

**ВЗАИМОСВЯЗЬ СТАТУСА ВОДОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ
И НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ**

*Алексей Евгеньевич Хрулёв¹, Алина Николаевна Байкина¹, Наталья Александровна Шиянова¹,
Анна Юрьевна Сироткина¹, Ольга Юрьевна Салохина², Вера Наумовна Григорьева¹*

¹Приволжский исследовательский медицинский университет,

603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, e-mail: alexey_khrulev@mail.ru;

²Национальный исследовательский нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

Реферат

В современной литературе обсуждают дефицитарный характер нарушений витаминного статуса у пациентов, получающих лечение методом программного гемодиализа. Дефицит витаминов у диализного больного может быть обусловлен особенностью диеты, необходимостью приёма ряда лекарственных препаратов, нарушениями всасывания витаминов в пищеварительном тракте, плохим аппетитом, уремической анорексией, депрессией, ограничением способности покупать и готовить пищу, а также потерями витаминов во время самой процедуры программного гемодиализа. Представлен аналитический обзор современных (2011 г. и позже) публикаций, содержащий всесторонний анализ данных о статусе водорастворимых витаминов и его роли в развитии неврологических расстройств у диализных больных. Среди пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на программном гемодиализе, отмечают высокий риск развития дефицита различных водорастворимых витаминов и неврологических нарушений, в том числе дефицита витамина В₁ и тиамин-дефицитарной энцефалопатии и полиневропатии, дефицита витамина В₆ и пиридоксин-дефицитарной полиневропатии, нарушений обмена фолиевой кислоты, а также витамина В₁₂ и гипергомоцистеинемии, когнитивных и депрессивных нарушений, инсультов, синдрома беспокойных ног и диализной полиневропатии. При дефиците витамина С у диализных больных описано развитие выраженного астенического синдрома с инсомнией и депрессивным синдромом. На основании проведённого анализа литературы представляется необходимым пересмотр традиционных нутритивных подходов к данной категории пациентов. Отдельное внимание уделено возможному дополнительному введению таких водорастворимых витаминов, как В₁, В₆, В₉, В₁₂ и С. Своевременная диагностика дефицитарных витаминных состояний и неврологических расстройств у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, разработка методов их коррекции и внедрение этих методов в клиническую практику позволили бы повысить ожидаемую продолжительность и качество жизни диализных больных.

Ключевые слова: водорастворимые витамины, витаминный статус, гемодиализ, неврологические нарушения.

**STATUS OF WATER-SOLUBLE VITAMINS AND
NEUROLOGICAL DISORDERS IN DIALYSIS PATIENTS**

Aleksey E. Khrulev¹, Alina N. Baykina¹, Natal'ya A. Shiyanova¹,
Anna Yu. Sirotkina¹, Ol'ga Yu. Salokhina², Vera N. Grigorieva¹

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and
Pozharsky Square, N. Novgorod 603950; ²National Research
Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky,
Institute of Biology and Biomedicine, Gagarin Ave., 23,
Nizhny Novgorod, 603950

Abstract

The deficit of vitamins in patients receiving the long-term

hemodialysis is discussed in the modern literature. Vitamin deficiency in a dialysis patient can be explained by the peculiarity of the diet recommendations, the need to take a number of medications, impaired absorption of vitamins in the digestive tract, poor appetite, uremic anorexia, depression, limited ability to buy and cook food, as well as losses of vitamins during the procedure of program hemodialysis. An analytical review of current (2011 and later) publications containing a comprehensive analysis of data on the status of water-soluble vitamins and its role in the development of neurological disorders in dialysis patients is provided. There is a high risk of deficiency of various water soluble vitamins and neurological disorders, such as vitamin В₁ deficiency and thiamine deficiency encephalopathy and polyneuropathy, vitamin В₆ deficiency and pyridoxine deficiency polyneuropathy, folic acid metabolism disorders, as well as vitamin В₁₂ and the development of hyperhomocysteinemia, cognitive and depressive disorders, strokes, restless legs syndrome and dialysis polyneuropathy among the patients with end-stage chronic kidney disease and program hemodialysis. Vitamin C deficiency and the development of severe asthenic syndrome with insomnia and depression are described in dialysis patients. It seems necessary to revise the traditional nutritional approaches to the dialysis patients based on the analysis of the literature. Special attention is paid to the possible addition of such water-soluble vitamins as В₁, В₆, В₉, В₁₂ and C. Timely diagnosis of vitamin deficiency conditions and neurological disorders in patients on program hemodialysis, the development of methods for their correction and their introduction into clinical practice would improve the life expectancy and quality of life of dialysis patients.

Keywords: water-soluble vitamins, vitamin status, hemodialysis, neurological disorders.

Внастоящее время хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой социально значимое заболевание, широко распространённое во всём мире, в исходе которого может развиваться терминальная ХБП, требующая проведения заместительной почечной терапии, в частности программного гемодиализа (ПГ) [1, 2]. ПГ как метод лечения терминальной стадии почечной недостаточности имеет огромную медицинскую и социальную значимость. Однако при длительном диализном стаже в доступной литературе обсуждают вероятность развития дефицитарных нарушений витаминного и нутритивного статуса у пациентов, получающих лечение данным методом [3].

Причины развития витамин-дефицитарных состояний и способы их коррекции у диализных пациентов

Дефицит витаминов у больного, находящегося на ПГ, может быть обусловлен особенностью диеты почечных больных, нарушениями всасывания витаминов в пищеварительном тракте (например, вследствие использования фосфат-связывающих препаратов для лечения гиперфосфатемии при ХБП), плохим аппетитом, уремической анорексией и депрессией, ограничением способности покупать и готовить пищу, а также потерями витаминов во время самой процедуры ПГ [4]. Знания о расстройствах витаминного статуса при хронической почечной недостаточности и диализе по-прежнему остаются достаточно скудными, но в последнее время им уделяют всё больше внимания.

Согласно Европейским практическим рекомендациям по питанию пациентов, получающих ПГ, диализные больные нуждаются в дополнительном назначении водорастворимых витаминов (V_1 , V_2 , C , V_6 , фолиевой кислоты, V_{12} , PP, V_8 , V_3). При этом, как показывает анализ литературных данных, водорастворимые витамины можно вводить как в конце процедуры гемодиализа, так и на ежедневной основе с помощью применения специально разработанных для диализных пациентов пероральных мультивитаминных препаратов, в том числе с добавлением микроэлементов. Необходимо отметить, что есть и противоположные мнения, отрицающие наличие витаминных нарушений у пациентов, находящихся на ПГ [5]. По данным разных источников, данный вопрос окончательно не решён и требует дальнейшего изучения, что и послужило целью данного аналитического обзора.

Статус водорастворимых витаминов и возможные неврологические нарушения у диализных пациентов

Витамин V_1 (тиамин) в нервной системе играет ключевую роль в метаболизме глюкозы и энергии. Известно, что в общей популяции длительный гиповитаминоз V_1 может проявляться развитием дистальной сенсомоторной полиневропатии, мышечной дистрофии, когнитивных нарушений, а также энцефалопатии Вернике или корсаковского синдрома [6–8].

Считают, что у пациентов, находящихся на ПГ, недостаточность тиамин может проявляться субклинически уже через 2–3 нед, как в результате его неадекватного потребления и всасывания, так и вследствие его избыточных потерь во время самой процедуры диализа, и в дальнейшем приводить к развитию манифестных периферических полиневропатий [6, 9, 10]. В исследовании М. Janowska и соавт. (2017) среднее снижение уровня тиаминдифосфата крови (активной формы витамина V_1) после одного сеанса ПГ достигало 40%. При использовании перитонеального диализа потери тиаминдифосфата оказались менее значительными [11].

Приём ряда лекарственных препаратов диализными пациентами, по-видимому, также необходимо учитывать в связи с их возможным негативным влиянием на развитие у них тиамин-дефицитарного состояния. В частности, С. McGarvey и соавт. (2018) и Y.L. Kang и соавт. (2013) предполагают, что метформин у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности может вызывать дополнительный дефицит тиамин и приводить к развитию диализной тиамин-дефицитарной энцефалопатии [12, 13].

Витамин V_3 (ниацин, никотиновая кислота) у пациентов, получающих ПГ. В доступной литературе приведено очень мало сведений о состоянии обмена ниацина у больных, находящихся на заместительной почечной терапии. Известно, что у пациентов с хроническим заболеванием почек ниацин способствует снижению уровня липидов и оказывает противовоспалительное действие. Также показано, что уровень витамина V_3 , подобно другим водорастворимым витаминам, может быть снижен за счёт дополнительных потерь через диализат, а добавление ниацина в рацион пациентов, находящихся на ПГ, представляется на сегодняшний день разумной мерой, требующей дальнейшего изучения [14]. В целом возможные негативные последствия дефицита ниацина при почечной недостаточности изучены недостаточно.

Витамин V_6 (пиридоксин) у пациентов, находящихся на ПГ. Известно, что у взрослых пациентов без патологии почек гиповитаминоз может проявиться развитием периферических невропатий, нарушениями со стороны кожи, слизистых оболочек и системы гемопоэза [6].

Есть мнение о том, что дополнительные потери пиридоксина во время процедуры ПГ могут быть связаны как с особенностями строения молекулы витамина V_6 , так и с дополнительной потерей его белка-переносчика, который также подвержен избыточной элиминации во время диализа. В ряде исследований у пациентов с терминальной стадией ХБП, не получавших дополнительного введения витамина V_6 , дефицит пиридоксина был обнаружен в 34–78% случаев, что способствовало развитию у них периферических полиневропатий [11, 14]. Приводят данные о том, что дефицит витамина V_6 не развивался у пациентов, получавших дополнительно 50 мг пиридоксина после каждого сеанса диализа. В целом немногочисленные исследования, посвящённые изучению уровня витамина V_6 у пациентов с терминальной стадией ХБП, находящихся на ПГ, свидетельствуют о более низких значениях пиридоксина в крови пациентов и, как следствие, более высокой вероятности развития у них гипергомоцистеинемии (ГГЦ). Авторы делают вывод о том, что дефицит пиридоксина и формирование вторичной ГГЦ могут вносить негативный вклад в развитие системного воспаления, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний у данной категории пациентов [15, 16].

Фолиевая кислота (витамин B_9) у больных, получающих ПГ. Приводят данные о том, что концентрация фолатов в сыворотке крови пациентов, находящихся на ПГ и не получающих дополнительного введения фолиевой кислоты, так же, как и многих других водорастворимых витаминов, снижена. Данный факт, по-видимому, может быть связан не только с вышеописанными причинами дополнительных потерь водорастворимых витаминов у пациентов, находящихся на ПГ, но и со слабым связыванием фолиевой кислоты с белками плазмы крови и более значимыми её потерями во время каждого сеанса диализа. Так, в исследовании М. Jankowska (2017) было показано снижение уровня фолатов в плазме крови на 37% уже после одной процедуры ПГ [11]. Согласно существующим данным, добавление фолиевой кислоты в дозе 1 мг/сут может восполнять дефицит этого витамина в организме больных, находящихся на ПГ. Добавление фолатов в более высокой суточной дозе (2 мг/сут) приводило к 5-кратному увеличению концентрации витамина B_9 в плазме крови диализных больных [11], что, по-видимому, нецелесообразно.

Известно, что дефицит фолиевой кислоты, равно как вышеописанный дефицит витамина B_6 , ассоциирован с формированием ГГЦ, повышенным риском развития анемии, сердечно-сосудистых заболеваний и инсультов. В литературе приводят данные о том, что пациенты, получающие ПГ, имеют уровень гомоцистеина, в 2–3 раза превышающий таковой у здоровых людей. В настоящее время обсуждают возможность снижения содержания гомоцистеина во время диализа с помощью дополнительного назначения фолиевой кислоты. Исследования по дополнительному введению в рацион питания фолиевой кислоты с целью лечения ГГЦ у пациентов с ХБП и снижения у них риска сердечно-сосудистых заболеваний показали противоречивые результаты: с одной стороны, было обнаружено снижение уровня гомоцистеина в сыворотке крови, с другой стороны, уменьшения показателей смертности в данной группе выявлено не было [17]. Несмотря на это обстоятельство, в настоящее время большинство авторов считают, что добавление фолиевой кислоты к рациону питания диализных пациентов возможно, так как этот витамин не имеет видимых побочных эффектов [14, 18].

Витамин B_{12} у пациентов, находящихся на ПГ. Известно, что у пациентов без патологии почек при дефиците витамина B_{12} могут возникать нарушения кроветворения и неврологические расстройства, такие как демиелинизация, необратимая гибель нервных клеток [18, 19]. Классическим проявлением явного дефицита витамина B_{12} бывает подострая дегенерация спинного мозга, связанная с поражением его заднего и бокового канатиков [20]. Кроме того, описаны и другие проявления недостаточности витамина B_{12} : деменция, мозжечковая атаксия, ортостатический тремор, миоклонус, офтальмоплегия, кататония, паралич голо-

совых связок [21]. Считают, что дефицит витамина B_{12} коррелирует с развитием когнитивных нарушений и нейродегенеративных расстройств [22]. Подобные изменения также часто развиваются и у пациентов, находящихся на ПГ. Нарушения статуса витамина B_{12} ассоциировано у них с хроническим воспалением и окислительным стрессом [23, 24]. Однако работ по изолированному применению витамина B_{12} у больных, находящихся на ПГ, недостаточно.

В доступной литературе отдельное внимание отведено совместному применению витаминов B_6 , B_{12} и фолиевой кислоты с целью коррекции ГГЦ у пациентов с ХБП. Наличие ГГЦ и дефицита витамина B_{12} предрасполагает к развитию у данной категории больных когнитивных и депрессивных нарушений, инсультов и хронических цереброваскулярных заболеваний, а также синдрома беспокойных ног [25–29].

Кроме этого, указывают на то обстоятельство, что недостаточность витамина B_{12} становится предрасполагающим фактором для формирования тромбоза поверхностных вен конечностей [29]. Таким образом, на фоне дефицита витамина B_{12} у пациентов, нуждающихся в экстракорпоральных методах детоксикации, возрастает риск тромбоваскулярной болезни.

Особое место при дефиците витамина B_{12} у пациентов, находящихся на ПГ, занимает периферическая полиневропатия. Некоторые авторы для описания данного, самого распространённого неврологического осложнения со стороны периферической нервной системы при хронической уремии и диализе, используют термин «диализная полиневропатия». Приводят сведения о том, что диализная полиневропатия сопровождается высокой смертностью среди пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (до 20% в год). Считают, что диализная невропатия встречается уже на начальных стадиях проведения диализа, как минимум, у 65% пациентов с терминальным заболеванием почек. По данным М. Madhusudhana (2015) и J.C. Antoine (2014), риск развития диализной полиневропатии возрастает после 65 лет, а также у пациентов с более длительным стажем диализа (более 5 лет) [30, 31].

Витамин С (аскорбиновая кислота) у пациентов, находящихся на ПГ. Необходимо отметить, что витамин С находится в сыворотке крови в растворённом виде и не связан с белками плазмы крови, что объясняет его способность проходить через диализную мембрану. Показано, что во время одного сеанса диализа теряется около 28% аскорбиновой кислоты, между сеансами диализа потери могут достигать 60%. Кроме того, во время процедуры ПГ витамин С может легко окисляться в неактивную дигидроаскорбиновую кислоту [11]. В целом считают, что у пациентов, находящихся на ПГ, теряется около 200 мг витамина С в неделю [32].

Проявления гиповитаминоза С у пациентов, получающих экстракорпоральные методы детоксикации, весьма разнообразны. К ним относятся слабость иммунной системы, кровоточивость дёсен, бледность и сухость кожных покровов, замедленное восстановление тканей после физических повреждений (раны, синяки), ослабление мышечного тонуса, суставные боли в крестце и конечностях, расшатывание и выпадение зубов, быстрая утомляемость. Отдельное внимание следует уделить синдрому хронической усталости, который может быть связан, в том числе, и с недостаточностью витамина С. Диализные пациенты часто описывают синдром хронической усталости как наиболее назойливый симптом, значительно снижающий качество их жизни. В ряде исследований показано, что наличие астенического синдрома коррелирует у больных, получающих сеансы ПГ, с наличием инсомнии, депрессивного синдрома и в целом плохого общего состояния здоровья [33, 34].

Учитывая тот факт, что потери витамина С в результате ПГ достаточно велики, высказывают мнение о необходимости дополнительного включения в рацион питания повышенных доз витамина С всем диализным пациентам [11].

Заключение

У пациентов с терминальной стадией ХБП, находящихся на ПГ, отмечают высокий риск развития дефицита различных водорастворимых витаминов и неврологических нарушений, в том числе дефицита витамина В₁ и тиамин-дефицитарной энцефалопатии и полиневропатии, дефицита витамина В₆ и пиридоксин-дефицитарной полиневропатии, нарушений обмена фолиевой кислоты, а также витамина В₁₂ и развития ГГЦ, когнитивных и депрессивных нарушений, инсультов, синдрома беспокойных ног и диализной полиневропатии. При дефиците витамина С у диализных больных описано развитие выраженного астенического синдрома с инсомнией и депрессивным синдромом.

Дефицит водорастворимых витаминов при терминальной стадии ХБП может развиваться на фоне традиционных ограничительных рекомендаций по питанию почечных и диализных больных, нарушений всасывания нутриентов в кишечнике, сопутствующих заболеваний, уремической анорексии, депрессии, ограничения способности покупать и готовить пищу, а также их чрезмерной потери с диализатом. На основании проведённого анализа литературы представляется необходимым пересмотр традиционных нутритивных подходов к данной категории пациентов с целью профилактики и лечения возможных неврологических нарушений. В достаточном количестве работ с целью нормализации витаминного статуса диализных пациентов уделяют внимание необходимости дополнительного введения водорастворимых витаминов: В₁, В₆, В₉, В₁₂ и С.

Своевременная диагностика дефицитарных витаминных состояний и неврологических расстройств у пациентов, находящихся на ПГ, разработка методов их коррекции и внедрение этих методов в клиническую практику позволили бы повысить ожидаемую продолжительность и качество жизни диализных больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boussekey N., Capron B., Delannoy P.Y. et al. Survival in critically ill patients with acute kidney injury treated with early hemodiafiltration. *Int. J. Artif. Organs*. 2012; 35 (12): 1039–1046. DOI: 10.5301/ijao.5000133.
2. Ene-Iordache B., Perico N., Bikbov B. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob. Health*. 2016; 4 (5): e307–319. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)00071-1.
3. Chillon J.-M., Massy Z.A., Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2016; 31 (10): 1606–1614. DOI: 10.1093/ndt/gfv315.
4. Clase C.M., Ki V., Holden R.M. Water-soluble vitamins in people with low glomerular filtration rate or on dialysis: a review. *Semin. Dial.* 2013; 26 (5): 546–567. DOI: 10.1111/sdi.12099.
5. Chazot C., Jean G., Kopple J.D. Can outcomes be improved in dialysis patients by optimizing trace mineral, micronutrient, and antioxidant status? The impact of vitamins and their supplementation. *Semin. Dial.* 2016; 29 (1): 39–48. DOI: 10.1111/sdi.12443.
6. Geller M., Oliveira L., Nigri R. et al. Vitamins for neuropathy and neuropathic pain. *Vitamins and Minerals*. 2017; 6: 2. DOI: 10.4172/2376-1318.1000161.
7. Frank L.L. Thiamin in clinical practice. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2015; 39 (5): 503–520. DOI: 10.1177/0148607114565245.
8. Zhang Q., Zhang Y., Diamond S. et al. Janus kinase 2 inhibitor fedratinib inhibits thiamine uptake: a putative mechanism of the onset of Wernicke's encephalopathy. *Drug Metab. Dispos.* 2014; 42 (10): 1656–1662. DOI: 10.1124/dmd.114.058883.
9. Altun I., Kurutas E.B. Vitamin B complex and vitamin B₁₂ levels and a peripheral nerve injury. *Neural Regen. Res.* 2016; 11 (5): 842–845. DOI: 10.4103/1673-5374.177150.
10. Maladkar M., Tekchandani C., Dave U. Post-marketing surveillance of fixed dose combination of methylcobalamine, alpha lipoic acid, folic acid, biotin, benfotiamine & vitamin B₆-nutripathy for the management of peripheral neuropathy. *J. Diabetes Mellitus*. 2014; 4: 124–132. DOI: 10.4236/jdm.2014.42019.
11. Jankowska M., Rutkowski B., Debska-Slizien A. Vitamins and microelement bioavailability in different stages of chronic kidney disease. *Nutrients*. 2017; 9 (3): 282. DOI: 10.3390/nu9030282.
12. McGarvey C., Franconi C., Prentice D., Bynevelt M. Metformin-induced encephalopathy: the role of thiamine. *Intern. Med. J.* 2018; 48 (2): 194–197. DOI: 10.1111/imj.13693.
13. Kang Y.J., Bae E.J., Seo J.W. et al. Two additional cases of metformin-associated encephalopathy in patients with end stage renal disease undergoing haemodialysis. *Hemodial. Int.* 2013; 17 (1): 111–115. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2012.00698.x.
14. Martín-del-Campo F., Batis-Ruvalcaba C., González-Espinoza L. et al. Dietary micronutrient intake in peritoneal dialysis patients: relationship with nutrition and inflammation status. *Perit. Dial. Int.* 2012; 32 (2): 183–191. DOI: 10.3747/pdi.2010.00245.
15. Kovesdy C.P., Kopple J.D., Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 97 (6): 1163–77. DOI: 10.3945/ajcn.112.036418.
16. Chen C.H., Yeh E.L., Chen C.C. et al. Vitamin B-6, independent of homocysteine, is a significant factor in relation to inflammatory responses for chronic kidney disease and hemodialysis

- patients. *BioMed. Res. Intern.* 2017; article ID 7367831: 8. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/7367831>.
17. Soohoo M., Feng M., Obi Y. et al. Changes in markers of mineral and bone disorders and mortality in incident hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 2016; 43 (2): 85–96. DOI: 10.1159/000444890.
18. Chien S.C., Li S.Y., Chen Y.T. et al. Folic acid supplementation in end-stage renal disease patients reduces total mortality rate. *J. Nephrol.* 2013; 26 (6): 1097–1104. DOI: 10.5301/jn.5000276.
19. Ralapanawa D.M., Jayawickreme K.P., Ekanayake E.M., Jayalath W.A. B₁₂ deficiency with neurological manifestations in the absence of anaemia. *BMC Res. Notes.* 2015; 18 (8): 458. DOI: 10.1186/s13104-015-1437-9/
20. Dangour A.D., Allen E., Clarke R. et al. Effects of vitamin B-12 supplementation on neurologic and cognitive function in older people: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 102 (3): 639–647. DOI: 10.3945/ajcn.115.110775.
21. Franques J., Chiche L., Mathis S. Sensory neuronopathy revealing severe vitamin B₁₂ deficiency in a patient with anorexia nervosa: An often-forgotten reversible cause. *Nutrients.* 2017; 9 (3): 281. DOI: 10.3390/nu9030281.
22. Spence J.D. Metabolic vitamin B₁₂ deficiency: a missed opportunity to prevent dementia and stroke. *Nutr. Res.* 2016; 36 (2): 109–116. DOI: 10.1016/j.nutres.2015.10.003.
23. McCaddon A. Vitamin B₁₂ in neurology and ageing; clinical and genetic aspects. *Biochimie.* 2013; 95 (5): 1066–1076. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.11.017.
24. Harrison F.E. A critical review of Vitamin C for the prevention of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2012; 29 (4): 711–726. DOI: 10.3233/JAD-2012-111853.
25. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (2) (suppl.): 666–672. DOI: 10.3945/ajcn.110.009613.
26. Aparicio-Ugarriza R., Palacios G., Alder M., González-Gross M. A review of the cut-off points for the diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency in the general population. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015; 53 (8): 1149–1159. DOI: 10.1515/cclm-2014-0784.
27. Pastore A., Noce A., Giovamberardino G. et al. Homocysteine, cysteine, folate and vitamin B₁₂ status in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *J. Nephrol.* 2015; 28 (5): 571–576. DOI: 10.1007/s40620-014-0126-4.
28. Gade K., Blaschke S., Rodenbecka A. et al. Uremic restless legs syndrome (RLS) and sleep quality in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: potential role of homocysteine and parathyroid hormone. *Kidney Blood Press. Res.* 2013; 37 (4–5): 458–463. DOI: 10.1159/000355727.
29. Gavriilaki E., Paschou E., Kalaitzoglou A. et al. B₁₂ deficiency in chronic kidney disease: early recognition matters. *Intern. Med. J.* 2015; 45 (11): 1195–1196. DOI: 10.1111/imj.12892.
30. Babu M.M., Kiran M.R., Ravindra K. et al. Clinical manifestation and prevalence of peripheral neuropathy and nerve dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Int. J. Res. Med. Sci.* 2015; 3 (2): 451–455. DOI: 10.5455/2320-6012.ijrms20150213.
31. Antoine J.C., Robert-Varvat F., Maisonobe T. et al. Testing the validity of a set of diagnostic criteria for sensory neuronopathies: a francophone collaborative study. *J. Neurol.* 2014; 261 (11): 2093–2100. DOI: 10.1007/s00415-014-7423-7/.
32. Kooshki A., Yazdi M.E., Moghaddam M.Y., Akbarzadeh R. Status of antioxidant and homocysteine-lowering vitamins related to cardiovascular diseases in hemodialysis patients. *Electron. Physician.* 2017; 9 (7): 4895–4898. DOI: 10.19082/4895.
33. Maniam R., Subramanian P., Singh S.K. et al. Preliminary study of an exercise programme for reducing fatigue and improving sleep among long-term haemodialysis patients. *Singapore Med. J.* 2014; 55 (9): 476–482. DOI: 10.11622/smedj.2014119.
34. Köse E., Turgutalp K., Kiykim A., Çelik F. The Association between feeding habits, nutritional parameters and quality of sleep in hemodialysis patients. *Turkish Nephrol.* 2014; 23 (1): 14–19. DOI: 10.5262/tndt.2014.1001.04.

Поступила 14.11.2019; принята в печать 03.02.2020.