витамина В<sub>12</sub> у животных с моделью диабетической полинейропатии приводит к восстановлению активности протеинкиназы Са, снижению в тканях концентрации полиолов – характерных маркеров заболевания и ингибирования процессов свободнорадикального окисления и уменьшения содержания его продуктов [13].

Результаты экспериментальных исследований явились основанием для применения витаминов группы В в клинической практике. В настоящее время такие препараты широко применяются в составе комплексной терапии лечения пациентов с заболеваниями ПНС, в частности с диабетической, алкогольной и другими токсическими, воспалительными, травматическими и иными поли- и мононейропатиями.

Так, продемонстрирован мощный положительный эффект применения комплекса витаминов группы В (Нейромультивит) в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным диабетической полинейропатией [14]. На фоне проведенной терапии, включающей базовое лечение по поводу сахарного диабета и сопутствующих заболеваний, назначение препарата Нейромультивит, практически в 4 раза уменьшалась интенсивность болевого синдрома как в покое (во время ночного сна), так при нагрузке. Одновременно в значительной степени уменьшалась выраженность таких неприятных ощущений, значительно негативно сказывающихся на повседневной активности пациентов, снижающих качество их жизни, как ночные судороги, парестезии, ощущение слабости в ногах.

Значительный интерес представляют результаты исследования, посвященного оценке эффективности применения препарата Нейромультивит у пациентов пожилого возраста (65–75 лет) с диабетической полинейропатией [15]. Авторы исследования смогли установить, что внутримышечное введение препарата Нейромультивит 1 раз в сутки 10 дней, затем по 3 раза в неделю сопровождалось выраженным клиническим эффектом в виде статистически значимого уменьшения интенсивности болевого синдрома, который носил нейропатический характер. В результате проведенного лечения имело место не только купирование болевого синдрома, но и уменьшение выраженности эмоциональных нарушений. Результаты, зарегистрированные после окончания курса лечения, статистически значимо отличались от исходного уровня, а также от показателей,

зарегистрированных в группе сравнения (получали только базовую терапию по поводу сахарного диабета). Также авторы отметили хорошую переносимость лечения и отсутствие нежелательных явлений в процессе терапии.

Таким образом, результаты многочисленных исследований показали высокую эффективность применения витаминов группы В, в частности препарата Нейромультивит, у пациентов с полинейропатиями различного генеза. Клиническое улучшение заключалось в уменьшении выраженности болевого синдрома, регрессе чувствительных нарушений (парестезии, гипестезии), уменьшении выраженности двигательных расстройств, что подтверждалось улучшением показателей проводимости импульса по периферическим нервам [12, 16]. Применение препаратов витаминов группы В как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами сопровождалось купированием субъективных проявлений полинейропатического синдрома, характеризовалось хорошей переносимостью. Указанные наблюдения позволяют рассматривать их не только в качестве препаратов, способных усилить эффективность противоболевой терапии, но и как средство патогенетической терапии, способствующей восстановлению структуры и функций периферических нервов.

Полученные результаты дают основание рассматривать витамины группы В, в частности цианокобаламин, в качестве препаратов для патогенетической терапии пациентов с осложнениями сахарного диабета, в том числе с диабетической полинейропатией [17, 18]. Учитывая многостороннее действие витаминов на различные аспекты нарушений метаболизма у пациентов с сахарным диабетом, можно предполагать, что положительные эффекты их применения не ограничиваются нервной системой, но могут принести значительную пользу и у больных с вовлечением в патологический процесс и других органов и систем организма.

### Скелетно-мышечные болевые синдромы

Скелетно-мышечные болевые синдромы исключительно широко распространены в популяции, в настоящее время оптимальным направлением ведения таких пациентов является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Несмотря на различия некоторых механизмов действия этих препаратов, особенностей фармакологических свойств, профиля безопасности, применение НПВП ассоциировано с риском развития осложнений со стороны различных органов. Вероятность их развития увеличивается с возрастом, она выше при наличии коморбидной патологии, необходимости одновременного приема нескольких лекарственных препаратов [19]. Осложнения, обусловленные приемом НПВП, могут носить тяжелый характер, являясь причиной госпитализации, необходимости дополнительного лечения, в том числе оперативного, приводя к увеличению стоимости лечения [20].

С целью снижения риска развития побочных эффектов, обусловленных назначением НПВП, разрабатываются терапевтические подходы, позволяющие снизить лекарственную нагрузку на организм за счет сокращения сроков лечения, а также достижения более стойкого эффекта проводимой терапии. Одним из перспективных направлений является применение витаминов группы В в комбинации с НПВП. На сегодняшний день опубликованы результаты ряда клинических исследований, итоги которых продемонстрировали значительное усиление противоболевого эффекта НПВП при их назначении в комбинации с витаминами [21]. Положительный эффект такого рода терапии заключался в сокращении сроков терапии, при этом у пациентов, получавших комбинированное лечение, статистически значимо чаще наступало раннее купирование болевого синдрома, что позволяло прекратить прием НПВП раньше, чем в группе пациентов, получавших

только НПВП [22–24]. Как показали результаты многочисленных исследований, эффективность проводимого лечения существенно не зависела от конкретного типа использованного НПВП (следует отметить, что наиболее часто в исследованиях назначался диклофенак). Также на эффективность и сроки противоболевой и противовоспалительной терапии не оказывали влияния клинические характеристики пациентов, включенных в исследования, в том числе возраст и характер болевого синдрома (исходная интенсивность боли, длительность обострения, наличие корешкового синдрома). Авторами всех исследований отмечена хорошая переносимость комбинированного лечения, в частности отсутствие значимых осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (следует отметить, что и в группах сравнения, в которые вошли пациенты, получавшие только тот или иной НПВП, не наблюдалось серьезных нежелательных явлений, хотя у включенных в исследования пациентов имели место нечастые легкие желудочно-кишечные расстройства в виде ощущения дискомфорта в области живота и диспепсических нарушений).

Интерес вызывает возможность более быстрого купирования болевого корешкового синдрома, которая отмечена при наблюдении за группой пациентов, получавших Нейромультивит [25]. Авторы отметили наступление значимого положительного эффекта уже на 7-е сутки лечения (уменьшение значений по Визуальной аналоговой и рейтинговой шкалам и опроснику Мак-Гилла). В последующем при наблюдении на протяжении последующих 3 недель имело место дальнейшее снижение интенсивности боли, при этом к окончанию периода исследования показатели в основной группе оказались статистически значимо ниже как по сравнению с исходным уровнем и результатами, зарегистрированными на 7-е сутки, так и при сопоставлении с группой сравнения. Комбинированная терапия позволяет не только купировать болевые ощущения, но и способствует восстановлению нарушенных функций нервных волокон, обусловленных компрессией спинального корешка, в частности явлений периферического пареза и нарушений чувствительности. Важным эффектом, установленным в ходе данного исследования, оказалось достоверное снижение потребности в дополнительном приеме противоболевых препаратов (НПВП, Ацетаминофен) у пациентов, получавших комбинированное лечение, которое имело место начиная со 2-й недели терапии. Кроме того, больным, получавшим в составе комбинированной терапии витамины группы В, в меньшей степени требовалось назначение препаратов для купирования нейропатического болевого синдрома.

Сопоставимые результаты получены и при обследовании другой когорты пациентов с дорсалгией, в которую вошли больные с преимущественно локальным болевым синдромом, который у части из них сопровождался корешковым синдромом [26]. Включенные в исследование пациенты получали сопоставимую базовую терапию (НПВП, физиотерапия, лечебная гимнастика, рефлексотерапия и пр.). По окончании курса терапии значительно более выраженный эффект отмечен у пациентов на комбинированной терапии. Оказалось, что полное купирование болевого синдрома (оценивался по Визуальной аналоговой шкале боли Хаскиссона) или уменьшение боли до приемлемого уровня имело место у 95,3% пациентов, получавших комбинированное лечение, и лишь у 74,1% – в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). Также важно, что при оценке интенсивности боли и определении ее характера при помощи многомерного вербально-цветового теста боли (позволяет исключить наличие дисфункционального и эмоционального компонентов болевого скелетно-мышечного синдрома) имело место статистически значимое купирование скелетно-мышечной боли, притом что эмоциональный компонент выражен в минимальной степени. В соответствии с опросником многомерного вербально-цветового теста боли полное или максимально

возможное купирование болевого синдрома имело место у 97,6% пациентов, получавших комбинированное лечение, и лишь у 82,6% больных группы сравнения ( $p < 0,01$ ). Также авторы исследования отметили, что комбинированная терапия сопровождалась не только купированием болевого синдрома, но и восстановлением нарушенных функций пораженных корешков. У больных наблюдалось восстановление болевой чувствительности в соответствующих зонах иннервации, а также купирование признаков вялого пареза. Добавление к базовой терапии препарата Нейромультивит позволило добиться достаточного восстановления нарушенных функций почти у всех пациентов.

В целом, как свидетельствуют результаты ряда оригинальных исследований и систематизированных обзоров клинических исследований, опубликованных в нашей стране и за ее пределами, одновременное применение НПВП и витаминов группы В достоверно уменьшает выраженность болевого синдрома, сокращает сроки купирования обострения, способствует восстановлению нарушенных функций пораженных нервов, а также, по некоторым данным, позволяет увеличить длительность ремиссии [27–29]. Имеются отдельные сообщения о достаточной мощной собственной противоболевой эффективности цианокобаламина у пациентов со скелетно-мышечной болью, который назначался в качестве базовой терапии [30]. По мнению авторов, данный терапевтический подход может рассматриваться в качестве эффективного способа лечения тех пациентов, у которых применение НПВП может быть связано с высоким риском соматических осложнений. Следует, однако, отметить, что противоболевой эффект применения витамина  $B_{12}$  установлен не всеми исследователями, в связи с чем возможность применения препарата для купирования боли в качестве монотерапии требует дальнейшего изучения.

Несмотря на то, что основная часть оригинальных клинических исследований изучения эффективности комбинированной терапии проведена в 1990–2000 гг., внимание исследователей к данной проблеме не снижается. Так, в 2020 г. опубликованы результаты метаанализа и систематизированного обзора результатов серии рандомизированных клинических исследований [31]. Исследование посвящено оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии пациентов с различными формами дорсалгии, получавших диклофенак (75–150 мг/сут) и препараты витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин). Авторами проведен анализ результатов пяти оригинальных рандомизированных клинических исследований (всего 1207 пациентов), которые рандомизированы в две сопоставимые по исходным клинико-демографическим параметрам группы. Пациенты основной группы получали комбинацию НПВП и витаминов группы В, а группы сравнения – только монотерапию диклофенаком. Оказалось, что в основной группе наблюдались статистически значимое сокращение сроков лечения, а также значительное снижение интенсивности боли (или ее уменьшение на 50%); отношение шансов составило 2,23; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,59–3,13 ( $p < 0,00001$ ). Число больных основной группы, которых нужно было пролечить, чтобы добиться значимого противоболевого эффекта, составило 9 (ДИ 6–16;  $p = 0,003$ ). Результаты метаанализа позволили установить, что комбинированное лечение продемонстрировало низкую частоту побочных эффектов и хорошую переносимость. Установлено, что количество нежелательных явлений статистически значимо не различалось в обеих группах (относительный риск 0,90; 95% ДИ 0,37–2,17;  $p = 0,81$ ). Надежным критерием эффективности проводимой терапии оказалась частота случаев досрочного прекращения терапии вследствие достижения положительного эффекта (полное устранение боли или ее снижение до приемлемого уровня). Данный факт представляется исключительно важным, так как свидетель-

ствует о реальной возможности снижения лекарственной нагрузки, позволяющей контролировать риск развития осложнений лечения. Целесообразность применения витаминов группы В в составе комплексной терапии пациентов со скелетно-мышечной болью нашла свое отражение в отечественных клинических рекомендациях [32, 33].

### Нарушения функций центральной нервной системы

Дефицит витаминов группы В, в частности цианокобаламина, может вести к поражению центральной нервной системы (ЦНС), проявляясь целым рядом неврологических синдромов. Следствием недостаточности в организме цианокобаламина может явиться разрушение оболочки хорошо миелинизированных нервных волокон, реже наблюдается поражение тел нейронов. Повреждающее действие дефицита витамина  $B_{12}$  может быть обусловлено не только нарушением целостности миелиновой оболочки, но и развитием оксидантного стресса, накоплением в цитозоле и митохондриях нейронов  $Ca^{++}$ , которое способно угнетать процессы энергетического метаболизма, активировать ряд ферментов, оказывающих повреждающее действие, инициировать механизмы апоптоза нейронов [34].

Недостаток в организме пиридоксина, цианокобаламина и фолиевой кислоты может сопровождаться гипергомоцистеинемией, вероятность развития которой резко повышается в условиях генетической предрасположенности. Важными следствиями гипергомоцистеинемии являются формирование эндотелиальной дисфункции, нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения, нарушение проходимости мелких артерий, доставляющих кровь к основной массе белого вещества больших полушарий, мозжечку, стволу мозга [35]. При неблагоприятном развитии событий следствиями перечисленных процессов могут явиться развитие множественных лакунарных инфарктов головного мозга, в том числе асимптомных, поражение глубинного и перивентрикулярного белого вещества больших полушарий [36].

Кроме того, установлено, что сама гипергомоцистеинемия способна приводить к накоплению в ткани головного мозга  $\beta$ -амилоида, а также к угнетению активности протеинфосфатазы 2А, обеспечивающей дефосфорилирование тау-белка – основного компонента нейрофибрилярных клубочков (ключевой маркер болезни Альцгеймера) [37]. Также имеются данные о связи гипергомоцистеинемии с нарушением метилирования ДНК и нарушением экспрессии ряда генов, связанных с метаболизмом амилоида. Одним из потенциально вредоносных следствий гипергомоцистеинемии является нарушение функции гематоэнцефалического барьера и поступление в ткань мозга различных потенциально вредоносных веществ из сосудистого русла [38]. Одновременное вовлечение в патологический процесс сосудистой системы головного мозга и накопление в нем амилоида, вероятно, способно делать течение нейродегенеративного процесса более тяжелым, однако данный вопрос требует своего всестороннего изучения [39]. Дефицит витамина  $B_{12}$  сопровождается увеличением концентрации в крови метилмалоновой кислоты, которое наряду с гипергомоцистеинемией не только отражает нарушение метаболизма витаминов, но и представляет собой непосредственную причину повреждения миелиновой оболочки проводящих путей в ЦНС [40]. Сочетание перечисленных факторов свидетельствует о существовании связи дефицита витаминов группы В, в первую очередь цианокобаламина и гомоцистеина, с развитием и прогрессированием когнитивных нарушений (КН), а также позволяет рассматривать дефицит витамина  $B_{12}$  в качестве потенциально корректируемого фактора риска развития некоторых нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера [41].

Клиническая картина поражения ЦНС, обусловленного дефицитом цианокобаламина, включает различные мозжечковые и экстрапирамидные нарушения, поражение задних столбов спинного мозга, при этом наиболее распространёнными и хорошо изученными являются КН. Последние представляют собой важный фактор, ограничивающий повседневное функционирование пациента, его нарастающую зависимость от посторонней помощи, значительное снижение качества жизни. Опубликованы результаты серии клинических исследований, свидетельствующие о повышении риска развития КН при дефиците витаминов группы В [39, 42]. Не вызывает сомнения тот факт, что недостаточная обеспеченность витаминами организма пациента представляет собой лишь один из факторов риска их развития. Значимость его может увеличиваться при наличии и других факторов, способных привести к когнитивному снижению, при этом конкретная роль того или иного фактора в патогенезе заболевания, как и механизмы, вследствие которых он реализуется, могут быть различными.

Имеющиеся сведения о роли дефицита витаминов группы В в формировании КН обуславливают обоснованный интерес к возможности применения препаратов этих витаминов с целью предупреждения или замедления прогрессирования КН. Так, уже имеются результаты клинических исследований, продемонстрировавших достаточную эффективность витамина В<sub>12</sub>, назначавшегося как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими витаминами группы В и/или другими классами лекарственных препаратов с целью замедления прогрессирования КН и предупреждения перехода легких или умеренных КН в развернутую деменцию. В частности, несомненный интерес представляют результаты наблюдения за группой из 340 пациентов, у которых на момент включения в исследование установлен диагноз вероятной болезни Альцгеймера [43]. Ежедневный прием витамина В<sub>12</sub> (1000 мкг/сут) в сочетании с другими витаминами группы В на протяжении 18 мес сопровождался статистически значимым уменьшением концентрации гомоцистеина в плазме крови в среднем на 26%. Одновременно регистрировалось улучшение состояния когнитивных функций, которое нарастало со временем и приобретало статистически значимый характер по сравнению с исходным уровнем. Наиболее значимый эффект установлен у пациентов с менее выраженными КН на момент включения в исследование, о чем свидетельствовал достоверный прирост качества выполнения тестов стандартного опросника по Краткой шкале оценки психических функций. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о необходимости максимально раннего назначения витаминов группы В с целью предупреждения нарастания КН.

Еще более убедительными оказались результаты рандомизированного клинического исследования VITACOG (Homocysteine and B Vitamins in Cognitive Impairment), задачей которого стала оценка темпа прогрессирования атрофии мозгового вещества и динамики КН в группе пациентов с умеренными КН на фоне назначения витаминов группы В, в том числе цианокобаламина (500 мкг/сут) [42]. Полный курс лечения и наблюдения составил 24 мес, помимо изучения клинического состояния пациентов и нейропсихологического тестирования оценивалась динамика нейрофизиологических показателей. Результаты исследования показали, что наиболее выраженное замедление темпов прогрессирования церебральной атрофии (на 53%) имело место у больных с наиболее высоким уровнем гомоцистеина в крови (более 13,0 ммоль/л). На фоне проведенного лечения отмечено существенное замедление прогрессирования КН (более сохранными оказались показатели эпизодической и семантической памяти, суммарное состояние когнитивных функций, которое оценивалось на основании тестирования по опроснику Краткой шкалы оценки психических функ-

ций), причем отличия от группы плацебо носили статистически значимый характер. Следует отметить, что у больных, получавших плацебо и изначально имевших низкий уровень гомоцистеина в крови, скорость нарастания КН носила замедленный характер.

В последующем положительный эффект длительного применения витаминов группы В в отношении замедления нейродегенеративного процесса и нарастания КН подтвержден в ходе перспективного исследования, больные в котором одновременно получали витамины и полиненасыщенные жирные кислоты [44]. Замедление когнитивного снижения, установленное авторами, по их мнению, связано с воздействием и витаминов группы В, и омега-ненасыщенных жирных кислот на различные звенья сердечно-сосудистой патологии и церебральной атрофии. Авторами высказываются предположения о том, что положительный эффект комбинированной терапии может быть обусловлен изменением активности фермента параоксоназы.

С другой стороны, результаты ряда клинических исследований, посвященных изучению возможности и эффективности применения витаминов группы В (в режиме монотерапии, в комбинации, при одновременном назначении других лекарственных препаратов) с целью замедления прогрессирования КН у пожилых пациентов, не смогли продемонстрировать столь же убедительного клинического эффекта. Возможной причиной недостаточной эффективности в отношении коррекции КН, устранения дефицита витаминов группы В и нормализации уровня гомоцистеина является позднее начало терапии на фоне уже сформировавшегося когнитивного дефицита. В частности, установлено, что в том случае, если связанные с недостатком цианокобаламина КН наблюдаются на протяжении 12 мес и более, даже адекватная коррекция биохимических показателей (содержание в крови витаминов и гомоцистеина) не приводит к нормализации когнитивного статуса [45]. Важной методологической проблемой подобных исследований является трудность установления конкретной причины КН у пожилых пациентов, у больных с коморбидными состояниями, когда в их развитии принимают участие многочисленные факторы: метаболические, сосудистые, нейродегенеративные, среди многообразия которых дефицит витамина В<sub>12</sub> не всегда является наиболее значимым.

Значительные трудности ведения пациентов пожилого возраста с умеренными КН и гипергомоцистеинемией продемонстрированы в исследовании, проведенном в когорте из 279 больных, концентрация гомоцистеина в сыворотке которых составила более 10,0 ммоль/л [46]. Использование в качестве инструмента контроля недостаточно чувствительного метода оценки когнитивных функций (Рейтинговая шкала деменции) значительно осложнило оценку результатов лечения и сделало ее недостаточно эффективной. Вместе с тем авторы смогли отметить статистически значимое улучшение исполнительных функций ( $p=0,004$ ), а также снижение уровня депрессии ( $p=0,012$ ) по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с группой плацебо на фоне применения метилкобаламина (500 мг/сут) и фолиевой кислоты (400 мг/сут).

Не так давно опубликованные результаты систематизированного обзора и метаанализа итогов 21 исследования (включены 15 104 пациента) продемонстрировали, что, несмотря на достоверное значительное снижение концентрации в крови гомоцистеина на фоне проводимой терапии, положительная динамика со стороны КН, а также снижение темпа их имели место далеко не у всех включенных в исследование [47]. Вместе с тем, по мнению авторов данного анализа, полученные результаты никак не исключают целесообразности устранения дефицита витаминов группы В. Разнообразие включенных в исследования пациентов, различный дизайн исследований, в частности отличающиеся критерии включения и невключения в исследования и

прочие, не позволяют провести корректный метаанализ. Авторы подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении с целью определения тех групп пациентов, назначение витаминов группы В которым позволит достичь максимальной эффективности в отношении сохранности когнитивных функций.

Результаты законченных на сегодняшний день клинических исследований позволили сформулировать Международный консенсус по проблеме связи гипергомоцистеинемии и деменции, в частности констатировать существование прямой тесной связи между повышением концентрации гомоцистеина в сыворотке крови и риском развития КН, также переходом КН в деменцию и в целом развитием деменции различного типа у пожилых [48]. В соответствии с рекомендациями Консенсуса предложено рассматривать гипергомоцистеинемия как независимый модифицируемый фактор риска развития КН, с целью устранения которого показано назначение витамина В<sub>12</sub>, а также других витаминов группы В. При этом указанное положение ни в коей мере не исключает необходимости проведения дальнейших исследований, направленных на изучение связи нарушений обмена гомоцистеина и витаминов группы В с риском развития КН, а также выбора целевых групп больных, применение витаминов группы В у которых может оказаться максимально полезным.

### Вопросы безопасности применения витаминов группы В

Результаты многочисленных клинических исследований, значительный многолетний клинический опыт применения данных препаратов свидетельствуют о хорошей переносимости и отсутствии серьезных нежелательных явлений на фоне проводимой терапии. Редко развивающиеся локальные болезненность, гиперемия, дискомфорт в месте инъекции, как правило, не требуют дополнительных лечебных мероприятий, назначения других лекарственных препаратов или отмены лечения. Применение витаминов группы В не требует ограничений или коррекции дозировки у пожилых больных, а также у пациентов с коморбидными состояниями. Назначение препаратов данной группы характеризуется крайне низким риском лекарственных взаимодействий.

На протяжении нескольких десятилетий обсуждается вопрос о потенциальных рисках онкогенеза при применении витаминов группы В, в частности витамина В<sub>12</sub>. Детальный анализ данной проблемы представлен в недавнем опубликованном обзоре Н.А. Супоной и соавт. [49]. На сегодняшний день в литературе имеются отдельные сообщения о возможной связи приема высоких доз витамина В<sub>12</sub> (в том числе в комбинации с метионином, фолиевой кислотой) с возникновением рака легкого и колоректального рака [50, 51]. Выявленная корреляционная связь, хоть и являлась слабой, однако носила статистически значимый характер. Следует отметить, что большое количество потенциальных факторов риска развития злокачественных новообразований, сложность взаимодействий средовых факторов и генетической предрасположенности, возможность ассоциированного действия комбинаций факторов риска диктуют необходимость крайне аккуратного отношения к положению о потенциальных рисках, связанных с применением витаминов группы В. Убедительных свидетельств стимуляции процессов онкогенеза при их применении на сегодняшний день не получено. Напротив, имеются многочисленные свидетельства того, что применение указанных витаминов может уменьшать риск развития рака молочной железы, желудка [52]. Более того, имеются данные о целесообразности и безопасности применения витаминов группы В, в том числе витамина В<sub>12</sub>, у пациентов, нуждающихся в коррекции их дефицита после резекции желудка, проведенной химиотерапии, некоторых других состояниях, связанных с онкологическими заболеваниями.

Таким образом, витамины группы В являются абсолютно необходимыми веществами для нормального функционирования как ПНС, так и ЦНС. Их дефицит ассоциирован с многочисленными неврологическими расстройствами, притом что коррекция недостатка витаминов в организме способна оказать выраженное положительное действие. Нейромультивит может рассматриваться в качестве препарата выбора при лечении таких пациентов.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Литература/References

- Lopatina T, Kalinina N, Karagayur M, et al. Adipose-derived stem cells stimulate regeneration of peripheral nerves: BDNF secreted by these cells promotes nerve healing and axon growth de novo. *PLoS One*. 2011;6:e17899.
- Sun H, Yang T, Li Q, et al. Dexamethasone and vitamin B(12) synergistically promote peripheral nerve regeneration in rats by upregulating the expression of brain-derived neurotrophic factor. *Arch Med Sci*. 2012;8:924-30.
- Sun Y, Lai M, Lu C. Effectiveness of vitamin B<sub>12</sub> on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwanica*. 2005;14(2):48-54.
- Hendrawati YD, Andrajati R, Supardi S, et al. The risk of cobalamin deficiency symptoms related to long-term metformin use in T2DM patients. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2018;14(1):49-54. DOI:10.4183/aeb.2018.49
- Супоная Н.А., Гришина Д.А., Лергостаева Л.А., Мочалова Е.Г. Хроническая интоксикация «веселящим газом» (закисью азота) – причина В<sub>12</sub>-дефицитной миелополинеуропатии у лиц молодого возраста. *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(4):37-45 [Suponeva NA, Grishina DA, Legostaeva LA, Mochalova EG. Chronic intoxication with "laughing gas" (nitrous oxide) as a cause of B<sub>12</sub> deficiency myelopolyneuropathy in young adults. *Neuromuscular Diseases*. 2016;6(4):37-45 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-8721-2016-6-4-37-45
- Andrés E, Affenberger S, Vinzio S, et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *Am J Med*. 2005;118(10):1154-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2005.02.026
- Lam J, Schneider J, Zhao W, Corley D. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *JAMA*. 2013;310(22):2435-42. DOI:10.1001/jama.2013.280490
- Mahajan A, Sapelia D, Thakur S, et al. Effect of imbalance in folate and vitamin B<sub>12</sub> in maternal/parental diet on global methylation and regulatory miRNAs. *Sci Rep*. 2019;26:9(1):m17602. DOI:10.1038/s41598-019-54070-9
- Sonobe M, Yasuda H, Hatanaka I, et al. Methylcobalamin Improves Nerve Conduction in Streptozotocin-Diabetic Rats Without Affecting Sorbitol and Myo-Inositol Contents of Sciatic Nerve. *Horm Metab Res*. 1988;20(11):717-8. DOI:10.1055/s-2007-1010925
- Watanabe T, Kaji R, Oka N, et al. Ultrahigh dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. *J Neurol Sci*. 1994;122(2):140-3. DOI:10.1016/0022-510x(94)90290-9
- Jacobs A, Cheng D. Management of diabetic small fiber neuropathy with combination L-methylfolate, methylcobalamin, and pyridoxal 5'-phosphate. *Rev Neurol Dis*. 2011;8(1-2):39-47.
- Okada K, Tanaka H, Temporin K, et al. Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model. *Exp Neurol*. 2010;222(2):191-203. DOI:10.1016/j.expneurol.2009.12.017
- Mizukami H, Ogasawara S, Yamagishi S, et al. Methylcobalamin Effects on Diabetic Neuropathy and Nerve Protein Kinase C in Rats. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(4):442-50. DOI:10.1111/j.1365-2362.2010.02430.x
- Токмакова А.Ю., Анциферов М.Б. Возможности использования Нейромультивита в комплексной терапии полинейропатии у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2001;2(7):33-6

- [Tokmakova AYU, Antsiferov MB. Possibilities of using Neuromultivit in the complex therapy of polyneuropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. 2001;2(7):33-6 (in Russian)].
15. Чухлова М.Л., Чухловин А.А. Особенности диагностики и лечения диабетической полинейропатии у пациентов старших возрастных групп. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(6):42-6 [Chukhlova ML, Chukhlovin AA. Features of diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy in patients of older age groups. *Journal of Neurology and Psychiatry SS Korsakov*. 2019;119(6):42-6 (in Russian)].
  16. Farvid MS, Homayouni F, Amiri Z, Adelmanesh F. Improving neuropathy scores in type 2 diabetic patients using micronutrients supplementation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93:86-94. DOI:10.1016/j.diabres.2011.03.016
  17. Верткин А.Л., Данилов А.Б., Мкртумян А.М. Консенсус по ведению больных с диабетической нейропатией в общей врачебной практике. М., 2017 [Vertkin AL, Danilov AB, Mkrtyunyan AM. Konsensus po vedeniiu bol'nykh s diabeticheskoi neyropatiyei v obshchei vrachebnoi praktike. Moscow, 2017 (in Russian)].
  18. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;58(4):5-41 [Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Neuropathic pain: clinical recommendations for diagnosis and treatment from The Russian Society for the Study of Pain. *Russian Journal of Pain*. 2018;58(4):5-41 (in Russian)].
  19. Abdu N, Mosazghi A, Tewelmedehin S, et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Usage and co-prescription with other potentially interacting drugs in elderly: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(10):e0238868. DOI:10.1371/journal.pone.0238868
  20. Swart F, Bianchi G, Lenzi J, et al. Risk of hospitalization from drug-drug interactions in the Elderly: real-world evidence in a large administrative database. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(19):19711-39. DOI:10.18632/aging.104018
  21. Mibielli M, Geller M, Cohen J, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: The DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2589-99. DOI:10.3111/13696990903246911
  22. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(10):30-5 [Levin OS, Moseikin IA. Vitamin B complex (Milgamma) for the treatment of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2009;109(10):30-5 (in Russian)].
  23. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Камчатнов П.Р., и др. Нейродикловит: возможность применения у пациентов с болью в спине. *Фарматека*. 2010;7(201):63-9 [Boiko AN, Batsysheva TT, Kamchatnov PR, et al. Neirodiklovit: vozmozhnost' primeneniia u pacientov s bol'iu v spine. *Farmateka*. 2010;7(201):63-9 (in Russian)].
  24. Батышева Т.Т., Бойко А.Н., Камчатнов П.Р., и др. Результаты изучения эффективности применения комбинации препаратов артрозан и комбилипен у пациентов с острой болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;108(8):67-71 [Batsysheva TT, Boyko AN, Kamchatnov PR, et al. Results of the study of the effectiveness of the combination of drugs arthrozan and combilipen in patients with acute lower back pain. *Journal of Neurology and Psychiatry SS Korsakov*. 2011;108(8):67-71 (in Russian)].
  25. Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В. Эффективность и безопасность Нейромультивита при вертеброгенных радикулопатиях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):38-43 [Khabirov FA, Khaybullin TI, Granatov EV. Efficacy and safety of Neuromultivitis in vertebrogenic radiculopathies. *Journal of Neurology and Psychiatry SS Korsakov*. 2017;117(10):38-43 (in Russian)].
  26. Ковальчук В.В. Комбинированные препараты: возможность повышения эффективности и безопасности традиционной терапии боли в спине. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;19:80-8 [Kovalchuk VV. Combined diseases: the likelihood of occurrence and safety of treatment for back pain. *Effective Pharmacotherapy*. 2017;19:80-8 (in Russian)].
  27. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? *РМЖ*. 2008;16:35-9 [Danilov AB. The use of B vitamins for back pain: new analgesics? *RMZh*. 2008;16:35-9 (in Russian)].
  28. Bruggemann G, Koehler CO, Koch EM. Results of double-blind study of diclofenac + vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr*. 1990;19:116-20.
  29. Данилов А.Б. Витамины группы «В» в лечении боли. *Manage Pain*. 2016;4:31-4 [Danilov AB. Vitamins of group "B" in the treatment of pain. *Manage Pain*. 2016;4:31-4 (in Russian)].
  30. Geller M. Comparison of the action of diclofenac alone versus diclofenac plus B vitamins on mobility in patients with low back pain. *Journal of Drug Assessment*. 2016;5(1):1-3.
  31. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbeláez Ariza CE. Effect of combined Diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. *Pain Medicine*. 2020;21(4):766-81.
  32. Камчатнов П.Р. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(10):28-33 [Kamchatnov PR. Improving the effectiveness and safety of treatment of patients with lumbar pain. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2016;116(10):28-33 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201611610128-33 15
  33. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Спецвып. 2):7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) lumbar pain. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (ROIB). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11 (Special Issue 2):7-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-25-7-16
  34. Wang L, Niu H, Zhang J. Homocysteine induces mitochondrial dysfunction and oxidative stress in myocardial ischemia/reperfusion injury through stimulating ROS production and the ERK1/2 signaling pathway. *Exp Ther Med*. 2020;20(2):938-44. DOI:10.3892/etm.2020.8735
  35. Lai W, Kan M. Homocysteine induced endothelial dysfunction. *Ann Nutr Metab*. 2015;67:1-12. DOI:10.1159/000437098
  36. Жетишев Р.Р., Петренко Н.В., Михайлова Н.А. Патоморфологические особенности и факторы риска асимптомного инфаркта головного мозга по данным секционного госпитального исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;3(2):18-23 [Zhetishev RR, Petrenko NV, Mikhailova NA. Pathomorphological features and risk factors of asymptomatic cerebral infarction according to sectional hospital study. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2016;3(2):18-23 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20161163218-22
  37. Pacheco-Quinto J, Rodriguez de Turco E, Derosa S, et al. Hyperhomocysteinemic Alzheimer's mouse model of amyloidosis shows increased brain amyloid beta peptide levels. *Neurobiol Dis*. 2006;22:651-6. DOI:10.1016/j.nbd.2006.01.005
  38. Tawfik A, Samra Y, Elsherbiny N, Al-Shabrawey M. Implication of Hyperhomocysteinemia in Blood Retinal Barrier (BRB) Dysfunction. *Biomolecules*. 2020;10(8):119-26. DOI:10.3390/biom1008119
  39. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, et al. Increased total homocysteine levels predict the risk of incident dementia independent of cerebral small-vessel diseases and vascular risk factors. *J Alzheimers Dis*. 2015;49:503-13. DOI:10.3233/JAD-150458
  40. Jatoi S, Hafeez A, Riaz S. Low Vitamin B12 Levels: An Underestimated Cause Of Minimal Cognitive Impairment And Dementia. *Cureus*. 2020;12(2):e6976. DOI:10.7759/cureus.6976
  41. Smith D, Refsum H. Homocysteine, B Vitamins and Cognitive Impairment. *Annu Rev Nutr*. 2016;36:211-39. DOI:10.1146/annurev-nutr-071715-050947
  42. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2010;5(9):e12244. DOI:10.1371/journal.pone.0012244
  43. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, et al. High Dose B Vitamin Supplementation and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008;300(15):1774-83. DOI:10.1001/jama.300.15.1774
  44. Perla-Kaján J, Wluczowska O, Ziola-Frankowska A, et al. Paraoxonase 1, B Vitamins Supplementation, and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2021;81(3):1211-29. DOI:10.3233/JAD-210137
  45. Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. Clinical Neurology. Fifth edition. Chapter 1: Disorders of Consciousness. New York etc.: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2002; p. 1-70.
  46. Kwok T, Wu Y, Lee J, et al. A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients. *Clin Nutr*. 2020;39(8):2399-405. DOI:10.1016/j.clnu.2019.11.005
  47. Ford AH, Almeida O. Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(5):419-34. DOI:10.1007/s40266-019-00649-w
  48. Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, et al. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(2):561-70. DOI:10.3233/JAD-171042
  49. Супонева Н.А., Гришина Д.А. Применение витамина В<sub>12</sub> у онкологических больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(4):1-5 [Suponeva NA, Grishina DA. The use of vitamin B<sub>12</sub> in cancer patients. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2022;122(4):1-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20221220411
  50. Khairan P, Sobue T, Eshak ES, et al. Association of dietary intakes of vitamin B<sub>12</sub>, vitamin B<sub>9</sub>, folate, and methionine with the risk of esophageal cancer: the Japan Public Health Center-based (JPHC) prospective study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):982. DOI:10.1186/s12885-021-08721-8
  51. Luu HN, Wang R, Jin A, et al. The association between dietary vitamin B<sub>12</sub> and lung cancer risk: findings from a prospective cohort study. *Eur J Cancer Prev*. 2021;30(3):275-81. DOI:10.1097/CEJ.0000000000000660
  52. Bironzo P, Scagliotti GV. Pemetrexed, Vitamin B<sub>12</sub>, and Thoracic Tumors: The Times, They Are A-Changin'. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(6):461-3. DOI:10.1016/j.clcc.2018.07.007

Статья поступила в редакцию /

The article received:

01.11.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

12.12.2022



OMNIDOCTOR.RU