

Когнитивные нарушения при некоторых дисметаболических и дефицитарных состояниях

Н.В.Пизова✉

ГБОУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России. 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Когнитивные нарушения (КН) как один из симптомов поражения нервной системы нередко встречаются при различных дисметаболических и дефицитарных состояниях. Существуют убедительные данные о том, что при хронических заболеваниях печени, почек, сахарном диабете КН являются одним из основных проявлений развивающихся энцефалопатий. При дефиците цианокобаламина (витамина В₁₂) и фолиевой кислоты, при гипергомоцистеинемии наблюдается снижение когнитивных функций вплоть до развития деменции. Представлены особенности КН при алкогольном поражении центральной нервной системы. Рассматриваются возможные механизмы повреждения нейронов головного мозга при дисметаболических и дефицитарных состояниях. Приводятся результаты рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности применения витаминов у пациентов с КН. Отдельное внимание уделено витаминно-минеральному комплексу Берокка.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция, печеночная энцефалопатия, почечная энцефалопатия, сахарный диабет, алкогольная энцефалопатия, дефицит кобаламина, дефицит фолиевой кислоты, гипергомоцистеинемия, профилактика, лечение, витамины группы В.

✉ pizova@yandex.ru

Для цитирования: Пизова Н.В. Когнитивные нарушения при некоторых дисметаболических и дефицитарных состояниях. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 121–127.

Cognitive impairments in some deficit and dismetabolic states

N.V.Pizova✉

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 150000, Russian Federation, Yaroslavl, ul. Revoliutsionnaia, d. 5

Cognitive impairments (CI) as one of the symptoms of the nervous system are often found in various states of deficit and dismetabolism. There is good evidence that CI is one of the main manifestations of developing encephalopathy in chronic liver disease, kidney disease, diabetes. At deficiency of cyanocobalamin (vitamin B₁₂) and folic acid, hyperhomocysteinemia is observed in cognitive decline up to the development of dementia. The features of the CI in alcoholic lesion of the central nervous system are also discussed. The possible mechanisms of neuronal damage in the brain and dismetabolic of deficit states. The results of randomized clinical studies examining the efficacy of vitamins in patients with CI. Special attention is given to Berocca vitamins and minerals.

Key words: cognitive impairment, dementia, hepatic encephalopathy, renal encephalopathy, diabetes, alcoholic encephalopathy, cobalamin deficiency, folic acid deficiency, hyperhomocysteinemia, prevention, treatment, vitamin B.

✉ pizova@yandex.ru

For citation: Pizova N.V. Cognitive impairments in some deficit and dismetabolic states. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 121–127.

Когнитивные нарушения (КН) развиваются не только при структурном поражении центральной нервной системы, но и при энцефалопатиях дисметаболической и дефицитарной этиологии. В этом случае КН часто носят потенциально обратимый характер и при своевременной диагностике и правильно подобранном лечении частично или полностью регрессируют. На сегодняшний день нет четких данных о распространенности потенциально обратимых КН, не достигающих выраженности деменции. Следует также учитывать, что приблизительно в 20–30% случаев структурной патологии головного мозга имеются сопутствующие дисметаболические нарушения, усугубляющие когнитивный дефицит. В этих случаях коррекция имеющихся дисметаболических и дефицитарных расстройств также способствует улучшению когнитивных функций пациента [1–4]. Одними из основных причин дисметаболических и дефицитарных энцефалопатий с КН в клинической картине являются такие соматические и эндокринные заболевания и экзогенные интоксикации, как печеночная, почечная недостаточность, сахарный диабет (СД), дефицит витаминов группы В – тиамина, пиридоксина (витамина В₆), цианокобаламина (витамина В₁₂), – витамина Е и фолиевой кислоты, гипергомоцистеинемия (ГГЦ), алкоголизм. При перечисленных состояниях развитие КН непосредственно связано с нарушением функционирования корковых и подкорковых церебральных структур в результате системных дисметаболических расстройств. При дисметаболических и дефицитарных состояниях, связанных с недостаточным или неадекватным питанием или заболеваниями желудочно-кишечного тракта, поражение головного мозга опосредовано нарушением синтеза миелина (например, при дефиците витамина В₁₂), белков и фосфолипидов нейрональных мембран, нейромедиаторов и других биологически активных веществ. Не-

редко при этом формируется вторичное структурное поражение головного мозга (например, очаги демиелинизации в головном и спинном мозге при дефиците витамина В₁₂, некроз мамиллярных тел гипоталамуса и медиальных ядер таламуса при дефиците витамина В₁ и др.) [5].

Хроническая болезнь почек

При хронической болезни почек (ХБП) нередко развивается хроническая сосудисто-мозговая недостаточность [6], которая сопровождается развитием КН. Их выраженность варьирует от минимальной дисфункции до степени деменции. Частота и степень выраженности КН возрастают по мере прогрессирования ХБП независимо от демографических показателей и сопутствующих заболеваний [7, 8]. В ряде исследований [7, 9] показано увеличение частоты и выраженности КН по мере прогрессирования ХБП. Кроме того, КН у пациентов с ХБП развиваются раньше и выражены значительно сильнее, чем в общей популяции, что сопровождается заметным увеличением инвалидизации и смертности этих пациентов [10–12]. В исследовании S.Seliger и соавт. [11] было продемонстрировано повышение риска развития деменции у пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести на 37% в сравнении с лицами того же возраста, но без почечной недостаточности. Выявленная связь сыровоточного уровня креатинина, характеризующего фильтрационную функцию почек, с КН также свидетельствует в пользу влияния ХБП на познавательные функции, что согласуется с данными литературы [13].

Сахарный диабет

О снижении когнитивных функций у пациентов с СД известно с 1922 г., когда W.Miles и H.Root выявили связь между этой патологией и СД. С тех пор проведено много исследо-

ваний, которые показали, что при нейропсихологическом тестировании у пациентов с СД типа 2 (СД 2) отмечаются более низкие результаты, чем у пациентов с нормогликемией (в сравнимых по возрасту группах) [14]. Несмотря на то, что на долю СД типа 1 (СД 1) приходится не более 10% от всех случаев заболевания, он является наиболее тяжелой формой. В детском и подростковом возрасте уже на ранних стадиях заболевания СД 1 является фактором риска развития хронической цереброваскулярной патологии. С учетом прогрессирующего характера поражения центральной нервной системы значимая роль отводится ранней диагностике КН, которые сопровождаются развитием функциональных и структурных изменений в центральной нервной системе [15, 16].

Не вызывает сомнения возможность наличия взаимосвязи остро или хронически развивающихся изменений с гипер- или гипогликемией. Так, М.Р.Чуйко и соавт. в 2010 г. показали, что клинические проявления КН достоверно чаще наблюдались у пациентов с частыми гипогликемическими состояниями и дебютировали в возрасте 26–35 лет [17]. Как одну из патогенетических причин КН некоторые ученые описывают диабетический кетоацидоз и хроническую гипергликемию [18]. Морфологическим субстратом КН может быть диффузное двустороннее поражение белого вещества больших полушарий (лейкоареоз), которое связано с микроангиопатией [19]. При нейровизуализации головного мозга (особенно в стадии манифестации) встречались случаи выраженной церебральной атрофии, отдельные и множественные очаги пониженной плотности в коре полушарий и подкорковых субстанциях в сочетании с расширением ликворопроводящих путей [20, 21]. В настоящее время установлено, что КН у пациентов с СД 1 более выражены при ранней манифестации заболевания, что подтверждается в экспериментах *in vitro* [22].

Распространенность КН при СД 2 составляет 20–40% у пациентов более молодого возраста по сравнению с лицами без СД. Отклонения когнитивных функций в большинстве случаев остаются легкими или умеренными, хотя они способны негативно влиять на качество жизни пациентов [23]. Особенности нейропсихологического профиля у пациентов с СД 2 являются снижение скорости психо моторных реакций, признаки поражения лобной доли, вербальной памяти, снижение скорости обработки информации, снижение речевой активности, нарушение внимания [24–26]. Память часто остается более сохранной или страдает вторично по отношению к вниманию и регуляции психической деятельности, следствием чего являются проблемы воспроизведения при относительно сохранном процессе запоминания [24]. Многочисленные исследователи доказали, что у пожилых пациентов с СД 2 результат примерно на 1–2 балла ниже, чем у лиц того же возраста без СД, а при проспективном наблюдении в течение 2 лет оценка по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) у больных СД снижается на 0,5 балла быстрее, чем у пациентов без СД [23, 24, 27]. У пациентов с СД риск развития деменции повышается в среднем в 1,6 раза, сосудистой деменции – 2–2,6 раза, болезни Альцгеймера – примерно в 1,5 раза независимо от возраста начала СД [28, 29]. КН при СД обусловлены разными патогенетическими факторами, включающими хроническую гипергликемию, микро- и макрососудистые нарушения [30–34]. Кроме гипоксически-ишемических и дегенеративных изменений в головном мозге на снижение когнитивных функций при диабете также могут влиять частые гипогликемические эпизоды, связанные с противодиабетической терапией [35].

Печеночная энцефалопатия

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – синдром, характерный для пациентов с заболеваниями печени [36]. ПЭ характеризуется изменениями личности, интеллектуальными на-

рушениями и депрессиями. К ранним признакам расстройства относятся уменьшение числа спонтанных движений, фиксированный взгляд, краткость ответов. Изменения личности наиболее заметны у больных с хроническими заболеваниями печени. Они включают ребячивость, раздражительность, потерю интереса к семье. Подобные изменения личности могут обнаруживаться даже в состоянии ремиссии. Расстройства интеллекта варьируют в стадии с минимальными клиническими проявлениями и выражаются легкими нарушениями организации психического процесса. Изолированные расстройства возникают на фоне ясного сознания и связаны с нарушением оптико-пространственной деятельности: узнавание пространственной фигуры или стимула. Расстройства письма проявляются в виде нарушения начертания букв. При минимальной ПЭ пациенты могут иметь нормальные способности в области памяти, языка, моторных навыков. Однако у пациентов с минимальной ПЭ нарушено постоянное внимание. Они могут иметь задержку в выборе времени реакции. Как правило, у пациентов с минимальной ПЭ имеются изменения психометрических и нейрофизиологических испытаний: теста связывания чисел, вызванных потенциалов исследования времени реакции на свет и звук. Пациенты с легкой и среднетяжелой ПЭ демонстрируют снижение краткосрочной памяти, концентрации внимания при исследованиях психического статуса. В настоящее время наиболее распространенной патогенетической моделью ПЭ является «гипотеза глии». Печеночно-клеточная недостаточность и/или портосистемное шунтирование крови приводят к развитию аминокислотного дисбаланса и увеличению содержания в крови эндогенных нейротоксинов. Это вызывает отек и функциональные нарушения астроглии: повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, изменение активности ионных каналов, нарушение процессов нейротрансмиссии и обеспечения нейронов энергией аденозинтрифосфата, что клинически проявляется симптомами ПЭ [36].

Причины развития КН у пациентов с поражением почек многообразны. Сердечно-сосудистым фактором риска КН, связанным непосредственно с поражением почек, является ГПЦ, наличие которой увеличивает риск развития как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера [37]. В основе формирования КН при ГПЦ лежат механизмы ремоделирования церебральных сосудов, увеличение нейротоксичности β -амилоида и апоптоз [38, 39]. Исследование, проведенное в России [40] наряду с другими работами [41, 42], показало значимую корреляцию плазменного уровня гомоцистеина с КН у пациентов с ХБП. Важным фактором риска КН при ХБП является анемия, приводящая к церебральной гипоксии и нарушению энергетического метаболизма клеток головного мозга, что может вызвать необратимое повреждение нервной ткани [43]. И.В.Рогова и соавт. отметили, что у пациентов с ХБП III–IV стадии по сравнению с больными с I–II стадией чаще выявляются КН по показателям шкалы MMSE ($p<0,001$), теста «батарея лобной дисфункции» ($p=0,001$) и теста на регуляторные функции ($p<0,001$). Выраженность КН, по данным этих тестов, возрастала по мере увеличения стадии ХБП. ХБП III–IV стадии является независимым предиктором развития КН у лиц с додиализной стадией поражения почек. Выявлена связь КН с ГПЦ, анемией, абдоминальным ожирением, гипертрофией миокарда левого желудочка и возрастом пациентов. Признаки атеросклеротического поражения общих сонных артерий и показатели артериальной ригидности также ассоциировались с частотой и выраженностью КН при ХБП [40].

Хронический алкоголизм

Алкоголь считается наиболее частым экзогенным токсином, вызывающим энцефалопатию, причем прогрессирующее нарушение интеллектуальных функций является

характерной особенностью алкоголизма. КН у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, выявляются в 50–70% случаев, в 10% случаев они носят выраженный характер, достигающий степени деменции [44–46]. Считается, что деменция, связанная с алкоголизмом, составляет от 5 до 10% всех случаев деменции, особенно у лиц молодого возраста [44]. Алкоголь и его метаболит ацетальдегид обладают нейротоксическим действием, поражая нервные клетки [47]. Хроническая алкогольная интоксикация вызывает функциональные и морфологические нарушения практически во всех системах и структурах головного мозга [48]. Лобные доли являются особенно чувствительными к алкоголю и в наибольшей степени теряют в массе за счет как серого, так и белого вещества. Исследования мозга алкоголиков обнаружили уменьшение на 22% числа нейронов в верхней фронтальной области коры по сравнению со здоровыми лицами [49]. Поскольку при алкоголизме именно лобные доли в большей степени подвержены повреждению, то наиболее часто наблюдается нарушение исполнительных функций (способность к абстрагированию и планированию, ингибирование персеверативных процессов, переключение между разными когнитивными процессами, скорость когнитивных процессов и т.д.) [50]. Холинергические ядра переднего мозга, которые вовлечены во многие важные физиологические функции, также чувствительны к повреждающему действию алкоголя. Атрофия и гибель нейронов обнаружены в мамиллярных телах гипоталамуса и среднефронтальной области таламуса, повреждения которых наблюдаются при корсаковском психозе [51]. В экспериментальных исследованиях показано уменьшение числа норадренергических нейронов в *locus coeruleus* при хронической алкогольной интоксикации [52]. Хроническая алкогольная интоксикация приводит к повреждению гиппокампа [53].

Причиной возникновения КН у лиц, злоупотребляющих алкоголем, помимо токсического действия алкоголя и энцефалопатии Вернике–Корсакова (в основе которой лежит дефицит тиамина) могут быть другие дефицитарные расстройства (в частности, пеллагра, обусловленная дефицитом никотиновой кислоты), болезнь Маркиафавы–Биньями, токсическая лейкоэнцефалопатия, а также ПЭ, повторные черепно-мозговые травмы, хронический менингит, синдром апноэ во сне, сопутствующая алкоголизму болезнь Альцгеймера или сосудистая деменция [1, 44, 54, 55]. Также может отмечаться дефицит витамина В₁₂, обусловленный несколькими возможными причинами: наличием хронического гастрита, дефицитом фолатов из-за нарушений всасывания, неполноценным питанием, патологией поджелудочной железы и непосредственным неблагоприятным действием алкоголя на всасывание витамина В₁₂ в кишечнике. Основные факторы, играющие роль в формировании алкогольной энцефалопатии, взаимодействуя между собой, реализуют свои нейротоксические эффекты через общие патогенетические механизмы: повышение активности глутаматной системы (эксайтотоксичность), оксидативный стресс как следствие усиления образования свободных радикалов и оксида азота, активация механизмов апоптоза [56–59]. Главную роль в патогенезе алкогольной энцефалопатии Гайе–Вернике и корсаковского психоза играет дефицит витамина В₁, развивающийся вследствие недостаточности питания, уменьшения абсорбции в пищеварительном тракте, а также нарушения его утилизации в клетке [60].

При алкогольной деменции по данным нейровизуализации выявляется диффузная церебральная атрофия, несколько более выраженная в передних отделах головного мозга, однако эта особенность не является специфичной для данного состояния. Диффузная церебральная атрофия отмечается у 50–70% больных хроническим алкоголиз-

мом, а у 1/3 больных эта атрофия преимущественно затрагивает лобные доли [61]. Прямой зависимости между степенью церебральной атрофии и когнитивным дефектом нет, а примерно у 1/3 лиц, злоупотребляющих алкоголем, результаты компьютерной томографии головного мозга соответствуют норме. Важно заметить, что прекращение злоупотребления алкоголем и проведение адекватной терапии нередко приводят к восстановлению КН и уменьшению выраженности расширения корковых борозд и боковых желудочков [5].

Первое сообщение о роли гомоцистеина в качестве возможного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний датировано 1964 г. S. Mudd и соавт. продемонстрировали, что повышенная концентрация гомоцистеина в крови и, соответственно, в моче, приводя к гомоцистеинурии, является следствием недостаточности фермента цистатионин-β-синтетазы [62]. Гомоцистеин – это тиолсодержащая аминокислота [63, 64]. В плазме крови свободный (восстановленный) гомоцистеин присутствует в небольших количествах (1–2%). Примерно 20% находится в окисленном состоянии, преимущественно в виде смешанного дисульфида цистеинилгомоцистеина и гомоцистеина.

В 1969 г. K. McCully высказал предположение, согласно которому повышение уровня гомоцистеина патогенетически связано с изменениями в эндотелии сосудов [65]. Повышенный уровень гомоцистеина может быть результатом наследственных нарушений ферментов, участвующих в метаболизме этой аминокислоты. Кроме того, пищевой дефицит ряда витаминов (В₁₂, В₆, фолиевой кислоты) может приводить к блокаде реметилирования и/или транссульфурирования гомоцистеина, поскольку активность катализирующих эти процессы ферментов зависит от упомянутых витаминов, выступающих в роли кофакторов. По данным литературы, до 2/3 всех случаев ГЦ связано с недостатком одного или более названных витаминов [66]. Заболевания щитовидной железы, СД, псориаз, лейкозы также могут способствовать значительному повышению уровня гомоцистеина в крови. Предполагается, что повышению уровня гомоцистеина в крови способствуют курение, потребление большого количества кофе, сидячий образ жизни. Увеличение содержания гомоцистеина в крови происходит также при нарушении функции почек, при этом отмечается его положительная корреляция с концентрацией креатинина крови [67, 68]. Применение некоторых лекарственных препаратов (в частности, противосудорожных), а также метотрексата, метилпреднизолон, теофиллина, эстрогенсодержащих контрацептивов, диуретиков тоже ведет к ГЦ. Большинство этих медикаментозных средств нарушает синтез ферментов, необходимых для нормального обмена гомоцистеина [69].

Показано, что повышение концентрации гомоцистеина ассоциировано с более быстрым прогрессированием стенозирующего поражения крупных артерий и увеличением размеров атеросклеротической бляшки [70]. ГЦ также является независимым фактором риска развития повторных инсультов, очаговых и диффузных изменений белого вещества головного мозга. Кроме того, у лиц с высоким уровнем гомоцистеина в сыворотке крови более значительна церебральная атрофия и атрофия гиппокампа [37]. Повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови приводит к увеличению риска развития как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера, что может свидетельствовать о наличии общих патогенетических механизмов развития этих заболеваний [71]. В частности, о связи ГЦ и болезни Альцгеймера свидетельствуют результаты Фремингемского исследования [72]. Было показано, что с повышением уровня гомоцистеина в сыворотке крови у клинически здоровых пожилых людей связаны более низкий показатель по шкале MMSE и нарушения исполнительных функций [37], а также скорость психомоторных реакций, мнестическая память [73].

стические расстройства и снижение способности к усвоению нового материала [41, 73].

В основе развития КН при ГПЦ лежит несколько механизмов: церебральная микроангиопатия, эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс, увеличение нейротоксичности β -амилоида и апоптоз [37, 74]. Важно подчеркнуть, что для возникновения КН у лиц пожилого возраста, связанных с ГПЦ, требуется довольно продолжительный период времени, что открывает определенные возможности для превентивной терапии. В большинстве случаев для устранения ГПЦ достаточно употребления с пищей повышенных доз витамина B_{12} , фолиевой кислоты или бетаина [75]. В то же время рандомизированные клинические исследования, посвященные возможности замедления когнитивного снижения на фоне уменьшения концентрации в крови гомоцистеина, продемонстрировали противоречивые результаты: в одних исследованиях не показана эффективность такого рода терапии [76], тогда как в других отмечен существенный положительный эффект применения цианокобаламина в комбинации с фолиевой кислотой [77].

Дефицит витаминов

Дефицит цианокобаламина (B_{12}) может быть связан с разными причинами [78]. Витамин B_{12} содержится преимущественно в продуктах животного происхождения (мясо, молоко, яйца). При сбалансированном питании каждый взрослый здоровый человек получает ежедневно с пищей 8–15 мкг/сут витамина B_{12} . Всасывание этого витамина происходит при участии внутреннего фактора – белка, который синтезируется париетальными клетками желудка. Резекция желудка, поражение интестинальной оболочки желудка (например, при болезни Крона) могут вызывать нарушение всасывания витамина и приводить к появлению неврологической симптоматики. При дефиците витамина B_{12} может также развиваться энцефалопатия, в рамках которой отмечаются нарушения памяти, абстрактного мышления, галлюцинации.

Для деменции, обусловленной дефицитом витамина B_{12} , характерно быстрое прогрессирование КН с проходящими эпизодами возбуждения, спутанности, депрессией. Сама по себе деменция, обусловленная дефицитом витамина B_{12} , патогномичных клинических проявлений не имеет. В диагностике помогает выявление мегалобластной анемии и снижение уровня витамина B_{12} в сыворотке крови (норма 162–694 пмоль/л). КН, достигающие степени деменции, отмечаются у 4–16% больных пернициозной анемией [79]. Она может сопровождаться легкой церебральной атрофией по данным нейровизуализации, чаще в лобных и теменных долях головного мозга [80]. Сведения о потенциальной обратимости деменции, обусловленной дефицитом витамина B_{12} , противоречивы и основаны на небольших по объему исследованиях [80], однако в ряде случаев, особенно при негрубой выраженности когнитивного дефекта (недементных КН), возможно полное или существенное восстановление [81, 82]. Однако считается, что если нарушения, обусловленные дефицитом витамина B_{12} , существуют более 1 года, их обратное развитие маловероятно. Лечение заболевания проводят витамином B_{12} [83, 84]. В целом результаты анализа 43 исследований, посвященных изучению эффективности применения цианокобаламина при разных видах деменции и когнитивного снижения (болезни Альцгеймера, Паркинсона, сосудистая деменция, метаболические расстройства), показали эффективность его применения в первую очередь в тех случаях, когда имело место исходное снижение его концентрации в сыворотке крови менее 150 пмоль/л [85].

Дефицит фолатов

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

является дефицит фолатов [78]. Считается, что с дефицитом фолиевой кислоты в большей мере связано развитие депрессии, чем деменции [80]. Вместе с тем наличие у лиц пожилого возраста низкого уровня фолиевой кислоты или витамина B_{12} увеличивает риск развития в последующем болезни Альцгеймера (почти в 2 раза) и сосудистой деменции [86]. Фолаты являются дериватом птероилглутаминовой кислоты. Они присутствуют в свежих фруктах, зеленых овощах и печени. Ежедневная рекомендуемая доза фолатов – 200 мкг, минимальное количество потребляемых фолатов должно составлять 50 мкг ежедневно.

Причинами дефицита фолатов могут быть нарушения всасывания при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, злоупотребление алкоголем, длительный прием противосудорожных препаратов (фенитоин, фенобарбитал) [83, 87, 88]. Обычно дефицит фолатов сочетается с дефицитом витамина B_{12} , поэтому оценить роль каждого из этих факторов в отдельности нелегко. Однако в литературе есть описания деменции, вызванной изолированным дефицитом фолатов при хроническом лямблиозе и других состояниях [84, 89, 90]. Дефицит фолатов может вызывать энцефалопатию с когнитивными, эмоциональными и поведенческими нарушениями [83, 87, 89–91]. Для лечения назначаются фолаты – 1–5 мг/сут. В числе побочных реакций отмечается учащение эпилептических приступов [92]. Имеются данные о возможности одновременного применения фолиевой кислоты и витаминов группы В [93]. При депрессии, обусловленной дефицитом фолатов, назначается комбинированная терапия антидепрессантами и фолатами. На фоне назначения фолатов у пациентов с когнитивной дисфункцией отмечается улучшение памяти, мышления, повседневной активности [78].

Алкогольная энцефалопатия развивается на II–III стадии алкоголизма. Выделяют острую и хроническую формы алкогольной энцефалопатии. Острая алкогольная энцефалопатия Гайе–Вернике клинически проявляется тяжелой формой делирия, атаксией и офтальмоплегией. Хроническая алкогольная энцефалопатия, или корсаковский психоз, чаще всего развивается после тяжелого делирия или острой энцефалопатии Гайе–Вернике. Реже корсаковский психоз развивается без предшествующего эпизода острой алкогольной энцефалопатии. Клиническая картина корсаковского психоза складывается из психических и неврологических симптомов. Психические нарушения включают фиксационную амнезию, амнестическую дезориентировку и конфабуляции (ложные воспоминания). Неврологические расстройства проявляются полинейропатией, сопровождающейся атрофией мышц, нарушением чувствительности, ослаблением и отсутствием сухожильных рефлексов. Степень выраженности нарушений памяти при корсаковском психозе коррелирует со степенью повреждения таламуса. Хроническая алкогольная энцефалопатия Маркиафавы–Биньями (центральная дегенерация мозолистого тела) развивается у лиц, злоупотребляющих красным вином. При этом психозе на фоне алкогольной дегенерации и деменции появляются симптомы психоза в виде оглушения, делирия, псевдопаралича, которые могут сменять друг друга. Отмечаются грубые неврологические нарушения в виде астазии-абазии, спастической гемипаралегии. Частым исходом психоза является смерть в состоянии комы [94].

Таким образом, патогенез поражения нервной системы при соматических заболеваниях обусловлен главным образом обменными, токсическими, сосудистыми и метаболическими расстройствами.

Принципы терапии

Поскольку патогенез сосудистых КН имеет гетерогенный характер, значит, и подходы к ведению данной категории больных должны быть дифференцированными. Тера-

пия КН, чтобы быть эффективной, должна быть этиопатогенетической и включать коррекцию имеющихся дисметаболических и дефицитарных нарушений [95, 96], сосудистых факторов риска (стабилизация артериальной гипертензии, атеросклероза церебральных артерий и других сердечно-сосудистых заболеваний [97], применение антиоксидантов, вазоактивных [97], метаболических средств и препаратов [98, 99], влияющих на нейротрансмиттерные системы (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, блокаторы N-метил-D-аспартат-рецепторов к глутамату [100], агонисты дофаминовых рецепторов). Однако до настоящего времени не проведено строгих рандомизированных исследований, позволяющих оценить эффективность указанных классов лекарственных средств при додементных когнитивных расстройствах.

Учитывая, что при большинстве метаболических и дефицитарных состояний определенную патогенетическую роль играет концентрация в организме витаминов группы В, в схему комплексного лечения необходимо включать поливитаминные комплексы. В последние годы наблюдается растущий интерес к возможным модулирующим эффектам поливитаминов на настроение и когнитивную деятельность [101, 102]. Было показано, что в случаях пограничного или более тяжелого дефицита поливитамины усиливают когнитивные функции [103]. Более поздние данные свидетельствуют о том, что такие добавки могут улучшать поведенческие функции (т.е. настроение и когнитивные функции/производительность) даже при отсутствии дефицита витаминов. Одно исследование показало, что прием поливитаминов в течение 33 дней улучшил настроение и внимание у мужчин [104, 105]. В том же исследовании уровень ощутимого стресса сократился в группе активного лечения, что согласуется с данными нескольких других исследований. Например, прием поливитаминных

добавок снижал оценку по шкале депрессии, тревожности и стресса в 8-недельном исследовании DASS (Depression, Anxiety and Stress) [106], уменьшал профессиональный стресс в 90-дневном исследовании [107] и улучшал плохое настроение в ответ на острые лабораторные факторы, вызывающие стресс, через 9 нед приема добавок [108].

Одним из поливитаминных универсальных средств является Берокка Плюс [109]. Фармакологическое действие определяется комплексом витаминов и минеральных веществ, входящих в состав препарата. Препарат содержит 7 витаминов группы В, витамин С, кальций и магний. В состав 1 шипучей таблетки поливитаминного комплекса Берокка Плюс входит 500 мг аскорбиновой кислоты (витамина С), 15 мг тиамин (витамина В₁), 15 мг рибофлавина (витамина В₂), 23 мг пантотеновой кислоты (витамина В₅), 10 мг пиридоксина гидрохлорида (витамина В₆), 400 мг фолиевой кислоты (витамина В₉), 10 мг цианокобаламина (витамина В₁₂), 50 мг никотинамида (витамина В₃), 150 мг биотина (витамина В₈), 100 мг кальция, 100 мг магния и 10 мг цинка.

Убедительные данные о роли витаминов группы В в поддержании и улучшении когнитивных функций представили С. McGarel и соавт. (2015 г.) [110]. Согласно двойному слепому плацебо-контролируемому рандомизированному сбалансированному перекрестному дизайну исследования 20 участников (средний возраст 29±5,54 года) принимали поливитаминные препараты группы В с или без гуараны и плацебо. Через 30 мин после принятия препаратов они проходили оценку когнитивной функции, состоящую из 10-минутной батареи тестов на определение познавательной способности; непосредственно до и после нее у участников оценивали настроение по шкале оценки настроения. Пять дополнительных участников прошли функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ)

после лечения во время активирующих заданий на быструю обработку визуальной информации (Rapid Visual Information Processing – RVIP) и время осмотра (Inspection Time – IT). Терапию поливитаминами с гуараной связывали со значительно улучшающейся производительностью в тесте последовательного вычитания троек и личным удовлетворением согласно самооценке участника. фМРТ показала, что оба типа поливитаминовой терапии повышали активацию в зонах, связанных с кратковременной памятью, при этом эффект был выше у поливитаминов с гуараной. Эти данные подтверждают сильные преимущества поливитаминов с гуараной при воздействии на настроение и когнитивную деятельность. Кроме того, таким образом в первый раз была продемонстрирована повышенная активация мозга после приема поливитаминовых препаратов с и без гуараны по измерениям с помощью фМРТ. Таким образом, A.Scholey и соавт. убедительно показали, что витаминно-минеральные комплексы Берокка (с гуараной и без нее) объективно оказывают положительный эффект на когнитивные функции индивидов, что подтверждается данными нейрокогнитивного и функционального МРТ-исследований [111].

В заключение следует отметить, что лечение пациентов с КН должно быть индивидуальным с учетом патогенетических факторов нарушений когнитивных функций, которые определяются при клиническом и инструментальном исследовании в каждом конкретном случае. Включение в схему лечения КН поливитаминово-минеральных комплексов, таких как Берокка, является хорошим дополнением к ноотропной терапии и особенно показано при различных дисметаболических и дефицитарных состояниях, а также при хронических экзогенных интоксикациях (алкоголизме).

Литература/References

- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. / Zakharov V.V., Iakhno N.N. Narusheniia pamiati. M.: GEOTAR-MED, 2003. [in Russian]
- Яхно Н.Н., Захаров В.В. Нарушения памяти в неврологической практике. Неврол. журн. 1997; 3 (4): 4–9. / Iakhno N.N., Zakharov V.V. Narusheniia pamiati v neurologicheskoi praktike. Nevrol. zhurn. 1997; 3 (4): 4–9. [in Russian]
- Loveston S, Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz, 2001.
- Wilcock GK, Bucks RS, Rockwood K. Diagnosis and management of dementia. A manual for memory disorders team. Oxford, NY: Oxford University Press, 1999; p. 251.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011. / Iakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. i dr. Dementsii: rukovodstvo dlia vrachei. 3-e izd. M.: MEDpres-inform, 2011. [in Russian]
- Clozel M, Kuhn H, Hefti F, Baumgartner HR. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. Hypertension 1991; 18 (2): 132–41.
- Murray AM. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. Adv Chronic Kidney Dis 2008; 15 (2): 123–32.
- Khatri M, Nickolas T, Moon YP et al. CKD associates with cognitive decline. J Am Soc Nephrol 2009; 20 (11): 2427–32.
- Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R et al. Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. J Neurol Sci 1995; 134 (1–2): 83–8.
- Kurella M, Chertow GM, Fried LF et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. J Am Soc Nephrol 2005; 16 (7): 2127–33.
- Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: The Cardiovascular Health Cognition study. J Am Soc Nephrol 2004; 15 (7): 1904–11.
- Slinin Y, Paudel ML, Ishani A et al. Kidney function and cognitive performance and decline in older men. J Am Geriatr Soc 2008; 56 (11): 2082–8.
- Elias MF, Elias PK, Seliger SL et al. Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. Nephrol Dial Transplant 2009; 24 (8): 2446–52.
- Kodl CT, Sequist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. Endocr Rev 2008; 29 (4): 494–511.
- Gonder-Frederick LA, Zrebiec JF, Bauchowitz AU et al. Cognitive function is disrupted by both hypo- and hyperglycemia in schoolaged children with type 1 diabetes: a field study. Diabetes Care 2009; 32 (6): 1101–6.
- Xiao-jun Cai, Hui-qin Xu, Yi Lu. C-peptide and Diabetic Encephalopathy. Chin Med Sci J 2011; 26 (2): 119–25.
- Чуйко М.Р., Бодыхов М.К., Скворцова В.И. Характеристика и особенности течения энцефалопатии при инсулинзависимом сахарном диабете. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010; 5: 4–8. / Chuiko M.R., Bodykhov M.K., Skvortsova V.I. Kharakteristika i osobennosti techeniia entsefalopatii pri insulinzavisimom sakharnom diabete. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2010; 5: 4–8. [in Russian]

- Patino-Fernandez AM, Delamater AM, Applegate EB et al. Neurocognitive functioning in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. Pediatric Diabetes 2010; 11 (6): 424–30.
- Brands AMA, Biessels GJ, De Haan EHF et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. Diabetes Care 2005; 28: 726–35.
- Perantie DC, Koller JM, Weaver PM et al. Prospectively determined impact of type 1 diabetes on brain volume during development. Diabetes 2011; 60 (11): 3006–14.
- Brands AM, Biessels GJ, Kappelle LJ et al. Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 23 (5): 343–50.
- Ho MS, Weller NJ, Ives FJ et al. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in early-onset type 1 diabetes mellitus. J Pediatr 2008; 153: 385–90.
- Mijnhout GS, Scheltens P, Diamant M et al. Diabetic encephalopathy: A concept in need of a definition. Diabetologia 2006; 49: 1447–8.
- Strachan MW, Reynolds RM, Frier BM et al. The relationship between type 2 diabetes and dementia. Br Med J 2008; 88: 131–46.
- Fontbonne A, Berr C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study. Diabetes Care 2001; 24 (2): 366–70.
- Messier C. Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. Neurobiol Aging 2005; 26 (1): 26–30.
- Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol 2006; 5 (1): 64–74.
- Ott A, Stolk RP, Hofman A et al. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. Diabetologia 1996; 39 (11): 1392–7.
- Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. Neurology 1995; 45 (6): 1161–8.
- Строков И.А., Моргоева Ф.Э., Строков К.И. и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актотегиним. Рус. мед. журн. 2006; 9: 698–703. / Strokov I.A., Morgoeva F.E., Strokov K.I. i dr. Terapevticheskaiia korrektsiia diabeticheskoi polinevropatii i entsefalopatii Aktoveginom. Rus. med. zhurn. 2006; 9: 698–703. [in Russian]
- Чугунов П.А., Семенова И.В. Сахарный диабет и когнитивные нарушения. Сахарный диабет. 2008; 1 (38): 61–8. / Chugunov P.A., Semenova I.V. Sakharnyi diabet i kognitivnye narusheniia. Sakharnyi diabet. 2008; 1 (38): 61–8. [in Russian]
- Reaven G, Thompson L, Nahum D, Haskins E. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. Diabetes Care 1990; 13: 16–21.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002; 287: 2570–81.
- Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989. / Efimov A.S. Diabeticheskie angiopatii. M.: Meditsina, 1989. [in Russian]
- Wredling R, Levander S, Adamson U. Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycaemia in men. Diabetologia 1990; 33: 152–7.
- Полунина Т.Е., Маев И.В. Печеночная энцефалопатия: алгоритм дифференциальной диагностики и тактика ведения. Рус. мед. журн. 2010; 18 (5): 291–7. / Polunina T.E., Maev I.V. Pechenochnaia entsefalopatii: algoritim differentsialnoi diagnostiki i taktika vedeniia. Rus. med. zhurn. 2010; 18 (5): 291–7. [in Russian]
- Garcia A, Zambini K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. CMAJ 2004; 171 (8): 897–904.
- Дамулин И.В. Патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты сосудистых когнитивных нарушений. Consilium Medicum. 2006; 8 (8): 80–5. / Damulin I.V. Patogeneticheskie, diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty sosudistykh kognitivnykh narushenii. Consilium Medicum. 2006; 8 (8): 80–5. [in Russian]
- Stein G, Muller A, Busch M et al. Homocysteine, its metabolites, and B-group vitamins in renal transplant patients. Kidney Int Suppl 2001; 78: S262–5.
- Рогова И.В., Фомин В.В., Дамулин И.В. и др. Сосудистые когнитивные нарушения при хронической болезни почек. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; 1: 11–8. / Rogova I.V., Fomin V.V., Damulin I.V. i dr. Sosudistye kognitivnye narusheniia pri khronicheskoi bolezni pochek. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2015; 1: 11–8. [in Russian]
- Prins ND, Den Heijer T, Hofman A et al. Rotterdam Scan Study. Homocysteine and cognitive function in the elderly: the Rotterdam Scan Study. Neurology 2002; 59 (9): 1375–80.
- Sachdev P. Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy. J Neurol Sci 2004; 226 (1–2): 25–9.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. / Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiia golovnogo mozga. M.: Meditsina, 2001. [in Russian]
- Дамулин И.В., Шмидт Т.Е. Неврологические расстройства при алкоголизме. Неврол. журн. 2004; 9 (2): 4–10. / Damulin I.V., Shmidt T.E. Nevrologicheskie rasstroistva pri alkogolizme. Nevrolog. zhurn. 2004; 9 (2): 4–10. [in Russian]
- Harper C, Corbett D. Alcoholism and dementia. In: The Neuropathology of Dementia. Ed. by M.M.Esiri, J.H.Morris. Cambridge: Cambridge University Press, 1997; p. 294–306.
- Renner JA, Morris JC. Alcohol-associated dementia. /In: Handbook of Dementing Illnesses. Ed. by J.C.Morris. New York etc: Marcel Dekker, Inc., 1994; p. 393–412.
- Зиматкин С.М., Пронько С.П., Бубен А.Л., Лиопо А.В. Материалы международного симпозиума «Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости». Гродно, 2004; с. 48–53. / Zimatkin S.M., Pronko S.P., Buben A.L., Liopo A.V. Materialy mezhdunarodnogo simpoziuma «Sovremennye aspekty izucheniia alkogolnoi i narkoticheskoi zavisimosti». Grodno, 2004; s. 48–53. [in Russian]
- Fadda F, Rossetti ZL. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. Prog Neurobiol 1998; 56 (4): 385–431.
- Harper CG, Kril JJ, Daly J. Alcohol-Induced Brain Damage. W.A.Hunt, S.J.Nixon (eds). NIAAA Res Monograph 1993; 22: 39–70.
- Ratti MT, Bo P, Giardini A, Soragna D. Chronic alcoholism and the frontal lobe: which executive functions are impaired? Acta Neurol Scand 2002; 105: 276–81.

51. Harper CG. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57 (2): 101–10.
52. Arango V, Underwood MD, Pauler DK et al. Differential age-related loss of pigmented locus coeruleus neurons in suicides, alcoholics, and alcoholic suicides. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20 (7): 1141–7.
53. Franke H, Kittner H, Berger P et al. The reaction of astrocytes and neurons in the hippocampus of adult rats during chronic ethanol treatment and correlations to behavioral impairments. *Alcohol* 1997; 14 (5): 445–54.
54. Donaghy M. Toxic and environmental disorders of the nervous system. In: *Brain's Diseases of the Nervous System*. Tenth edition. Ed. by J. Walton. Oxford etc.: Oxford University Press, 1993; p. 513–29.
55. Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. *Clinical Neurology*. Fifth edition. N.Y. etc.: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2002; p. 1–70.
56. Schlapfer TE. Alcohol and the brain – morphological and functional brain changes. *Ther Umsch* 2000; 57 (4): 191–5.
57. Chandler LJ, Summers C, Crews FT. Ethanol inhibits NMDA receptor-mediated excitotoxicity in rat primary neuronal cultures. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17 (1): 54–60.
58. Montoliu C, Valles S, Renau-Piqueras J, Guerri C. Ethanol-induced oxygen radical formation and lipid peroxidation in rat brain: effect of chronic alcohol consumption. *J Neurochem* 1994; 63 (5): 1855–62.
59. Nordman R, Ribiere C, Rouach H. Implication of free radical mechanisms in ethanol-induced cellular injury. *Free Radic Biol Med* 1992; 12 (3): 219–40.
60. Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl* 2000; 35 (1): 2–7.
61. Estruch R, Bono G, Laine P et al. Brain imaging in alcoholism. *Eur J Neurol* 1998; 5: 119–35.
62. Finkelstein JD, Mudd SH, Irreverre F, Laster L. Homocystinuria due to cystathionine synthetase deficiency: the mode of inheritance. *Science* 1964; 146: 785–7.
63. Баранова И.Е., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии. Артериальная гипертензия. 2004; 10 (1): 45–50. / Baranova I.E., Bol'shakova O.O. Klinicheskoe znachenie gomotsisteinonii. Arterial'naiia gipertenziia. 2004; 10 (1): 45–50. [in Russian]
64. Люсов В.А., Лебедева А.Ю., Соболева В.Н. и др. Пипергомостистеинемия, частота рецидивирующих расстройств коронарного кровообращения и эффективность эндоваскулярного лечения у больных инфарктом миокарда. Клиницист. 2007; 5: 16–22. / Liusov V.A., Lebedeva A.Yu., Soboleva V.N. i dr. Gipergomotsisteinonii, chastota retsidiviruiushchikh rasstroistv koronarnogo krovoobrashcheniia i effektivnost' endovaskuliarnogo lecheniia u bol'nykh infarktom miokarda. Klinitsist. 2007; 5: 16–22. [in Russian]
65. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111–28.
66. Lonn E, Held C, Arnold JM et al. Rationale, design and baseline characteristics of a large, simple, randomized trial of combined folic acid and vitamins B₆ and B₁₂ in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-2 trial. *Can J Cardiol* 2006; 22 (1): 47–53.
67. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407–13.
68. McLroy SP, Dynan KB, Lawson JT et al. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke* 2002; 33 (10): 2351–6.
69. Welch G, Loscalzo J. Homocysteine and atherosclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042–50.
70. Sen S, Reddy PL, Grewal RP et al. Hyperhomocysteinemia is associated with aortic atheroma progression in stroke/TIA patients. *Front Neurol* 2010; 1: 131.
71. Leblhuber F, Walli J, Artner-Dworzak E et al. Hyperhomocysteinemia in dementia. *J Neural Transm* 2000; 107 (12): 1469–74.
72. Seshadri S, Beiser A, Selhub J et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346 (7): 476–83.
73. Schafer JH, Glass TA, Bolla KI et al. Homocysteine and cognitive function in a population-based study of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53 (3): 381–8.
74. Зорилова И.В., Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Кистенев Б.А. Наследственно обусловленная гипергомостистеинемия в патогенезе ишемического инсульта у лиц молодого возраста. Неврол. журн. 2005; 10 (2): 14–7. / Zorilova I.V., Suslina Z.A., Illarioshkin S.N., Kistenev B.A. Nasledstvenno obuslovlennaiia gipergomotsisteinonii v patogeneze ishemicheskogo insul'ta u lits mladogo vozrasta. Nevrol. zhurn. 2005; 10 (2): 14–7. [in Russian]
75. Loscalzo J. Homocysteine and dementias. *N Engl J Med* 2002; 346 (7): 466–8.
76. McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM et al. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med* 2006; 354 (26): 2764–72.
77. Walker JG, Batterham PJ, Mackinnon AJ et al. Oral folic acid and vitamin B₁₂ supplementation to prevent cognitive decline in community dwelling older adults with depressive symptoms – the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 95 (1): 194–203.
78. Камчатнов П.Р., Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при дефиците витамина B₁₂, фолиевой кислоты и гипергомостистеинемии. Клиницист 2015; 1: 18–23. / Kamchatnov P.R., Damulin I.V. Kognitivnye narusheniia pri defitsite vitamina V₁₂, folievoi kisloty i gipergomotsisteinonii. Klinitsist 2015; 1: 18–23. [in Russian]
79. Clark C.M. Metabolic and nutritional disorders associated with dementia. In: J.C. Morris, J.E. Galvin, D.M. Holzman (eds.). *Handbook of Dementing Illnesses*. N.Y.: Marcel Dekker, Inc., 1994; p. 413–39.
80. Wahlund LO, Basun H, Waldemar G. Reversible or arrestable dementias. In: N. Qizilbash et al. (eds.). *Evidence-based Dementia Practice*. Oxford: Blackwell Sciences, 2002; p. 330–40.
81. Abyad A. Prevalence of vitamin B₁₂ deficiency among demented patients and cognitive recovery with cobalamin replacement. *J Nutr Health Aging* 2002; 6 (4): 254–60.
82. Rietsema WJ. Unexpected recovery of moderate cognitive impairment on treatment with oral methylcobalamin. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62 (8): 1611–2.
83. Clayton PT, Smith I, Harding B et al. Subacute combined degeneration of the cord, dementia, and parkinsonism due to an inborn error of folate metabolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 920–7.
84. Heap BJ, Mumford JD. Chronic giardiasis with vitamin B₁₂ and folate deficiency presenting with psychiatric symptoms. *J Roy Army Med Corps* 1989; 135: 25–6.
85. Moore E, Mander A, Ames D et al. Cognitive impairment and vitamin B₁₂: a review. *Int Psychogeriatr* 2012; 24 (4): 541–56.
86. Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ* 2002; 324 (7352): 1512–5.
87. Lancowsky P. Congenital malabsorption of folate. *J Am Med* 1970; 48: 580–3.
88. Lohby AL, Cooperman JM. Congenital megaloblastic anemia and progressive central nervous system degeneration. Further clinical and physiological characterization and therapy of syndrome due to inborn error of folate transport. American Pediatric Society, Inc., Annual Meeting, Atlantic City, 1967.
89. Lever EG, Elwes RD, Williams A et al. Subacute combined degeneration of the cord due to folate deficiency: response to methyl folate treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1203–7.
90. Lohby AL, Eagle FJ, Roth et al. Relapsing megaloblastic anemia in an infant due to a specific defect in gastrointestinal absorption of folic acid. *J Am Dis Child* 1961; 102: 482–3.
91. Дамулин И.В. Деменции при дефицитарных состояниях и алкоголизме. Неврол. журн. 2005; 5: 4–8. / Damulin I.V. Dementsii pri defitsitarnykh sostoiianiakh i alkoholizme. Nevrol. zhurn. 2005; 5: 4–8. [in Russian]
92. Guidolin L, Vignoli A, Canger R. Worsening in seizure frequency and severity in relation to folic acid administration. *Eur J Neurol* 1998; 5 (3): 301–3.
93. Agnew-Blais JC, Wassertheil-Smoller S, Kang JH et al. Folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 intake and mild cognitive impairment and probable dementia in the Women's Health Initiative Memory Study. *J Acad Nutr Diet* 2015; 115 (2): 231–41.
94. Разводовский Ю.Е. Алкогольное поражение мозга. Мед. новости. 2006; 1: 13–7. / Razvodovskii Yu.E. Alkohol'noe porazhenie mozga. Med. novosti. 2006; 1: 13–7. [in Russian]
95. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2007; с. 360. / Gavrilova S.I. Farmakoterapiia bolezni Al'tsgeimera. 2-e izd., pererab. i dop. M., 2007; s. 360. [in Russian]
96. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002; с. 85. / Damulin I.V. Bolezni Al'tsgeimera i sosudistaiia dementsiia. Pod red. N.N. Iakhno. M., 2002; s. 85. [in Russian]
97. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М., 2010; с. 256. / Levin O.S. Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike. M., 2010; s. 256. [in Russian]
98. Andrieux S, Amouyal K, Renish W et al. The consumption of vasodilators and Ginkgo biloba (Egb 761) in a population of 7598 women over the age of 75 years. *Res Pract Alzheimer's Dis* 2001; 5: 57–68.
99. Преображенская И.С. Ноотропные препараты в гериатрической практике. РМЖ 2004; 5 (12): 256–61. / Preobrazhenskaiia I.S. Nootropnye preparaty v geriatricheskoi praktike. RMZh 2004; 5 (12): 256–61. [in Russian]
100. Knopman DS. Current treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; 6 (5): 365–71.
101. Grima NA, Pase MP, Macpherson H, Pipingas A. The effects of multivitamins on cognitive performance: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Dis* 2012; 29: 561–9.
102. Kennedy DO, Haskell CF. Vitamins and cognition: What is the evidence? *Drugs* 2011; 71: 1957–71.
103. Hesecker H, Kubler W, Pudel V, Westenhofer J. Interaction of vitamins with mental performance. *Bibl Nutr Dieta* 1995; 52: 43–55.
104. Kennedy DO, Veasey R, Watson A et al. Effects of high-dose B vitamin complex with vitamin C and minerals on subjective mood and performance in healthy males. *Psychopharmacology* 2010; 211: 55–68.
105. Kennedy DO, Veasey RC, Watson AW et al. Vitamins and psychological functioning: A mobile phone assessment of the effects of a B vitamin complex, vitamin C and minerals on cognitive performance and subjective mood and energy. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2011; 26: 538–47.
106. Harris E, Kirk J, Rowsell R et al. The effect of multivitamin supplementation on mood and stress in healthy older men. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2011; 26: 560–7.
107. Stough C, Scholey A, Lloyd J et al. The effect of 90 day administration of a high dose vitamin B – Complex on work stress. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2011; 26: 470–6.
108. Haskell CF, Robertson B, Jones E et al. Effects of a multi-Vitamin/mineral supplement on cognitive function and fatigue during extended multi-Tasking. *Hum Psychopharmacol Clin* 2010; 25: 448–61.
109. www.berocca.ru.
110. McGarel C, Pentieva K, Strain JJ, McNulty H. Emerging roles for folate and related B-vitamins in brain health across the lifecycle. *Proc Nutr Soc* 2015; 74 (1): 46–55.
111. Scholey A, Bauer I, Neale C et al. Acute effects of different multivitamin mineral preparations with and without Guarana on mood, cognitive performance and functional brain activation. *Nutrients* 2013; 5 (9): 3589–604.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Пизова Наталья Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и медицинской генетики с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО ЯГМУ. E-mail: Spizova@yandex.ru