РОЛЬ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В в профилактике когнитивных нарушений

Результаты многочисленных испытаний, проведенных ведущими независимыми научно-исследовательскими структурами, подтверждают данные о влиянии дефицита витаминов группы В на когнитивные функции в различных возрастных группах. Революционные идеи об этиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их возможной связи с болезнью Альцгеймера (БА) в конце 1990-х гг. XX ст. совпали с открытиями о распространенности, причинах, характере и склонности к повышенному потреблению фолиевой кислоты при недостатке витамина B_{12}, что дало импульс проведению новых исследований в этой области. M.S. Morris в обзоре «The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline» (*Advances in Nutrition* 2012; 3: 801-812) сопоставила противоречивые результаты наблюдательных и рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), а также проверила и пересмотрела рабочие гипотезы с целью определить направления для будущих исследований.

Роль витамина B_{12} в биохимических реакциях

В силу растущего количества сведений о гомоцистеиновой теории развития ССЗ и роли фолиевой кислоты и витамина B_{12} в реметилировании гомоцистеина, было проведено множество исследований по изучению данных витаминов (Selhub, 1993). Реметилирование гомоцистеина катализируется ферментом метионинсинтазой, который использует витамин B_{12} в качестве кофактора и передает метильную группу из 5-метилтетрагидрофолата (одна из метаболически активных форм фолиевой кислоты) гомоцистеину. Эта реакция имеет несколько последствий, потенциально влияющих на когнитивную сферу. Прежде всего, это приводит к образованию активной формы фолиевой кислоты – тетрагидрофолата, который необходим для синтеза тимидина и, соответственно, репликации ДНК. Данный процесс оказывает положительное влияние на когнитивные функции, способствуя нейрогенезу в гиппокампе – области мозга, играющей ключевую роль в обучаемости, памяти и формировании эмоций, то есть на те, которые особенно подвержены неблагоприятным изменениям в процессе старения (Eriksson et al., 1998; Driscoll, Sutherland, 2005). Более того, в результате накапливается гомоцистеин, высокая концентрация которого может быть нейротоксичной и считается непосредственной причиной развития атеросклероза, хотя в последнее время эта гипотеза приобрела спорный характер (Obeid,2006; Smulders, 2011). И наконец, конечный продукт реакции – S-аденозилметионин – является донором метильных групп для ЦНС (Bottiglieri, 2002). Следует отметить, что реакции метилирования очень важны для работы головного мозга; одним из примеров является их роль в синтезе нейромедиаторов (Selhub, 2010).

Низкий уровень витамина B_{12} может также влиять на когнитивные функции в качестве кофактора для фермента метилмалонил-КоА мутазы. Если этот фермент инактивирован, что происходит при отсутствии витамина B_{12}, образующийся метилмалонил-КоА заменяет малонил-КоА в синтезе жирных кислот. Это может привести к развитию когнитивной дисфункции в результате накопления аномальных жирных кислот в мембранах нервных клеток (Metz, 1992).

Историческая справка

B_{12}-дефицитная (пернициозная) анемия – заболевание, наиболее частой причиной которого является нарушение всасывания витамина вследствие желудочно-кишечных заболеваний, а также аутоиммунные нарушения, при которых образуются антитела к париетальным клеткам, синтезирующим внутренний фактор Касла (Toh et al., 1997); это патологическое состояние впервые было описано в 1849 г. XX ст. Немногим позже Аддисон отмечал у своих пациентов с B_{12}-дефицитной анемией делирий и другие психические нарушения (De Gennes et al., 1954). Однако к концу 1970-х гг. было признано, что пернициозния анемия может проявляться исключительно неврологическими нарушениями без дефицита витамина B_{12}, вопреки традиционным представлениям (Carmel et al., 1988).

Кроме того, была открыта новая форма дефицита витамина B_{12}, не относящаяся к наследственным дефицитам синтеза внутреннего фактора Касла и выявляемая по таким маркерам, как гомоцистеин, метилмалоновая кислота (ММК), 2-метилцитриновая кислота и ⍺-цистатионин (Allen et al., 1998). Эти маркеры указывают на снижение функции витамина B_{12} в организме, поскольку их количество в крови возрастает, когда данный витамин не выполняет роль кофактора. Использование указанных маркеров показало, что дефицит витамина B_{12}, проявляющийся когнитивными нарушениями, составляет не 0,1-0,2%, соответствущих распространенности пернициозной анемии, а от 3% (если считать по концентрации витамина в плазме крови) до 11-50% (при учете повышенной ММК) (Carmel et al., 1999; Lindenbaum et al., 1994; Morris et al., 2002; Bjorkegren et al., 2001). Большая часть этой так называемой биохимической недостаточности B_{12}, как полагают, обусловлена возрастной пищевой мальабсорбцией кобаламина (Carmel et al., 2008, Andres et al., 2003). Carmel et al. (2012) использует термин «субклинический дефицит» для описания этого синдрома, связь которого с деменцией фактически подтверждена.

В 1968 г. Carmel предположил, что основной причиной атеросклероза (и, таким образом, сосудистой деменции) в общей популяции является не гиперхолестеринемия, а дефицит витаминов группы В и, как следствие, гипергомоцистеинемия (Larkin et al., 1998). Bell et al. (1992) были первыми исследователями, которые попытались применить гомоцистеиновою теорию ССЗ к деменции. В ходе небольшого испытания они обнаружили, что лица, страдающие деменцией, имели более высокую концентрацию гомоцистеина в плазме крови, чем пациенты без данной патологии. В исследованиях, проводимых в дальнейшем, была предпринята попытка связать концентрации гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина B_{12} с деменцией/БА, ухудшением показателей краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) или более чувствительных нейропсихологических тестов. Кроме того, в некоторых исследованиях оценивалась возможность предотвратить или замедлить снижение когнитивных функций с помощью добавок с содержанием витаминов группы В.

Современные представления

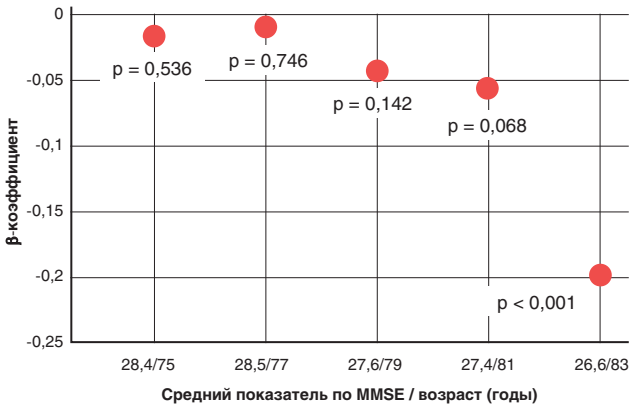
Связь статуса витаминов группы В с сосудистой деменцией/БА

Начальные исследования, в которых была обнаружена некоторая взаимосвязь между индикаторами статуса витаминов группы В и деменции/БА или когнитивных нарушений, были небольшими и имели ретроспективный характер (Bellet al., 1992; Riggset al., 1996; Clarke et al., 1998). Однако в дальнейшем различные гипотезы в этой области были проверены в крупных международных популяционных когортных исследованиях и опросах. Среди 12 испытаний, посвященных корреляции гипергомоцистеинемии с деменцией/БА, восемь из которых были проспективными, во всех кроме двух была обнаружена данная взаимосвязь (Clarke et al., 1998; Ellinson et al., 2004, Kivipelto et al., 2009, Seshadri et al., 2002; Ravaglia et al., 2005; Redeen et al., 2010; Zylberstein et al., 2011; Hooshmand et al., 2010). К этим двум испытаниям относятся южнокорейское проспективное исследование с очень коротким периодом наблюдения и несколькими случаями БА (Kim, 2008) и WHICAP (Luchsinger et al., 2004). Распространенность сахарного диабета в когорте WHICAP составила 30%, а обратная связь между данным заболеванием и гомоцистеином, вероятно, и объясняет нулевые результаты исследования (Mazza et al., 2005, 2000).

Доказательства взаимосвязи дефицита фолиевой кислоты и деменции/БА являются более последовательными, поскольку только в трех из десяти исследований существенная корреляция не была обнаружена (Clarke et al., 1998; Kim et al., 2008; Quadri et al., 2004; Ramos et al., 2005; Ravaglia et al., 2005; Hooshmand et al., 2010; Luchsinger et al., 2007; Wang et al., 2001; Corrada et al., 2005; Morris et al., 2006). Наиболее очевидным обьяснением нулевых результатов, полученных в испытании CAIDE, является дефицит фолиевой кислоты в популяции в целом (в среднем 6,3 нмоль/л), вследствие чего нормальная ее концентрация (например ≥ 13,6 нмоль/л) была получена лишь в отдельных случаях (Shane, 2011).

Влияние гомоцистеина на когнитивные функции

Во многих популяционных исследованиях использовалась 30-балльная шкала MMSE для оценки познавательных функций и их снижения. Недостатком MMSE является нечувствительность к легкой степени когнитивной дисфункции или парциальным когнитивным нарушениям (Diniz et al., 2007). Кроме того, хотя MMSE можно применять для проверки гипотезы о том, что воздействие внешнего фактора может привести к развитию серьезного когнитивного дефицита вплоть до деменции, возможности шкалы зависят от распространенности низких показателей в исследуемой популяции (Diniz et al., 2007). Следовательно, это обьясняет отсутствие результатов в исследованиях Kalmijn et al. (1999) и Budge et al. (2002), целью которых было определить связь между концентрацией гомоцистеина и MMSE, когда оценка по шкале составила 28-30 баллов, в том числе у молодых субъектов в испытаниях Duthie et al. (2002) и Robbins et al. (2005). Схожие результаты также были получены в исследованиях Dufouil et al. (2003) и Feng et al. (2006), где количество баллов по MMSE было 27-28. В испытаниях, в которых у пациентов отмечалась более низкая оценка по шкале MMSE (Ravaglia et al., 2003; Wright et al., 2004; Hin et al., 2006; Hooshmand et al., 2012), в том числе у пожилых субъектов в исследованиях Duthie et al. (2002) и Robbins et al. (2005), высокий уровень гомоцистеина ассоциировался с уменьшением баллов по MMSE. Аналогичные результаты наблюдались в исследовании Framingham Offspring. На рисунке показан ⍺-коэффициент корреляции между плазменной концентрацией общего гомоцистеина и количества баллов по шкале MMSE за пять последовательных циклов обследования, а также отображено отсутствие возможности увидеть значительную обратную связь, пока члены когорты не достигнут возраста, для которого характерно снижение показателей по MMSE.



Период между тестированиями составил 2 года. Графические β-коэффициенты отражают снижение показателей MMSE в ответ на повышение концентрации гомоцистеина на каждый мкмоль на литр. Результаты корректируются с учетом возраста, пола, образования, курения, креатинина сыворотки и индекса массы тела.

Рисунок. Перекрестная связь между гомоцистеином плазмы крови и показателями по шкале MMSE в когорте Framingham (n = 541)

Помимо прочего, результаты исследований демонстрируют, что для установления данной связи снижение концентрации гомоцистеина должно иметь место в течение всего периода наблюдения. Для того чтобы определить степень ухудшения когнитивных функций по шкале MMSE, необходимо наличие длительного периода исследования либо когорты, в которой снижение значений по MMSE происходит относительно быстро. Таким образом, короткий период наблюдения объясняет нулевые результаты исследований Kalmijn et al. (1999) и Tucker et al. (2005), проводимых с участием субъектов в возрасте около 50 лет в течение ≥ 3 лет. Seshadri et al. (2002) отмечали наличие взаимосвязи гомоцистеина и показателей по MMSE только в тот период наблюдения, когда количество баллов по шкале возросло на ≥ 4. Однако данные, представленные на рисунке, показывают, что необходимое для наблюдения время зависит от исходного уровня, на котором началось обследование. Clarke et al. (2007) выявили корреляцию концентрации гомоцистеина со снижением показателей по MMSE (в среднем на 1,3) в течение 10-летнего периода исследования (средний возраст пациентов – 75,4 года). Позже Hooshmand et al. (2012) продемонстрировали зависимость между уровнем гомоцистеина и уменьшением баллов по шкале MMSE на протяжении 7,4 года. Dufouil et al. (2003) выявили значительную связь между гипергомоцистеинемией (≥ 15 мкмоль/л) и снижением значений по MMSE, как минимум, на 3 балла за 2-летний период наблюдения, что свидетельствует о высокой частоте быстрого ухудшения когнитивных функций в изучаемой популяции.

Клинически незначимые результаты еще одного исследования Leiden 85-Plus, вероятно, объясняются пожилым возрастом учасников (Mooijaart et al., 2005). В испытании Framingham вероятность обнаружить значительную связь между гомоцистеином и временем в смешанной модели повторных измерений зависела от возраста пациентов в начале наблюдения. В частности, значительное уменьшение баллов шкалы MMSE в течение 8-летнего периода исследования Morris (данные не опубликованы), связанное с повышенной исходной концентрацией гомоцистеина, было выявлено среди лиц, возраст которых в начале исследования составил 73-78 лет (= 20,02, p < 0,001), но не среди пациентов, которые были моложе (= 20,007, p = 0,114) или старше (= 20,002, p = 0,854).

Многие исследователи в процессе терапии использовали тесты на долгосрочную вербальную память. Вероятно, причиной такого выбора является их чувствительность при БА (Narayan et al., 2011; Gallagher et al., 2010). Из 13 исследований, в которых оценивались перекрестные ассоциации между концентрацией гомоцистеина и состоянием памяти, по крайней мере, в девяти наблюдалась довольно значимая связь (Budge et al., 2002; Hooshmand et al., 2012; Tucker et al., 2005; Morris et al., 2001; Prins et al., 2002; Elias et al., 2005; Clark et al., 2005; Schafer et al., 2005; Nurk et al., 2005). В четырех исследованиях данная корреляция не подтвердилась (Feng et al., 2006, Elias et al., 2006; Miller et al., 2003, de Lau et al., 2007). Результаты, полученные при анализе данных, собранных в испытании NHANES III, могут обьяснить некоторые расхождения (Morris et al., 2001). В этом исследовании была обнаружена обратная связь между концентрацией гомоцистеина в крови и способностью к запоминанию, которая была характерна только для пациентов с уровнем фолиевой кислоты в сыворотке крови < 17 нмоль/л. Это наводит на мысль, что гомоцистеин влияет на память только тогда, когда это связано с дефицитом фолиевой кислоты. Иными словами, действие гомоцистеина, очевидно, в действительности является эффектом недостатка фолиевой кислоты, для которого гомоцистеин выступает маркером.

При отсутствии дефицита фолиевой кислоты в популяции гипергомоцистеинемия проявляется по-другому (Green et al., 2005). Распространенность дефицита фолиевой кислоты < 17 нмоль/л составила 50% в NHANES III, и еще больше – в других исследованиях, в которых подтвердилась зависимость между концентрацией гомоцистеина в крови и способностью к запоминанию (Hooshmand et al., 2012, Elias et al., 2005, Nurk et al., 2005). Данные, полученные Elias et al. (2006) в когорте Framingham Offspring, не подтвердились в ходе испытания Maine-Syracuse. В исследовании Miller et al. (2003) Sacramento Health and Aging, которое проводилось в США в разгар тенденции к обогащению пищевых продуктов фолиевой кислотой, очень мало случаев гипергомоцистеинемии было связано с дефицитом фолиевой кислоты (Green et al., 2005).

Вариабельность проводимых тестов делает спорным вопрос о корреляции гомоцистеинемии с ухудшением когнитивных функций, не связанных с памятью. Тем не менее, следует отметить, что во всех семи исследованиях, в которых оценивалась способностью пациентов выполнять тест на замену цифровых символов (DSST) или аналогичные тесты на скорость обработки информации, обнаружилась связь с уровнем гомоцистеина (Duthie et al., 2002; Dufouil et al., 2003; Feng et al., 2006; Prins et al., 2002; Schafer et al., 2005; Elias et al., 2006; Morris et al., 2007). Во всех небольших испытаниях, где использовали тест Скрупа, тест складывания кубиков и тест на

постукивание пальцами, также была выявлена данная корреляция (Duthie et al., 2002; Prins et al., 2002; Schafer et al., 2005; Feng et al., 2006; Elias et al., 2006; Dufouil et al., 2003). С помощью этих тестов оценивали исполнительную функцию/скорость выполнения, исполнительную функцию/зрительно-пространственную ориентацию и только моторные функции соответственно (Strauss et al., 2006; Wallesch et al., 2001; Sweeney et al., 2007). Ухудшение этих функций указывает на наличие сосудистой деменции и связано с гиперинтенсивностью белого вещества головного мозга, что является возможным признаком бессимптомного ССЗ (Almkvist et al., 2003; Au et al., 2006). Следовательно, можно сделать вывод, что многие факторы свидетельствуют в пользу взаимосвязи гомоцистеина и ССЗ.

В большинстве проспективных исследований, в которых использовались нейропсихологические батареи тестов, была подтверждена связь между исходным уровнем гомоцистеина и снижением общего функционирования, памяти и/или других когнитивных функций (Kado et al., 2005; Tucker et al., 2005; Narayan et al., 2011; van den Kommer et al., 2010; Garcia et al., 2004).

Влияние фолиевой кислоты и витамина B_{12} на когнитивные функции

Lindeman et al. в 2000 г. предположили, что отсутствие взаимосвязи между небольшим содержанием витамина B_{12} и низкими показателями шкалы MMSE может быть результатом того, в процессе исследования они определяли только концентрацию витамина B_{12} в сыворотке крови, а не более чувствительные показатели маркеров дефицита данного витамина.

Лишь в испытаниях Tucker et al. (2005) и Leiden 85-Plus (Mooijaart et al., 2005) рассматривалась корреляция между концентрацией витамина B_{12} или фолиевой кислоты в плазме крови и уменьшением баллов по MMSE; в обоих получены нулевые результаты. Тем не менее, в исследованиях Clarke et al. (2007), CHAP (Garcia et al., 2004) и Framingham (Morris et al., 2012) была успешно подтверждена связь дефицита витамина B_{12} с ускоренным снижением значений по MMSE или комплексных показателей, включавших результаты MMSE в течение 6-10-летнего периода наблюдения (Tangney et al., 2009). Содержание ММК в плазме крови является более чувствительным маркером недостатка витамина B_{12}, чем содержание самого витамина B_{12}; в исследованиях CHAP и Framingham была показана корреляция с обоими этими маркерами.

Помимо прочего, было проанализировано 15 испытаний, в которых искали зависимость концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови от показателей кратковременной и долговременной памяти с помощью набора тестов. Клинически значимых результатов в отношении снижения длительной памяти в зависимости от концентрации фолатов не получено.

В большинстве исследований (8 из 14) были получены положительные результаты по поиску связи между статусом витамина B_{12} и чувствительными нейропсихологическими тестами (Tucker et al., 2005; Hooshmand et al., 2012; Elias et al., 2005, 2006; Morris et al., 2007, Durga et al., 2006; Tangney et al., 2011; Garcia et al., 2004). В четырех из тех испытаний, в которых наблюдались положительные результаты, использовали чувствительные маркеры витамина B_{12}, но в некоторых связь наблюдалась также с показателем концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови.

В рамках исследования NHANES III (2001) изучали взаимосвязь гомоцистеина и фолиевой кислоты с тестом на запоминание во взрослой популяции, при этом значительного влияния концентрации витамина B_{12} в плазме крови на этот показатель обнаружено не было (Morris et al., 2007). Однако с момента публикации результатов авторы измерили уровень ММК примерно в половине образцов сыворотки крови. После учета таких факторов, как возраст, пол, раса/этническая принадлежность, образование, уровень креатинина и фолиевой кислоты несколько худшие показатели долгосрочного запоминания ассоциировались с концентрацией витамина B_{12}, находившейся на нижней границе второго квинтиля (< 283 пмоль/л), а ММК – на верхней границе третьего квинтиля (ММК ≥ 211 нмоль/л). Кроме того, после проведения многофакторного анализа выяснилось, что 34% пожилых пациентов с уровнем витамина B_{12} < 283 пмоль/л и ММК ≥ 211 нмоль/л могли вспомнить, в среднем, < 5 из 6 основных сюжетных линий по сравнению с 5,3 для 22% участников с концентрацией витамина B_{12} и ММК ≥ 283 пмоль/л и < 211 нмоль/л ($p = 0,03$) соответственно (Morris, данные не опубликованы). В исследовании CHAP была показана корреляция уровня ММК, ☒-цистатионина и 2-метилцитриновой кислоты (но не витамина B_{12}) с эпизодической функцией памяти, а последние два показателя также были связаны с семантической функцией памяти (Tangney et al., 2011). Частично с этими результатами согласуются данные исследования Garcia et al. (2005), где концентрация 2-метилцитриновой кислоты ассоциировалась с памятью и семантической обучаемостью.

В исследовании Morris (1999-2002) с использованием данных NHANES определяли статус витамина B_{12} по его концентрации, а также уровню ММК в плазме крови. Была обнаружена их корреляция с результатами DSST – единственного теста для оценки когнитивных функций, который проводился у пациентов старшей возрастной группы (Morris et al., 2007). Кроме того, количество ММК в плазме крови, но без витамина B_{12}, было связано с данными по DSST. В соответствии с этими результатами, в иследованиях Feng et al. (2006) и Durga et al. (2006) корреляция между концентрацией витамина B_{12} в сыворотке и выполнением теста не отмечена.

Проспективный анализ данных исследования CHAP был одним из первых, опубликованных на тему взаимосвязи статуса витаминов группы В и когнитивных функций (Morris, 2005). В самом деле, результаты CHAP позволили предположить, что высокое потребление фолиевой кислоты ассоциируется с нейротоксичностью и ускорением когнитивных нарушений с течением времени. В процессе изучения статуса витаминов группы В в отношении снижения показателей чувствительных нейропсихологических тестов Tucker et al. (2005) обнаружили, что более высокая концентрация фолиевой

кислоты (≥ 20 нмоль/л) ухудшала способность пациентов копировать цифры (3-летний период наблюдения), тогда как уровень B_{12} не был независимо связан со снижением значений любого из тестов. Кроме того, Kado et al. (2005) в своем исследовании установили прямую зависимость между низким содержанием фолиевой кислоты (< 7,14 нмоль/л) при нормальном уровне витамина B_{12} в сыворотке (< 217 пмоль/л) и ускоренным снижением комплексных показателей нескольких тестов, в том числе на копирование чисел и память, за 7 лет наблюдения.

Особенностью исследования CHAP, повлиявшей на конечные результаты, является потребление участниками высоких доз фолиевой кислоты при умеренном дефиците в плазме крови витамина B_{12}. В целом фолиевая кислота не оказывает побочных действий на когнитивные функции, однако была выдвинута теория о связи между приемом высоких доз фолиевой кислоты и быстрым психоневрологическим ухудшением у лиц пожилого возраста с недиагностированным дефицитом витамина B_{12} (Reynolds et al., 1995; Palca et al., 1992). Анализируя данные NHANES (1999-2002), исследователи обнаружили наихудшие результаты теста DSST в группах пациентов с высоким содержанием фолиевой кислоты и низким уровнем витамина B_{12} в сыворотке крови (Morris et al., 2007). Статус витамина B_{12} в когорте CHAP на момент публикации результатов исследования Morris et al. (2005) был неизвестен, однако позднее авторы выявили 40% распространенность повышенного содержания ММК (> 271 нмоль/л) и 14,2% дефицит витамина B_{12} (Tangney et al., 2009). Концентрацию фолиевой кислоты в сыворотке крови не определяли, но 17% учасников получали ≥ 400 мкг/сут только в виде добавок. Более того, средний уровень потребления фолиевой кислоты в высшей квинтильной категории составил 742 мкг/сут, а весь 6-летний период наблюдения совпал с временем, когда в США проводилась политика обязательного обогащения рациона фолиевой кислотой. Учитывая высокую распространенность дефицита витамина B_{12} в когорте CHAP, снижение показателей теста на сопоставление цифр и символов в когнитивной тестовой батарее и ускоренное ухудшение когнитивных функций, связанные с высоким потреблением фолиевой кислоты, согласуются с выводами по результатам NHANES. Эти данные указывают на отрицательное совместное влияние дефицита витамина B_{12} и очень высокого содержания фолиевой кислоты либо наличия циркулирующей неметаболизированной формы витамина (Morris et al., 2007, 2010). Таким образом, по результатам этих двух исследований можно сделать вывод о том, что высокая концентрация фолиевой кислоты усугубляет или способствует проявлению когнитивных нарушений, вызванных нехваткой витамина B_{12}.

Clarke et al. (2008) при изучении витамина B_{12} в Banbury B_{12} Study и Oxford Healthy Aging Project не подтвердили данные Morris et al. (2007). В объединенной выборке вероятность снижения оценок по шкале MMSE (< 25 баллов), связанных с плазменной концентрацией голотранскобаламина < 45 пмоль/л, была увеличена примерно одинаково в подгруппах, где количество фолиевой кислоты составило > 30 нмоль/л (отношение шансов 1,5; 95% доверительный интервал 0,91-2,46) и ≤ 30 нмоль/л (отношение шансов 1,45; 95% доверительный интервал 1,19-1,76). Тем не менее, средний уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови в двух подгруппах составил 53 и 14 нмоль/л, в отличие от исследования NHANES, где он был 80 и 30 нмоль/л соответственно. Следовательно, Clarke et al. и Morris et al. оперировали различными гипотезами. Исследователи одновременно проверяли предположение о том, что статус фолиевой кислоты, который выше физиологических норм, усугубляет или способствует развитию когнитивных нарушений, вызванных дефицитом витамина B_{12}. Вследствие этого Clark et al. изучали преимущества достаточного количества фолиевой кислоты по сравнению с ее нехваткой у пациентов с различным содержанием витамина B_{12}. Распространенность приема добавок среди участников Framingham Offspring была высокой. На момент 7-го осмотра (1998-2001) 25% пациентов получали ≥ 400 мкг/сут фолиевой кислоты только в виде добавок, максимальное же ее потребление в когорте составило 917 мкг/сут (Morris, данные не опубликованы). В возрастной группе ≥ 65 лет наблюдалось снижение зрительно-пространственной ориентации и исполнительных функций в течение 5 лет наблюдения (Morris, данные не опубликованы). Незначительное ухудшение показателей памяти имело место в группе пациентов с уровнем фолиевой кислоты выше пятого квинтиля (66 нмоль/л), равно как и с дефицитом витамина B_{12} < 258 пмоль/л. Тем не менее, между концентрациями этих витаминов существовало выраженное взаимодействие. В частности, у лиц с уровнем витамина B_{12} ≥ 258 пмоль/л свехфизиологическое количество фолиевой кислоты в плазме крови не отражалось на функции долгосрочной памяти. И наоборот, среди 35% учасников с уровнем витамина B_{12} < 258 пмоль/л в подгруппе пациентов с количеством фолиевой кислоты > 66 нмоль/л наблюдалось более значительное ухудшение памяти, чем при нормальной ее концентрации (достаточной, но не свехфизиологической). Кроме того, эти данные подтверждают, что сверхфизиологическое количество фолата, отражающее высокое потребление фолиевой кислоты, может усугублять негативный психоневрологический эффект низкого статуса витамина B_{12}.

Обзор рандомизированых контролируемых исследований

Гипотеза о том, что повышение уровня витаминов группы В или снижение гомоцистеина способствуют профилактике когнитивных нарушений, была проверена в ряде РКИ и нескольких систематических обзорах (Ford et al., 2012; Balk et al., 2007; Wald et al., 2010, Vogel et al., 2009). Первое опубликованное испытание в этой области, впоследствии вошедшее в большинство обзоров, в котором изучали свойства фолиевой кислоты, провели Fioravanti et al. (1998). Однако Balk et al. (2007) включили в обзор 14 исследований два 1970-х гг., посвященных лечению фолиевой кислотой, витамином B_{12} или их комбинацией. Все авторы

пришли к одинаковому выводу: доказательства того, что терапия витаминами группы В замедляет развитие когнитивных нарушений, отсутствуют. Balk et al. согласились, что все 14 исследований соответствовали необходимым критериям, однако многие все же были низкого качества. Balk et al., так же как и другие авторы, отметили непоследовательность испытаний в оценке результатов и малую продолжительность периода наблюдения в большинстве из них. Именно поэтому Morris et al. сосредоточились на масштабных продолжительных высококачественных клинических испытаниях, в которых оценивали когнитивные нарушения и деменцию, а также предоставляли данные об исходном статусе витаминов группы В у пациентов.

Несмотря на то, что результаты исследования McMahon et al. были истолкованы как нулевые, общая картина отражала недостоверное увеличение когнитивных расстройств в группе лечения по сравнению с контрольной. Кроме того, показатели скорости обработки информации замедлялись с течением времени в большей степени среди лиц, получавших терапию, по сравнению с группой плацебо. Это открытие вполне согласуется с результатами, полученными Morris et al. (1999-2002) при проведении перекрестного анализа данных исследования NHANES. Было доказано, что среди пациентов с небольшим содержанием витамина B_{12} циркулирующая неметаболизированная фолиевая кислота ассоциировалась с низкими показателями теста DSST (Morris et al., 2010). В исследовании McMahon et al. применяемая доза витамина B_{12} значительно превосходила рекомендованную (500 *vs* 2,4 мкг/сут), однако этого могло быть недостаточно для коррекции дефицита витамина B_{12} (Food and Nutrition Board IoM, 2000; Eussen et al., 2005). Несмотря на то, что Durga et al. не включали препараты витамина B_{12} в лечение достаточно высокой дозой фолиевой кислоты, полученные результаты в плане улучшения памяти и скорости обработки информации были лучше. Эти преимущества можно объяснить применением безопасной дозы фолиевой кислоты, исключением из исследования лиц с дефицитом витамина B_{12} и низким исходным количеством фолата в плазме крови. Таким образом, можно предположить, что снижение концентрации гомоцистеина положительно влияет на скорость обработки информации, а коррекция дефицита фолиевой кислоты – на состояние памяти.

Результаты РКИ Walker et al. (Walker, 2012) подтверждают данную гипотезу, поскольку отсутствие гипергомоцистеинемии среди его участников могло препятствовать повышению скорости обработки информации, а наблюдаемое улучшение памяти можно объяснить коррекцией дефицита фолиевой кислоты. Средняя исходная концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови у пациентов была намного выше минимально приемлемого уровня (317 нмоль/л) (Pfeiffer et al., 2012). Этот показатель можно сопоставить с таковым субъектов старшей возрастной группы исследования NHANES III (532 нмоль/л), 21% из которых имели дефицит фолиевой кислоты (Morris, данные не опубликованы). В дополнение, в NHANES III в этой популяции пациентов с уровнем фолиевой кислоты ≥ 317 нмоль/л наблюдались значительно лучшие результаты тестов на долгосрочную память, чем у участников, у которых ее концентрация была < 317 нмоль/л ($p < 0,001$), после учета демографических факторов и статуса витамина B_{12} (Morris, данные не опубликованы).

В крупном (n = 2009) исследовании Kang et al. (2008) исходное потребление фолиевой кислоты пациентами превышало концентрацию, присутствующую в большинстве поливитаминных препаратов. В итоге не было выявлено положительных результатов от дополнительного приема добавки, содержащей 2,5 мг фолиевой кислоты, 50 мг витамина В и 1 мг витамина B_{12}. Тем не менее, анализ по подгруппам выявил, что среди 15% участников, которые в начале исследования принимали < 279 мкг/сут фолиевой кислоты, в группе лечения показатели телефонного интервью на проверку когнитивного статуса ухудшались значительно медленнее, чем в группе плацебо. Интересно, что, несмотря на терапию, содержавшую более чем в два раза большую концентрацию фолиевой кислоты по сравнению с исследованием McMahon et al., положительные результаты наблюдались также у лиц с исходным количеством в рационе витамина B_{12} < 2,4 мкг/сут. Другими словами, несмотря на длительный прием чрезмерных доз фолиевой кислоты, у пациентов с дефицитом витамина B_{12} из группы лечения наблюдалось меньшее снижение когнитивных функций, чем у лиц с дефицитом витамина B_{12} из группы плацебо.

Выводы

Количество исследований, посвященных влиянию статуса витаминов группы В на когнитивные функции, резко возросло с 2004 г. Многие авторы указывают на клинически незначимые результаты исследований, а также данные о негативных последствиях потребления высоких доз фолиевой кислоты, и делают вывод, что эффективность дополнительного применения витаминов группы В в улучшении когнитивных функций не подтвердилась. Тем не менее, нереалистичные ожидания и некоторые различия между первичными гипотезами создают общее впечатление несоответствия. Например, ошибочно было бы предполагать, что фолиевая кислота и витамин B_{12} покажут свою эффективность у всех пациентов, независимо от исходного статуса. Точно так же неверной была бы гипотеза, что все когнитивные функции снижаются в равной степени при дефиците витамина B_{12}, и что определить эту взаимосвязь можно по любому из показателей. Таким образом, в ходе исследований невозможно обнаружить корреляцию между избытком и дефицитом витамина у пациентов, а также предположить, что показатели его концентрации и функционального статуса приведут к одинаковым результатам. Более того, исходя из ранних иследований, повышенные дозы фолиевой кислоты при отсутствии коррекции дефицита витамина B_{12} не окажут положительное влияние на когнитивную сферу. В свете вышесказанного, неожиданные на первый взгляд результаты испытаний по влиянию статуса фолиевой кислоты на когнитивные функции не могут рассматриваться объективно, поскольку эти исследования проводились среди

населения, употребляющего много фолиевой кислоты в виде пищевых добавок. Поэтому в этом случае проверялась другая гипотеза, является ли дополнительный прием фолиевой кислоты при достаточном ее количестве полезным. По данным многих исследований, концентрация фолиевой кислоты, значительно превышающая традиционно используемые, демонстрирует преимущества по сравнению со средними дозами, а некоторые испытания свидетельствуют о том, что даже низких доз витамина B_{12} достаточно для нормального когнитивного функционирования. Это указывает, скорее, на эффект доза – результат, чем на наличие корреляции, коэффициент которой неизвестен.

Для обнаружения истинной связи должна достаточно варьировать не только экспозиция, но и исход. Таким образом, нулевые результаты исследований, проведенных при участии лиц без прогрессирующих когнитивных нарушений, не противоречат положительным данным испытаний, которые имели больше шансов на успех.

Несмотря на то, что весь обьем опубликованной на эту тему литературы не поддерживает однозначных выводов, по крайней мере, он позволяет создать некоторые перспективные рабочие гипотезы. Например, хотя гипергомоцистеинемия замедляет скорость обработки информации, ухудшение памяти ассоциируется только с низким статусом фолиевой кислоты. Вероятно, существует популяционная подгруппа лиц, у которых сверхфизиологическая концентрация фолиевой кислоты является нейротоксичной и снижает когнитивную функцию. Хотя потребление фолиевой кислоты сверх обычной допустимой нормы редко встечается в общей популяции, все же необходимо определить, какая именно доза может быть слишком высокой в отношении сохранения когнитивных функций в процессе старения, и кто именно подвергается риску.

Данные о том, что низкий статус витамина B_{12} связан как с медленной скоростью обработки информации, так и с ухудшением памяти, необходимо подтвердить в исследованиях с использованием чувствительных маркеров функции витамина B_{12}. С другой стороны, обнаружена устойчивая связь между дефицитом витамина B_{12} и прогрессирующим снижением когнитивных функций.

С учетом возможной коррекции дизайна исследований, что, в некоторых случаях, помогло бы обнаружить истинную связь, результаты испытаний, в которых предпринималась попытка связать гипергомоцистеинемию и низкий статус фолиевой кислоты в крови с деменцией/БА, кажутся вполне последовательными. Тем не менее, при интерпретации данных необходимо учитывать наличие атеросклероза как при сосудистой деменции, так и при БА, а также установленных связей между низким статусом фолиевой кислоты, гипергомоцистеинемией и ССЗ. В случае если возникшие ассоциации правильно отражают причинно-следственные связи, частота деменций/БА должна уменьшаться с течением времени в странах с повышенным употреблением фолиевой кислоты в виде пищевых добавок. Помимо этого, следует подчеркнуть полное отсутствие данных, подтверждающих корреляцию между дефицитом витамина B_{12} и собственно деменцией/БА, несмотря на утверждение некоторых исследований, что низкий уровень витамина B_{12} является предиктором быстрого снижения когнитивных функций. Это дает основания предположить возможность предотвращения когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста.

В будущих исследованиях необходимо расширить представление относительно следующих моментов. Так, целесообразно выяснить, существует ли связь гомоцистеина и дефицита фолиевой кислоты с деменцией/БА при нормальных концентрациях витамина B_{12}, а также связан ли гомоцистеин с замедлением скорости обработки информации, а низкий статус фолиевой кислоты – с плохой функцией памяти. Кроме того, следует уточнить, показывают ли чувствительные маркеры дефицита витамина B_{12} недостаток фолиевой кислоты, и является ли низкая концентрация витамина B_{12} в плазме крови предиктором быстрого снижения когнитивных функций. Результаты РКИ позволили добиться улучшения памяти и скорости обработки информации путем коррекции дефицита фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии соответственно. Тем не менее, установлено, что сверхфизиологические дозы фолиевой кислоты, высокое ее потребление и циркулирующая неметаболизированная фолиевая кислота ассоциировались с замедлением обработки информации, ускорением снижения памяти и общими когнитивными нарушениями. Быть может, данные выводы верны только для лиц с дефицитом витамина B_{12} или отдельной их подгруппы – этот факт требует уточнения.

Подготовила ***Лариса Калашник***