

Гипергомоцистеинемия — фактор риска цереброваскулярного повреждения, нейродегенерации и прогрессирования нарушений когнитивных функций при деменциях

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Приводятся литературные сведения и результаты собственных исследований, подтверждающие значение гипергомоцистеинемии в манифестации и прогрессировании когнитивных нарушений. Установлено, что уровень гомоцистеина в крови пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией выше, чем в норме и зависит от степени тяжести когнитивных расстройств. Показано, что наиболее существенное повышение уровня гомоцистеина характерно для пациентов, страдающих легкой деменцией по сравнению с умеренными когнитивными нарушениями. Взаимосвязь с сосудистыми факторами риска подтверждалась корреляцией уровней гомоцистеина, холестерина и выраженностью церебрального атеросклероза. Интенсивность нейродегенерации и амилоидогенеза была сопряжена с уровнем гомоцистеина в крови, что подтверждалось изменением значений β -амилоидного белка и тау-протеина в ликворе. Волюметрическими методиками нейровизуализации определено существенное уменьшение объема гиппокампов у больных с гипергомоцистеинемией. Изменения церебрального метаболизма у таких больных затрагивали поясную извилину и височные отделы мозга. У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями при гипергомоцистеинемии риск развития деменции выше в 5,3 раза, чем у лиц с нормальным его уровнем. То есть повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови достоверно ускоряет прогрессирование когнитивной недостаточности. Выявленные изменения позволяют рассматривать гипергомоцистеинемия не только как фактор риска повреждения сосудов, но и развития нейродегенерации с когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: гомоцистеин, деменция, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, нейродегенерация, цереброваскулярная болезнь, когнитивные нарушения.

Введение. Одним из базисных направлений профилактики и лечения когнитивных нарушений различной этиологии является своевременное выявление и коррекция сосудистых факторов риска. Значимым фактором, приводящим к развитию цереброваскулярной патологии и когнитивных нарушений, является гипергомоцистеинемия, однако существующие данные достаточно противоречивы. Уровень гомоцистеина в плазме крови увеличивается с возрастом и в значительной степени связан с концентрацией витаминов B_{12} , B_6 и фолатов [13].

У людей старших возрастных групп в 40% случаев обнаруживается умеренная гипергомоцистеинемия (12–30 мкмоль/л) [8]. Дефицит фолатов, витаминов B_6 и B_{12} , почечная недостаточность и определенный полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы – наиболее значимые факторы, способствующие гипергомоцистеинемии. Основными причинами дефицита витаминов являются их недостаточное употребление с пищей (например, при вегетарианской диете), синдром мальабсорбции или сопутствующий прием некоторых медикаментов (метформин, омега-3) [5]. Курение вызывает снижение в крови витаминов B_6 , B_{12} за счет воздействия цианидов, содержащихся в сигаретном дыме. Имеют значение

также употребление кофе, злоупотребление алкоголем, хроническая дисфункция почек [4].

C. Reitz, M.X. Tang, J.B. Miller [11] провели сравнительную оценку зависимости уровня гомоцистеина и прогрессирования когнитивных нарушений в двух параллельных группах. В первую группу вошли пациенты с исходно нормальным уровнем интеллектуально-мнестических функций, а во вторую – с умеренными когнитивными нарушениями (УКН). Средний срок наблюдения за больными составил 5,2 года с ежегодным исследованием уровня гомоцистеина в плазме крови. Больные с УКН имели более высокие показатели гомоцистеина в плазме крови по сравнению с группой здоровых лиц, однако прогрессирование расстройств высших корковых функций как в группе УКН, так и появление и прогрессирование интеллектуально-мнестических нарушений у ранее здоровых лиц достоверно не сопровождалось увеличением гомоцистеина.

В роттердамском исследовании наблюдали связь между уровнем гомоцистеина в плазме и результатами нейропсихологических методик. Более низкие значения скорости мышления, кратковременной вербальной памяти отмечались у больных с уровнем гомоцистеина в плазме более 14 мкмоль/л [10]. В промежуточном

отчете исследования Framingham Offspring была показана зависимость когнитивных нарушений от уровня гомоцистеина в плазме у лиц старшей возрастной группы среди пожилых. У больных с исходно более высокими значениями гомоцистеина спустя несколько лет достоверно чаще развивалась деменция в отличие от пациентов с первоначально нормальным его уровнем. В исследовании NAME, посвященном изучению взаимосвязей между питанием, возрастом и мнестическими нарушениями у лиц старшей возрастной группы, более высокие концентрации гомоцистеина также были выявлены у больных деменцией [12].

В исследовании «Hordaland» уровень гомоцистеина в плазме крови снижался прямо пропорционально когнитивным способностям в течение периода 6-летнего наблюдения [9]. Приблизительно такие же результаты получены и в других многоцентровых исследованиях: показано, что гомоцистеин и его детерминанты (витамин В₁₂, фолаты) могут влиять на когнитивные нарушения и течение болезни Альцгеймера (БА) [6]. Дефицит витаминов группы В и гипергомоцистеинемия часто встречаются у пожилых и связаны с уровнем заболеваемости БА [7].

Основным механизмом развития деменции при гипергомоцистеинемии является токсическое воздействие гомоцистеина на сосудистую стенку, что объясняет развитие когнитивных расстройств при цереброваскулярной патологии. Таким образом, прогрессирование сосудистой или смешанной деменции может быть замедлено в результате приема фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и витамина В₆. В недавно проведенном плацебо-контролируемом исследовании с применением витаминной поддержки (фолиевая кислота 0,8 мг, В₁₂ 0,5 мг, В₆ 20 мг/день) в течение 24 месяцев, Smith A.D. et al. [15] наблюдали замедление прогрессирования церебральной атрофии по данным магнитно-резонансной томографии. У пациентов, получавших терапию, скорость атрофии была медленнее на 29,6%. В другом двухлетнем плацебо-контролируемом исследовании при каротидных стенозах применение 5 мг фолиевой кислоты и 250 мг витамина В₆ вызывало легкое, малозаметное улучшение гемодинамических показателей по данным магнитно-резонансной ангиографии [16]. Пациенты, перенесшие инсульт, при наличии сопутствующей гипергомоцистеинемии, имеют более обширное ишемическое повреждение мозгового вещества [4].

Таким образом, гипергомоцистеинемия является важнейшим фактором риска развития и прогрессирования когнитивных нарушений, причем как при сосудистой деменции (СоД), так и при БА. В то же время в литературе практически отсутствуют сведения об уровнях гомоцистеина при этих нозологических формах, а в некоторых источниках приводятся сведения о том, что такие уровни приблизительно сопоставимы.

Цель работы. Оценить влияние гипергомоцистеинемии на клинико-нейропсихологические

и лабораторно-инструментальные показатели у больных, страдающих БА, сосудистой и смешанной (сосудисто-нейродегенеративной) деменцией и не-дементными когнитивными расстройствами.

Материалы и методы. Обследованы 110 больных с различной степенью тяжести когнитивных нарушений – от УКН до тяжелой деменции при БА, цереброваскулярной болезни или их сочетании. Всем пациентам выполнено исследование уровня гомоцистеина в плазме крови. Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы по ранней диагностике и изучению патогенеза сосудисто-нейродегенеративных когнитивных нарушений. Всем пациентам выполнено комплексное клиническое и нейропсихологическое обследование. Из числа лиц с изученным уровнем гомоцистеина в плазме крови 82 больным также выполнено исследование цереброспинальной жидкости с определением значений – А-42 амилоидного белка и тау-протеина – основных маркеров амилоидоза и нейродегенерации. Среди инструментальных методов в этой группе больных у 10 также исследованы объемные показатели различных отделов головного мозга при помощи магнитно-резонансной морфометрии, у 19 пациентов – проведена позитронно-эмиссионная томография головного мозга с 18-фтордезоксиглюкозой для оценки церебрального метаболизма. Полученные результаты оценивались у пациентов различных нозологических групп (с учетом этиологии и степени тяжести заболевания), проводилась математико-статистическая обработка данных с применением методов непараметрического анализа (определение критерия Манна – Уитни, коэффициента ранговой корреляции Спирмена).

Результаты и их обсуждение. За нормальный уровень гомоцистеина в плазме крови принимались значения ниже 15 мкмоль/л как у мужчин, так и у женщин (табл. 1).

Установленные значения концентраций гомоцистеина в плазме крови достоверно различались в исследовательских группах. Наиболее низкие

Таблица 1
Значения уровня гомоцистеина в плазме крови у пациентов исследуемых групп, мкмоль/л

Группа пациентов	Уровень гомоцистеина	p<
1-я – БА	14,89±3,86	0,011, 4 0,0011, 6
2-я – СоД	17,63±4,20	0,0012, 4 0,052, 5 0,0012, 6
3-я – СмД	16,90±5,70	0,0013, 4 0,053, 5 0,0013, 6
4-я – УКНа	11,27±2,91	0,0014, 6
5-я – УКНд	13,26±3,83	0,015, 6
6-я – Контроль	8,32±2,41	

уровни изучаемого промежуточного продукта обмена метионина были отмечены у лиц контрольной группы. При БА концентрация гомоцистеина была несколько выше, тем не менее, находилась в рамках общепринятых нормальных значений и составила $14,89 \pm 3,86$ мкмоль/л, что отличалось как от контрольной ($p < 0,001$) группы, так и от группы пациентов, страдающих УКН ($p < 0,01$), имевшими схожий генез заболевания. Наиболее высокие концентрации были отмечены при СоД, в отдельных случаях превышающие 50 мкмоль/л, но, в целом, колебавшиеся в пределах $17,63 \pm 4,20$ мкмоль/л, что было существенно выше, чем у пациентов, страдающих УКН ($p < 0,001$), УКНнд ($p < 0,05$), и у контрольной группы ($p < 0,001$). При СмД изучаемые концентрации определялись на уровне $16,90 \pm 5,70$ мкмоль/л, что было сопоставимо с другими формами деменций, но превышали значения в группах больных, страдающих УКН ($p < 0,001$) и УКНнд ($p < 0,05$). Следовательно, у пациентов, страдающих УКН обоих типов, средние значения концентраций были несколько выше, чем у контрольной группы, а среди групп больных, страдающих деменцией наиболее высокие значения ожидаемо выявлялись при СоД. При БА уровень гомоцистеина был самым низким из всех групп с деменцией, а при СмД был получен промежуточный результат. В этой связи, представлялось интересным оценить динамику изменения уровня гомоцистеина в зависимости от степени тяжести когнитивных нарушений среди пациентов всех нозологических категорий. Распределение осуществлялось по степени тяжести деменции в соответствии с клинической рейтинговой шкалой деменции (CDR). Пациенты, страдающие УКН и УКНнд, имели 0,5 балла по шкале CDR и были отнесены к группе УКН, пациенты, страдающие БА, СоД и СмД, имевшие 1, 2 и 3 балла соответственно относились к легкой (Дем1), умеренной (Дем2) и тяжелой (Дем3) деменции (рис.).

По результатам оценки уровня гомоцистеина в зависимости от стадии заболевания были выявлены существенные различия, которые могли иметь

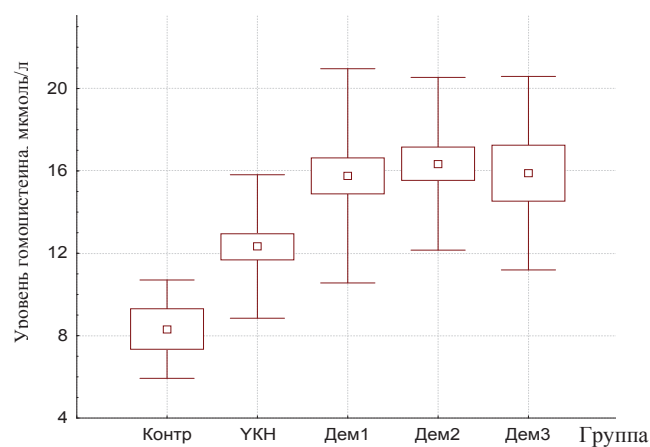


Рис. Значения концентраций гомоцистеина в плазме крови у пациентов на разных стадиях нарушений когнитивных функций

важное прогностическое значение. Оказалось, что у обследованных контрольной группы, не имевших нарушений когнитивных функций, выявляли достоверно более низкую концентрацию гомоцистеина ($8,32 \pm 2,39$ мкмоль/л), чем у больных всех исследовательских групп. При наличии УКН уровень гомоцистеина был значительно выше, хотя и находился в пределах референтных значений ($12,33 \pm 3,48$ мкмоль/л). На стадии легкой деменции средние значения концентраций исследуемого промежуточного продукта синтеза метионина колебались в пределах $15,76 \pm 5,20$ мкмоль/л, что существенно превышало его уровень в контрольной группе ($p < 0,001$) и при УКН ($p < 0,01$). При умеренно тяжелой деменции значения гомоцистеина были еще выше ($16,35 \pm 3,56$ мкмоль/л), но, в то же время, не отличались от показателей при деменции умеренной тяжести. И, наконец, при тяжелой деменции уровень гомоцистеина оказался равен $15,89 \pm 3,47$ мкмоль/л, что было сопоставимо с данным показателем на более ранних стадиях деменции, однако существенно ($p < 0,001$) превышало установленные для контрольной группы и группы пациентов, страдающих УКН ($p < 0,05$) значения. Таким образом, прослеживается достаточно явная закономерность к повышению плазменного уровня гомоцистеина от здоровых лиц и пациентов, страдающих УКН, до стадии деменции, а у пациентов с деменцией последующего ожидаемого роста концентраций не происходит. В целом, можно предположить, что повышение гомоцистеина является одним из факторов риска прогрессирования УКН в деменцию.

В дальнейшем по результатам оценки уровня гомоцистеина все больные были разделены на две группы: менее и более 15 мкмоль/л. Группа пациентов, страдающих УКН имела достоверно меньшую продолжительность заболевания ($3,6 \pm 2,73$ лет) при уровне гомоцистеина более 15 мкмоль/л, в то время как при нормальных его значениях такая продолжительность была выше ($5,35 \pm 2,88$ лет). Таким образом, длительность когнитивных расстройств до развития деменции ($CDR \geq 1$) была меньше при гипергомоцистеинемии ($p < 0,01$). То есть высокий уровень гомоцистеина в плазме крови, по всей вероятности, способен потенцировать скорость прогрессирования УКН в деменцию или, как минимум, сопровождает такое клиническое ухудшение. При оценке интеллектуально-мнестических расстройств с использованием различных методик нейропсихологического анализа выявлен ряд закономерностей, наиболее значимые из которых представлены в таблице 2.

В целом, у пациентов с наличием гипергомоцистеинемии наблюдались более тяжелые когнитивные нарушения, что подтверждалось результатами обследования по большинству комплексных оценочных нейропсихологических шкал. Изменения отмечались в интеллектуально-мнестических показателях различной модальности, в том числе расстройства затрагивали кратковременную память и зрительно-пространственные функции. При более тяжелой деменции, по-видимому, будут отмечаться значитель-

Таблица 2

Различия нейропсихологических показателей у пациентов с когнитивными нарушениями с нормальными и повышенными значениями гомоцистеина в плазме крови, Me [Q25; Q75]

Методика	Уровень гомоцистеина	
	менее 15 мкмоль/л	более 15 мкмоль/л
Шкала CDR	1,1 [0,5; 2]	1,5 [1,0; 2]*
Рисование часов	7,5 [6; 9]	6,4 [5; 9]*
FCSRT	17,4 [7; 25,5]	12,3 [6; 20]**
FAB	14,5 [14; 16]	13,0 [11; 15]*
MoCA	21,1 [18; 26]	17,8 [14; 22]*
Шкала деменции Маттиса	120,7 [108; 135]	110,1 [98; 122]*

Примечание: FCSRT – тест свободного и ассоциированного селективного распознавания; FAB – батарея лобной дисфункции; MoCA – монреальская шкала оценки когнитивных функций; * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$.

ные нарушения по нейропсихологическим шкалам, поэтому было проведено сопоставление уровня гомоцистеина в плазме крови с результатами оценочных шкал. Для большинства комплексных методик выявлена средняя сила корреляционных связей. В частности, повышение уровня гомоцистеина коррелировало со снижением общего балла по шкале MMSE ($r = -0,43$), методике рисования часов ($r = -0,37$), FAB ($r = -0,44$), символично-цифровому тесту ($r = -0,52$), шкале деменции Маттиса ($r = -0,49$). Одновременно с этим, связь тяжести расстройств высших корковых функций и гипергомоцистеинемии также подтверждалась наличием средней силы положительной корреляционной связи с баллом по шкале CDR ($r = 0,44$).

Показано, что общий и церебральный атеросклероз у больных с гипергомоцистеинемией регистрировался достоверно ($p < 0,01$) чаще, а уровень холестерина в плазме крови был выше ($6,8 \pm 1,2$ мкмоль/л), чем у группы с нормальными показателями гомоцистеина в плазме крови ($6,0 \pm 0,9$ мкмоль/л) ($p < 0,05$). При этом уровень гомоцистеина коррелировал как с выраженностью атеросклероза ($r = 0,43$), так и с уровнем холестерина в крови ($r = 0,45$). Таким образом, гипергомоцистеинемия оказывала влияние собственно на факторы риска цереброваскулярной болезни – гиперхолестеринемии и церебральный атеросклероз.

Традиционные взгляды о токсическом действии гипергомоцистеинемии на сосудистую стенку дополнены встречающимися в литературе данными о взаимосвязи гипергомоцистеинемии с непосредственным токсическим действием на головной мозг, что может быть обусловлено деметилированием, оксидативным стрессом и образованием тиолактоновых соединений. Учитывая возможную связь с процессом нейродегенерации представлялось целесообразным сопоставить результаты уровней гомоцистеина, Аβ-42

и тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациентов с СоД и БА (табл. 3).

При всех нозологических формах когнитивных нарушений прослеживается закономерность к более низкому содержанию Аβ-42 в ЦСЖ. Однако такие различия в большинстве случаев не были значимыми. Вместе с тем, при БА у пациентов с повышенным уровнем гомоцистеина в плазме крови ($21,2 \pm 6,1$ мкмоль/л) определялись более низкие концентрации Аβ-42 в ликворе ($199,5 [171,5; 214]$ пг/л), чем при его нормальных значениях. То есть, гипергомоцистеинемия связана со снижением уровня свободного Аβ-42 амилоидного белка, содержащегося в ЦСЖ, а значит, возможно, с повышенной его агрегацией в виде бляшек в головном мозге.

Зависимости между уровнем Аβ-42 и гомоцистеинемией выявлено не было, вместе с тем, у больных с повышенным уровнем гомоцистеина достоверно ($p < 0,01$) выше было содержание тау-белка ($775,9 [298,0; 937,0]$ пг/мл). У группы больных с нормальными показателями гомоцистеина эти значения колебались в пределах $506,9 [88,0; 600,0]$ пг/мл. Значение тау-патии в патогенезе нейродегенерации и развитии когнитивных нарушений чрезвычайно велико, а ее связь с повышением уровня гомоцистеина может служить доказательством прямого цитотоксического действия последнего. Избыточная концентрация гомоцистеина вызывает тоническую стимуляцию NMDA-глутаматных рецепторов и приводит к запуску глутамат-кальциевого каскада: оксидативному стрессу, митохондриальной дисфункции, эксайтотоксичности и дефициту нейротрофических факторов [2].

При оценке объемных показателей головного мозга, наиболее существенным, на наш взгляд, может быть установление зависимости между объемом гиппокампов и уровнем гомоцистеина в крови. Чем выше значения гомоцистеина в крови, тем меньше общий объем медио-базальных отделов височных долей

Таблица 3

Значения уровня Аβ-42 амилоидного белка в цереброспинальной жидкости у пациентов различных групп с нормальным или повышенным уровнем гомоцистеина (> 15 мкмоль/л) в плазме крови, пг/л (Me [Q25; Q75])

Группа	Распределение по уровню гомоцистеина	Концентрация А-42, пг/л
Контроль	Норма (n=8)	744,5 [717; 764]
	Повышен (n=11)	246,5 [205,5; 337,5]*
БА	Норма (n=12)	199,5 [171,5; 214]*
	Повышен (n=10)	525,5 [380; 634]
СоД	Норма (n=12)	500,5 [392; 621]
	Повышен (n=11)	187 [114; 301]
СмД	Норма (n=9)	132 [110; 186]
	Повышен (n=11)	218 [187; 384]
УКНа	Норма (n=7)	202,5 [179,5; 376]
	Повышен (n=8)	615,5 [570; 877]
УКНнд	Норма (n=8)	593,5 [578; 609]
	Повышен (n=8)	

Примечание: * – $p < 0,05$.

($r = -0,7$). У группы обследованных с гипергомоцистеинемией эти значения были в пределах 3,48 [3,3; 3,6] см³, в то время как при нормальных значениях изучаемого белка – 6 [5,4; 6,7] см³ ($p < 0,05$). Возможно, что атрофия и не связана напрямую с гипергомоцистеинемией, однако сопутствует более тяжелым когнитивным расстройствам, которые как раз и были характерны для изучаемой группы больных.

При проведении позитронно-эмиссионной томографии у лиц с изученным уровнем гомоцистеина в крови выявлено достоверное снижение накопления 18-фтордезоксиглюкозы в передних отделах поясной извилины при более высоких концентрациях изучаемой аминокислоты ($p < 0,05$). Поясную извилину можно рассматривать в качестве стратегически значимой зоны для развития когнитивных нарушений. Ранее нами [3] показано, что при БА происходит существенное снижение метаболизма в заднем отделе поясной извилины. Для пациентов с гипергомоцистеинемией также характерно нарушение метаболизма в заднем отделе поясной извилины, однако, по выраженности не отличающееся от больных с нормальным уровнем исследуемой аминокислоты. В группе пациентов, имеющих клинически верифицированную БА, более высокие значения гомоцистеина сопряжены не только с гипометаболизмом переднего отдела поясной извилины ($r = 0,76$), но и с гипометаболизмом гиппокампов ($r = 0,72$). Это, по всей вероятности, свидетельствует о вовлечении в патологический процесс переднего отдела поясной извилины вследствие активации цереброваскулярного повреждения у больных БА, имеющих повышенное содержание гомоцистеина. Однако гипергомоцистеинемия может оказывать и независимое влияние на нейродегенеративный процесс и прогрессирование когнитивных расстройств за счет активации деметиляции, оксидативного стресса с образованием тиолактоновых соединений и, как следствие, утраты нейрональной пластичности, что проявляется более ранним нарушением метаболизма в передних областях поясной извилины. Таким образом, механизм повреждения передних отделов поясной извилины до конца не ясен, но очевидно, что присоединяющееся к нейродегенерации цереброваскулярное повреждение имеет важное значение.

И.В. Литвиненко [1] указывает на наличие зависимости выраженности интеллектуально-мнестических расстройств от уровня гомоцистеина в плазме крови. В нашем исследовании значения концентраций гомоцистеина в плазме крови существенно различались во всех исследовательских группах. Даже на стадии УКН выявленные значения определенно превышали таковые у контрольной группы. Среди лиц, страдающих деменцией наиболее высокие концентрации исследуемого промежуточного продукта обмена метионина установлены при СоД. Важное прогностическое значение имеет уровень гомоцистеина у больных на разных стадиях деменции. Прослеживается отчетливая закономерность к повышению плазменного уровня аминокислоты от здоровых к больным, страдающим УКН

и деменцией. Таким образом, гомоцистеин является еще одним фактором риска развития УКН и деменции. Уровень тау-белка в ЦСЖ положительно коррелирует с концентрацией гомоцистеина у всех обследованных. Значение тау-патологии является определяющим в патогенезе нейродегенерации и манифестации когнитивных нарушений, а связь с гипергомоцистеинемией обосновывает прямое цитотоксическое действие последнего за счет потенциации глутамат-кальциевого каскада с развитием митохондриальной дисфункции и разрушением нейронов.

При расчете рисков трансформации умеренных когнитивных нарушений в деменцию гипергомоцистеинемия имеет важное значение. У всех пациентов со значениями, превышающими нормальные ($> 14,5$ мкмоль/л) риск развития деменции выше в 5,3 раза (95% ДИ: 1,74–16,30). Вне сомнения, такое негативное влияние объяснялось как прямым нейротоксическим действием гипергомоцистеинемии, так и потенциацией повреждения сосудистой стенки, в том числе и на уровне микроциркуляторного русла.

Заключение. Установлено, что гипергомоцистеинемия влияет на выраженность атеросклероза, холестеринемии, уровни Аβ-42 и тау-протеина в ликворе, действуя не только на сосудистую стенку, но и потенцируя системный процесс нейродегенерации за счет запуска глутамат-кальциевого каскада: оксидативного стресса, митохондриальной дисфункции, эксайтотоксичности и дефицита нейротрофических факторов.

Гипергомоцистеинемия – важнейших фактор риска как цереброваскулярного повреждения, так и нейродегенерации, приводящий, в совокупности, к развитию более тяжелых интеллектуально-мнестических расстройств. Избыточный уровень гомоцистеина в плазме крови оказывает влияние на прогрессирование атеросклероза, развитие дислипидемии и прямое токсическое действие на эндотелий сосудов, что позволяет его рассматривать как собственно фактор риска цереброваскулярной болезни. Вместе с этим, гипергомоцистеинемия связана со снижением Аβ-амилоида и повышением тау-белка в ликворе, что предопределяет ее роль в модуляции и прогрессировании нейродегенерации за счет различных механизмов и, в первую очередь, патологического глутамат-кальциевого каскада.

Литература

1. Литвиненко, И.В. Деменция и психотические нарушения при паркинсонизме: общность возникновения и новые перспективы в терапии / И.В. Литвиненко // Успехи геронтологии. – 2004. – Вып. 13. – С. 94–101.
2. Литвиненко, И.В. Гипергомоцистеинемия при болезни Паркинсона - новый вариант осложнений проводимой терапии или специфический маркер заболевания? / И.В. Литвиненко [и др.] // Анналы клин. и эксперим. неврол. – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 13–17.
3. Лобзин, В.Ю. Оценка церебрального метаболизма 18-фтордезоксиглюкозы в ранней диагностике когнитивных нарушений / В.Ю. Лобзин [и др.] // Medline.ru. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 1057–1070.

4. Полушин, А.Ю. Гипергомоцистеинемия – предиктор тяжести инсульта на фоне обширности повреждения мозгового вещества / А.Ю. Полушин [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – № 4 (44). – С. 89–94.
5. Allen, L.H. Causes of vitamin B12 and folate deficiency / L.H. Allen // Food Nutr. Bull. – 2008. – Vol. 29. – S. 20–34.
6. Hooshmand, B. Homocysteine and holo-transcobalamin and the risk of Alzheimer disease: a longitudinal study / B. Hooshmand [et al.] // Neurology. – 2010. – Vol. 75. – P. 1408–1414.
7. Morris, M.S. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification / M.S. Morris [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 85. – P. 193–200.
8. Nilsson, K. Plasma homocysteine is elevated in elderly patients with memory complaints and vascular disease / K. Nilsson, L. Gustafson, B. Hultberg // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2007. – Vol. 23. – P. 321–326.
9. Nurk, E. Plasma total homocysteine and memory in the elderly: the Hordaland homocysteine study / E. Nurk [et al.] // Ann. Neurol. – 2005. – Vol. 58. – P. 847–857.
10. Prins, N.D. Homocysteine and cognitive function in the elderly: the Rotterdam Scan Study / N.D. Prins [et al.] // Neurology. – 2002. – Vol. 59. – P. 1375–1380.
11. Reitz, C. Plasma homocysteine and risk of mild cognitive impairment / C. Reitz, M.X. Tang, J. Miller // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2009. – Vol. 27. – P. 11–17.
12. Scott, T.M. The nutrition, aging, and memory in elders (NAME) study: design and methods for a study of micronutrients and cognitive function in a homebound elderly population / T.M. Scott [et al.] // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 2006. – Vol. 21. – P. 519–528.
13. Selhub, J. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population / J. Selhub [et al.] // JAMA. – 1993. – Vol. 270. – P. 2693–2698.
14. Seshadry, S. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease / S. Seshadry [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 476–483.
15. Smith, A.D. Homocysteine lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial / A.D. Smith [et al.] // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5, Iss. 9. – e12244.
16. Vermeulen, E.G. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B on cerebrovascular atherosclerosis and white matter abnormalities as determined by MRA and MRI: a placebo controlled, randomized trial / E.G. Vermeulen [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 34. – P. 256–261.

V. Yu. Lobzin, I. V. Litvinenko, A. Yu. Emelin

Hyperhomocysteinemia – vascular damage, neurodegeneration and cognitive impairment progression risk factor

Abstract. The literature data and results of our own investigation confirming the value of a homocysteine elevation in manifestation and progressing of cognitive disorders are provided. Homocysteine level in blood was higher at patients with Alzheimer's disease and vascular dementia and depended on severity of cognitive impairment. Most significant homocysteine level elevation were in patients with mild dementia compared to mild cognitive impairment. The interaction with vascular risk factors was confirmed by correlation of levels of a homocysteine, cholesterol and expression of cerebral atherosclerosis. Intensity of a neurodegeneration and amyloidogenesis was interfaced to the level of a homocysteine in blood that was confirmed by β -amyloid and tau-protein levels in cerebrospinal fluid. Volumetric techniques of brain imaging determined essential reduction of hippocampal volume in patients with elevated homocysteine level. Cerebral metabolic changes in this group affected a gyrus cingulate zone and temporal brain regions. In patients with mild cognitive impairment with hyperhomocysteinemia dementia risk was 5,3 times higher than in it's normal value. Thus, elevated homocysteine blood level certainly potentates cognitive decline speed. Thus, the revealed changes allow to consider elevated homocysteine plasma level not only as a risk factor of vessels damage, but also of a neurodegeneration with cognitive violations.

Key words: homocysteine, dementia, Alzheimer's disease, vascular dementia, neurodegeneration, cerebrovascular disease, cognitive impairment.

Контактный телефон: +7-911-911-41-48; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru