

ОСТЕОПОРОЗ И КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПОЖИЛЫХ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

DOI: 10.37586/2686-8636-1-2022-24-31

УДК: 616-06

Чердак М.А., Дудинская Е.Н.

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

Резюме

Старение ассоциировано с развитием ряда специфических патологических состояний, среди которых особое место занимают остеопороз и различные когнитивные расстройства. Эпидемиологически установлено, что два этих состояния тесно связаны: наличие когнитивных нарушений повышает риск остеопороза, а среди пациентов с остеопорозом чаще выявляется деменция, в частности, вызванная болезнью Альцгеймера. Остеопороз у пациентов с деменцией представляет собой чрезвычайно серьезную проблему, поскольку развитие остеопоротических переломов чревато резким усугублением когнитивного статуса и существенным нарастанием инвалидности и смертности. Связь между изменением минеральной плотности костей и когнитивным статусом у пожилых изучена недостаточно. В обзоре приведены данные неклинических и клинических исследований, описывающих общие генетические и метаболические факторы, лежащие в основе патогенеза обсуждаемых патологических состояний, которые имеет смысл учитывать при планировании будущих клинических исследований как деменции, так и остеопороза.

Ключевые слова: когнитивные расстройства; деменция; болезнь Альцгеймера; остеопороз; пожилые.

Для цитирования: Чердак М.А., Дудинская Е.Н. Остеопороз и когнитивные расстройства у пожилых: есть ли связь? *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022; 1(9): 24–31. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2022-24-31

OSTEOPOROSIS AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN OLDER ADULTS: WHAT IS THE LINK?

Cherdak M.A., Dudinskaya E.N.

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

Abstract

Osteoporosis and various cognitive disorders occupy a special place among a number of specific pathological conditions associated with age. Epidemiologically these two conditions are closely related thus the presence of cognitive impairment increases the risk of osteoporosis; and, visa versa, dementia, in particular, caused by Alzheimer's disease, and is more often detected among patients with osteoporosis. Osteoporosis in patients with dementia is an extremely serious problem, since the development of osteoporotic fractures is fraught with a sharp deterioration in cognitive status and a significant increase in disability and mortality. The connection between changes in bone mineral density and cognitive status in older adults is not well understood. The review presents data from non-clinical and clinical studies that describe common genetic and metabolic factors underlying the pathogenesis of the pathological conditions under discussion, which should be taken into account when planning future dementia and osteoporosis clinical trials.

Keywords: cognitive disorders; dementia; Alzheimer's disease; osteoporosis; older.

For citation: Cherdak M.A., Dudinskaya E.N. Osteoporosis and cognitive impairment in older adults: what is the link? *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022; 1(9): 24–31. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2022-24-31

У многих людей старение связано с повышенным риском развития определенных заболеваний и патологических состояний. Например, к таким состояниям относятся когнитивные расстройства, а также остеопороз. Несмотря на эпидемиологическую схожесть, взаимосвязь между указанными патологическими состояниями изучена недостаточно.

Остеопороз является одним из наиболее распространенных метаболических заболеваний скелета у пожилых, проявляется прогрессирующим снижением минеральной плотности костей (МПК), изменением их микроархитектоники с нарастанием хрупкости, что ассоциировано с риском повторных переломов костей и влечет за собой каскад других патологических процессов, существенно влияя

на формирование старческой астении и зависимости, увеличение смертности [1, 2]. В метаанализе данных 40 мировых исследований средняя распространенность остеопороза у лиц пожилого возраста в мире составила 21,7%. В то же время известно, что для женщин риск развития остеопороза гораздо выше. Так, анализ с учетом половой принадлежности показал, что у женщин распространенность данного состояния достигает 35,3%, в то время как у мужчин только 12,5% [3]. Патогенез сенильного остеопороза является многофакторным и гораздо сложнее имевшихся ранее представлений о недостаточном потреблении кальция с пищей.

Когнитивные расстройства представляют собой крайне гетерогенную группу заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), при прогрессировании которых наблюдается формирование синдрома деменции — тяжелых когнитивных нарушений, способствующих бытовой и социальной дезадаптации человека [4]. Распространенность деменции выраженно нарастает по мере старения. Так, среди всех лиц в возрасте старше 65 лет деменция присутствует у 6–10% человек, а в возрасте 90 лет и старше уже у 40% [5]. Предполагается, что в ближайшие 30 лет число лиц, страдающих деменцией, в мире утроится и достигнет 152,8 млн человек [6].

Среди всех причин когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста наиболее распространенной является болезнь Альцгеймера (БА), на долю которой приходится 60–80% всех случаев деменции, из них не менее чем в трети случаев в головном мозге пациентов также выявляются другие патологические изменения, что указывает на смешанный характер деменции [7–9]. Ключевыми клиническими признаками БА являются прогрессирующие нарушения эпизодической памяти, речи, зрительно-пространственных функций в отсутствие, как минимум на ранних стадиях, очаговых неврологических симптомов и двигательных нарушений. При этом уже на стадии легкой деменции при БА риск падения в течение года составляет 60–80%, что в два раза выше, чем у соответствующих по возрасту лиц без деменции [10]. Накопленные данные показывают, что риск развития переломов при БА в 3–7 раз выше, чем у лиц когнитивно сохранных [10]. При этом высокая распространенность переломов при БА объясняется не только риском падений, но и более высоким риском сопутствующего остеопороза [11]. Однако очень часто заболевания, ассоциированные с когнитивными нарушениями, уже на ранних стадиях дополнительно сопровождаются нарушением двигательной функции и еще более высоким риском повторных падений. Так, это наиболее характерно для сосудистой деменции и болезни диффузных телец Леви, а также других заболеваний из группы «паркинсонизм-плюс» [12]. Высокая частота падений у пациентов этой группы объясняется

не только нарушением механизма ходьбы и поддержания равновесия центрального генеза, но и частым сопутствующим наличием других факторов риска повторных (два и более в течение одного года) падений, к которым относятся саркопения, тревожные расстройства, зрительные нарушения, ортостатическая гипотония, нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность и полипрагмазия, характерные для подобных пациентов [13]. При наличии остеопороза падения у пациентов с деменцией имеют драматические последствия, поскольку развитие остеопоротических переломов с учетом возможной иммобилизации, выраженного болевого синдрома, потребности в госпитализации, назначении дополнительных лекарственных препаратов, часто влечет за собой развитие делирия, что крайне негативно отражается на прогрессировании когнитивного дефекта [14]. Пациенты с когнитивными расстройствами имеют более высокий риск осложнений, связанных с госпитализацией, необходимой для выполнения хирургического лечения перелома [15]. Это подтверждает крайнюю важность изучения причинно-следственной связи между когнитивными нарушениями и сенильным остеопорозом.

С целью более глубокого понимания указанной причинно-следственной связи выполнен поиск научной литературы по базам данных «РИНЦ», «PubMed», «Web of Science», «Cochrane» с применением ключевых слов: «остеопороз», «когнитивные расстройства», «деменция», «болезнь Альцгеймера», «пожилые», «osteoporosis», «cognitive impairment», «dementia», «Alzheimer's disease», «elderly» за последние 20 лет; дополнительно проанализированы литературные источники, цитируемые в выявленных публикациях.

СВЯЗЬ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ С ОСТЕОПОРОЗОМ: ОБЩИЕ ФАКТОРЫ РИСКА?

Описание взаимосвязи между остеопорозом и когнитивными расстройствами требует не только анализа частоты остеопороза при деменции, но и динамики риска деменции у пациентов с остеопорозом. Так, по данным Фрамингемского исследования, у женщин с низкими значениями МПК шейки бедра риск БА и деменции другой этиологии был в два раза выше, чем в общей популяции (авторы исследования сделали вывод о необходимости рассмотреть влияние эстрогенов на патогенез когнитивных расстройств) [16]. Это же подтверждалось результатами последующих популяционных исследований [17, 18]. Интересно, что связь между изменением МПК и когнитивной дисфункцией сохраняется даже в отсутствие клинически явной деменции или предшествующих инсультов [19].

В целом у пациентов с деменцией можно выделить несколько клинических факторов, способствующих развитию остеопороза:

- снижение двигательной активности, мобильности и амбулаторной функции;
- более редкий выход на улицу и связанная с этим недостаточная инсоляция, способствующая нарастанию дефицита витамина D;
- мальнутриция, в том числе связанная с поведенческими нарушениями, трудностями при самостоятельном питании, ассоциированными с когнитивной дисфункцией, которая приводит к недостаточному поступлению в организм не только витамина D, но и кальция.

Несмотря на все вышеперечисленное, считается, что сочетанное развитие когнитивного расстройства и остеопороза определяется скорее общими звеньями патогенеза, а не тем, что одно из состояний провоцирует развитие другого [20]. Анализ факторов риска обсуждаемых патологических состояний показывает, что в обоих случаях имеется ряд метаболических нарушений, включая дефицит витамина D, повышение сывороточной концентрации паратгормона, а также более частое выявление определенных генетических факторов, таких как носительство e4 аллеля гена аполипопротеина E (APOE4). Интересная гипотеза была выдвинута Chen Y.-H. и Lo R.Y., которые предположили возможную аггравацию костной резорбции при деменции за счет токсических эффектов амилоида, откладывающегося не только в тканях головного мозга, но и в костях, однако эта гипотеза требует дополнительного неклинического и клинического подтверждения [20]. Дополнительно в научной литературе последних десятилетий обсуждаются такие общие факторы риска остеопороза и когнитивной дисфункции, как дефицит витамина K, нарушение гомеостаза кальция, изменение функции щитовидной железы, прием статинов, алкоголя, дефицит половых гормонов [21]. Остановимся подробнее на отдельных из перечисленных факторов.

ВИТАМИН D

Главной биологической функцией витамина D является участие с фосфорно-кальциевом обмене, в частности, в виде обеспечения всасывания кальция и фосфора в тонкой кишке. В то же время, согласно современным представлениям, роль данного витамина в организме значительно масштабнее. Рецепторы к витамину D обнаруживаются не только в кишечнике и костях, но также в почках, клетках нервной системы, поджелудочной железы, костного мозга, мускулатуре, половых органах [22]. Остеопороз и другие метаболические остеопатии относятся к классическим проявлениям дефицита витамина D. В то же время накопленные данные указывают на связь дефицита витамина D с развитием некоторых типов злокачественных опухолей, аутоиммунных и сердечно-сосудистых

заболеваний, туберкулеза [24, 22]. О связи когнитивных расстройств с дефицитом витамина D стали говорить после того, как было установлено, что у женщин с деменцией уровни витамина D в крови достоверно ниже по сравнению с когнитивно интактными испытуемыми [21]. Справедливо было и обратное: в одномоментном клиническом исследовании, проведенном Annweiler C. и соавт. (2010 г.), выраженный дефицит витамина D (<10 нг/мл) увеличивал риск когнитивных нарушений в два раза [23]. Предполагалось, что низкие уровни витамина D при деменции объясняются малой мобильностью подобных пациентов и ассоциированной с этим недостаточной инсоляцией, а также мальнутрицией и изменением пищевого поведения [23]. Против этого свидетельствуют данные проспективных наблюдений, в крупнейшем из которых с продолжительностью наблюдения за пациентами без когнитивной дисфункции в исходном состоянии в течение 30 лет было показано, что для пациентов с исходным уровнем 25(ОН)-витамина D в плазме крови менее 25 нмоль/л риск БА был увеличен в 1,29 раза, а риск сосудистой деменции — в 1,22 раза по сравнению с пациентами с уровнем 25(ОН)-витамина D 50 нмоль/л или более [24]. Схожие данные были получены и в других проспективных исследованиях меньшей продолжительности [25, 26]. Показано, что в нервной системе витамин D играет роль нейростероидного гормона и, связываясь с рецепторами глияльных клеток и собственно нейронов ЦНС, инициирует ряд нейропротективных механизмов, как прямых, так и опосредованных иммунными и гомеостатическими реакциями [27]. В экспериментах *in vitro* обработка нейроглиальных клеточных культур витамином D приводила к увеличению экспрессии генов, ограничивающих прогрессирование БА [28]. Кроме того, стимуляция витамином D макрофагов, полученных от больных с БА, способствовала активации фагоцитоза и клиренса амилоида [29].

ВИТАМИН K

Под термином «витамин K» понимают группу жирорастворимых витаминов, принимающих участие в гамма-карбоксилировании глутамата. В костях витамин K обеспечивает сайт-специфическое карбоксилирование остеокальцина и других белков костного матрикса [24]. Нарушение процессов карбоксилирования остеокальцина в условиях дефицита витамина K приводит к остеопорозу, однако в эпидемиологических исследованиях была показана связь дефицита витамина K не только с остеопорозом, но и с другими гериатрическими синдромами, включая деменцию [30]. Высказывалось предположение о роли дефицита витамина K в патогенезе БА и возможном благоприятном эффекте терапии витамином K с целью профилактики деменции [31]. Установлено, что в ЦНС витамин K оказывает непосредственное нейропротективное

действие за счет биологической активации специфических генов (таких, как Gas6), препятствующих амилоид-индуцированному апоптозу клеток коры головного мозга [32]. Другим патогенетически значимым в отношении нейродегенеративных заболеваний ЦНС эффектом витамина К может считаться влияние на метаболизм сфинголипидов — класса липидов, вовлеченных в пролиферацию, дифференциацию и выживание клеток головного мозга [32]. Считается, что, как и отчасти с витамином D, дефицит витамина К является вторичным по отношению к мальнутриции у пациентов с деменцией. Однако среди лиц пожилого возраста еще одним фактором дефицита биологических эффектов витамина К может быть применение препаратов антагонистов витамина К, таких как варфарин, назначаемых в том числе для профилактики кардиоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, частота которой существенно увеличивается с возрастом. С одной стороны, назначение антикоагулянтов снижает риск деменции за счет предупреждения повторных эпизодов нарушения мозгового кровообращения [33]. В то же время ряд косвенных данных указывает на потенциально негативные эффекты варфарина в отношении ЦНС. Так, еще более 40 лет назад были описаны структурные изменения ЦНС у новорожденных, подвергшихся пренатальному воздействию антикоагулянтов из группы производных кумарина. А в опытах на крысах, получавших антагонисты витамина К, подопытные животные хуже справлялись с когнитивными и поведенческими тестами [34]. Таким образом, в совокупности эти данные указывают на необходимость изучения группы прямых оральных антикоагулянтов в качестве альтернативы варфарину, более безопасной в том числе с точки зрения влияния на когнитивную сферу. Отчасти эта гипотеза подтверждается результатами метаанализа, в котором была обнаружена погранично значимая связь между использованием прямых оральных антикоагулянтов и более низким риском когнитивных нарушений по сравнению с антагонистами витамина К [35].

КАЛЬЦИЙ

Соли кальция представляют собой основной компонент, обеспечивающий прочность костей. В комбинации с витамином D кальций стимулирует дифференцировку остеобластов и процессы минерализации костной ткани. Недостаточное потребление кальция ассоциировано с развитием остеопороза, а также ряда других патологических состояний, включая злокачественные новообразования и сердечно-сосудистые заболевания [36]. Интересно, но в течение длительного времени в научном сообществе существовала «кальциевая гипотеза» деменции, согласно которой повышение средней внеклеточной концентрации свободного кальция ассоциировано с нарушением функций

и гибелью нервных клеток. Кажущиеся противоречия (неблагоприятный прогностический эффект недостатка кальция для остеопороза и избытка кальция для когнитивной дисфункции) могут быть объяснены дисфункцией паращитовидных желез с развитием вторичного гиперпаратиреоза, который приводит к «вымыванию» кальция из костей с повышением его концентрации в мягких тканях [21]. В пользу этого свидетельствуют данные канадского многоцентрового исследования остеопороза, согласно которому гиперфункция паращитовидных желез была ассоциирована с более низкими значениями МПК при нормальных значениях сывороточной концентрации кальция [37]. Взаимосвязь между дисфункцией паращитовидных желез и риском деменции является сложной. Так, в наблюдательных исследованиях повышенные уровни паратгормона увеличивали риски когнитивных нарушений и деменции, а оперативное лечение как первичного, так и вторичного гиперпаратиреоза в ряде случаев сопровождалось улучшением когнитивного статуса [38]. Интересно, что в проспективном исследовании Björkman M.P. и соавт. (2010 г.) с периодом наблюдения за испытуемыми около 40 лет повышенный уровень паратгормона являлся независимым предиктором когнитивного снижения через 5 лет, причем указанные результаты не зависели от возраста, пола, исходного когнитивного статуса, сывороточной концентрации кальция и носительства APOE4 [39].

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

Падение уровня половых гормонов в крови является одним из пусковых механизмов последующего ускоренного старения всех органов и тканей. Взаимосвязь низких уровней половых гормонов и изменения минеральной плотности костей хорошо изучена и стала предпосылкой для разработки способов профилактики остеопороза у постменопаузальных женщин путем проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [40]. Несмотря на существенные риски побочных эффектов, которые ограничивали подобное вмешательство на ранних этапах разработки ЗГТ, поиск новых путей доставки лекарственного вещества и режимов дозирования позволил существенно минимизировать риски осложнений, что позволяет считать ЗГТ перспективным способом профилактики и борьбы с остеопорозом.

В отношении воздействия половых гормонов на когнитивную сферу остается множество противоречий. С одной стороны, предполагалось, что андрогены и эстрогены обладают протективными свойствами против БА, что подтверждалось в опытах на животных с введением им тестостерона [41]. С другой стороны, несколько систематических обзоров, оценивающих связь между ЗГТ препаратами эстрогенов и поддержанием когнитивного здоровья у женщин, продемонстрировали отсутствие

убедительных доказательств целесообразности подобного вмешательства, несмотря на тенденцию к положительной динамике по отдельным когнитивным шкалам у пациенток с БА [42]. Более того, в одном из ранних исследований долгосрочная ЗГТ у женщин старше 65 лет была ассоциирована с более высокой заболеваемостью деменцией, однако это, вероятнее всего, являлось следствием более высокой частоты сердечно-сосудистых осложнений, типичных для ЗГТ [43]. Возможно, оптимизации подобной терапии может способствовать применение селективных модуляторов андрогенных и эстрогенных рецепторов, которые могут позволить достичь положительных эффектов половых гормонов в отношении ЦНС в отсутствие нежелательных явлений, ограничивающих подобную терапию в настоящем [24]. Например, в опытах на мышах было показано, что селективные модуляторы рецепторов половых гормонов оказывают влияние на прогрессирование БА, воздействуя на клиренс пептидов бета-амилоида: у пролеченных мышей отмечалось снижение уровней бета-амилоида и увеличение концентрации ферментов, участвующих в выведении патологических форм амилоида из ЦНС. Это коррелировало с улучшением долгосрочной памяти [44].

АПОЛИПОПРОТЕИН E

Аполипопротеин E (АРОЕ) — белок, вовлеченный в метаболизм липидов. Его основной биологической функцией является транспорт липидов между различными клетками и тканями организма. Установлено, что АРОЕ играет роль лиганда рецепторов липопротеинов низкой плотности, что необходимо для нормального катаболизма липопротеинов, богатых триглицеридами. У человека белок АРОЕ представлен тремя изоформами $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$, с разной частотой встречающимися в популяции. Аллель АРОЕ $\epsilon 4$ (АРОЕ4) был идентифицирован в качестве важнейшего генетического фактора риска БА, повышающего ее вероятность в 3–12 раз (при сравнении носителей генотипа АРОЕ3/АРОЕ3 с гетеро- или гомозиготными носителями АРОЕ4) [45]. В ЦНС аполипопротеин E обеспечивает существенный вклад в местный обмен липидов и холестерина. Кроме того, АРОЕ играет важную роль в нейрорепаративных процессах, активируя регенерацию поврежденных нервных волокон астроцитами [46]. Считается, что неправильная конформация АРОЕ4 приводит к нарушению клиренса патологических форм амилоида из ЦНС, образованию наиболее токсичных олигомерных фибрилл, нарушению нейроиммунных взаимодействий и запускает каскад реакций хронического воспаления, играющего важную роль в развитии БА [45]. В неклинических экспериментах показано, что у мышей АРОЕ4 ускоряет образование периваскулярных амилоидных бляшек, типичных для БА [47].

О возможной взаимосвязи генотипа АРОЕ с изменением МПК и развитием остеопороза позволяют думать несколько фактов. Во-первых, экспрессия АРОЕ была обнаружена в остеобластах [45]. В опытах на мышах физиологические концентрации АРОЕ3 и АРОЕ4 значительно увеличивали активность остеобластов и ингибировали остеокластогенез [48]. Во-вторых, в научной литературе обсуждалась возможность сосудистого генеза остеопороза (то есть костной резорбции вследствие ограниченного притока крови к костям на фоне распространенного атеросклероза, поскольку АРОЕ4 является важным фактором риска, в том числе, атеросклероза и кальцификации сосудов кости, а также ингибирования дифференцировки остеобластов) [49, 50]. В-третьих, было показано, что АРОЕ вовлечен в транспорт витамина К, значение которого для формирования белков кости было описано выше [51]. Несмотря на то, что в ряде клинических исследований была показана ассоциация между более низкими значениями МПК и повышенным риском переломов с носительством генотипа АРОЕ4, в других исследованиях такая закономерность отсутствовала [52–55]. В метаанализе 17 клинических исследований стойкой взаимосвязи между фенотипом АРОЕ4 и МПК большинства выбранных для анализа костных зон или риском остеопоротических переломов доказать не удалось [51]. Тем не менее отмечалась тенденция к более низким значениям МПК большого вертела и поясничных позвонков у носителей АРОЕ4, что указывает на необходимость дальнейших исследований выявленного феномена.

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Перед назначением лечения пациентам пожилого и старческого возраста необходимо тщательно оценить пользу и риск назначаемой терапии. Подобная осторожность связана с более высокой частотой лекарственных осложнений у пожилых людей по сравнению с больными молодого и среднего возраста, с полипрагмазией в данной возрастной группе, в связи с чем назначение длительного медикаментозного лечения негативно сказывается на приверженности пациента к терапии, с возрастным снижением чувствительности рецепторов, что может повлиять на фармадинамику препарата. С пациентом и по возможности с родственниками должна быть проведена беседа о необходимости назначаемой терапии, ее рисках и осложнениях [2].

Лечение остеопороза имеет несколько основных направлений: увеличение прочности костной ткани, снижение или полное прекращение потери костной массы, нормализация процессов костного ремоделирования, снижение риска падения и переломов, улучшение функциональной активности пациента. В первую очередь важным компонентом лечения пациентов с остеопорозом является

немедикаментозное лечение, основанное на изменении образа жизни. Некоторым пациентам для повышения МПК при небольшом ее снижении достаточно скорректировать питание и увеличить время пешей прогулки на полчаса [56].

Препараты кальция и витамина D, содержащие колекальциферол, являются обязательным компонентом терапии остеопороза наряду с патогенетической терапией, оказывая положительное влияние на баланс и мышечную силу и снижая таким образом риск падений и переломов [56]. Активные метаболиты витамина D или их аналоги могут быть назначены пациентам с выраженной гипокальциемией или терминальной хронической почечной недостаточностью по абсолютным показаниям или пожилым пациентам со скоростью клубочковой фильтрации меньше 60 мл/мин и высоким риском падений по относительным показаниям.

В качестве базовой медикаментозной патогенетической терапии используют препараты, которые условно можно поделить на антирезорбтивные, которые подавляют костную резорбцию через воздействие на остеокласты, увеличивают минерализацию костной ткани, и анаболические, которые увеличивают образование костной ткани, повышая костную массу и улучшая архитектуру кости. К антирезорбтивным препаратам относятся бисфосфонаты, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, деносумаб. Анаболическим препаратом, представленным в отечественной практике, является терипаратид.

Выбор в пользу того или иного препарата зависит от тяжести остеопороза, наличия противопоказаний, предпочтений пациента.

Для пациентов пожилого и старческого возраста важна не только эффективность и безопасность применяемого патогенетического препарата, но и удобство его использования. Особенно это касается лиц с когнитивными нарушениями, когда в силу ментальных особенностей пациента введение препарата осуществляют родственники или специалисты по уходу. Среди всех антиостеопоротических препаратов наиболее удобным для использования пожилыми пациентами является деносумаб, который не только продемонстрировал по результатам исследования FREEDOM у лиц в возрасте ≥ 75 лет безопасность и значительное снижение риска переломов бедра на 62% [57], а также позвонков и внепозвоночных переломов, но и способствовал снижению частоты падений на 21% (ОР = 0,79 (95% ДИ: 0,66–0,93)) [58]. По данным крупных клинических исследований подавляющее большинство пациентов считают схему введения препарата очень удобной, что ассоциировано с крайне низкой частотой самостоятельной отмены лечения. Деносумаб используется в виде предзаполненного шприца, полностью готового к самостоятельному применению. Удобство отмечают также родственники пожилых пациентов и ухаживающий персонал [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, многофакторный генез как когнитивных расстройств, так и остеопороза делает поиск взаимосвязи между указанными патологическими состояниями весьма непростым. Наличие данных о схожих генетических, а также предрасполагающих метаболических факторах свидетельствует о необходимости дальнейшего углубленного изучения этого вопроса с целью как оптимизации ведения пожилых пациентов, так и разработки методов профилактики деменции и остеопороза, представляющих значительное бремя для современной системы здравоохранения. При планировании дальнейших исследований необходимо предусмотреть стратификацию больных с учетом их витаминного, гормонального статуса или генотипа АРОЕ.

Учитывая более высокую частоту остеопороза среди пациентов с когнитивными расстройствами, крайне важно своевременное проведение его специфической терапии. Однако зачастую пациенты с деменцией не получают должного лечения по причине как полиморбидности и полипрагматии, низкой приверженности приему препаратов, социальных факторов, так и по причине недостаточной диагностики остеопороза врачами первичного звена. Таким образом, скрининг на остеопороз должен стать частью рутинного ведения больных с когнитивными расстройствами, а оценка когнитивного статуса — дополнять ведение пациентов с диагностированным остеопорозом.

Лечение остеопороза у пожилых лиц с когнитивными нарушениями необходимо проводить с использованием не только эффективных, но и безопасных для старческого возраста препаратов, удобных для использования не только самими пациентами, но и их родственниками и сиделками при необходимости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голоунина О.О., Рунова Г.Е., Фадеев В.В. Остеомалация в практике эндокринолога: этиология, патогенез, дифференциальная диагностика с остеопорозом // *Остеопороз и остеопатии*. — 2019. — Т.22. — №2 — С.23-31. [Golounina O.O., Runova G.E., Fadeyev V.V. Osteomalacia in practice of endocrinologist: etiology, pathogenesis, differential diagnosis with osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019; 22(2): 23–31. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/osteo12117>
2. Дудинская Е.Н., Браилова Н.В., Кузнецова В.А., Ткачева О.Н. Остеопороз у пожилых пациентов // *Остеопороз и остеопатии*. — 2019. — Т. 22. — №3 — С.34-40. [Dudinskaya E.N., Brailova N.V., Kuznetsova V.A., Tkacheva O.N. Osteoporosis in the elderly. *Osteoporosis and bone diseases*. 2019; 22(3): 34–40. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/osteo1235>
3. Salari N., Darvishi N., Bartina Y. et al. Global prevalence of osteoporosis among the world older adults: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2021; 16: 669. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02821-8>
4. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста» // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2021. — Т.121. — №(10-3) — С.6–137. [Bogolepova A.N., Vasenina E.E., Gomzyakova N.A.

- et al. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021; 121(10–3): 6–137. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211036>
5. Cenko B., Ozgo E., Rapaport P., Mukadam N. Prevalence of dementia in older adults in Central and Eastern Europe: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Int*. 2021; 2: 191–210. <https://doi.org/10.3390/psychiatryint2020015>
6. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*. 2022. ISSN 2468-2667. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8.c](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8.c)
7. Kapasi A., DeCarli C., Schneider J.A. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathol*. 2017; 134(2): 171–186. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1717-7>
8. Brenowitz W.D., Hubbard R.A., Keene C.D., et al. Mixed neuropathologies and estimated rates of clinical progression in a large autopsy sample. *Alzheimers Dement*. 2017; 13(6): 654–662. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.015>
9. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2021; 17(3): 327–406. <https://doi.org/10.1002/alz.12328>
10. Ryan J.J., McCloy C., Rundquist P., et al. Fall risk assessment among older adults with mild Alzheimer disease. *J Geriatr Phys Ther*. 2011; 34(1): 19–27. <https://doi.org/10.1519/JPT.0b013e31820aa829>
11. Liu D., Zhou H., Tao Y., et al. Alzheimer's Disease is Associated with Increased Risk of Osteoporosis: The Chongqing Aging Study. *Curr Alzheimer Res*. 2016; 13(10): 1165–1172. <https://doi.org/10.2174/15672050113109990149>
12. Fernando E., Fraser M., Hendriksen J., Kim C.H., Muir-Hunter S.W. Risk Factors Associated with Falls in Older Adults with Dementia: A Systematic Review. *Physiother Can*. 2017; 69(2): 161–170. <https://doi.org/10.3138/ptc.2016-14>
13. Stenhagen M., Ekström H., Nordell E., Elmståhl S. Falls in the general elderly population: a 3- and 6- year prospective study of risk factors using data from the longitudinal population study “Good ageing in Skane”. *BMC Geriatr*. 2013; 13: 81. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-13-81>
14. Заболотских И.Б., Горобец Е.С., Григорьев Е.В., и др. Периоперационное ведение пациентов пожилого и старческого возраста // *Анестезиология и реаниматология*. — 2018. — Т. 1 — С. 5–20. [Zabolotskikh I.B., Gorobets E.S., Grigor'ev E.V., et al. Perioperative management of geriatric patients. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2018; (1): 5–20. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201801-0215>
15. Enemark M., Middttun M., Winge K. Evaluating Outcomes for Older Patients with Parkinson's Disease or Dementia with Lewy Bodies who have been Hospitalised for Hip Fracture Surgery: Potential Impact of Drug Administration. *Drugs Aging*. 2017; 34(5): 387–392. <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0454-x>
16. Tan Z.S., Seshadri S., Beiser A., et al. Bone mineral density and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005; 62(1): 107–111. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.1.107>
17. Amouzougan A., Lafaie L., Marotte H., et al. High prevalence of dementia in women with osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2017; 84(5): 611–614. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.08.002>
18. Chang K.H., Chung C.J., Lin C.L., et al. Increased risk of dementia in patients with osteoporosis: a population-based retrospective cohort analysis. *Age (Dordr)*. 2014; 36(2): 967–975. <https://doi.org/10.1007/s11357-013-9608-x>
19. Kang H.G., Park H.Y., Ryu H.U., Suk S.H. Bone mineral loss and cognitive impairment: The PRESENT project. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(41): e12755. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012755>
20. Chen Y.H., Lo R.Y. Alzheimer's disease and osteoporosis. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2017; 29(3): 138–142. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_54_17
21. Downey C.L., Young A., Burton E.F., et al. Dementia and osteoporosis in a geriatric population: Is there a common link? *World J Orthop*. 2017; 8(5): 412–423. <https://doi.org/10.5312/wjo.v8.i5.412>
22. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2012. — Т. 11 — № 3 — С. 77–81. [Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Vitamin D role in arterial hypertension development. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012; 11(3): 77–81. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-3-77-81>
23. Annweiler C., Schott A.M., Allali G., et al. Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. *Neurology*. 2010; 74(1): 27–32. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181beecd5>
24. Afzal S., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimers Dement*. 2014; 10(3): 296–302. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1765>
25. Moon J.H., Lim S., Han J.W., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of mild cognitive impairment and dementia: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 83(1): 36–42. <https://doi.org/10.1111/cen.12733>
26. Littlejohns T.J., Henley W.E., Lang I.A., et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2014; 83(10): 920–928. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000755>
27. Annweiler C., Beauchet O. Vitamin D-mentia: randomized clinical trials should be the next step. *Neuroepidemiology*. 2011; 37(3–4): 249–258. <https://doi.org/10.1159/000354177>
28. Nissou M.F., Brocard J., El Atifi M., et al. The transcriptomic response of mixed neuron-glia cell cultures to 1,25-dihydroxyvitamin d3 includes genes limiting the progression of neurodegenerative diseases. *J Alzheimers Dis*. 2013; 35(3): 553–564. <https://doi.org/10.3233/JAD-122005>
29. Masoumi A., Goldenson B., Ghirmai S., et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 interacts with curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*. 2009; 17(3): 703–717. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1080>
30. Azuma K., Ouchi Y., Inoue S. Vitamin K: novel molecular mechanisms of action and its roles in osteoporosis. *Geriatr Gerontol Int*. 2014; 14(1): 1–7. <https://doi.org/10.1111/ggi.12060>
31. Allison A.C. The possible role of vitamin K deficiency in the pathogenesis of Alzheimer's disease and in augmenting brain damage associated with cardiovascular disease. *Med Hypotheses*. 2001; 57(2): 151–155. <https://doi.org/10.1054/mehy.2001.1307>
32. Alisi L., Cao R., De Angelis C., et al. The Relationships Between Vitamin K and Cognition: A Review of Current Evidence. *Front Neurol*. 2019; 10: 239. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00239>
33. Mongkhon P., Naser A.Y., Fanning L., et al. Oral anticoagulants and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019; 96: 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.10.025>
34. Tamadon-Nejad S., Oulias B., Rochford J., Ferland G. Vitamin K Deficiency Induced by Warfarin Is Associated With Cognitive and Behavioral Perturbations, and Alterations in Brain Sphingolipids in Rats. *Front Aging Neurosci*. 2018; 10: 213. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00213>
35. Zhang C., Gu Z.C., Shen L., et al. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Cognitive Impairment in Atrial Fibrillation: Insights From the Meta-Analysis of Over 90,000 Patients of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies. *Front Aging Neurosci*. 2018; 10: 258. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00258>
36. Peterlik M., Kállay E., Cross H.S. Calcium nutrition and extracellular calcium sensing: relevance for the pathogenesis of osteoporosis, cancer and cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2013; 5(1): 302–327. <https://doi.org/10.3390/nu5010302>
37. Berger C., Almohareb O., Langsetmo L., et al. CaMos Research Group. Characteristics of hyperparathyroid states in the Canadian multicentre osteoporosis study (CaMos) and relationship to skeletal markers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 82(3): 359–368. <https://doi.org/10.1111/cen.12569>

38. Lourida I, Thompson-Coon J, Dickens C.M., et al. Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: a systematic review. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0127574. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127574>
39. Björkman M.P., Sorva A.J., Tilvis R.S. Does elevated parathyroid hormone concentration predict cognitive decline in older people? *Aging Clin Exp Res*. 2010; 22(2): 164–169. <https://doi.org/10.1007/BF03324791>.
40. Levin V.A., Jiang X., Kagan R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era. *Osteoporos Int*. 2018; 29(5): 1049–1055. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4414-z>.
41. Driscoll I., Resnick S.M. Testosterone and cognition in normal aging and Alzheimer's disease: an update. *Curr Alzheimer Res*. 2007; 4(1): 33–45. <https://doi.org/10.2174/156720507779939878>.
42. Zhou C., Wu Q., Wang Z., et al. The Effect of Hormone Replacement Therapy on Cognitive Function in Female Patients With Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2020; 35: 1533317520938585. <https://doi.org/10.1177/1533317520938585>.
43. Farquhar C., Marjoribanks J., Lethaby A., et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (2): CD004143. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004143.pub3>.
44. George S., Petit G.H., Gouras G.K., et al. Nonsteroidal selective androgen receptor modulators and selective estrogen receptor β agonists moderate cognitive deficits and amyloid- β levels in a mouse model of Alzheimer's disease. *ACS Chem Neurosci*. 2013; 4(12): 1537–1548. <https://doi.org/10.1021/cn400113s>.
45. Малашенкова И.К., Крынский С.А., Мамошина М.В., Дидковский Н.А. Полиморфизм гена АРОЕ: влияние аллеля АРОЕ4 на системное воспаление и его роль в патогенезе болезни Альцгеймера // *Медицинская иммунология*. — 2018. — Т.20. — №3 — С.303–312. [Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Mamoshina M.V., Didkovskiy N.A. APOE gene polymorphism: the impact of APOE4 allele on systemic inflammation and its role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Medical Immunology (Russia)*. 2018; 20(3): 303–312. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-3-303-312>
46. Champagne D., Rochford J., Poirier J. Effect of apolipoprotein E deficiency on reactive sprouting in the dentate gyrus of the hippocampus following entorhinal cortex lesion: role of the astroglial response. *Exp Neurol*. 2005; 194(1): 31–42. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.01.016>.
47. Hawkes C.A., Sullivan P.M., Hands S., et al. Disruption of arterial perivascular drainage of amyloid- β from the brains of mice expressing the human APOE ϵ 4 allele. *PLoS One*. 2012; 7(7): e41636. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041636>.
48. Noguchi T., Ebina K., Hirao M., et al. Apolipoprotein E plays crucial roles in maintaining bone mass by promoting osteoblast differentiation via ERK1/2 pathway and by suppressing osteoclast differentiation via c-Fos, NFATc1, and NF- κ B pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 503(2): 644–650. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.06.055>.
49. Bagger Y.Z., Rasmussen H.B., Alexandersen P., et al. PERF study group. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se? *Osteoporos Int*. 2007; 18(4): 505–512. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0255-2>.
50. Parhami F., Garfinkel A., Demer L.L. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20(14): 2346–2348. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.11.2346>.
51. Peter I., Crosier M.D., Yoshida M., et al. Associations of APOE gene polymorphisms with bone mineral density and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2011; 22(4): 1199–1209. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1311-5>
52. Macdonald H.M., McGuigan F.E., Lanham-New S.A., et al. Vitamin K1 intake is associated with higher bone mineral density and reduced bone resorption in early postmenopausal Scottish women: no evidence of gene-nutrient interaction with apolipoprotein E polymorphisms. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(5): 1513–1520. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.5.1513>.
53. Pluijm S.M., Dik M.G., Jonker C., et al. Effects of gender and age on the association of apolipoprotein E epsilon4 with bone mineral density, bone turnover and the risk of fractures in older people. *Osteoporos Int*. 2002; 13(9): 701–709. <https://doi.org/10.1007/s001980200096>.
54. von Mühlen D.G., Barrett-Connor E., Schneider D.L., et al. Osteoporosis and apolipoprotein E genotype in older adults: the Rancho Bernardo study. *Osteoporos Int*. 2001; 12(4): 332–335. <https://doi.org/10.1007/s001980170124>.
55. Schoofs M.W., van der Klift M., Hofman A., van Duijn C.M., Stricker B.H., Pols H.A., Uitterlinden A.G. ApoE gene polymorphisms, BMD, and fracture risk in elderly men and women: the Rotterdam study. *J Bone Miner Res*. 2004 Sep; 19(9): 1490–1496. <https://doi.org/10.1359/JBMR.040605>.
56. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24 — №2 — С.4–47. [Belaya Z.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V. et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021; 24(2): 4–47. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/osteo12930>
57. Boonen S., Adachi J.D., Man Z., et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(6): 1727–1736. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2784>
58. Chotiyarnwong P., McCloskey E., Eastell R., et al. A Pooled Analysis of Fall Incidence From Placebo-Controlled Trials of Denosumab. *J Bone Miner Res*. 2020; 35(6): 1014–1021. DOI: 10.1002/jbmr.3972
59. Vandenbroucke A., Luyten F.P., Flamaing J., Gielen E. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. *Clin Interv Aging*. 2017; 12: 1065–1077. <https://doi.org/10.2147/CIA.S131023>.