

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В12 В ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: ПРИЧИНЫ, ДИАГНОСТИКА, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-100-107

УДК: 616.831-009.85

Чердак М.А.*, Мхитарян Э.А.

*Автор, ответственный за переписку.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

Резюме

Одной из распространенных проблем, ассоциированных со старением, является дефицит витамина В12 (кобаламина), по некоторым данным присутствующий у каждого третьего человека в возрасте старше 60 лет. Кобаламин принимает участие в многочисленных биологически важных реакциях, поэтому его дефицит будет проявляться спектром нарушений, включая гематологические, желудочно-кишечные симптомы, а также патологию различных отделов нервной системы. В статье представлены клинические варианты неврологических расстройств, ассоциированных с дефицитом витамина В12, включая поражение как периферической, так и различных отделов центральной нервной системы. Обсуждается взаимосвязь между дефицитом кобаламина и развитием когнитивных и других нервно-психических расстройств у лиц пожилого возраста. Представлены данные по специфическим для пожилых причинам формирования данного патологического состояния, включая ятрогенные факторы. Изложены современные подходы к диагностике и коррекции дефицита кобаламина, с учетом особенностей гериатрической популяции.

Ключевые слова: витамин В12; кобаламин; когнитивные расстройства; деменция; фуникулярный миелоз; полинейропатия; пожилые, лечение; пероральная терапия.

Для цитирования: Чердак М.А., Мхитарян Э.А. Дефицит витамина В12 в патологии нервной системы у лиц пожилого возраста: причины, диагностика, подходы к терапии. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024; 2(18): 100–107. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-100-107

VITAMIN B12 DEFICIENCY IN NEUROLOGICAL DISORDERS OF OLDER ADULTS: ETIOLOGY, DIAGNOSTICS, TREATMENT

Cherdak M.A.*, Mkhitarian E.A.

*Corresponding author

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

One of the common problems associated with aging is vitamin B12 (cobalamin) deficiency. According to some reports, it is present in every third person over the age of 60. Cobalamin is involved in numerous biologically important reactions, and its deficiency manifests itself in a range of disorders, including hematological and gastrointestinal symptoms, as well as pathology in various parts of the nervous system. The article discusses clinical variants of neurological disorders related to vitamin B12 deficiency, such as damage to both the peripheral and the central nervous systems. The relationship between cobalamin deficiency and the development of cognitive and other neuropsychiatric disorders in older individuals is discussed. Data on specific causes of vitamin B12 deficiencies in older individuals, including iatrogenic factors, are presented. Modern approaches to the diagnosis and correction of cobalamin deficiency are outlined, taking into account the characteristics of the geriatric population.

Keywords: vitamin B12; cobalamin; cognitive disorders; dementia; funicular myelosis; polyneuropathy; elderly; treatment; oral therapy.

For citation: Cherdak M.A., Mkhitarian E.A. Vitamin B12 Deficiency in Neurological Disorders of Older Adults: Etiology, Diagnostics, Treatment. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 2(18): 100–107. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-100-107

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение доли лиц пожилого возраста в мире повышает актуальность проблем, характерных для данной популяции. Известно, что само по себе старение ассоциировано с большим количеством специфических состояний, называемых гериатрическими синдромами. Важнейшие из таких синдромов — когнитивные нарушения и деменция, являющиеся независимой причиной потери автономности пожилых. Причиной когнитивных нарушений у лиц старшего возраста в большинстве случаев являются нейродегенеративные или сосудистые заболевания головного мозга, а также их сочетание. Сложности лечения когнитивных расстройств, отсутствие патогенетических видов терапии для большинства заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями, заставляет обращать внимание на их факторы риска с целью снижения распространенности деменции [1]. Одним из важных факторов риска когнитивных нарушений и деменции является дефицит витамина В12. Указанное состояние не является редкостью. Эпидемиологические исследования показывают, что средняя распространенность дефицита витамина В12 в популяции, включая случаи субклинического гиповитаминоза В12, составляет 2,5–26% [2]. В то же время установлено, что распространенность данного состояния нарастает с возрастом, достигая 30 и даже 40% среди лиц старше 60 лет, а риск дефицита В12 значительно повышается у ослабленных пациентов с выраженной коморбидностью [4, 5]. Разброс показателей распространенности во многом определяется не только различной актуальностью факторов риска дефицита витамина В12 в отдельных мировых популяциях, но и существенными отличиями критериев, применяемых для диагностики данного состояния [6]. Наиболее остро проблема недостаточности витамина В12 стоит для пожилых пациентов, проживающих в учреждениях долгосрочного ухода [7]. Цель настоящего обзора — предоставить актуальные сведения по основным неврологическим проявлениям дефицита витамина В12, методам его диагностики с учетом накопленного опыта и возможностям коррекции в зависимости от особенностей гериатрической популяции.

РОЛЬ ВИТАМИНА В12 В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА И В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Итак, понятие «витамин В12» охватывает группу водорастворимых соединений, называемых корриноидами или кобаламинами. Указанные соединения отличаются по своей биологической активности, наиболее значимыми для человека являются аденозилкобаламин и метилкобаламин, играющие роль активных коферментов отдельных окислительно-восстановительных реакций [8].

Биологические эффекты витамина В12 в организме человека крайне разнообразны. Было

показано участие данного витамина в процессах синтеза ДНК и РНК, роль в обменных процессах, что наиболее важно с точки зрения функции кроветворения и метаболизма нервной ткани, регенерации слизистых оболочек. В нервной системе различные формы витамина В12 участвуют в синтезе компонентов миелина, вовлечены в процессы дифференцировки шванновских клеток, развитие аксонов [2]. Показано, что дефицит витамина В12 может привести к поражению нервной системы на любом уровне. Наиболее типичным считается развитие подострой комбинированной дегенерации спинного мозга (фуникулярного миелоза) вследствие нарушения процессов миелинизации с развитием постепенной атрофии задних и в дальнейшем боковых канатиков спинного мозга. Для поражения спинного мозга характерно формирование сложного симптомокомплекса в виде парестезии (которая является первым признаком дефицита кобаламина у 70% пациентов) и онемения стоп, сенситивной атаксии, пирамидных знаков в нижних конечностях, мочеполовых симптомов (включая импотенцию, учащенное мочеиспускание, периодическое недержание мочи) [3]. В 40% случаев фуникулярный миелоз сочетается с поражением периферических нервов с развитием сенсомоторной полинейропатии. Реже поражение периферических нервов, определяемое не менее чем у четверти пациентов с дефицитом витамина В12, может быть единственным клиническим проявлением данного состояния. В отличие от других полинейропатий, при дефиците кобаламина симптомы могут в первую очередь возникнуть в руках или одновременно в верхних и нижних конечностях [9]. Проявления поражения головного мозга при обсуждаемом состоянии крайне разнообразны. Были описаны случаи оптической невропатии, поражения ствола мозга и мозжечка, глубоких отделов белого вещества головного мозга с развитием лейкоэнцефалопатии. Энцефалопатия при дефиците витамина В12 может проявляться спектром разнообразных нервно-психических нарушений, включая аффективные (эмоциональная лабильность, раздражительность, низкий фон настроения, агрессивность, сонливость, апатичность), психотические (зрительные и слуховые галлюцинации, острый психоз) и когнитивные проявления, качественные или количественные изменения сознания, от явлений острой спутанности сознания до развития преходящих коматозных состояний [10, 11, 2]. Примечательно, что в большинстве случаев симптомы дефицита витамина В12 нарастают медленно и характеризуются хроническим течением, однако в ряде случаев дефицит кобаламина может иметь острую манифестацию [12].

Несмотря на то что исторически дефицит витамина В12 был тесно ассоциирован с развитием специфического анемического синдрома, на текущий момент известно, что в 15–25% случаев признаки патологии нервной системы у пациентов с дефицитом витамина В12 развиваются

в отсутствии гематологических нарушений (макроцитарной анемии, панцитопении, тромбо- или нейтропении) [5]. В то же время наблюдение за пациентами с пернициозной анемией показало, что распространенность деменции в их популяции достигала 16% (что приблизительно в 2 раза выше распространенности деменции в общей популяции лиц старше 60 лет), причем клинические характеристики когнитивных нарушений не имели какой-либо специфики [41]. А изменения глубоких отделов белого вещества, лежащие в основе когнитивных нарушений, зачастую ошибочно расцениваются как проявление сопутствующего сосудистого заболевания головного мозга [2]. Дефицит витамина В12 не только сам по себе провоцирует повреждение центральной и периферической нервной системы, но и является установленным фактором риска различных нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь диффузных телец Леви [43]. Роль дефицита витамина В12 в формировании тяжелой когнитивной дисфункции косвенно подчеркивают наблюдения, сделанные в условиях реальной клинической практики, согласно которым дефицит витамина В12 выявлялся у 25,7% пациентов с деменцией и лишь у 8,2% пациентов с недементными когнитивными нарушениями [40]. Предполагается, что в головном мозге витамин В12 препятствует образованию внутриклеточных скоплений («клубков») тау-белка, что объясняет роль его дефицита в патогенезе нейродегенеративных заболеваний [45]. Кроме того, пагубные эффекты в отношении ЦНС могут провоцироваться не только и не столько самой нехваткой витамина В12, сколько одновременным повышением гомоцистеина, патологическое накопление которого в организме происходит при дефиците витамина В12 и/или фолиевой кислоты [46].

ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В12 В ОРГАНИЗМЕ

Можно выделить различные причины развития дефицита витамина В12 в организме пожилого человека, включая факторы, связанные с недостатком поступления кобаламина в организм, и проблемы, связанные с нарушением всасывания витамина В12 в кишечнике.

Известно, что витамин В12 в большом количестве содержится в пище животного происхождения — мясе и мясных субпродуктах, молоке, яйцах, дрожжах. Поэтому, даже несмотря на то, что определенное количество цианокобаламина синтезируется микрофлорой кишечника, риск развития дефицита витамина В12 крайне велик у пациентов, придерживающихся строгой вегетарианской или веганской диет. У лиц пожилого возраста ограничению поступления витамина В12 с пищей могут способствовать в том числе социальные,

психологические и поведенческие факторы, например, бедность, одиночество, отсутствие социальной поддержки или социальная изоляция, а также когнитивные и другие психические расстройства с сопутствующим изменением пищевого поведения. Среди дополнительных факторов мальнутриции с развитием дефицитарных состояний можно выделить возрастные изменения организма, негативно влияющие на процесс приема пищи (включая утрату зубов и неадекватное протезирование). В то же время стоит помнить о значительном депо витамина В12 в печени человека. Это обуславливает появление латентного периода, достигающего 3–5 и даже 10 лет, между прекращением поступления адекватных количеств витамина В12 в организм и клинической манифестацией его дефицита [8].

Всасывание витамина В12 в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) представляет собой сложный многоэтапный процесс. Лишь 1–5% не связанного с белками пищи кобаламина всасывается со слизистой оболочки ЖКТ (причем не только кишечника, но и ротовой полости) напрямую путем пассивной диффузии [47, 48]. Связанный с белками цианокобаламин (в данной форме витамин В12 чаще всего представлен в пищевых продуктах) в желудке высвобождается из этой связи под действием желудочного сока (соляной кислоты и пепсина). В щелочной среде тонкой кишки происходит связывание кобаламина с внутренним фактором (фактором Касла), продуцируемым париетальными клетками слизистой оболочки желудка. Комплекс, образованный внутренним фактором и витамином В12, путем активного транспорта поступает в системный кровоток, где кобаламин образует последующие комплексы с транспортными белками (гаптокоррином и транскобаламином-II). Лишь в комплексе с транскобаламином-II витамин В12 (в форме холотранскобаламина) может быть доставлен в клетки, что составляет 10–30% от всего витамина В12, поступившего в организм. Таким образом, холотранскобаламин рассматривается в качестве активной формы витамина В12, что определяет его потенциальную роль в диагностике дефицитарных состояний кобаламина [2].

Таким образом, развитие дефицита витамина В12 может наблюдаться у пациентов с заболеваниями ЖКТ, способствующими нарушению абсорбции кобаламина в тонкой кишке (например, у лиц, перенесших резекцию или шунтирование подвздошной кишки, пациентов с болезнью Крона, целиакией, дивертикулезом, внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, кишечными инфекциями, паразитарными инвазиями). Причиной нарушения усвоения витамина В12 из пищи могут являться заболевания желудка, включая аутоиммунный атрофический гастрит (с развитием пернициозной анемии), хронический хеликобактерный гастрит, состояния после

частичной или тотальной резекции желудка, синдромом Золлингера–Эллисона.

У лиц пожилого возраста важнейшей причиной дефицита витамина В12 могут являться ятрогенные факторы, связанные с длительным применением определенных лекарственных средств. В частности, это касается метформина, антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонной помпы, других антацидов, ряда антибиотиков и противомикробных средств, противоэпилептических средств, леводопы, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, аллопуринола [10].

Известно, что сахарный диабет, особенно 2-го типа (СД2), крайне широко распространен в популяции лиц пожилого возраста. По оценкам Международной федерации сахарного диабета, распространенность СД2 у пациентов старше 60 лет достигает 30% [19]. Метформин относится к противодиабетическим препаратам первой линии. Кроме того, в клинической практике его используют при лечении ожирения и нарушения толерантности к глюкозе. По оценкам исследователей, его принимают не менее половины пациентов с СД2 [20]. Результаты наблюдательного исследования показали, что риск развития дефицита витамина В12 зависит от длительности приема метформина, причем дефицит витамина В12 у пациентов с СД2, получающих метформин, был в большей степени связан не с анемическим синдромом, а развитием невропатий [21]. Предполагается, что метформин изменяет всасывание витамина В12 в кишечнике за счет нескольких механизмов: отрицательного влияния на моторику ЖКТ, кальций-зависимое всасывание кобаламина и секрецию внутреннего фактора Касла [40].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются одними из самых широко используемых препаратов у лиц пожилого возраста. Показаниями к их назначению являются не только заболевания желудка и пищевода, ассоциированные с повышенной кислотностью, но и превентивное назначение при терапии нестероидными противовоспалительными средствами и антиагрегантами. По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность применения ИПП у пожилых достигает от 23 до 79% [22]. В эксперименте на добровольцах признаки снижения всасывания витамина В12 наблюдались уже после 2 недель постоянного приема ИПП, а риск дефицита витамина В12 при долгосрочной терапии ИПП был повышен в 2–10 раз [23]. Считается, что неблагоприятные эффекты ИПП на всасывание витамина В12 заключаются как в снижении высвобождения кобаламина из связи с белками пищи, так и в изменении кишечной микрофлоры.

Важно, что при нарушениях всасывания витамина В12 в ЖКТ, связанных с использованием

определенных лекарственных средств, снижение концентрации витамина В12 в тканях организма происходит более плавно, чем при заболеваниях с нарушением продукции внутреннего фактора, что определяет смазанную клиническую картину дефицита витамина В12 и позднюю его диагностику.

ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В12

Лабораторная диагностика дефицита витамина В12 в первую очередь базируется на определении концентрации кобаламина в сыворотке крови. Однако референсные значения для диагностики гиповитаминоза В12 остаются предметом научных дебатов. Считается, что традиционно принятый порог отсечки для диагностики дефицита витамина В12 (< 150 пмоль/л, что соответствует 200 пг/мл) в большей степени отражает вероятность развития гематологических нарушений [7]. В то же время были описаны клинические случаи неврологических расстройств, связанных с дефицитом витамина В12, купированных применением препаратов кобаламина, при которых сывороточная концентрация кобаламина находилась в диапазоне до 450 пг/мл [24]. Стоит также помнить о том, что значения концентрации кобаламина в сыворотке крови могут быть ложно завышенными (например, при злоупотреблении алкоголем, нарушении функции печени, при онкологических заболеваниях) [25]. Кроме того, может отмечаться диссоциация между нормальными значениями концентрации кобаламина в сыворотке крови и дефицитом — при определении концентрации витамина В12 в эритроцитах [41]. Как уже было сказано, выбор пороговых значений для определения дефицита витамина В12 будет существенно влиять на показатели его распространенности. Так, согласно данным Национального исследования по оценке состояния здоровья и питания населения США, распространенность грубого дефицита витамина В12 (< 148 пмоль/л или около 200 пг/мл) в общей популяции составляет 2,9%. Повышение планки диагностики менее тяжелого дефицита витамина В12 до < 200 пмоль/л и < 256 пмоль/л увеличивает распространенность до 10,6% и 25,7% соответственно [6]. Таким образом, значения концентрации кобаламина в сыворотке крови в диапазоне между 200 и 350 (по другим источникам 450) пг/мл предложено считать пограничными, а при постановке диагноза отталкиваться не только от клинической картины, но и от изменений других лабораторных показателей, а также от динамики состояния пациента на фоне терапии препаратами витамина В12 [27, 5, 26].

Считается, что более надежным способом диагностики дефицита витамина В12 является определение концентрации его биодоступной

и биоактивной фракции, связанной с транскобаламином, — холотранскобаламина [18]. Доказанному дефициту кобаламина соответствует снижение уровня холотранскобаламина менее 35 пмоль/л, интервал от 35 до 50 пмоль/л соответствует пограничному снижению данного показателя.

Дефицит витамина В12, являющегося коферментом важных биохимических внутриклеточных реакций, сопровождается накоплением в организме двух биологически активных соединений — гомоцистеина и метилмалоновой кислоты (ММК). Поэтому определение их концентрации в сыворотке крови и/или моче (для ММК) может использоваться в качестве критериев, подтверждающих дефицит кобаламина при пограничных значениях сывороточной концентрации самого витамина В12 (200–350 пг/мл) или холотранскобаламина. Для гомоцистеина пороговыми значениями в сыворотке крови считаются 10–13 мкмоль/л, для ММК > 300 нмоль/л, а в моче > 0,4 ммоль/л [25, 27, 5]. В целом, учитывая неспецифичность гипергомоцистеинемии (концентрация гомоцистеина в крови также повышается при дефиците фолиевой кислоты или пиридоксина, а кроме того, при хронической почечной недостаточности, нарушении функции щитовидной железы [27, 28]), выполнение анализа на сывороточный уровень ММК может считаться предпочтительным, однако не нашел пока широкого клинического применения. Исследователями подчеркивается, что нормальные значения уровней ММК и гомоцистеина исключают дефицит кобаламина в организме, а лабораторная диагностика обсуждаемого дефицитарного состояния, проведенная без учета значений ММК и гомоцистеина, приводит к гиподиагностике около половины случаев дефицита витамина В12 у пожилых [7]. В то же время сравнение диагностической точности в выявлении субклинического дефицита витамина В12 трех лабораторных показателей (холотранскобаламина, ММК и гомоцистеина) в зависимости от возраста пациентов показало, что у лиц старше 50 лет изменение именно уровня холотранскобаламина служило более надежным индикатором недостаточности кобаламина [29].

Показания для тестирования на дефицит витамина В12 определяются клиническими проявлениями, а также наличием определенных факторов риска, в частности проведением длительной терапии лекарственными препаратами, ассоциированными с мальабсорбцией кобаламина в ЖКТ. Так, предложено выполнять периодический скрининг дефицита витамина В12 всем пожилым, страдающим СД2 [30]. Конечно, наличие макроцитарной анемии, специфического глоссита является прямым показанием для лабораторной диагностики дефицита витамина В12. Однако стоит помнить о том, что у части пациентов

с дефицитом кобаламина анемический синдром является неспецифическим [3]. Клиническая картина может включать разнообразные малые признаки как со стороны организма в целом, так и нервной системы, в частности могут отмечаться следующие симптомы: желтоватая бледность кожных покровов, легкое онемение и парестезии нижних конечностей, общая слабость, повышенная утомляемость при умственной работе, «туман в голове», снижение концентрации внимания, пошатывание при ходьбе, раздражительность, повышенная сонливость и нарушения ночного сна [10]. Кроме того, у пожилых манифестация клинических проявлений дефицита кобаламина может быть маскирована разнообразными возраст-ассоциированными заболеваниями и состояниями. Учитывая неспецифичность клинической картины ранних стадий дефицита витамина В12, любые жалобы когнитивного характера следует расценивать как повод для оценки статуса витамина В12 в организме. Необходимость проведения анализа крови на уровень витамина В12 у лиц пожилого возраста с любыми когнитивными расстройствами отражена в актуальных российских клинических рекомендациях, утвержденных Минздравом России [31]. Кроме того, в качестве группы высокого риска дефицита витамина В12 стоит рассматривать пациентов, находящихся на длительной терапии препаратами, ассоциированными с нарушением всасывания кобаламина (особенно это касается метформина и препаратов из группы ИПП, антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов).

КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В12 У ПОЖИЛЫХ

Поражение нервной системы, вызванное дефицитом витамина В12, требует как можно более раннего начала терапии препаратами кобаламина (чаще в клинической практике для этого применяется цианокобаламин, который обладает более высокой химической стабильностью и лучшей клинической эффективностью) [32]. Показано, что при своевременной коррекции уровней кобаламина в организме неврологические симптомы дефицита витамина В12 могут быть полностью обратимыми. В то же время при начале терапии в сроки более 1 года от клинической манифестации дефицитарного состояния эффективность лечения существенно снижается и обычно позволяет лишь снизить темпы дальнейшего прогрессирования неврологического дефекта. Несмотря на широкую распространенность дефицита витамина В12 среди пожилых и тесную связь между данным состоянием и риском когнитивных расстройств, превентивное применение витамина В12 не позволяет снизить вероятность развития деменции при его назначении без учета исходного витаминного статуса человека [33]. Поэтому начало терапии должно

определяться не только клиническими симптомами, но и результатами лабораторной диагностики дефицита витамина В12.

Исторически устоявшиеся представления о ведущей роли нарушения всасывания кобаламина в ЖКТ оправдывали его парентеральное введение. Согласно актуальным клиническим рекомендациям по коррекции дефицита витамина В12, предложено проведение внутримышечной терапии цианокобаламином по нескольким альтернативным схемам, которые предусматривают первоначальное более частое введение высоких доз цианокобаламина с последующим более редким введением поддерживающих доз, величина и кратность введения которых определяются клинической картиной, причиной дефицита кобаламина и ответом на терапию [40, 34]. При проведении терапии препаратами кобаламина ответ на терапию может развиваться с разной скоростью. Так, положительные гематологические изменения (ретикулоцитоз) начинаются уже через 1 неделю терапии (альтернативным способом лабораторного подтверждения ответа на терапию является оценка динамики уровней гомоцистеина и ММК). Для появления положительных изменений неврологических (в том числе нервно-психических) проявлений дефицита витамина В12 требуется больший интервал, достигающий 6 или 12 недель [5]. В случае если дефицит витамина В12 не связан с диетарными привычками больного, может потребоваться регулярное пожизненное введение цианокобаламина. При этом парентеральный путь введения имеет существенные недостатки, среди которых невозможность для большинства пациентов самостоятельного выполнения себе инъекций, риск постинъекционных осложнений (особенно в случаях саркопении, часто присутствующей у лиц наиболее старших возрастных групп, а также при использовании препаратов, влияющих на свертываемость крови), дискомфорт от инъекций, увеличение стоимости лечения, что в совокупности оказывает выраженное негативное влияние на приверженность больного терапии.

Это создало предпосылки для разработки высокодозных препаратов витамина В12 для перорального применения. Несмотря на исходные опасения по поводу недостаточной эффективности пероральной терапии витамином В12 у пациентов с нарушением всасывания кобаламина, результаты метаанализа рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что пероральное применение цианокобаламина позволяет достичь эффектов, сопоставимых с проведением парентеральной терапии витамином В12 по стандартным схемам [35]. Поиск оптимального режима дозирования цианокобаламина при проведении пероральной терапии показал, что в целом приемлемого снижения уровней ММК (выступающей в качестве критерия эффективности лечения) удавалось достичь при использовании дозировок в 500 или 1000 мкг/сут, однако у пациентов с более

выраженным исходным дефицитом кобаламина применение дозировки 1000 мкг обеспечивало достижение более стабильного положительного ответа на терапию [36]. Исследование пероральной терапии дефицита витамина В12 у пожилых с применением спектра дозировок от 25 до 1000 мкг/сут показало, что за 6 недель терапии положительная динамика уровня ММК наблюдалась во всех группах, но только дозировка 1000 мкг/сут способствовала нормализации значений не только витамина В12 в сыворотке крови, но и ММК [37].

Сроки продолжения терапии препаратами кобаламина, а также регулярность их использования также остаются дискуссионными. Во многом они определяются исходной выраженностью дефицита витамина В12 и ее причиной. Так, у пациентов с тотальной резекцией желудка пероральный прием кобаламина в дозе 1000 мкг/сут ежедневно на протяжении 24 месяцев способствовал нормализации уровней витамина В12, которые нарастают в течение первых 12 месяцев терапии, а далее оставались стабильными [38].

В исследовании со сравнением пероральной и парентеральной терапии дефицита кобаламина у лиц старше 65 лет было показано, что назначение препаратов цианокобаламина внутрь требует дифференцированного подхода и периодического мониторинга уровня витамина В12 в крови [39]. Если после 8 недель терапии с ежедневным приемом витамина В12 в дозе 1000 мкг/сут сывороточная концентрация кобаламина превышает 380 пг/мл, пациент может продолжить терапию в дозе 1000 мкг внутрь 1 раз в неделю без дополнительных анализов крови. При уровне витамина В12 от 284 до 380 пг/мл терапия продолжается в дозе 1000 мкг внутрь 1 раз в неделю, но до 26-й недели терапии требуется дополнительный анализ крови на витамин В12 с целью оценки закрепления достигнутого результата. При уровне витамина В12 в крови после 8 недель нагрузочной терапии от 214 до 280 пг/мл последующая доза кобаламина должна составлять 2 мг в неделю внутрь. Опрос показал, что вне зависимости от группы терапии абсолютное большинство (83,4%) пациентов предпочли пероральную терапию внутримышечным инъекциям, что является важной составляющей успешности долгосрочного лечения [39].

Таким образом, несмотря на то что в определенных ситуациях с острым развитием тяжелых неврологических проявлений дефицита витамина В12 парентеральный способ доставки кобаламина является предпочтительным, у лиц пожилого возраста, нуждающихся в длительном приеме препаратов витамина В12, пероральная терапия представляет собой хорошую альтернативу внутримышечным инъекциям. Прием цианокобаламина внутрь может быть рекомендован как после проведения насыщающей стадии терапии с парентеральным введением препарата [34], так и в качестве самостоятельного способа купирования

дефицита витамина В12 при малой выраженности неврологических симптомов и их низкопрогредиентном течении [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, дефицит витамина В12 является распространенной проблемой у лиц пожилого и старческого возраста. Клиническая гетерогенность проявлений дефицита, в том числе связанных с поражением различных отделов нервной системы, а также многообразие причин для формирования дефицитарного состояния делают обоснованной врачебную настороженность в отношении дефицита кобаламина с проведением должного лабораторного дообследования у всех лиц старше 60 лет с жалобами неврологического характера, особенно в случае приема ими препаратов, оказывающих негативное влияние на всасывание кобаламина. Это представляется наиболее важным при появлении симптомов когнитивного снижения, когда требуется проведение дифдиагноза с нейродегенеративными и/или сосудистыми заболеваниями центральной нервной системы. Особенности популяции лиц старшего возраста определяют необходимость совершенствования подходов к терапии. Длительные сроки терапии препаратами витамина В12 (зачастую их введение выполняется пожизненно) требуют повышения приверженности больных лечению. Таким образом, появление новых данных рандомизированных контролируемых исследований, проведенных на гериатрической популяции, позволяет рекомендовать пероральное применение высокодозных препаратов цианокобаламина для рутинного применения в клинической практике при соответствующем клиническом сценарии (малой выраженности симптомов неврологического дефицита, низкой скорости развития клинических признаков). При ведении пациентов необходимо учитывать возможность разной величины ответа на терапию, что связано с исходной степенью дефицита витамина В12 и причинами его формирования. Это требует осуществления контроля за эффективностью пероральной терапии с повторением анализа крови на уровень сывороточной концентрации витамина В12 в динамике.

Источники финансирования. Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020

report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)

2. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Шулпекова Ю.О., Андреев Е.А. Неврологические расстройства при дефиците витамина В12. *Терапевтический архив*. 2019; 91(4):122-129. [Pavlov C.S., Damulin I.V., Shulpekova Y.O., Andreev E.A. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 91(4):122-129. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/0403660.2019.04.000116>

3. Esposito G, Dottori L, Pivetta G, Ligato I, Dilaghi E, Lahner E. Pernicious Anemia: The Hematological Presentation of a Multifaceted Disorder Caused by Cobalamin Deficiency. *Nutrients*. 2022 Apr 17;14(8):1672. doi: 10.3390/nu14081672

4. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr*. 1994 Jul;60(1):2-11. doi: 10.1093/ajcn/60.1.2

5. Чердак М.А., Мхитарян Э.А., Захаров В.В., Вознесенский Н.А. Витамин В12 в лечении и профилактике когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):45-49. (Cherdak MA, Mkhitarian EA, Zakharov VV, Voznesenskiy NA. Vitamin B12 in the treatment and prevention of cognitive disorders in the elderly. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):45-49. (In Russ.)) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201143>

6. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, Molloy AM, Nexø E, Stabler S, Toh BH, Ueland PM, Yajnik C. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 29;3:17040. doi: 10.1038/nrdp.2017.40

7. Wong CW. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening? *Hong Kong Med J*. 2015;21(2):155-164. <https://doi.org/10.12809/hkmj144383>

8. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM*. 2009;102(1):17-28. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn138>

9. Gwathmey KG, Grogan J. Nutritional neuropathies. *Muscle Nerve*. 2020 Jul;62(1):13-29. doi: 10.1002/mus.26783

10. Екушева Е.В., Ших Е.В., Аметов А.С., Остроумова О.Д., Захаров В.В., Живолупов С.А., Джукич М. Проблема дефицита витамина В12: актуальность, диагностика и таргетная терапия (по материалам междисциплинарного совета экспертов с международным участием). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):17-25. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111117> (Ekusheva EV, Shikh EV, Ametov AS, Ostroumova OD, Zaharov VV, Zhivolupov SA, Djukic M. The problem of vitamin B12 deficiency: prevalence, diagnosis and targeted therapy (based on materials of an interdisciplinary expert council with international participation). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(11):17-25. (In Russ.)) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111117>

11. Камчатнов П.Р., Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при дефиците витамина В12, фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии. *Клиницист*. 2015;9(1):18-25. [Kamchatnov P.R., Damulin I.V. Cognitive impairments in vitamin B12 and folic deficiencies and hyperhomocysteinemia. *The Clinician*. 2015;9(1):18-25. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/4818-8358-2015-1-18-25>

12. Pandey S, V Holla V, Rizvi I, Qavi A, Shukla R. Can vitamin B12 deficiency manifest with acute posterolateral or posterior cord syndrome? *Spinal Cord Ser Cases*. 2016 Jul 7;2:16006. doi: 10.1038/scsandc.2016.6

13. Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *Int Psychogeriatr*. 2012;24(4):541-556. <https://doi.org/10.1017/S1041610211002511>

14. Luthra NS, Marcus AH, Hills NK, Christine CW. Vitamin B12 measurements across neurodegenerative disorders. *J Clin Mov Disord*. 2020 Mar 12;7:3. doi: 10.1186/s40734-020-00085-8

15. Raheef S, Asadollahi K, Riazzi G, Ahmadian S, Saboury AA. Vitamin B12 Inhibits Tau Fibrillization via Binding to Cysteine

- Residues of Tau. *ACS Chem Neurosci*. 2017 Dec 20;8(12):2676-2682. doi: 10.1021/acchemneuro.7b00230
16. Rai SN, Singh P, Steinbusch HWM, Vamanu E, Ashraf G, Singh MP. The Role of Vitamins in Neurodegenerative Disease: An Update. *Biomedicine*. 2024; 9(10):1284. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9101284>
17. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloïsel F, Schlienger JL, Blicklé JF. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004;171(3):251-259. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1034155>
18. Керкешко Г.О., Дорофейков В.В., Патрухина Н.А., Мозговая Е.В. Роль активного витамина В12 (холотранскобаламина) в формировании анемии беременных. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015;64(5):96-105. [Kerkeshko G.O., Dorofeykov V.V., Patrukhina N.A., Mozgovaya E.V. The role of active vitamin B12 (holotranscobalamin) in the development of anemia of pregnancy. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2015;64(5):96-105. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/JOWD64596-105>
19. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021. (URL: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf)
20. Flory JH, Keating SJ, Siscovick D, Mushlin AI. Identifying prevalence and risk factors for metformin non-persistence: a retrospective cohort study using an electronic health record. *BMJ Open*. 2018 Jul 23;8(7):e021505. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021505
21. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, Bray GA, Schade DS, Tempora MG, White NH, Crandall JP; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr;101(4):1754-61. doi: 10.1210/jc.2015-3754
22. AlMutairi H, O'Dwyer M, McCarron M, McCallion P, Henman MC. The use of proton pump inhibitors among older adults with intellectual disability: A cross sectional observational study. *Saudi Pharm J*. 2018 Nov;26(7):1012-1021. doi: 10.1016/j.jsps.2018.05.009
23. Mumtaz H, Ghafoor B, Saghir H, Tariq M, Dahar K, Ali SH, Waheed ST, Syed AA. Association of Vitamin B12 deficiency with long-term PPIs use: A cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Sep 26;82:104762. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104762
24. Gröber U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with Vitamin B12 — Underestimated Neurological Significance. *Nutrients*. 2013 Dec 12;5(12):5031-45. doi: 10.3390/nu5125031
25. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(6):384-389. Ссылка активна на 29.05.2021. <https://www.aafp.org/afp/2017/0915/p384.html>
26. Valente E, Scott JM, Ueland PM, Cunningham C, Casey M, Molloy AM. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin, and other indicators of tissue vitamin B12 status in the elderly. *Clin Chem*. 2011;57(6):856-863. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.158154>
27. Ших ЕВ, Сизова ЖМ, Астаева МО. Пероральное применение цианокобаламина при функциональном дефиците витамина В12: эффективность и безопасность. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4). DOI: 10.144412/2074-2711-2021-4 (Shikh EV, Sizova ZhM, Astaeva MO. Oral administration of cyanocobalamin for functional vitamin B12 deficiency: efficacy and safety. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2021;13(4). DOI: 10.144412/2074-2711-2021-4)
28. Ding X, Wang Y, Liu J, Wang G. Impaired Sensitivity to Thyroid Hormones Is Associated With Elevated Homocysteine Levels in the Euthyroid Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Aug 18;107(9):e3731-e3737. doi: 10.1210/clinem/dgac371
29. Jarquin Campos A, Risch L, Nydegger U, Wiesner J, Vazquez Van Dyck M, Renz H, Stanga Z, Risch M. Diagnostic Accuracy of Holotranscobalamin, Vitamin B12, Methylmalonic Acid, and Homocysteine in Detecting B12 Deficiency in a Large, Mixed Patient Population. *Dis Markers*. 2020 Feb 7;2020:7468506. doi: 10.1155/2020/7468506
30. Alam MS, Kamrul-Hasan A, Kalam ST. Serum vitamin B12 status of patients with type 2 diabetes mellitus on metformin: A single-center cross-sectional study from Bangladesh. *J Family Med Prim Care*. 2021 Jun;10(6):2225-2229. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc.2388_20
31. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10-3):6-137. (Bogolepova AN, Vasenina EE, Gomzyakova NA, et al. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10-3):6-137. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211036>)
32. Zugravu CA, Macri A, Belc N, Bohiltea R. Efficacy of supplementation with methylcobalamin and cyanocobalamin in maintaining the level of serum holotranscobalamin in a group of plant-based diet (vegan) adults. *Exp Ther Med*. 2021 Sep;22(3):993. doi: 10.3892/etm.2021.10425
33. Wang Z, Zhu W, Xing Y, Jia J, Tang Y. B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2022 Mar 10;80(4):931-949. doi: 10.1093/nutrit/nuab057
34. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166(4):496-513. <https://doi.org/10.1111/bjh.12959>
35. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD004655. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub3>
36. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WH, van Staveren WA. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1167-1172. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1167>
37. Rajan S, Wallace JI, Brodtkin KI, et al. Response of elevated methylmalonic acid to three dose levels of oral cobalamin in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Nov;50(11):1789-95. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50506.x
38. Moleiro J, Mao de Ferro S, Ferreira S, et al. Efficacy of long-term oral vitamin B12 supplementation after total gastrectomy: results from a prospective study. *GE Port J Gastroenterol*. 2018 Apr;25(3):117-22. doi: 10.1159/000481860
39. Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez I, et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). *BMJ Open*. 2020 Aug 20;10(8):e033687. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033687