

2(18) | РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ | RUSSIAN JOURNAL OF GERIATRIC MEDICINE

НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ О ПРОБЛЕМАХ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Выходит 4 раза в год.

Учредитель и издатель

Автономная некоммерческая организация
«Общество специалистов в области инновационных
технологий в медицине»
129323, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Свиблово,
проезд Лазоревый, д. 5, кор. 2, пом. VI, ком. 20
Тел. +7 (499) 653-85-48
Председатель правления Дудинская Екатерина Наильевна

Редакция

Главный редактор Ткачева Ольга Николаевна
Заместитель главного редактора Котовская Юлия Викторовна
Научный редактор Рунихина Надежда Константиновна
Ответственный секретарь Пан Вячеслав Николаевич
Выпускающий редактор Мхитарян Элен Араиковна
Заведующий редакцией Мачехина Любовь Викторовна
Адрес редакции:
129323, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Свиблово,
проезд Лазоревый, д. 5, кор. 2, пом. VI, ком. 20
Тел. +7 (499) 653-85-48
Почтовый адрес:
129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, дом 16

Prepress подготовка журнала
Общество с ограниченной ответственностью
«Издательство Прометей»
149002, г. Москва, ул. Арбат, д. 51, стр. 4

Верстка
Середа Татьяна Викторовна

Отдел распространения и рекламы
+7 (910) 434-44-91

Тираж 3000 экземпляров.
Издание зарегистрировано в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-75713 от 8 мая 2019 года

ISSN 2686-8636 (Print)
ISSN 2686-8709 (Online)

Сайт журнала <https://www.geriatr-news.com>
E-mail: info@geriatr-news.com

Отпечатано в типографии Издательства «Прометей»
149002, г. Москва, ул. Арбат, д. 51, стр. 1
Номер заказа 3615
Подписано в печать 28.06.2024

Журнал включен в Перечень рецензируемых
научных изданий Высшей аттестационной комиссии (ВАК)
при Министерстве науки и высшего образования РФ
по специальностям внутренние болезни, кардиология,
геронтология и гериатрия

Журнал включен в Российский индекс
научного цитирования (РИНЦ)
Импакт-фактор РИНЦ — 1,641.

Статьи журнала представлены в Российской универсальной
научной электронной библиотеке <https://elibrary.ru>

Подписной индекс в каталоге «Почта России» ПИ105
DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024

Издается с 2020 года на русском и английском языках

SCIENTIFIC MEDICAL JOURNAL ON GERIATRIC MEDICINE

Issued 4 times a year.

Founder and editor

Autonomous non-commercial organization
“Experts society of innovations in medicine”
Office 20-VI, Building 2/5, Lazorevy Drive, Moscow.
ZIP: 129323
phone: +7 (499) 653-85-18
Board chairman — Ekaterina Dudinskaya

Editors' office

Editor-in-chief Olga Tkacheva
Deputy Editor-in-chief Yulia Kотовская
Science Editor Nadezhda Runikhina
Executive secretary Vyacheslav Pan
Managing Editor Elen Mkhitarian
Head of the Editorial Office Lubov Matchekhina
Editors' office address:
Office 20-VI, Building 2/5, Lazorevy Drive, Moscow.
ZIP: 129323
phone: +7 (499) 653-85-18
Mailing address:
16, 1st Leonova street, Moscow. ZIP: 129226

Prepress magazine preparation
Limited liability company
“Prometeus Publishing House”
1-51, Arbat street, Moscow. ZIP: 119002

Layout
Tatyana Sereda

Marketing and advertisement department
+7 (910) 434-44-91

Edition 3000 issues.
The journal is registered in the Federal service
in IT and communication supervising.
Registration number
ПИ № ФС77-75713 from 08.05.2019

ISSN 2686-8636 (Print)
ISSN 2686-8709 (Online)

Website <https://www.geriatr-news.com>
E-mail: info@geriatr-news.com

Printed in Prometheus Publishing House
51, Arbat street, Moscow. ZIP: 119002
Order № 3615 dated 28.06.2024

Russian Journal of Geriatric Medicine is included in the List
of Peer-Reviewed Scientific Journals of the Higher Attestation
Commission (HAC) of the Ministry of Science and Higher
Education of the Russian Federation on Internal Medicine,
Cardiology, Gerontology and Geriatrics

The journal is included in Russia Science
Citation Index (RSCI)
Journal Impact Factor — 1,641.
Full text of our articles are available at
<https://elibrary.ru>

ZIP-code in Russian Post Office Catalogue ПИ105
DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024

Publishing since 2020 in English and Russian

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ткачева О.Н.	Tkacheva O.N.
Котовская Ю.В.	Kotovskaya Yu.V.
Руничина Н.К.	Runikhina N.K.
Мартынов А.И.	Martynov A.I.
Алексанян Л.А.	Alexanyan L.A.
Воробьева Н.М.	Vorobyeva N.M.
Дудинская Е.Н.	Dudinskaya E.N.
Ильницкий А.Н.	Ilnitsky A.N.
Шабалин В.Н.	Shabalin V.N.
Яхно Н.Н.	Yakhno N.N.
Бойцов С.А.	Boytsov S.A.
Кривобородов Г.Г.	Krivoborodov G.G.
Драпкина О.М.	Drapkina O.M.
Сычев Д.А.	Sychev D.A.
Наумов А.В.	Naumov A.V.
Стражеско И.Д.	Strazhesko I. D.
Хашукоева А.З.	Khashukoeva A.Z.
Ховасова Н.О.	Khovasova N.O.
Прощаев К.И.	Proshaev K.I.
Атанасиос Бенетос (Франция)	Athanasios Benetos (France)
Ян Пресс (Израиль)	Yan Press (Israel)
Мирко Петрович (Бельгия)	Mirko Petrovic (Belgium)
Чакраварти Раджкумар (Великобритания)	Chakravarthi Rajkumar (England)
Франческо Маттасе-Расо (Нидерланды)	Francesco Mattace Raso (Netherlands)

EDITORIAL BOARD

Кириллов О.В.
Хархарова-Алиева К.М.
Турушева А.В.
Торопцова Н.В.
Алексеева Л.И.
Шарашкина Н.В.
Конев Ю.В.
Якушин С.С.
Лила А.М.
Остапенко В.С.
Булгакова С.В.
Гиляревский С.Р.
Виллевальде С.В.
Кисляк О.А.
Конради А.О.
Лазебник Л.Б.
Ларина В.Н.
Недогода С.В.
Погосова Н.В.
Потешкина Н.Г.
Ерсланова К.А.
Боголепова А.Н.
Левин О.С.
Замерград М.В.
Мхитарян Э.А.
Чердак М.А.
Канунникова Л.В.
Синопальников А.И.
Сафонова Ю.А.
Белова К.Ю.
Лесняк О.М.
Иванникова Е.В.
Мачехина Л.В.
Онучина Ю.С.

EDITORIAL COUNCIL

Kirillov O.V.
Kharharova-Alieva C.M.
Turusheva A.V.
Toroptsova N.V.
Alekseeva L.I.
Sharashkina N.V.
Konev Yu.V.
Yakushin S.S.
Lila A.M.
Ostapenko V.S.
Bulgakova S.V.
Gilyarevsky S.R.
Villevalde S.V.
Kislyak O.A.
Konradi A.O.
Lazebnik L.B.
Larina V.N.
Nedogoda S.V.
Pogosova N.V.
Poteshkina N.G.
Eruslanova K.A.
Bogolepova A.N.
Levin O.S.
Zamergrad M.V.
Mkhitarian E.A.
Cherdak M.A.
Kanunnikova L.V.
Sinopalnikov A.I.
Safonova Yu.A.
Belova K.Yu.
Lesnyak O.M.
Ivanникова Е.В.
Matchekhina L.V.
Onuchina Yu.S.

СОДЕРЖАНИЕ

Слово редактора 69

Оригинальные исследования

Диагностическая ценность теста Мини-Ког у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 65 лет и старше 71
(Изюмов А.Д., Мхитарян Э.А., Ерусланова К.А., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н.)

Ассоциации между уровнем витамина D и депрессией у институализированных долгожителей 77
(Исаев Р.И., Воробьева Н.М., Мхитарян Э.А., Мараховская Е.А., Ткачева О.Н.)

Валидация русской версии опросника-теста GPCOG и ее апробация для скрининга выраженных когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста 85
(Никитина Т.П., [Фролова Е.В.], Овакимян К.В., Мхитарян Э.А., Логунов Д.Л., Оськова А.Ю., Васильева Е.А., Житкова Ю.В., Гаспарян А.А., Лунев К.В., Лунева Е.А., Липатова Д.А., Порфириева Н.М., Ионова Т.И.)

Обзоры

Дефицит витамина B12 в патологии нервной системы у лиц пожилого возраста: причины, диагностика, подходы к терапии 100
(Чердак М.А., Мхитарян Э.А.)

Взаимосвязь гипогликемии и когнитивных нарушений у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа 108
(Булгакова С.В., Мерзлова П.Я., Курмаев Д.П., Тренева Е.В.)

МРТ-признаки поражения головного мозга при артериальной гипертензии 117
(Исайкина О.Ю., Вехова К.А., Суховольская А.С., Черноусов П.А., Перепелова Е.М., Горбунов В.М.)

Особенности фармакотерапии сосудистых когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста 124
(Боголепова А.Н., Мхитарян Э.А.)

Новый способ стратификации риска аортокоронарного шунтирования у пациентов старческого возраста на основании параметров функционального статус 133
(Гришенок А.В., Бузиашвили В.Ю., Мацкеплишвили С.Т., Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Гвалия С.Л.)

Комбинированная терапия болезни Альцгеймера 140
(Дудченко Н.Г., Мхитарян Э.А.)

В помощь практикующему врачу

Междисциплинарный подход в лечении нарушений мочеиспускания у мужчин 145
(Шадеркина В.А.)

TABLE OF CONTENT

Editor's letter	70
------------------------------	----

Original Studies

Diagnostic Value of the Mini-Cog Test in Patients with Chronic Heart Failure 65 Years and Older	71
(<i>Izyumov A.D., Mkhitaryan E.A., Eruslanova K.A., Kotovskaya Yu.V, Tkacheva O.N.</i>)	
Associations between vitamin D and depression in institutionalized oldest old	77
(<i>Isaev R.I., Vorobyeva N.M., Mkhitaryan E. A., Marahovskaya E.A., Tkacheva O.N.</i>)	
Validation of the Russian Version of GPCOG and Its Testing for Screening of Significant Cognitive Impairment in Older and Oldest-Old Patients.	85
(<i>Nikitina T.P., Frolova E.V., Ovakimyan K.V., Mkhitaryan E.A., Logunov D.L., Oskova A.Yu., Vasileva E.A., Zhitkova Yu.V., Gasparyan A.A., Lunev K.V., Luneva E.A., Lipatova D.A., Porfirieva N.M., Ionova T.I.</i>)	

Reviews

Vitamin B12 Deficiency in Neurological Disorders of Older Adults: Etiology, Diagnostics, Treatment	100
(<i>Cherdak M.A., Mkhitaryan E.A.</i>)	
Correlation of Hypoglycemia and Cognitive Impairment in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.....	108
(<i>Bulgakova S.V., Merzlova P. Ya., Kurmaev D.P., Treneva E.V.</i>)	
MRI Signs of Brain Damage in Arterial Hypertension.....	117
(<i>Isaykina O.Yu., Vekhova K.A., Sukhovolskaya A.S., Chernousov P.A., Perepelova E.M., Gorbunov M.V.</i>)	
Features of pharmacotherapy of vascular cognitive impairment in elderly and senile patients	124
(<i>Bogolepova A.N., Mkhitaryan E.A.</i>)	
A Novel Functional Status-Oriented Method for Assessing Operative Risk in Older Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting.....	133
(<i>Grishenok A.V., Buziashvili V.U., Matskepishvili S.T., Buziashvili Yu. I., Koksheneva I.V., Gvaliya S.L.</i>)	
Combination Drug Therapy for The Management of Alzheimer's Disease	140
(<i>Dudchenko N.G., Mkhitaryan E. A.</i>)	

Tips for clinicians

An interdisciplinary approach to the management of urinary disorders in men.....	145
(<i>Шадеркина В.А.</i>)	

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



нарушения.

В оригинальных исследованиях можно ознакомиться с данными о роли витамина D в возникновении депрессии, полученными в когортном исследовании долгожителей центрального региона Российской Федерации.

Несколько оригинальных исследований посвящено когнитивным расстройствам. В частности, приведены данные диагностической ценности теста Мини-Ког у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 65 лет и старше. Также представлены результаты валидации русской версии опросника-теста GPCOG.

Известно, что по мере старения популяции растет распространенность как когнитивных расстройств, так и сахарного диабета 2 типа. При этом у когнитивно сниженных пациентов одной из важных проблем является возникающая гипогликемия, чему посвящен обзор литературы.

Самой частой причиной выраженных когнитивных расстройств (деменции) у людей пожилого и старческого возраста является болезнь Альцгеймера. Как своевременно выявить и лечить болезнь Альцгеймера, вы также узнаете из данного выпуска.

У гериатрических пациентов часто выявляются различные дефицитарные состояния, в частности недостаток витамина B12, который играет важную роль в развитии неврологических заболеваний. В представленном обзоре приведены основные признаки дефицита витамина B12 и схема его коррекции.

Учитывая распространность сосудистых факторов риска среди пожилого населения, врачи часто сталкиваются с сосудистым поражением головного мозга, которое приводит к возникновению сосудистых когнитивных расстройств. Как распознать по данным МРТ и как оптимизировать фармакотерапию сосудистого поражения головного мозга, вы узнаете из представленных статей в данном номере.

Кроме того, в отдельном материале представлен новый способ стратификации риска аортокоронарного шунтирования у пациентов старческого возраста на основании параметров функционального статуса.

Мы продолжаем предоставлять нашим читателям актуальную, полезную информацию и знания по различным клиническим аспектам ведения пациентов старшего возраста. Надеемся, что материалы данного номера журнала будут интересны не только гериатрам и неврологам, но и терапевтам, кардиологам, эндокринологам и другим специалистам.

С уважением, О.Н. Ткачева

DEAR COLLEAGUES!

This issue of the journal delves into different facets of neurogeriatrics. It is a well-established fact that neurological problems affect over 70% of older and oldest-old individuals. One of the most common problems in neurogeriatrics is cognitive and emotional disorders.

In the original studies section, you will find data on the role of vitamin D in depression, which were obtained in a cohort study of centenarians from the central region of Russia.

Several original studies have been conducted on cognitive disorders, including data on the diagnostic value of a Mini-Cog test for patients with chronic heart failure aged 65 and over. The results of validation of the Russian version of the GPCOG questionnaire are also presented.

The prevalence of cognitive disorders and type 2 diabetes mellitus tends to increase as the population ages. At the same time, a major concern for patients with cognitive impairment lies in the onset of hypoglycemia, a subject addressed in the literature review.

Alzheimer's disease is the leading cause of severe cognitive impairment (dementia) among older and oldest-old individuals. This journal issue sheds the light on methods for timely detection and treatment of Alzheimer's.

Additionally, various deficiencies are frequently observed in older patients. In particular, a deficiency of vitamin B12 has been identified as playing a significant role in the development of neurological conditions. This review highlights the main symptoms associated with vitamin B12 deficiencies and proposes a treatment regimen for their correction.

Due to the high prevalence of vascular risk factors in older population, medical practitioners often encounter cases of vascular brain damage. This condition often contributes to cognitive impairment. In this issue, you will learn about how to interpret MRI data and optimize pharmacotherapy for patients with vascular brain damage.

In addition, a novel approach to stratifying the risk of coronary artery bypass surgery in older patients based on functional status indicators is presented in a separate article of the issue.

We continue to provide our readership with relevant and useful information and insights into various clinical aspects of managing older patients. The content of this journal issue is intended to be of interest not only for geriatricians and neurologists but also for therapists, cardiologists, endocrinologists, and other healthcare professionals.

Yours faithfully,
Olga Tkacheva

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ТЕСТА МИНИ-КОГ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 65 ЛЕТ И СТАРШЕ

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-71-76

УДК: 616-071.2

Изюмов А.Д., Мхитарян Э.А., Ерусланова К.А., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н.

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

Резюме

Введение. В настоящее время растет число пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), имеющих когнитивные нарушения (КН). В связи с этим появляется необходимость скрининга КН у пациентов с ХСН. Тест Мини-Ког является одним из скрининговых тестов, однако необходимы дополнительные исследования возможности применения данного теста на когорте кардиологических пациентов.

Цель исследования. Оценить чувствительность и специфичность теста Мини-Ког в выявлении пациентов с КН среди пациентов с ХСН 65 лет и старше.

Материалы и методы. На базе обособленного структурного подразделения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова с марта 2021 года по март 2023 года было отобрано 149 человек 65 лет и старше с ХСН. Когнитивный статус оценивался при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, краткой шкалы оценки психического состояния. Всем пациентам был выполнен скрининговый тест Мини-Ког. Статистический анализ проводился при помощи ROC-анализа.

Результаты и выводы. Частота встречаемости КН среди пациентов с ХСН 65 лет и старше по результатам нашего исследования достигает 67,8%. Отрезное значение 2 и менее баллов по тесту Мини-Ког (AUC 0,856; ДИ 95% 0,775–0,936, $p < 0,001$) свидетельствует о наличии выраженных когнитивных расстройств с чувствительностью 61,5% и специфичностью 92,1%. Результат 3 и менее баллов (AUC 0,828; ДИ 95% 0,762–0,894, $p < 0,001$) указывает на наличие УКР с чувствительностью 55,4% и специфичностью 93,7%, а деменции — с чувствительностью 80,8% и специфичностью 69,1%.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; когнитивные нарушения; деменция; Мини-Ког.

Для цитирования: Изюмов А.Д., Мхитарян Э.А., Ерусланова К.А., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Диагностическая ценность теста Мини-Ког у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 65 лет и старше. *Российский журнал геронтологической медицины*. 2024; 2(18): 71–76. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-71-76

DIAGNOSTIC VALUE OF THE MINI-COG TEST IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE 65 YEARS AND OLDER

Izyumov A.D., Mkhitarian E.A., Eruslanova K.A., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N.

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

Abstract

Currently, the number of patients with heart failure (HF) and cognitive impairment (CI) is growing. In this regard, it is necessary to screen for CI in patients with HF. The Mini-Cog test is one of the screening tests, but more research is needed to examine the feasibility of using it on a cohort of cardiac patients.

Aim of the study. The aim of the study is to assess the sensitivity and specificity of the Mini-Cog test in identifying patients with CI among patients aged 65 and over with HF.

Materials and methods. From March 2021 to March 2023, 149 people aged 65 and older with chronic heart failure (CHF) were selected from a separate structural unit of the Russian Gerontology Research and Clinical Center of the Pirogov Russian National Research Medical University. Cognitive status was assessed using the Montreal Cognitive Assessment Scale and the Mini-Mental State Examination. All patients underwent the Mini-cog testing. Statistical analysis was performed using ROC analysis.

Results and conclusions. The prevalence of cognitive impairment among patients with CHF aged 65 or older, according to our study, is 67.8%. A cutoff value of 2 points or less points on the Mini-Cog test (AUC 0.856; CI 95% 0.775–0.936, $p < 0.001$) indicates the presence of severe cognitive impairment with a sensitivity of 61.5% and a specificity of 92.1%. A score of 3 points or lower (AUC 0.828; CI 95% 0.762–0.894, $p < 0.001$) indicates mild cognitive impairment (MCI) with a sensitivity of 55.4% and a specificity of 93.7%, and dementia with a sensitivity of 80.8% and a specificity of 69.1%.

Keywords: heart failure, cognitive impairment, dementia, mini-cog

For citation: Izyumov A.D., Mkhitaryan E.A., Eruslanova K.A., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N. Diagnostic Value of the Mini-Cog Test in Patients with Chronic Heart Failure 65 Years and Older. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 2 (18): 71–76 DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-71-76

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время значимо растет число пациентов с когнитивными нарушениями (КН). Деменцией страдают 6–7% людей пожилого и старческого возраста, составляя более 55 млн человек, при этом ежегодно диагностируется более 10 млн новых случаев во всем мире. Предполагается, что в связи с увеличением продолжительности жизни к 2050 году количество пациентов с деменцией утроится [1, 2]. Число пациентов пожилого и старческого возраста с додементными КН в мире еще больше и составляет около 22% [3]. Наличие коморбидных заболеваний, таких как сахарный диабет [4], фибрillation предсердий [5], ишемическая болезнь сердца [6] и хроническая сердечная недостаточность [7], значительно увеличивает частоту встречаемости КН. Таким образом, огромная часть людей с КН являются пациентами врачей любой специальности, особенно кардиологов и терапевтов [8], однако зачастую врачи имеют недостаточно знаний и не всегда полное понимание о КН [9]. В настоящее время для определения наличия КН используются различные шкалы, такие как Монреальская шкала оценки когнитивных функций (англ. Montreal Cognitive Assessment — МОСА), краткая шкала оценки психического состояния (КШОПС, англ. — MMSE) [10]. Однако заполнение данных шкал может занимать от 7 до 10 минут [11, 12]. Альтернативным скрининговым тестом является тест Мини-Ког, выполнение которого занимает не более 3 минут [13, 14]. Однако необходимы дополнительные исследования возможности применения данного теста на когорте кардиологических пациентов.

Цель исследования — оценить чувствительность и специфичность теста Мини-Ког в выявлении пациентов с КН среди пациентов с ХСН 65 лет и старше.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе обособленного структурного подразделения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова с марта 2021 года по март 2023 года. Всего было включено 149 пациентов ≥ 65 лет, проходивших плановое стационарное лечение с подтвержденной хронической сердечной недостаточностью, согласно европейским критериям 2021 года [15]. Критериями исключения были тяжелые сенсорные дефициты, необходимость нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии ввиду декомпенсации соматических заболеваний, в т. ч. наличие острого инфаркта или инсульта.

Всем пациентам была выполнена комплексная гериатрическая оценка (КГО), включающая оценку физического, функционального, социально-экономического статусов, а также оценку когнитивно-эмоционального статуса [16]. С целью оценки когнитивных функций всем пациентам были выполнены следующие тесты: тест Мини-Ког, МОСА-тест, КШОПС. Сумма баллов в тесте МОСА < 26 указывала на наличие КН. При этом если сумма баллов в тесте КШОПС была < 24 , то считалось, что пациент имел выраженные когнитивные расстройства (деменцию), а если > 24 и < 27 баллов, то умеренные когнитивные расстройства (УКР) [10].

Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Все величины, за исключением возраста, имели неправильное распределение (одновыборочный критерий Колмогорова–Смирнова), и соответственно их результаты представлены как Мe (25%; 75%), где Мe — медиана, 25% и 75% — 25-й и 75-й процентили. Значения чувствительности и специфичности для различных отрезных значений теста Мини-Ког находили при помощи ROC-анализа с вычислением площади под кривой (AUC) и 95% доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 149 пациентов в возрасте от 65 до 98 лет. Средний возраст составил $77,77 \pm 7,38$ года. Почти половину из них (47% — 70 человек) составляли мужчины. 47,7% (71 человек) имели сохраненную фракцию выброса, 28,2% — умеренно сниженную, а остальные 24,1% — низкую фракцию выброса.

Распространенность КН в данной выборке составила 67,8%: 50,3% УКР и 17,5% выраженные КН. Пациенты с КН были в среднем старше на 3 года пациентов без КН ($78,80 \pm 7,22$ года против $75,58 \pm 7,31$ года), а при выделении группы с выраженным когнитивными нарушениями эта разница увеличивалась до 5 лет ($80,12 \pm 8,30$). Все пациенты, несмотря на различный когнитивный статус, были сопоставимы по гендерной принадлежности, наличию инвалидности, семейному положению, наличию детей и проживанию (один или в семье). Пациенты без когнитивных нарушений и с УКР чаще имели высшее образование (66,67% и 56% соответственно), в отличие от пациентов с деменцией (34,62%) (табл. 1).

При выполнении теста Мини-Ког чаще всего пациенты вспоминали 2 слова из трех — 43,45% (73 человека). Почти треть (27,38% — 46 человек) вспомнили все три слова. И значительно меньше

Таблица 1.

Демографические, социальные характеристики лиц с хронической сердечной недостаточностью в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от когнитивного статуса (n = 149)

Показатель	Все пациенты n = 149	Пациенты без КН n = 48 (1)	Пациенты с УКР n = 75 (2)	Пациенты с деменцией n = 26 (3)	P общий	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Возраст, годы (M \pm SD)	77,77 \pm 7,38	75,58 \pm 7,31	78,35 \pm 6,81	80,12 \pm 8,30	0,041	0,049	0,027	0,284
Мужской пол, % (n)	47% (70)	52,1% (25)	41,3% (31)	53,8% (14)				0,58
Тест MOCA, Me (25%; 75%), баллы	24 (22; 26)	27,5 (26; 28,5)	24 (22; 25)	18 (16; 20)				
KШОПС, Me (25%; 75%), баллы	28 (26; 29)	29 (28; 30)	28 (26; 29)	22,5 (20; 24)				
Инвалидность, % (n)								
Нет	41,2% (61)	45,8% (22)	35,1% (26)	50% (13)				0,13
III гр	23% (34)	31,2% (15)	24,6% (16)	14,5% (3)				
II гр	32,4% (48)	23% (11)	39,2% (29)	30,8% (8)				
I гр	3,4% (5)	0	4,1% (3)	7,7% (2)				
Проживает в семье, % (n)	62,2% (92)	66,7% (32)	55,4% (41)	73,1% (19)				0,21
Один, % (n)	37,8% (56)	33,3% (16)	44,6% (33)	26,9% (7)				
Семейное положение								
Вдовец, % (n)	48,6% (72)	43,7% (24)	48,6% (36)	57,7% (15)				0,74
Женат, % (n)	48% (71)	54,2% (26)	46% (34)	42,3% (11)				
Разведен, % (n)	2,7% (4)	2,1% (1)	4% (3)	0				
Никогда не был в браке, % (n)	0,7% (1)	0	1,4% (1)	0				
Наличие детей, % (n)	96,6% (143)	97,9% (47)	94,6% (70)	100% (26)				0,35
Наличие высшего образования, % (n)	55,70% (83)	66,67% (32)	56,00% (42)	34,62% (9)	0,03	0,24	0,008	0,06

Примечание: КН — когнитивные нарушения; УКР — умеренные когнитивные расстройства; MOCA — Монреальская шкала оценки когнитивных функций; КШОПС — краткая шкала оценки психического статуса.

Таблица 2.

Результаты теста Мини-Ког в зависимости от наличия/отсутствия когнитивных нарушений у пациентов старше 65 лет с хронической сердечной недостаточностью

Сумма баллов в тесте Мини-Ког	Количество пациентов	% больных	
		Пациенты без КН (48 человек)	Пациенты с КН (101 человек)
5	34	52,08%	8,91%
4	56	41,67%	35,64%
3	34	6,25%	30,69%
2	23	0%	22,77%
1	2	0%	1,98%

было тех, кто вспомнил только 1 слово или не вспомнил слова совсем (16,07% — 27 человек и 1,19% — 3 человека соответственно). Распределение пациентов в зависимости от суммы набранных баллов представлено в таблице 2.

При проведении ROC-анализа было показано, что тест Мини-Ког (AUC 0,828; ДИ 95% 0,762–0,894, $p < 0,001$) может быть использован в качестве теста для скрининга когнитивных нарушений (рис. 4).

Наибольшее значение чувствительности и специфичности имеет отрезная точка в тесте Мини-Ког 3 и менее балла. Отрезное значение 3 и менее баллов в тесте Мини-Ког позволяет верифицировать КН с чувствительностью 55,4% и специфичностью 93,7%. При отрезном значении 4 и менее баллов чувствительность увеличивается до 94,1%, однако специфичность снижается до 52,1%.

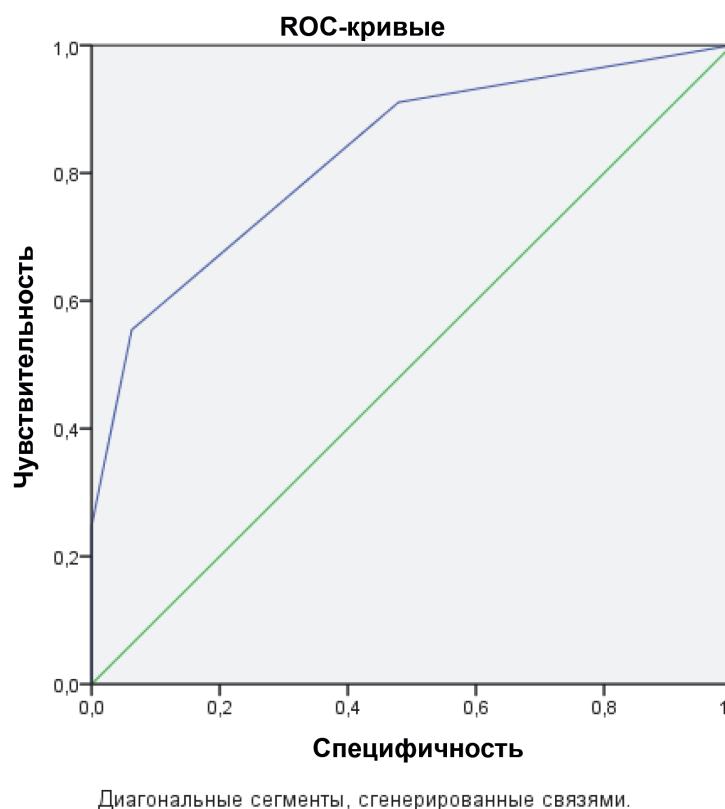


Рисунок 1. ROC-кривая — оценка теста Мини-Ког в выявлении когнитивных нарушений у пациентов старше 65 лет с хронической сердечной недостаточностью

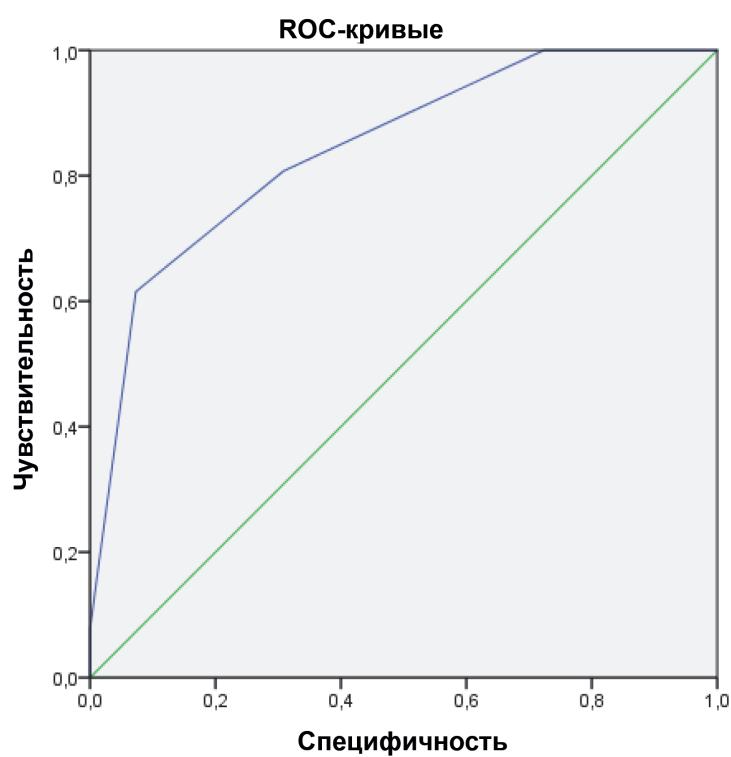


Рисунок 2. ROC-кривая — оценка тестов Мини-Ког в выявлении выраженных когнитивных нарушений у пациентов старше 65 лет с хронической сердечной недостаточностью

При оценке риска наличия выраженных когнитивных нарушений данный тест сохраняет свою значимость. При проведении ROC-анализа также было показано, что тест Мини-Ког (AUC 0,856; ДИ 95% 0,775–0,936, $p < 0,001$) может быть использован в качестве теста для скрининга деменции (рис. 2).

При этом при результате теста 3 и менее балла можно говорить о наличии выраженных КН с чувствительностью 80,8% и специфичностью 69,1%. Однако максимальную сумму чувствительности и специфичности имело значение 2 и менее баллов: 61,5% чувствительность и 92,1% специфичность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости КН среди пациентов с ХСН 65 лет и старше, по результатам нашего исследования, достигает 67,8%. При этом каждый второй пациент (50,3%) имеет УКР, а 17,5% — выраженные КН. Причиной КН у данной категории пациентов, вероятнее всего, являются сосудистые факторы риска, в частности сама ХСН [17]. Однако нельзя исключить и наличие скрытого нейродегенеративного процесса, протекающего на фоне сосудистых когнитивных нарушений [18, 19]. Нами не проводился анализ причин когнитивных нарушений, поэтому точно определить соотношение смешанных и чисто сосудистых КН не представляется возможным.

В настоящее время основным методом профилактики и лечения УКР является коррекция сердечно-сосудистых факторов риска [20, 21], что у пациентов с ХСН, несомненно, должно проводиться кардиологами независимо от степени когнитивного дефицита у пациента, т. к. входит в стандарты лечения ХСН [22]. Медикаментозное лечение, согласно клиническим рекомендациям, должно быть назначено всем пациентам с дементными нарушениями [40]. Таким образом, в данной группе возникает необходимость выявлять именно пациентов с выраженным КН для направления к неврологу и решения вопроса о необходимости назначения медикаментозной терапии, которую врач-кардиолог назначить не может.

Мини-Ког — один из известных с начала XXI века скрининговых тестов для диагностики деменции, результаты которого не зависят от уровня образования и языковых особенностей, в отличие от многих других тестов [23].

Отрезное значение в тесте Мини-Ког 2 и менее баллов свидетельствует о вероятном наличии деменции (специфичность 92,1%). Однако на данном отрезном значении чувствительность остается достаточно низкой (61,5%). С целью повышения чувствительности возможно использовать более высокий пороговый балл — 3 и менее. При данном значении чувствительность и специфичность теста в выявлении выраженных когнитивных расстройств будет составлять 80,8% и 69,1% соответственно. Также отрезное значение 3 и менее баллов с чувствительностью 55,4% и специфичностью 93,7% позволяет верифицировать все случаи КН, включая УКР.

Таким образом, при наличии верифицированных КН по тесту Мини-Ког 3 и менее баллов рекомендуется направление пациентов к узким специалистам (неврологу, гериатру или психиатру) для дальнейшего дообследования и выявления причин КН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая распространенность КН среди пациентов с ХСН и их влияние на течение и прогноз

основного кардиологического заболевания, рекомендуется при подозрении на КН проводить его скрининг. Для этих целей среди пациентов 65 лет и старше может быть использован тест Мини-Ког. Как показало наше исследование, отрезное значение 2 и менее баллов свидетельствует о наличии выраженных когнитивных расстройств с чувствительностью 61,5% и специфичностью 92,1%. Имеет большую чувствительность в выявлении более тяжелых когнитивных расстройств. Результат по тесту Мини-Ког 3 и менее баллов указывает на наличие УКР с чувствительностью 55,4% и специфичностью 93,7%, а деменции — с чувствительностью 80,8% и специфичностью 69,1%.

Источники финансирования. Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lee J, Meijer E, Langa KM, et al. Prevalence of dementia in India: National and state estimates from a nationwide study. *Alzheimers Dement*. 2023;19(7):2898-2912. doi:10.1002/alz.12928
2. 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. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105-e125. doi:10.1016/S2468-2667(21)00249-8
3. Pérez Palmer N, Trejo Ortega B, Joshi P. Cognitive Impairment in Older Adults: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 2022;45(4):639-661. doi:10.1016/j.pscc.2022.07.040
4. Xue M, Xu W, Ou YN, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev*. 2019;55:100944. doi:10.1016/j.arr.2019.100944
5. Sepehri Shamloo A, Dagres N, Müsingbrodt A, et al. Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: New Insights and Future Directions. *Heart Lung Circ*. 2020;29(1):69-85. doi:10.1016/j.hlc.2019.05.185
6. Imahori Y, Vetrano DL, Ljungman P, et al. Association of ischemic heart disease with long-term risk of cognitive decline and dementia: A cohort study. *Alzheimers Dement*. 2023;19(12):5541-5549. doi:10.1002/alz.13114
7. Ovsenik A, Podbregar M, Fabjan A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure. *Brain Behav*. 2024;11(6):e02176. doi:10.1002/brb3.2176
8. van Nieuwkerk AC, Delewi R, Wolters FJ, et al. Cognitive Impairment in Patients With Cardiac Disease: Implications for Clinical Practice. *Stroke*. 2023;54(8):2481-2491. doi:10.1161/STROKEAHA.123.040499
9. Blair EM, Zahuranc DB, Forman J, et al. Physician Diagnosis and Knowledge of Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2022;85(1):273-282. doi:10.3233/JAD-210565
10. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(4):11-46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2020-11-46>
- [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., et al. Clinical guidelines on frailty. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;(4):11-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2020-11-46>]

11. Lorentz WJ, Scanlan JM, Borson S. Brief screening tests for dementia. *Can J Psychiatry*. 2002;47(8):723-733. doi:10.1177/070674370204700803
12. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [published correction appears in *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1994]. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
13. Michieletto F, Binkin N, Saugo M, et.al. Use of the Mini-Cog test as a screening method for dementia in the Italian population: the Argento Study results. *Ig Sanita Pubbli*. 2006;62(2):159-172.
14. Borson S, Scanlan J, Brush M, et al. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(14):1024-1027. doi:10.1002/1099-1166(200011)15:11<1024::aid-gps234>3.0.co;2-6
15. Behnoush AH, Khalaji A, Naderi N, et al. ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines on heart failure comparison. *ESC Heart Fail*. 2023;10(3):1531-1544. doi:10.1002/ehf2.14255
16. Шарашкина Н.В., Ткачева О.Н., Руничина Н.К., и др. Комплексная гериатрическая оценка — основной инструмент работы врача-гериатра. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022;(4):210-227. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2022-210-227> [Sharashkina N.V., Tkacheva O.N., Runikhina N.K., et al. Comprehensive geriatric assessment — the main tool for the work of a geriatrician. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;(4):210-227. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2022-210-227>]
17. Maroofi A, Moro T, Agrimi J, Safari F. Cognitive decline in heart failure: Biomolecular mechanisms and benefits of exercise. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022;1868(14):166514. doi:10.1016/j.bbadi.2022.166514
18. Arega Y, Shao Y. Heart failure and late-onset Alzheimer's disease: A Mendelian randomization study. *Front Genet*. 2022;13:1045674. Published 2022 Nov 29. doi:10.3389/fgene.2022.1045674
19. Cermakova P, Eriksdotter M, Lund LH, et al. Heart failure and Alzheimer's disease. *J Intern Med*. 2015;277(4):406-425. doi:10.1111/joim.12287
20. Rundek T, Tolea M, Arikó T, et al. Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics*. 2022;19(1):68-88. doi:10.1007/s13341-021-01170-y
21. Rosenberg A, Mangialasche F, Ngandu T, et al. Multidomain Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS. *J Prev Alzheimers Dis*. 2020;7(1):29-36. doi:10.14283/jpad.2019.41
22. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2024 Jan 1;45(1):53]. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195
23. Borson S, Scanlan J, Brush M, et al. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(14):1024-1027. doi:10.1002/1099-1166(200011)15:11<1024::aid-gps234>3.0.co;2-6

АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ УРОВНЕМ ВИТАМИНА D И ДЕПРЕССИЕЙ У ИНСТИТУАЛИЗИРОВАННЫХ ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-77-84

УДК: 616.89-008.454

Исаев Р.И.^{1*}, Воробьева Н.М.¹, Мхитарян Э.А.¹, Мараховская Е.А.², Ткачева О.Н.¹

*Автор, ответственный за переписку

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучить взаимосвязи между уровнем витамина D и наличием и степенью выраженности депрессии у лиц в возрасте ≥ 90 лет, проживающих в стационарных учреждениях социального обеспечения (СУСО).

Материалы и методы. В одномоментное поперечное исследование были включены 351 человек (25% мужчин) в возрасте 90–104 (медиана 92) года, постоянно проживающие в СУСО г. Москвы. Для выявления депрессии использовали гериатрическую шкалу депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS-15); вероятную депрессию диагностировали при сумме баллов ≥ 5 . Уровень витамина D (25-гидроксикальциферола) определяли в сыворотке крови методом хемилюминесцентного анализа на микрочастицах; норма 30–100 нг/мл.

Результаты. Депрессия диагностирована у 67,2% долгожителей. Уровень витамина D варьировал от 3 до 36 нг/мл (медиана 6; интерквартильный размах 5–8) и соответствовал норме менее чем у 1% долгожителей, при этом у 83% имел место выраженный дефицит. У долгожителей с депрессией уровень витамина D был значимо меньше, чем у долгожителей без депрессии (абсолютная разница медиан 2 нг/мл; $p < 0,004$). Однофакторный регрессионный анализ показал, что у институализированных долгожителей витамин D обладает протективным эффектом в отношении депрессии: при увеличении уровня витамина D на каждый 1 нг/мл шансы иметь депрессию снижаются на 14% (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,81–0,92; $p < 0,001$). При внесении в регрессионную модель поправок на возраст, пол, наличие детей, уровень образования и физической активности ассоциация между витамином D и депрессией сохраняла свою значимость, при этом идентифицировали 2 независимых предиктора депрессии с протективным эффектом: витамин D (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,80–0,93; $p < 0,001$) и высокий уровень физической активности (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,27–0,84; $p = 0,007$). ROC-анализ подтвердил наличие взаимосвязи между витамином D и депрессией: уровень витамина D ≤ 12 нг/мл предсказывал наличие депрессии с чувствительностью 71%, специфичностью 70% и диагностической точностью 71%. Площадь под ROC-кривой, равная 0,666, указывает на удовлетворительное качество модели. Однофакторный регрессионный анализ показал, что при уровне витамина D ≤ 12 нг/мл шансы иметь депрессию выше в 5,6 раза (ОШ 5,60; 95% ДИ 2,47–12,70; $p < 0,001$).

Заключение. Выявлены ассоциации между витамином D и наличием и степенью тяжести депрессии у долгожителей, проживающих в СУСО г. Москвы.

Ключевые слова: долгожители; девяностолетние; депрессия; институализация; дома престарелых; витамин D.

Для цитирования: Исаев Р.И., Воробьева Н.М., Мхитарян Э.А., Мараховская Е.А., Ткачева О.Н. Ассоциации между уровнем витамина D и депрессией у институализированных долгожителей. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024;2 (18): 77–84. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-77-84

ASSOCIATIONS BETWEEN VITAMIN D AND DEPRESSION IN INSTITUTIONALIZED OLDEST OLD

Isaev R.I.*, Vorobyeva N.M., Mkhitaryan E. A., Marahovskaya E.A., Tkacheva O.N.

* Corresponding author

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

Abstract

Aim. To examine the relationship between vitamin D levels and the prevalence and severity of depression in people aged ≥ 90 living in the nursing homes.

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted on 351 people (25% men) aged 90–104, with a median age of 92, who were permanently residing in Moscow nursing homes. The Geriatric Depression Scale (GDS-15) was used to detect depression, with possible depression diagnosed at a score of 5. Vitamin D (25-hydroxycholecalciferol) levels were determined in blood serum using chemiluminescence analysis on microparticles, with normal levels ranging from 30 to 100 ng/ml.

Results. Depression is diagnosed in 67,2% of the oldest old. Vitamin D levels range from 3 to 36 ng/ml (median 6, interquartile range 5–8), and less than 1% of those with the highest vitamin D levels have a vitamin D deficiency. The absolute median

difference in vitamin D between the oldest with and without depression is 2 ng/ml ($p<0.001$). A single-factor regression analysis shows that vitamin D in the institutionalized oldest old has a protective effect on depression: increasing vitamin D levels per 1 ng/ml reduces the chance of depression by 14% (OR 0,86; 95% CI 0,81-0,92; $p<0,001$). After adjusting for age, sex, children, education, and physical activity in the regression model, the association between vitamin D and depression remains significant for both vitamin D and high levels of physical activity as predictors of depression with protective effect: vitamin D (OR 0,86; 95% CI 0,80-0,93; $p<0,001$); high level of physical activity (OR 0,47; 95% CI 0,27-0,81; $p=0,007$). ROC analysis confirms a correlation between vitamin D and depression. Vitamin D levels ≤ 12 ng/ml predict depression levels with 71% sensitivity, 70% specificity, and 71% diagnostic accuracy. The ROC-curve area below 0.666 indicates a satisfactory model quality. The single-factor regression analysis shows that the chances of depression are 5,6 times higher at vitamin D levels of ≤ 12 ng/ml (OR 5,60; 95% CI 2,47-12,70; $p<0,001$).

Conclusion. Associations between vitamin D and the presence and severity of depression among the oldest old living in the nursing homes in Moscow have been identified.

Keywords: oldest old; nonagenarians; depression; institutionalization; nursing homes; vitamin D.

For citation: For citation: Isaev R.I., Vorobyeva N.M., Mkhitaryan E. A., Marahovskaya E.A., Tkacheva O.N. Associations between vitamin D and depression in institutionalized oldest old. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 2(18): 77-84. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-77-84

СОКРАЩЕНИЯ:

АД — артериальное давление
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСТ — аспартатаминотрансфераза
ГС — гериатрический синдром
ГПД — гериатрическая шкала депрессии
ДИ — доверительный интервал
ИМТ — индекс массы тела
МЕ — международная единица
ОШ — отношение шансов
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СУСО — стационарные учреждения социального обеспечения
Т3 — трийодтиронин
ЧСС — частота сердечных сокращений
25(OH)D — 25-гидроксивитаминD(кальцидиол)
GCP — Good Clinical Practice
GDS-15 — гериатрическая шкала депрессии (Geriatric Depression Scale)
CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
NT-proBNP — натриуретический гормон (B-типа) N-концевой пропептид

ВВЕДЕНИЕ

Депрессия — распространенная проблема среди лиц пожилого возраста и, в частности, долгожителей, которая влияет не только на эмоциональную сферу, но и на повседневную деятельность и качество жизни. Распознать депрессию в старости труднее, чем в более раннем возрасте. Это связано с тем, что пожилые пациенты часто отрицают наличие депрессии и связывают симптомы с соматическими заболеваниями [1]. Многие изменения, сопровождающие процесс старения, связаны с повышенным риском развития депрессии в позднем возрасте. Одними из известных актуальных факторов риска являются возраст, соматические заболевания, снижение когнитивных функций, нарушения сна, а также ряд социально-экономических факторов [2]. Однако при контроле данных факторов риска удается снизить их влияние на развитие депрессии [3].

В последние годы обращает на себя внимание увеличение числа долгожителей среди лиц пожилого населения. Было показано, что у долгожителей адаптационные способности и восприимчивость к различным заболеваниям отличаются от людей пожилого и старческого возраста [4]. Учитывая растущее число долгожителей, отмечается тенденция к увеличению интереса к данной возрастной группе, однако ввиду ее специфики количество научных работ по данной теме невелико. По прогнозам ВОЗ ожидается, что спрос на услуги по уходу в социальных стационарных учреждениях будет увеличиваться [5]. Таким образом, важно выявлять и изучать различные состояния, влияющие на качество и продолжительность жизни у институализированных пожилых людей и, в частности, долгожителей. В последнее время исследователи обращают пристальное внимание на дефицит витамина D как на одну из частых проблем, с которой сталкиваются пожилые люди. Распространенность низкого уровня витамина D у пожилых людей варьирует от 40% до 90% [6, 7], а у людей, проживающих в СУСО, может достигать 93,9% [8]. Таким образом, институализированные люди также являются группой риска по гиповитаминозу D [9]. Ранее авторами были показаны ассоциации низкого уровня витамина D с деменцией у долгожителей, проживающих в стационарных учреждениях социального обеспечения (СУСО) [10]. Депрессия также актуальна в условиях СУСО и часто ассоциирована с другими гериатрическими синдромами [11]. При этом авторами не выявлено в литературе исследований, посвященных изучению ассоциаций между витамином D и депрессией у институализированных долгожителей.

Цель исследования — изучить взаимосвязи между уровнем витамина D и наличием и степенью выраженности депрессии у институализированных долгожителей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одномоментное поперечное аналитическое исследование выполнено в Российском

геронтологическом научно-клиническом центре — обособленном структурном подразделении ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

Критериями включения в исследование являлись: 1) возраст ≥ 90 лет; 2) постоянное проживание в пансионате/интернате/доме престарелых; 3) письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Российского геронтологического научно-клинического центра (протокол №210 от 30.08.2021 г.).

Для выявления вероятной депрессии использовали гериатрическую шкалу депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS-15) [12]. Результаты интерпретировали следующим образом: 0–4 балла — нет депрессии; 5–7 баллов — легкая депрессия; 8–11 баллов — умеренная депрессия; 12–15 баллов — тяжелая депрессия.

Уровень витамина D (25-гидроксикальциферола) определяли в сыворотке крови методом хемилюминесцентного анализа на микрочастицах. Результаты интерпретировали следующим образом: 30–100 нг/мл — норма; 20–29 нг/мл — недостаточность; 10–19 нг/мл — дефицит; <10 нг/мл — выраженный дефицит.

Характеристика пациентов. В исследование включили 351 человека в возрасте от 90 до 104 лет (табл. 1), из них 80% — в возрасте 90–94 года, 18% — 95–99 лет и 2% — 100–104 года. Подавляющее большинство долгожителей были вдовыми (78%) и имели детей (84%). Низкий уровень образования был у каждого пятого (21%) участника, средний — почти у половины (45%), высокий — у трети (35%) обследуемых. Почти у половины (46%) долгожителей физическая активность была ограничена пределами помещения, в котором они проживали.

Таблица 1.

Характеристика участников исследования (n = 351)

Показатель	Все пациенты (n = 351)	Депрессия		p
		Да (n = 236)	Нет (n = 115)	
Возраст, годы				
Ме (25%; 75%)	92 (91; 94)	92 (91; 94)	92 (90; 93)	0,011
M \pm SD	92,6 \pm 2,5	92,9 \pm 2,5	92,2 \pm 2,3	
Женский пол, %	74,6	77,5	68,7	0,074
Семейное положение, %:				
Женат/замужем	7,4	7,9	6,3	0,585
Вдовый	78,2	76,3	82,1	0,221
В разводе	6,8	6,6	7,1	0,846
Холост/не замужем	6,5	7,5	4,5	0,292
Брак без регистрации	1,2	1,8	0	0,307
Наличие детей, %	84,0	80,9	90,4	0,022
Образование, %:				
Начальное	20,5	24,9	17,7	0,366
Среднее	22,5	23,6	20,4	0,497
Среднее специальное	22,0	23,2	19,5	0,435
Высшее	30,9	28,8	35,4	0,210
Высшее + ученая степень	4,0	2,6	7,1	0,076
Наличие инвалидности, %	92,3	91,8	93,3	0,652
Уровень физической активности, %:				
Не встает с кровати	19,6	22,9	12,6	0,025
Ходит по квартире, но не выходит из дома	25,9	29,2	18,9	0,041
Выходит из дома по необходимости	12,7	13,6	10,8	0,473
Ходит на прогулки	28,5	24,2	37,8	0,008
Дополнительная физическая активность	13,3	10,2	19,8	0,013
Индекс массы тела, кг/м ² [Ме (25%; 75%)]	24,8 (22,0; 28,4)	24,9 (21,5; 28,4)	24,9 (23,1; 28,2)	0,491
Масса тела, %:				
Дефицит массы тела	4,8	5,8	3,0	0,394
Нормальная масса тела	46,0	44,7	48,5	0,544
Избыток массы тела	34,9	35,3	34,3	0,876
Ожирение	14,2	14,2	14,1	0,987
Абдоминальное ожирение, %	69,8	68,2	73,1	0,399
Систолическое АД, мм рт. ст. [Ме (25%; 75%)]	130 (120; 143)	130 (120; 145)	134 (123; 150)	0,109
Диастолическое АД, мм рт. ст. [Ме (25%; 75%)]	73 (70; 80)	73 (69; 80)	75 (70; 80)	0,520
ЧСС, уд/мин [Ме (25%; 75%)]	70 (64; 76)	70 (63; 77)	70 (64; 75)	0,972
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ² [Ме (25%; 75%)]	66 (52; 76)	66 (51; 76)	62 (48; 74)	0,130

Статистический анализ данных выполнен при помощи статистической программы SPSS 23.0 (SPSS Inc., США). Анализ вида распределения количественных признаков не проводили, поэтому использовали методы непараметрической статистики. Количественные и качественные порядковые переменные представлены как Me (25%; 75%), где Me — медиана, 25% — 25-й процентиль; 75% — 75-й процентиль; качественные номинальные — в виде частот (%). Пропущенные значения не восполняли. При одинаковых значениях медианы для наглядности переменные представлены одновременно как Me (25%; 75%) и $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Для сравнения групп использовали критерий Манна-Уитни, Краскела-Уоллеса, хи-квадрат Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Взаимосвязи между переменными оценивали при помощи корреляционного анализа Спирмена и бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). При проведении многофакторного анализа использовали прямой пошаговый метод отбора переменных ($\rho = 0,05$ для включения; $\rho = 0,05$ для исключения из модели); наблюдения с пропущенными значениями построчно удаляли. Для оценки диагностической значимости витамина D как маркера депрессии использовали ROC-анализ; в качестве критерия диагностической значимости рассчитывали площадь под ROC-кривой. Диагностические характеристики теста рассчитывали при помощи таблиц 2 x 2 по следующим формулам: чувствительность = ИП / (ИП + ЛО) x 100%; специфичность = ИО / (ИО + ЛП) x 100%; прогностическая ценность положительного результата = ИП / (ИП + ЛП) x 100%; прогностическая ценность отрицательного результата = ИО / (ИО + ЛО) x 100%; диагностическая точность теста = (ИП + ИО) / (ИП + ИО + ЛП + ЛО) x 100%; где ИП — истинный положительный результат, ИО — истинный отрицательный результат, ЛП — ложноположительный результат, ЛО — ложноотрицательный

результат. Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка по шкале GDS-15 выполнена у всех обследуемых. Сумма баллов по шкале GDS-15 варьировалась от 0 до 15 (медиана 7; интерквартильный размах 3–10). Вероятная депрессия (≥ 5 баллов по шкале GDS-15) диагностирована у 67,2% долгожителей, при этом у каждого четвертого участника выявлена легкая депрессия, почти у трети — умеренная и у каждого шестого — тяжелая (рис. 1).

В таблице 2 представлена частота ответов в негативном ключе на вопросы шкалы GDS-15, т. е. ответов «да» или «нет», за которые начисляли 1 балл.

Долгожители с депрессией оказались в среднем на 0,7 года старше лиц без депрессии; среди них отмечена тенденция к большей пропорции женщин (табл. 1). Не было выявлено различий по уровню образования, семейному положению, наличию инвалидности, значениям индекса массы тела, уровню артериального давления, частоте сердечных сокращений и величине скорости клубочковой фильтрации. У долгожителей с депрессией оказался существенно ниже уровень физической активности; также они реже имели детей.

Уровень витамина D был измерен у 336 (95,7%) из 351 обследуемых. Он варьировал от 3 до 36 нг/мл (медиана 6; интерквартильный размах 5–8) и соответствовал норме менее чем у 1% долгожителей, при этом у подавляющего большинства (83%) из них имел место выраженный дефицит витамина D (рис. 2).

У долгожителей с депрессией уровень витамина D оказался значимо меньше (абсолютная разница медиан 2 нг/мл), чем у долгожителей без депрессии, и в 100% случаев был ниже нормальных значений (табл. 3). У долгожителей с депрессией частота выраженного дефицита витамина D была выше в 1,4 раза, тогда как частота дефицита и недостаточности, напротив, ниже в 2,7 и 5 раз соответственно по сравнению с долгожителями без депрессии.

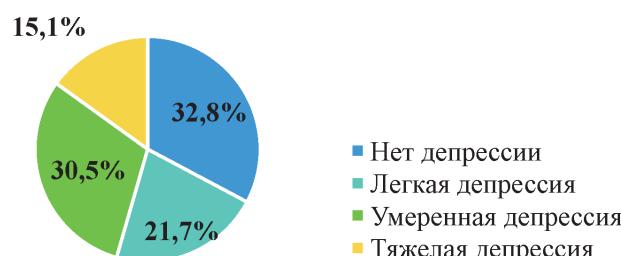


Рисунок 1. Распределение институализированных долгожителей в зависимости от наличия и степени тяжести депрессии (n = 351)



Рисунок 2. Распределение институализированных долгожителей в зависимости от уровня витамина D (n = 336)

Таблица 2.

Частота ответов в негативном ключе на вопросы шкалы GDS-15 у институализированных долгожителей (n = 351)

Вопрос опросника GDS-15	Ответ, за который начисляют 1 балл	% обследуемых
Вы забросили большую часть своих занятий и интересов?	Да	73,8
Чувствуете ли вы себя полным энергией и жизненной силой?	Нет	71,2
Чувствуете ли вы себя сейчас бесполезным?	Да	55,6
Вы чувствуете себя счастливым большую часть времени?	Нет	51,3
Вы чувствуете, что ваша жизнь пуста?	Да	49,0
Вы предпочитаете оставаться дома, нежели выйти на улицу и заняться чем-нибудь новым?	Да	47,6
Вы чувствуете себя беспомощным?	Да	46,2
Вам часто становится скучно?	Да	45,0
У вас хорошее настроение большую часть времени?	Нет	44,7
Считаете ли вы, что по сравнению с вами окружающие люди живут более полноценной жизнью?	Да	41,9
Считаете ли вы, что ваша память хуже, чем у других?	Да	38,7
В целом вы удовлетворены своей жизнью?	Нет	37,0
Ощущаете ли вы безнадежность той ситуации, в которой находитесь в настоящее время?	Да	33,9
Вы опасаетесь, что с вами случится что-то плохое?	Да	31,9
Считаете ли вы, что жить — это прекрасно?	Нет	13,1

Таблица 3.

Уровень витамина D у институализированных долгожителей в зависимости от наличия или отсутствия депрессии (n = 336)

Показатель	Депрессия (n = 225)	Нет депрессии (n = 111)	ρ
Витамин D, нг/мл [Ме (25%; 75%)]	6 (5; 8)	8 (6; 11)	<0,001
Уровень витамина D, %:			
Норма	0	2,7	0,043
Недостаточность	0,9	4,5	0,042
Дефицит	10,2	27,9	<0,001
Выраженный дефицит	88,9	64,9	<0,001

Помимо этого, с увеличением степени тяжести депрессии уровень витамина D также снижался (ρ для тренда $< 0,001$) (рис. 3), а корреляционный анализ обнаружил обратную взаимосвязь средней силы ($r = -0,29$; $\rho < 0,001$) между суммой баллов по шкале GDS-15 и уровнем витамина D.

Однофакторный регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной рассматривали наличие депрессии ($GDS-15 \geq 5$ баллов), а в качестве независимой — уровень витамина D как протяженную и ранговую переменную, обнаружил, что у институализированных долгожителей уровень витамина D обладает протективным эффектом в отношении депрессии: при увеличении уровня витамина D на каждый 1 нг/мл шансы

иметь депрессию снижаются на 14%, а при рассмотрении витамина D как ранговой переменной увеличение значения показателя на каждый 1 ранг (т. е. снижение уровня витамина D; например, при переходе из категории «недостаточность» в категорию «дефицит») повышает шансы иметь депрессию в 3,5 раза (табл. 4).

При внесении в регрессионную модель поправок на возраст, пол, наличие детей, уровень образования и физической активности ассоциация между уровнем витамина D и депрессией сохраняла свою значимость (табл. 5). В первой регрессионной модели уровень витамина D рассматривали как протяженную переменную, а уровень физической активности — отдельно низкий (активность в пределах

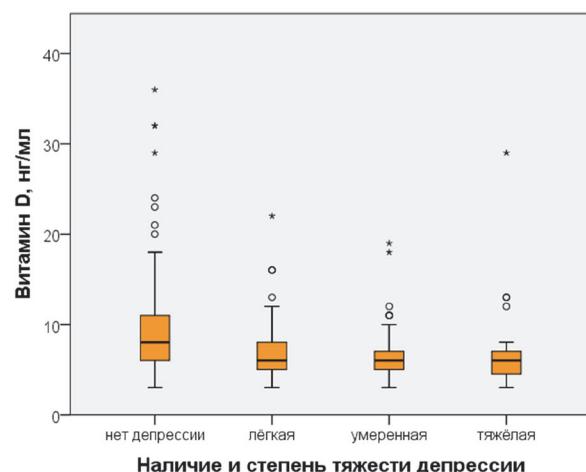


Рисунок 3. Уровень витамина D у институализированных долгожителей в зависимости от наличия и степени тяжести депрессии (n = 336)

помещения для проживания) и отдельно высокий (прогулки и дополнительная физическая активность); в результате анализа идентифицировали 2 независимых предиктора депрессии: уровень витамина D и высокий уровень физической активности;

Таблица 4.
Ассоциации между уровнем витамина D и депрессией у институализированных долгожителей (однофакторный регрессионный анализ) (n = 336)

Показатель	ОШ	95% ДИ	ρ
Витамин D как протяженная переменная (за каждый 1 нг/мл)	0,86	0,81–0,92	<0,001
Витамин D как ранговая переменная: 1 — норма 2 — недостаточность 3 — дефицит 4 — выраженный дефицит	3,49	2,41–5,75	<0,001

Зависимая переменная: депрессия.

оба обладают протективным эффектом в отношении депрессии. Во второй регрессионной модели уровень витамина D и физической активности рассматривали как ранговые переменные; получили аналогичные результаты.

Таблица 5.

Ассоциации между уровнем витамина D и депрессией у институализированных долгожителей (многофакторный регрессионный анализ) (n = 336)

Модель	Предикторы	ОШ	95% ДИ	ρ
1	Витамин D как протяженная переменная (за каждый 1 нг/мл)	0,86	0,80–0,93	<0,001
	Высокий уровень физической активности	0,47	0,27–0,81	0,007
2	Витамин D как ранговая переменная: 1 — норма 2 — недостаточность 3 — дефицит 4 — выраженный дефицит	2,86	1,63–5,03	<0,001
	Уровень физической активности: 1 — не встает с кровати 2 — ходит по квартире, но не выходит из дома 3 — выходит из дома по необходимости 4 — ходит на прогулки 5 — дополнительная физическая активность	0,71	0,58–0,88	0,001

Зависимая переменная: депрессия.

Взаимосвязи между уровнем витамина D и наличием депрессии также изучали при помощи ROC-анализа, при этом в качестве переменной состояния рассматривали наличие депрессии (GDS-15 ≥ 5 баллов), а в качестве объясняющей переменной — уровень витамина D (табл. 6). Установлено, что уровень витамина D ≤ 12 нг/мл с чувствительностью 71%, специфичностью 70% и диагностической точностью 71% предсказывает наличие депрессии. Площадь под ROC-кривой, равная 0,666, указывает на удовлетворительное качество модели.

Однофакторный регрессионный анализ показал, что при уровне витамина D ≤ 12 нг/мл шансы иметь депрессию выше в 5,6 раза (ОШ 5,60; 95% ДИ 2,47–12,70; $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании вероятная депрессия была выявлена более чем у половины институализированных долгожителей (у 67,2%), при этом почти у каждого третьего она носила умеренный характер. По данным Sjöberg L. и соавт., более старший возраст (81–104 года) независимо ассоциирован с депрессией и институализацией, при этом распространенность депрессии зависит от социально-демографического статуса и физической активности [13]. В нашем исследовании наличие детей значительно снижало риск развития депрессии у долгожителей. В литературе описано, что недостаточная социальная

Таблица 6.

**Диагностическая ценность
витамина D как маркера депрессии
у институализированных долгожителей
(ROC-анализ) (n = 336)**

Показатель	Значение
Площадь под ROC-кривой [95% ДИ]	0,666 [0,603–0,730]
Значение p	<0,001
Отрезное значение уровня витамина D, нг/мл	≤12
Чувствительность	70,6
Специфичность	70,0
Прогностическая ценность положительного результата	96,0
Прогностическая ценность отрицательного результата	18,9
Диагностическая точность	70,5

поддержка является значимым предиктором снижения психического здоровья у долгожителей [14]. Это приводит к появлению у них чувства бесполезности, что в свою очередь связано с более высоким риском смертности [15]. Также нами было показано, что высокий уровень физической активности обладает протективным эффектом в отношении депрессии. По данным литературы, низкая физическая активность независимо ассоциирована с более высокой распространенностью депрессии у пожилых людей [13]. Низкая физическая активность или ее отсутствие повышает риск инвалидизации, тем самым подвергая пожилого человека риску физических, психологических и социальных нарушений [3].

Важной стороной данного исследования является новый фокус изучения витамина D как протективного фактора депрессии у институализированных долгожителей. Только у 0,7% долгожителей с депрессией отмечались нормальные уровни витамина D, при этом у 83% отмечался выраженный дефицит.

Уровень витамина D в крови определяется такими факторами, как экспозиция солнечного света, пигментация кожи, качество питания [11, 16]. Также в литературе сообщается, что на дефицит витамина D, кроме классических факторов, влияют возрастные изменения, в частности снижение синтеза витамина в коже и всасывания его в кишечнике, что определяет пожилых людей в группу риска гиповитаминоза D [8, 17]. В литературе в последние годы все чаще акцентируется внимание на важности роли витамина D в развитии и функционировании головного мозга. Известно, что в некоторых областях головного мозга, вовлеченных в патофизиологию депрессии, имеются рецепторы витамина D [8, 18, 19]. На основе эмпирических данных была высказана гипотеза о потенциальной причинно-следственной связи между дефицитом витамина D и депрессией

[20]. Нами выявлен протективный эффект уровня витамина D в отношении депрессии, а также установлена диагностическая ценность витамина D ≤ 12 нг/мл в предсказании наличия депрессии. В литературе имеются сведения по ассоциациям между снижением уровня витамина D и депрессией в пожилом и старческом возрасте [21, 22]. При этом авторам не удалось найти в литературе соответствующих данных по институализированным долгожителям. Голландскими исследователями описан клинический случай 80-летней женщины, у которой психотическая депрессия сочеталась с выраженным дефицитом витамина D. Терапия пациентки включала использование препаратов витамина D. Дополнением стали сеансы электросудорожной терапии, в связи с чем авторы не смогли полноценно оценить влияние коррекции дефицита витамина D на эмоциональный фон пациентки [8].

Как было описано выше, пациентов, находящихся в СУСО, следует считать подверженными высокому риску дефицита витамина D. Исследования, проведенные в Канаде и США, показали, что институализированные пожилые люди имеют высокий риск развития дефицита витамина D [23, 24]. Своевременное выявление гиповитаминоза может улучшить качество оказания общей медицинской помощи долгожителям, находящимся в СУСО. Для мониторинга статуса витамина D достаточным будет определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. (Уровень доказательности А II.) Это основная форма витамина D, циркулирующая в крови, которая показывает уровень витамина D, синтезированного в кожных покровах под воздействием УФ-облучения и поступающего с пищей, а также через прием соответствующих препаратов [16].

Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D является колекальциферол (D3). (Уровень доказательности А I.) Существует довольно широкий выбор препаратов, содержащих колекальциферол. Рекомендуется начинать лечение с суммарной насыщающей дозы колекальциферола 400 000 МЕ по следующей схеме: 50 000 МЕ ежедневно в течение 8 недель [16].

Для профилактики дефицита витамина D также рекомендуется препарат колекальциферол (D3). (Уровень доказательности В I.) Доза витамина D в сутки должна быть не менее 800–1000 МЕ. (Уровень доказательности В I.) [16].

С учетом выявленного нами протективного эффекта уровня витамина D в отношении депрессии у институализированных долгожителей, назначение его добавок для коррекции дефицита возможно также повлияет и на выраженность депрессии, что потенциально может улучшить качество жизни данных пациентов, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

ВЫВОДЫ

1. Частота депрессии у институализированных долгожителей составила 67,2%.
2. Уровень витамина D соответствовал норме менее чем у 1% институализированных долгожителей, а у 83% имел место выраженный дефицит. При этом у долгожителей с депрессией уровень витамина D был значимо меньше, чем у долгожителей без депрессии (абсолютная разница медиан 2 нг/мл; $p < 0,001$). Корреляционный анализ обнаружил обратную взаимосвязь средней силы между суммой баллов по шкале GDS-15 и уровнем витамина D ($r = -0,29$; $p < 0,001$).
3. Однофакторный регрессионный анализ показал, что у институализированных долгожителей витамин D обладает протективным эффектом в отношении депрессии: при увеличении уровня витамина D на каждый 1 нг/мл шансы иметь депрессию снижаются на 14%.
4. ROC-анализ подтвердил наличие взаимосвязи между уровнем витамина D и депрессией: уровень витамина D ≤ 12 нг/мл предсказывал наличие депрессии с чувствительностью 71%, специфичностью 70% и диагностической точностью 71%. Площадь под ROC-кривой, равная 0,666, указывает на удовлетворительное качество модели. Однофакторный регрессионный анализ показал, что при уровне витамина D ≤ 12 нг/мл шансы иметь депрессию выше в 5,6 раза.

Источники финансирования. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berger AK, Small BJ, Forsell Y, et al. Preclinical symptoms of major depression in very old age: a prospective longitudinal study. *Am J Psychiatry*. 1998;155(8):1039-1043. doi:10.1176/ajp.155.8.1039
2. Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annu Rev Clin Psychol*. 2009;5:363-389. doi:10.1146/annurev.clinpsy.052408.153621
3. Blazer DG. Psychiatry and the oldest old. *Am J Psychiatry*. 2000;157(12):1915-1924. doi:10.1176/appi.ajp.157.12.1915
4. Forsell Y, Jorm AF, von Strauss E, et al. Prevalence and correlates of depression in a population of nonagenarians. *Br J Psychiatry*. 1995;167(4):61-64. doi:10.1192/bjp.167.1.61
5. World Health Organization (WHO), National Institute on Aging US Department of Health and Human Services. *Global Health and Aging*. 2011.
6. Stalpers-Konijnenburg SC, Marijnissen RM, Gaasbeek AB, et al. 'Waar is de zon die mij zal verblijden...'; vitamine D-deficiëntie en depressie bij ouderen [Can I have some sunshine to cheer me up? vitamin D deficiency and depression in the elderly]. *Tijdschr Psychiatr*. 2011;53(6):365-70.
7. Cherniack EP, Florez H, Roos BA, et al. Hypovitaminosis D in the elderly: from bone to brain. *J Nutr Health Aging* 2008;12:366-73. doi:10.1007/BF02982668
8. Verhoeven V, Vanpuyenbroeck K, Lopez-Hartmann M, et al. Walk on the sunny side of life--epidemiology of hypovitaminosis D and mental health in elderly nursing home residents. *J Nutr Health Aging*. 2012 Apr;16(4):417-20. doi: 10.1007/s12603-011-0364-5
9. Stroud ML, Stilgoe S, Stott VE, et al. Vitamin D — a review. *Aust Fam Physician*. 2008;37(12):1002-1005.
10. Исаев Р.И., Стражеско И.Д., Воробьева Н.М. и др. Низкий уровень витамина D3 повышает риск деменции у институализированных долгожителей. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(2):262. doi:10.37586/2686-8636-2-2021-252
11. Исаев Р.И., Мхитарян Э.А., Ткачева О.Н. Депрессия и другие гериатрические синдромы у институализированных долгожителей. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2023;16(4):248-253. doi:10.37586/2686-8636-4-2023-248-253
12. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Руничина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 1:11-46.
13. Sjöberg L, Karlsson B, Atti AR, et al. Prevalence of depression: Comparisons of different depression definitions in population-based samples of older adults. *J Affect Disord*. 2017;221:123-134. doi:10.1016/j.jad.2017.06.041
14. Blazer D. Social support and mortality in an elderly community population. *Am J Epidemiol* 1982; 115:684-694. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a113351
15. Gu D, Dupre ME, Qiu L. Self-perception of uselessness and mortality among older adults in China. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;68:186-194. doi:10.1016/j.archger.2016.10.015
16. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы Эндокринологии*. 2016;62(4):60-84. doi:10.14341/probl201662460-84
17. Wilkins CH, Sheline YY, Roe CM, et al. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(12):1032-1040. doi:10.1097/01.JGP.0000240986.74642.7c
18. Bertone-Johnson ER. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? *Nutr Rev*. 2009;67(8):481-492. doi:10.1111/j.1753-4887.2009.00220.x
19. Lee SH, Suh E, Park KC, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D and serum total cholesterol with depressive symptoms in Korean adults: The fifth Korean national health and nutrition examination survey (KNHANES V, 2010-2012). *Public Health Nutr*. 2017;20(10):1836-43.
20. Hoogendoijk WJ, Lips P, Dik MG, et al. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65: 508-12. doi:10.1017/S1368980016001713.
21. Li H, Sun D, Wang A, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Depression in Older Adults: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019;27(11):1192-1202. doi:10.1016/j.jagp.2019.05.022
22. van den Berg KS, Hegeman JM, van den Brink RHS, et al. A prospective study into change of vitamin D levels, depression and frailty among depressed older persons. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2024 Jul;36(7):1029-1036. doi:10.1002/gps.5507
23. Lister T. Should long-term care residents be supplemented with vitamin D?. *Can J Diet Pract Res*. 2008;69(1):28-31. doi:10.3148/69.1.2008.28
24. Demontiero O, Herrmann M, Duque G. Supplementation with vitamin D and calcium in long-term care residents. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(3):190-194. doi:10.1016/j.jamda.2010.09.013

ВАЛИДАЦИЯ РУССКОЙ ВЕРСИИ ОПРОСНИКА-ТЕСТА GPCOG И ЕЕ АПРОБАЦИЯ ДЛЯ СКРИНИНГА ВЫРАЖЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-85-99

УДК: 616.89-008.46

Никитина Т.П.^{1*}, Фролова Е.В.^{1,2}, Овакимян К.В.², Мхитарян Э.А.³, Логунов Д.Л.⁴, Оськова А.Ю.⁵,
Васильева Е.А.⁵, Житкова Ю.В.^{6,7}, Гаспарян А.А.⁶, Лунев К.В.⁸, Лунева Е.А.⁹, Липатова Д.А.¹⁰,
Порфириева Н.М.¹⁰, Ионова Т.И.¹

*Автор, ответственный за переписку

¹ Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

⁴ СПБ ГБУЗ «Городская поликлиника №78», Санкт-Петербург, Россия

⁵ ГБУЗ МО «Долгопрудненская центральная городская больница», Долгопрудный, Россия

⁶ ГАУЗ Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, Россия

⁷ ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

⁸ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

⁹ ООО «Профимед», Барнаул

¹⁰ РОО «Межнациональный центр исследования качества жизни», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Обоснование. Для скрининга когнитивных нарушений (КН) у лиц пожилого и старшего возраста представляется перспективным использование опросника-теста GPCOG.

Цель. Валидация русской версии GPCOG и ее аprobация для скрининга выраженных КН у пациентов гериатрического профиля.

Материалы и методы. Тестирование КН у пациентов гериатрического профиля проводили с помощью тестов MMSE, Мини-Ког и русской версии GPCOG. Валидация русской версии GPCOG включала оценку ее надежности, конвергентной и дискриминантной валидности, а также чувствительности и специфичности. В рамках аprobации GPCOG изучали результаты скрининга выраженных КН в разных группах — у мужчин и женщин, у пациентов разных возрастных групп и с разным уровнем образования. Статистические методы включали парные сравнения, дисперсионный и корреляционный анализ, а также ROC-анализ.

Результаты. В анализ включены данные 180 пациентов пожилого и старческого возраста и их информантов. Значения коэффициента Кронбаха составили $\alpha=0,785$ для GPCOG-1 и $\alpha=0,772$ для GPCOG-2, что свидетельствует о достаточном внутреннем постоянстве русской версии опросника-теста. Показаны значимые различия компонентов GPCOG в зависимости от степени КН, а также их ассоциации с баллами по MMSE и Мини-Ког, что подтверждает его валидность. Чувствительность GPCOG-1, GPCOG-2 и суммарного балла GPCOG составила соответственно 82%, 87% и 84%, что лучше аналогичных показателей для MMSE и Мини-Ког. Получены сопоставимые результаты при тестировании мужчин и женщин по всем компонентам GPCOG. Результаты тестирования по GPCOG хуже у пациентов старшей возрастной группы, а также у пациентов без высшего образования ($p < 0,05$).

Заключение. Русская версия GPCOG надежна, валидна и информативна и может быть рекомендована для скрининга выраженных КН у пациентов гериатрического профиля.

Ключевые слова: нейрокогнитивный тест; скрининг; когнитивные нарушения, GPCOG; валидация; аprobация.

Для цитирования: Никитина Т.П., Фролова Е.В., Овакимян К.В., Мхитарян Э.А., Логунов Д.Л., Оськова А.Ю., Васильева Е.А., Житкова Ю.В., Гаспарян А.А., Лунев К.В., Лунева Е.А., Липатова Д.А., Порфириева Н.М., Ионова Т.И. Валидация русской версии опросника-теста GPCOG и ее аprobация для скрининга выраженных когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024;2(18): 85–99. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-85-99

VALIDATION OF THE RUSSIAN VERSION OF GPCOG AND ITS TESTING FOR SCREENING OF SIGNIFICANT COGNITIVE IMPAIRMENT IN OLDER AND OLDEST-OLD PATIENTS

Nikitina T.P.^{1*}, Frolova E.V.², Ovakimyan K.V.², Mkhitaryan E.A.³, Logunov D.L.⁴, Oskova A.Yu.⁵, Vasileva E.A.⁵, Zhitkova Yu.V.^{6,7}, Gasparyan A.A.⁶, Lunev K.V.⁸, Luneva E.A.⁹, Lipatova D.A.¹⁰, Porfirieva N.M.¹⁰, Ionova T.I.¹

*Corresponding author

¹ Saint Petersburg State University Hospital, St. Petersburg, Russia

² Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ City polyclinic № 78, St. Petersburg, Russia

⁵ Dolgoprudny Central City Hospital, Dolgoprudny, Russia

⁶ Interregional Clinical-Diagnostic Center, Kazan, Russia

⁷ Kazan state medical university, Kazan, Russia

⁸ Altai State Medical University, Barnaul, Russia

⁹ LLC «PROFIMED», Barnaul, Russia

¹⁰ Multinational Center for Quality of Life Research, St. Petersburg, Russia

Abstract

Background. For screening of cognitive impairment (CI) in older and oldest-old patients, the GPCOG test seems promising.

Aim. The aim of this study was to validate the Russian version of GPCOG and to test it for significant CI screening in older and oldest-old patients.

Materials and methods. CI testing in geriatric patients involved the use of MMSE, Mini-Kog, and the Russian version of GPCOG. Validation process for the Russian version of GPCOG included testing its reliability, convergent and discriminant validity, as well as sensitivity and specificity. As part of the GPCOG testing, the results of CI screening were analyzed in various demographics, including male and female participants, individuals of varying ages, and those with different education levels. The data was analyzed using a variety of statistical techniques, including pairwise comparisons, ANOVA, correlation analyses, and ROC-analysis.

Results. The analysis was performed in a sample of 180 older and oldest-old patients and their informants. The Russian version of GPCOG demonstrated satisfactory internal consistency, with a Cronbach's alpha value of 0,785 for GPCOG-1 and 0,772 for GPCOG-2. The association between MMSE and Mini-Kog scores and the components of GPCOG varied depending on the degree of CI, providing further evidence of its validity. The sensitivity of the GPCOG-1, GPCOG-2, and GPCOG total scores were 82%, 87%, and 84%, respectively, which better than similar scores for MMSE and Mini-Kog. Comparable results were obtained when testing male and female individuals for all GPCOG components. The GPCOG testing outcomes were worse in patients of older age, as well as in patients without higher education ($p < 0.05$).

Conclusion. The Russian version of GPCOG has proven to be reliable, valid and informative tool and may be recommended for screening for significant CI in geriatric patients.

Keywords: neuropsychological test; screening; cognitive impairment; GPCOG; validation; testing.

For citation: Nikitina T.P., Frolova E.V., Ovakimyan K.V., Mkhitaryan E.A., Logunov D.L., Oskova A.Yu., Vasileva E.A., Zhitkova Yu.V., Gasparyan A.A., Lunev K.V., Luneva E.A., Lipatova D.A., Porfirieva N.M., Ionova T.I. Validation of the Russian Version of GPCOG and Its Testing for Screening of Significant Cognitive Impairment in Older and Oldest-Old Patients. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 2(18): 85–99. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-85-99

ОБОСНОВАНИЕ

Для ранней диагностики деменции и преддементных состояний одной из важных задач в практике специалистов первичного звена здравоохранения является оценка когнитивных функций у пациентов гериатрического профиля и выявление когнитивных нарушений (КН) на ранних стадиях их формирования [1–3]. В соответствии с национальными клиническими рекомендациями, для скрининга выраженных КН рекомендуется применение тестов Мини-Ког, MoCA-теста, Адденброкской когнитивной шкалы, опросника для скрининга деменции AD8, а также 3-КТ

и MMSE [4]. Однако данные тесты обладают теми или иными особенностями и недостатками, которые ограничивают эффективное их использование в рутинной клинической практике для скрининга выраженных КН у лиц пожилого и старческого возраста [5–7].

В зарубежной практике для скрининга КН хорошо зарекомендовал себя опросник-тест GPCOG [8, 9]. Данный инструмент продемонстрировал в ряде зарубежных исследований хорошие психометрические свойства при тестировании когнитивных функций у пациентов старшего возраста на этапе первичного звена здравоохранения,

является компактным и удобным, обладает важным преимуществом в виде участия информанта [8–14].

С учетом практической целесообразности применения опросника-теста GPCOG для скрининга КН у пациентов пожилого и старческого возраста отечественными специалистами ранее была проведена языковая и культурная адаптация русской версии GPCOG [15]. В 2022–2023 годах выполнены отечественные исследования в формате однократных опросов врачей [16] и пациентов [17]. К важному результату опроса пациентов и информантов следует отнести то, что большинство из них указали на понятность, простоту формулировки заданий и полезность опросника-теста GPCOG для оценки когнитивных функций, а также отметили общее положительное отношение к его использованию для тестирования памяти и внимания.

Для возможности применения опросника-теста GPCOG в отечественной гериатрической практике необходимо определение надежности, валидности, чувствительности и специфичности инструмента. Также важным является апробация русской версии GPCOG в качестве скринингового теста для выявления выраженных КН, в первую очередь на уровне первичного звена здравоохранения, и определение его информативности в разных группах пациентов — пожилого и старческого возраста, с разным уровнем образования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель данного исследования — валидация русской версии GPCOG и ее апробация для скрининга выраженных КН у пациентов пожилого и старческого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1. Общая информация. Для анализа использованы данные, полученные в рамках реализованных в 2022–2023 годах отечественных наблюдательных исследований [16, 17]. Исследования выполнены на базе шести ЛПУ. Врачи-исследователи проводили тестирование когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста, которые проходили амбулаторный прием или находились на плановом обследовании в стационаре, при условии отсутствия у пациентов делирия, выраженных психических расстройств и проблем со слухом и зрением, а также тяжелого физического состояния, обусловленного хроническими заболеваниями. В исследование включали пациентов с КН различной степени выраженности, а также пациентов без КН. Также в исследовании участвовали родственники/ другие близкие лица тестируемых пациентов (информанты), сопровождающие пациентов при визите в ЛПУ.

2. Дизайн исследования. Многоцентровое наблюдательное одномоментное когортное исследование координировалось региональной общественной организацией «Межнациональный центр исследования качества жизни» (Протокол

исследования от 07.07.22). Степень КН определяли в соответствии с принятой в ЛПУ клинической практикой согласно национальным клиническим рекомендациям для диагностики когнитивных расстройств. От каждого пациента и информанта до включения в исследование было получено письменное информированное согласие.

3. Методы. Для тестирования когнитивных функций использовали тесты GPCOG, MMSE и Мини-Ког. Опросник-тест GPCOG имеет два раздела: первый раздел — для тестирования пациента (GPCOG-1), второй раздел (GPCOG-2) — для интервью с информантом [9]. Если количество баллов по GPCOG-1 равно 9, это указывает на отсутствие КН у пациента. Если GPCOG-1 находится между 5 и 8 баллами, необходимо проведение интервью с информантом. Если $GPCOG-1 \leq 4$ или если $GPCOG-2 \leq 3$, это свидетельствует о наличии у пациента КН. Также предусмотрено вычисление суммарного балла (СБ) GPCOG, учитывающего результаты тестирования по двум разделам GPCOG, по следующему алгоритму: в случае если GPCOG-1 соответствует 9 баллам, значение СБ GPCOG равно 15; в случае если $GPCOG-1 < 5$ баллов, значение СБ GPCOG = GPCOG-1; если GPCOG-1 в диапазоне 5–8 баллов включительно, то для получения СБ GPCOG складываются баллы, полученные для обоих разделов теста (GPCOG-1 и GPCOG-2) [9].

Краткая шкала оценки психического статуса MMSE [18] содержит шесть разделов для оценки когнитивных функций. Итоговый показатель по шкале может составить максимум 30 баллов. В соответствии с имеющейся градацией, 24–30 баллов по итоговому показателю, согласно MMSE, соответствует недементным когнитивным расстройствам (или норме), 23 балла и менее — деменции. Возможна следующая градация деменции согласно шкале MMSE: 20–23 балла — деменция легкой степени выраженности, 11–19 баллов — деменция умеренной степени выраженности, 0–10 баллов — тяжелая деменция.

Модифицированная методика Мини-Ког является простым скрининговым тестом для выявления выраженных КН и часто используется у пациентов с подозрением на деменцию [19]. Общий результат представляет собой сумму результатов двух заданий и может составлять от 0 до 5 баллов. В случае если общий результат по Мини-Ког составляет менее 3 баллов, имеется основание предположить наличие у пациента деменции.

Валидация русской версии опросника-теста GPCOG включала оценку ее надежности, конвергентной и дискриминантной валидности, а также чувствительности и специфичности. Для определения надежности оценивали внутреннее постоянство GPCOG путем вычисления коэффициента альфа Кронбаха (α). Оценку конвергентной валидности осуществляли на основании анализа корреляций баллов по GPCOG с показателями по MMSE и Мини-Ког. Дискриминантную валидность

определяли методом «известных групп» («known-groups method»), путем сравнения результатов тестирования с помощью GPCOG в группах пациентов с отсутствием КН, легкими, умеренными и тяжелыми КН. Оценку чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной предсказательной способности GPCOG для скрининга выраженных (умеренных и тяжелых) КН проводили по баллу GPCOG-1, баллу GPCOG-2 и СБ GPCOG. Сравнивали полученные данные с имеющимися для оригинальной версии инструмента и с результатами, полученными при использовании тестов MMSE и Мини-Ког.

В рамках апробации русской версии GPCOG изучали результаты скрининга выраженных КН у пациентов гериатрического профиля на основании GPCOG-1, GPCOG-2 и СБ GPCOG в разных подгруппах — у мужчин и женщин, у пациентов младше 75 лет и старше этого возраста, у пациентов с разным уровнем образования. Также апробация включала определение порогов отсечения по GPCOG, показателей чувствительности и специфичности теста у пациентов разных возрастных групп и у пациентов с разным уровнем образования.

4. Статистический анализ. Данные представлены в виде количества наблюдений, средних арифметических значений, стандартных отклонений, 95% доверительных интервалов (95% ДИ), диапазонов и процентных долей. Сравнение показателей в двух группах проводили с помощью t-критерия для независимых выборок, сравнение показателей в нескольких группах — с помощью дисперсионного анализа; при выборе критерия проверки статистической значимости различий между анализируемыми показателями учитывался характер распределения данных. Для оценки связи между баллами, полученными при тестировании пациентов разными инструментами, использовали корреляции Спирмена. Оценку чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной предсказательной способности разных тестов проводили с помощью ROC-анализа с представлением результатов в виде ROC-кривых информативности тестов для скрининга умеренных и тяжелых КН и вычислением площади под кривой (AUC). Об информативности тестов судили по величине AUC [20]. Все тесты двусторонние, различия между сравниваемыми группами признаются статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения SPSS 23.0, STATISTICA 10.0 и MedCalc v.6.

5. Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения России. В заключении постановили одобрить

проведение многоцентрового наблюдательного одномоментного когортного исследования «Изучение отношения специалистов к использованию у пациентов пожилого и старческого возраста тестов для оценки когнитивных нарушений и анализ информативности применения в отечественной геронтологической/гериатрической практике тестов GPCOG, MMSE и Мини-Ког по мнению специалистов» и одобрить рассмотренные документы исследования (выписка из протокола № 60 заседания локального этического комитета от 04.10.22 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ проведен в выборке, включающей 180 пациентов и информантов. Средний возраст пациентов составил $74,1 \pm 7,7$ года, при этом 57,8% пациентов младше 75 лет, 41,1% пациентов старше 85 лет; женщины составили 75% выборки. Высшее образование имели 48,9% пациентов, остальные пациенты — со средним образованием (51,1%); 86,1% не занимались трудовой деятельностью, 67,8% проживали с членами семьи или иными лицами, осуществляющими за ними уход. Средний возраст информантов составил $52,8 \pm 15$ лет, 55% — женщины. Среди информантов 57,2% являлись сыном или дочерью по отношению к пациентам, 27,2% — супругами, 15,6% — другими близкими лицами.

КН отсутствовали у 31,8% пациентов, легкие КН определены у 37,4% пациентов; остальные пациенты имели умеренные КН (21,8%) или тяжелые КН (9,0%). В табл. 1 представлена сравнительная социо-демографическая характеристика двух групп — пациенты без КН или с легкими КН и пациенты с умеренными или тяжелыми КН.

Как видно из таблицы, распределение по полу между группами сходно. В группе с умеренными/тяжелыми КН по сравнению с другой группой пациенты старше (53,7% против 37,1% старше 75 лет), большая доля пациентов без высшего образования (61,8% против 46%), меньше лиц, проживающих самостоятельно (27,3% против 33,9%). Больше половины информантов в обеих группах являются дочерями/сыновьями по отношению к пациентам.

При оценке надежности русской версии GPCOG значения коэффициента Кронбаха составили $\alpha=0,785$ для GPCOG-1 и $\alpha=0,772$ для GPCOG-2, что свидетельствует о достаточном внутреннем постоянстве и хорошей надежности русской версии опросника-теста.

При определении дискриминантной валидности русской версии GPCOG проведено сравнение всех трех компонентов GPCOG (GPCOG-1, GPCOG-2 и СБ GPCOG) у пациентов в четырех группах — без КН, с легкими КН, умеренными и тяжелыми КН. Результаты сравнительного анализа представлены на рисунке 1.

Таблица 1.

Социо-демографическая характеристика пациентов без КН или с легкими КН и пациентов с умеренными или тяжелыми КН

Показатель	Пациенты без КН или с легкими КН	Пациенты с умеренными или тяжелыми КН	ρ
Возраст пациентов, лет			
- среднее значение (ст. откл.)	73,0 (7,6)	75,9 (7,6)	
Возраст < 75 лет, n (%)	78 (62,9)	26 (46,3)	0,020
Возраст ≥ 75 лет, n (%)	46 (37,4)	29 (53,7)	0,045
Пол, n (%)			
- мужчины	30 (24,2)	15 (27,3)	0,689
- женщины	94 (75,8)	40 (76,7)	
Образование, n (%)			
- незаконченное среднее	0 (0)	4 (7,2)	0,007*
- среднее	19 (15,3)	13 (23,6)	
- среднее специальное	38 (30,7)	17 (31,0)	
- высшее	67 (54,0)	21 (38,2)	
Проживают, n (%)			
- с членом/ членами семьи	82 (66,4)	36 (65,4)	0,010*
- с лицом/ лицами, осуществляющим уход	0 (0)	4 (7,3)	
- один/ одна	42 (33,9)	15 (27,3)	
Принадлежность информанта по отношению к пациенту, n (%)			
- сын/дочь	70 (56,5)	33 (60,0)	0,714*
- муж/жена	36 (29,0)	13 (23,6)	
- другое:	18 (14,5)	9 (16,4)	

* – уровень ρ для дисперсионного анализа

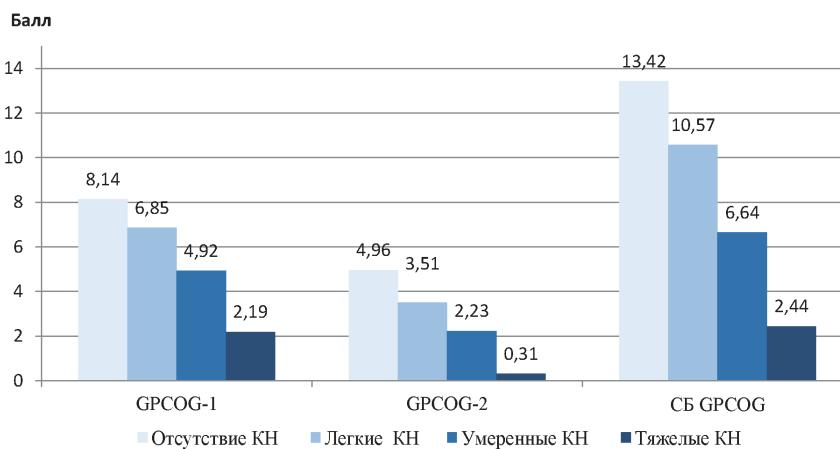


Рисунок 1. Средние показатели по баллу GPCOG-1, GPCOG-2 и СБ GPCOG в группах пациентов без КН и с КН различной выраженности

Как видно из рис. 1, у пациентов без КН все компоненты по опроснику-тесту GPCOG лучше, чем у пациентов с КН; чем больше степень КН, тем меньше баллы по GPCOG ($p < 0,001$). Полученные результаты демонстрируют хорошую дискриминантную валидность русской версии GPCOG.

В рамках оценки конвергентной валидности русской версии GPCOG, по данным корреляционного анализа, получены значимые корреляции между баллами по GPCOG-1, GPCOG-2, а также СБ GPCOG с баллами по MMSE и Мини-Ког. Значения корреляций Спирмена представлены в табл. 2.

Таблица 2.

Корреляции Спирмена* между баллами по GPCOG-1, GPCOG-2 и СБ GPCOG с баллами по MMSE и Мини-Ког

	Итоговый балл MMSE	Общий балл Мини-Ког
GPCOG-1	0,771	0,756
GPCOG-2	0,661	0,528
СБ GPCOG	0,777	0,739

* $p < 0,001$

Получены статистически значимые ассоциации высокой или средней силы между компонентами опросника теста GPCOG и баллами по MMSE и Мини-Ког, что свидетельствует о хорошей конвергентной валидности русской версии GPCOG.

Оценка информативности русской версии GPCOG для скрининга деменции включала определение чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной предсказательной способности для GPCOG-1, GPCOG-2 и СБ GPCOG. В таблице 3 даны характеристики информативности GPCOG по сравнению с тестами MMSE и Мини-Ког. На рисунке 2 представлены ROC-кривые информативности тестов GPCOG, MMSE и Мини-Ког для скрининга умеренных и тяжелых КН у пациентов во всей выборке.

По результатам ROC-анализа, чувствительность GPCOG по баллу GPCOG-1 составила 82%, по баллу GPCOG-2 — 87%, по СБ GPCOG — 84% (табл. 2), что выше, чем для MMSE и Мини-Ког (75% и 60%). Специфичность GPCOG по баллу GPCOG-1 составила 75%, по баллу GPCOG-2 — 70%, по СБ GPCOG — 81%, что ниже, чем для MMSE и Мини-Ког (86% и 89%). Согласно величине AUC, для всех тестов установлена хорошая информативность — самой высокой информативностью обладает СБ GPCOG (0,89, $p < 0,001$), для Мини-Ког показатель информативности меньше, чем для других тестов (0,82, $p < 0,001$). Статистически значимые различия получены при сравнении величины AUC

между СБ GPCOG и Мини-Ког, между GPCOG-1 и СБ GPCOG ($p < 0,05$).

Таким образом, в процессе валидации установлены приемлемые показатели надежности и валидности русской версии GPCOG, а также его хорошая информативность при скрининге выраженных КН у пациентов гериатрического профиля.

В рамках аprobации русской версии GPCOG изучено распределение пациентов согласно баллам по разделам пациента и информанта (GPCOG-1, GPCOG-2); результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4.
Распределение пациентов согласно баллам по GPCOG

Показатель	n	%
GPCOG-1 ≤ 4 баллов	38	21,1
GPCOG-1 5–8 баллов, GPCOG-2 ≤ 3 баллов	42	23,3
GPCOG-1 5–8 баллов, GPCOG-2 > 3 баллов	54	30,0
GPCOG-1 = 9 баллов	46	25,6

Как видно из таблицы 4, в соответствии с результатами, полученными с помощью GPCOG в совокупности при тестировании пациентов и интервьюировании информантов, у 80 (44,4%) пациентов имеются КН, у остальных пациентов (55,6%) нет КН.

Характеристики информативности тестов GPCOG, MMSE и Мини-Ког для скрининга выраженных КН на основании результатов ROC-анализа

Характеристики	GPCOG-1	GPCOG-2	СБ GPCOG	Итоговый балл MMSE	Общий балл Мини-Ког
Значения пороговых отсечений	6	3	9	23	2
Значения пороговых отсечений для оригинальной версии	7	4	10	24	2
Максимальный балл	9	6	15	30	5
N*	179	174	179	179	178
Чувствительность	81,82	87,27	83,64	74,55	60,00
Специфичность	75,00	69,75	80,65	85,48	88,62
Положительное предсказательное значение	69,1	57,1	65,7	75,5	71,7
Отрицательное предсказательное значение	86,3	92,2	91,7	89,0	83,2
Издергки	0,490	0,247	0,484	0,452	0,498
AUC	0,870	0,864	0,890	0,847	0,849
95% ДИ AUC	от 0,812 до 0,916	от 0,804 до 0,911	от 0,834 до 0,932	от 0,786 до 0,896	от 0,754 до 0,872
Стандартная ошибка AUC	0,0279	0,0284	0,0256	0,0307	0,0343

*Количество валидных тестов.

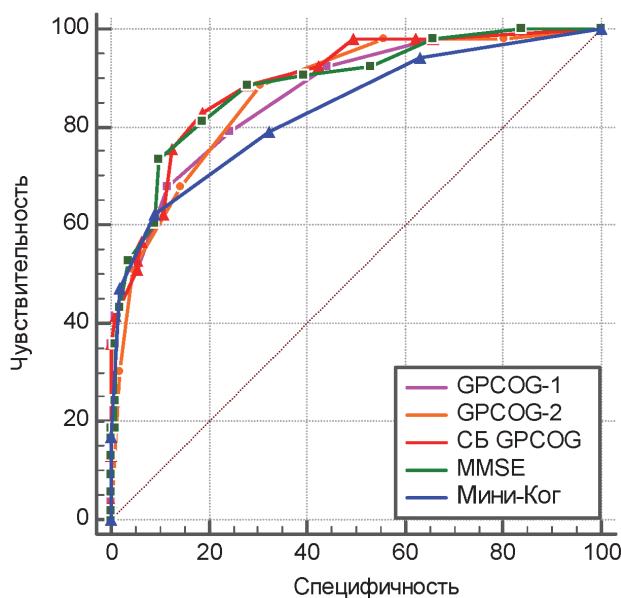


Рисунок 2. ROC-кривые информативности для компонентов GPCOG (GPCOG-1, GPCOG-2, СБ GPCOG), MMSE и Мини-Ког для скрининга выраженных КН у пожилых

Отдельно проведен анализ показателей по GPCOG-1, GPCOG-2 и СБ GPCOG в разных группах пациентов — у мужчин и женщин, у пациентов младше 75 лет и старше этого возраста, у пациентов со средним и высшим образованием. Результаты сравнительного анализа представлены на рисунке 3.

Получены сопоставимые результаты при тестировании мужчин и женщин по всем компонентам GPCOG. В группе пациентов 75 лет и старше средний балл по GPCOG-2 и средний СБ GPCOG значимо ниже, чем у пациентов младше 75 лет ($p < 0,05$). У пациентов с высшим образованием показатели по GPCOG-1, GPCOG-2 и СБ GPCOG значимо выше, чем у пациентов со средним образованием ($p < 0,05$).

Дополнительно изучили информативность русской версии GPCOG для выявления умеренных и тяжелых КН по сравнению с MMSE и Мини-Ког в группах пациентов младше и старше 75 лет, а также в группах пациентов со средним и высшим образованием. На рисунках 4 и 5 представлены ROC-кривые информативности для скрининга выраженных КН у пациентов в указанных группах с помощью трех тестов. В Приложении дана подробная характеристика информативности GPCOG, MMSE и Мини-Ког в указанных группах.

Для скрининга умеренных и тяжелых КН у пациентов младше 75 лет самая высокая информативность обнаружена при использовании СБ GPCOG; установлены значимые различия величины AUC между СБ GPCOG и итоговым баллом Мини-Ког (89% против 78%, $p = 0,01$), информативность остальных тестов сопоставима ($p > 0,05$). В группе пациентов старшей возрастной группы самая высокая информативность выявлена у MMSE, значимые различия величины AUC установлены между MMSE и обоими разделами GPCOG (95% для MMSE против 87% для обоих разделов GPCOG,

$p = 0,04$), информативность остальных тестов сопоставима ($p > 0,05$). Значения пороговых отсечений для выявления выраженных КН больше на 1 для СБ GPCOG и итогового балла MMSE в группе пациентов младше 75 лет (Приложение).

Для скрининга выраженных КН в группе пациентов со средним образованием большей информативностью обладает GPCOG, значимые различия величины AUC установлены между СБ GPCOG и Мини-Ког. В группе пациентов с высшим образованием продемонстрирована сопоставимая хорошая или высокая информативность всех тестов. Значения пороговых отсечений для выявления выраженных КН меньше на 1 для показателя по GPCOG-2 и для СБ GPCOG, но выше для Мини-Ког, по сравнению с группой пациентов со средним образованием (Приложение).

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с увеличивающимся распространением деменции среди населения старшего возраста, в том числе в России, становится актуальным скрининг нейропсихологических функций для своевременного выявления деменции у лиц старшего возраста на ранних этапах ее формирования и проведения профилактических и терапевтических мероприятий, направленных на сдерживание ее дальнейшего развития, в особенности на этапе первичного звена здравоохранения [1–5, 21–23]. На сегодняшний день для скрининговой диагностики КН у лиц пожилого и старшего возраста представляется перспективным опросник-тест GPCOG.

Данная работа посвящена валидации и аprobации русской версии опросника-теста GPCOG, которая была разработана и адаптирована на предыдущем этапе [15] и успешно прошла предварительную оценку ее внешней и содержательной валидности в ходе опроса специалистов и пациентов [16, 17].

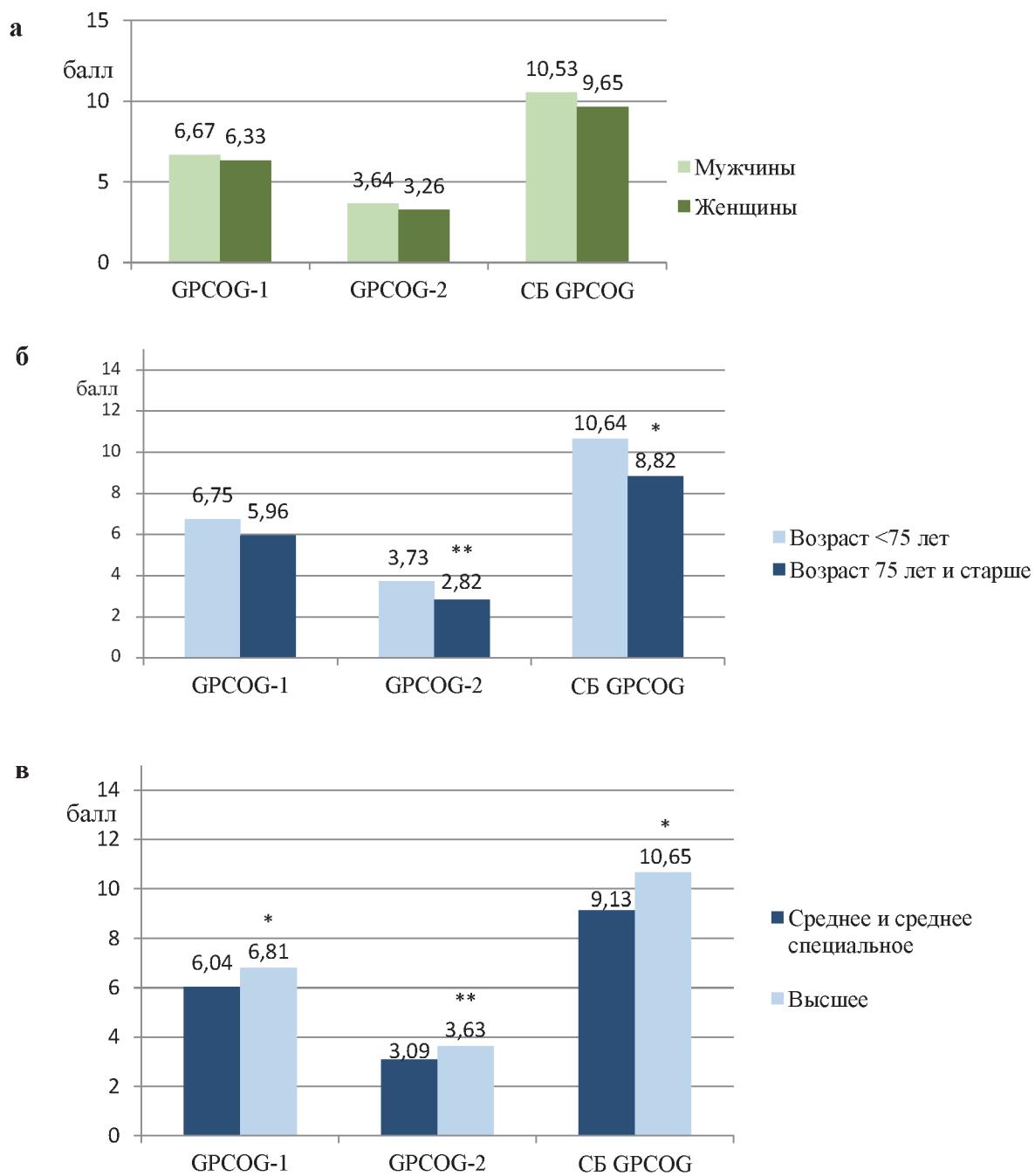


Рисунок 3. Средние показатели результатов теста GPCOG у мужчин и женщин (а), пациентов младше 75 лет и старше этого возраста (б), пациентов со средним и высшим образованием (в); * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

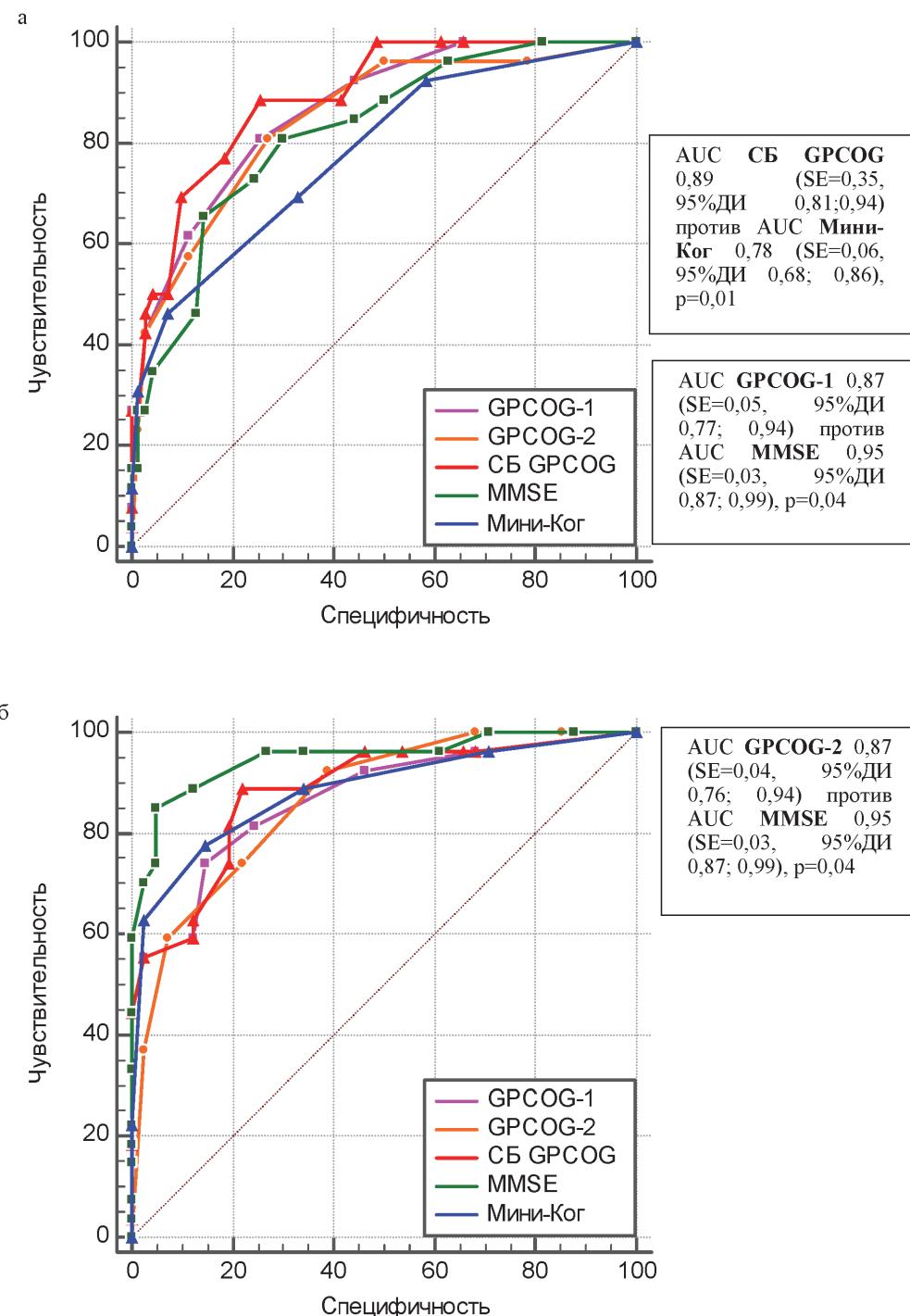
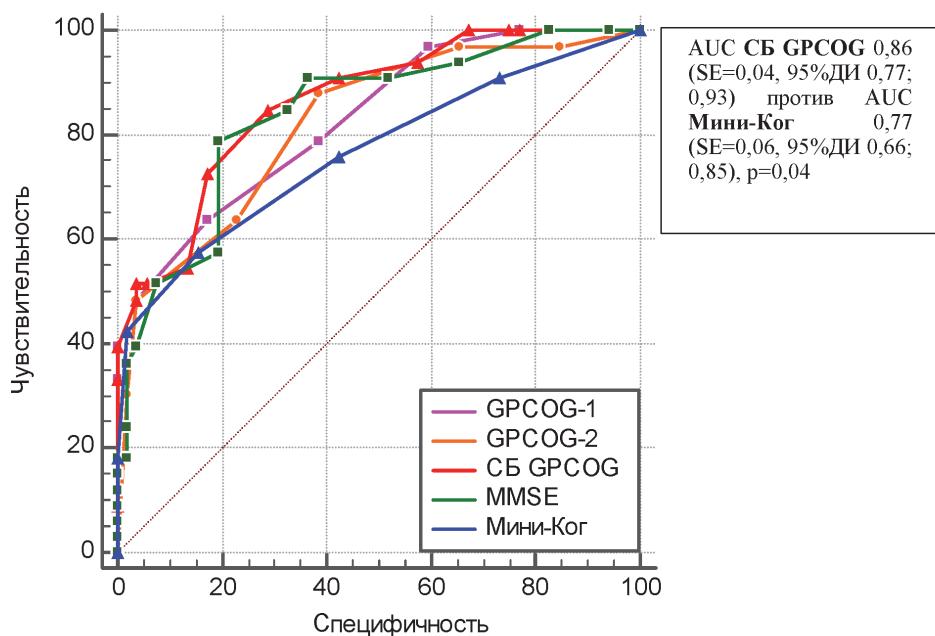


Рисунок 4. ROC-кривые информативности для компонентов GPCOG (GPCOG-1, GPCOG-2, СБ GPCOG), MMSE и Мини-Ког для скрининга выраженных КН у пациентов младше 75 лет (а) и старше 75 лет (б); SE — стандартная ошибка, ДИ — доверительный интервал

a



б

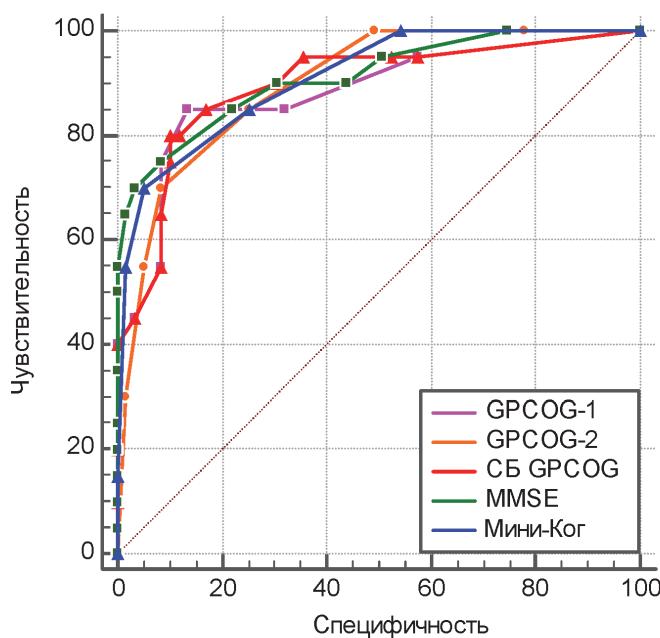


Рисунок 5. ROC-кривые информативности для компонентов GPCOG (GPCOG-1, GPCOG-2, СБ GPCOG), MMSE и Мини-Ког для скрининга выраженных КН у пациентов со средним образованием (а) и высшим образованием (б); SE — стандартная ошибка, ДИ — доверительный интервал

Показатели надежности, установленные нами для русской версии GPCOG, хоть и несколько ниже, чем для оригинальной версии [9], но в целом отвечают требованиям, предъявляемым к уровню внутреннего постоянства инструментов для их использования в клинической практике и исследованиях [24]: величина коэффициента Кронбаха для раздела пациента соответствовала 0,79 против 0,84 для оригинальной версии теста, для раздела информанта — 0,77 против 0,80. По аналогии с работой итальянских авторов [12], нами продемонстрирована значимая корреляция результатов тестирования по всем трем компонентам GPCOG с MMSE, а также с Мини-Ког, что свидетельствует о валидности русской версии опросника-теста. В дополнение нами показано, что результаты нейрокогнитивного тестирования пациентов с помощью GPCOG различаются в группах пациентов, имеющих разный уровень КН по сравнению с пациентами без КН: самые высокие баллы установлены среди пациентов без КН; чем выше уровень выраженности КН, тем ниже баллы по трем компонентам GPCOG. Эти результаты свидетельствуют о хорошей способности опросника-теста отражать наличие и выраженность когнитивных расстройств, что характеризует приемлемую дискриминантную валидность его русской версии.

Наиболее важные результаты получены при оценке информативности опросника-теста, включающей определение его чувствительности и специфичности, и сравнении этих характеристик с другими тестами. Нами установлены высокие показатели чувствительности каждого из компонентов GPCOG (82% для GPCOG-1, 87% для GPCOG-2, 84% для СБ GPCOG), которые оказались лучше аналогичных показателей для MMSE и Мини-Ког (75% и 60%), а также выявлена приемлемая специфичность GPCOG (соответственно 75%, 70%, 81% против 86% и 89%). В соответствии с полученными результатами, русская версия GPCOG обладает более высокой информативностью для выявления выраженных КН по сравнению с MMSE и Мини-Ког, в отношении которых продемонстрирована более высокая, чем для GPCOG, способность исключить выраженные КН. Отметим, что полученные количественные показатели информативности GPCOG очень близки к аналогичным характеристикам оригинальной версии [8, 9]. Только 8% пациентов, которые имели умеренные или тяжелые КН, не были идентифицированы как таковые согласно суммарному баллу GPCOG — этот показатель соответствует данным, полученным при оценке информативности оригинальной версии GPCOG [9]. В целом информативность русской версии GPCOG, согласно величине AUC, оказалась выше, чем для MMSE и Мини-Ког, различия информативности между СБ GPCOG, а также GPCOG-1 и Мини-Ког статистически значимые. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности

использования русской версии GPCOG для диагностики выраженных КН у пациентов гериатрического профиля.

Интересные результаты получены нами в ходе апробации русской версии GPCOG в выборке пациентов гериатрического профиля. Нами установлено, что доля пациентов с выраженным КН согласно результатам тестирования по GPCOG (44,4%) больше, чем согласно клинической оценке (у 30,8% пациентов указаны умеренные или тяжелые КН), что может быть связано с промежуточными результатами по GPCOG-1 для некоторых пациентов (GPCOG-1 в интервале 5–8 баллов), при которых рекомендуется дополнительное обследование для исключения/подтверждения деменции.

Аналогично работе автора опросника-теста [8], нами не были установлены различия результатов тестирования по всем трем компонентам GPCOG между мужчинами и женщинами. При этом результаты тестирования хуже у пациентов старшей возрастной группы, а также у пациентов без высшего образования.

Результаты оценки информативности разных тестов у пациентов в разных возрастных группах и с разным уровнем образования продемонстрировали, что для скрининга выраженных КН у пациентов младше 75 лет и у лиц со средним образованием лучше характеристики у опросника-теста GPCOG; в группе пациентов 75 лет и старше информативность выше у MMSE по сравнению с GPCOG. У лиц с высшим образованием выявлены сходные информативность всех трех тестов. Эти данные сопоставимы с другими работами, в которых изучали количественные характеристики информативности GPCOG по сравнению с другими тестами [9, 11, 12].

Таким образом, в ходе апробации русской версии опросника-теста GPCOG продемонстрированы особенности скрининга выраженных когнитивных расстройств в отечественной популяции пациентов гериатрического профиля, изучена информативность данного инструмента по сравнению с другими тестами в зависимости от возраста и образования пациентов.

В целом с учетом результатов валидации и адаптации, а также принимая во внимание данные опросов, выполненных ранее среди пациентов и специалистов [16, 17], можно утверждать, что русская версия GPCOG является удобным, понятным, компактным тестом для оценки нарушений памяти и внимания у пациентов старшего возраста, обладает достаточными чувствительностью, специфичностью и приемлемой надежностью для скрининга выраженных КН у пациентов гериатрического профиля. Преимуществом данного инструмента является участие информанта в нейрокогнитивном тестировании пациентов — наше исследование продемонстрировало, что результаты тестирования, полученные при интервьюировании

информанта, так же как и при тестировании самого пациента, надежны, валидны и могут быть эффективно использованы, наряду с СБ GPCOG, для скрининга выраженных КН, включая деменцию, у лиц пожилого и старческого возраста, что полностью соответствует рекомендациям авторов инструмента [8–10]. Опросник-тест GPCOG может быть рекомендован как инструмент выбора для проведения эффективного скрининга выраженных когнитивных расстройств у пациентов пожилого и старческого возраста, в особенности у лиц младше 75 лет, пациентов со средним образованием, а также при возможности привлечения к тестированию информантов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом перспективности использования в отечественной гериатрической практике опросника-теста GPCOG выполнена валидация русской версии инструмента и проведена ее апробация для скрининга выраженных КН у пациентов пожилого и старческого возраста.

Продемонстрированы приемлемые показатели надежности, валидности, а также информативности русской версии GPCOG для скрининга

выраженных когнитивных расстройств у лиц старшего возраста, сопоставимые с характеристиками оригинальной версии. Информативность GPCOG несколько выше, чем MMSE и Мини-Ког.

Русская версия опросника-теста GPCOG является перспективным инструментом выбора для скрининга выраженных КН у пациентов гериатрического профиля и может быть рекомендована для использования в рутинной клинической практике, в первую очередь специалистами первичного звена здравоохранения, с учетом участия информантов.

Источники финансирования. Данные, анализируемые в статье, получены в рамках исследований, выполненных Межнациональным центром исследования качества жизни (Санкт-Петербург) при финансовой поддержке компании «Рош».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Характеристики информативности тестов на основании результатов ROC-анализа в группе пациентов младше 75 лет

Переменная	GPCOG-1	GPCOG-2	СБ GPCOG	MMSE	Мини-Ког
Значения пороговых отсечений	6	3	10	25	2
Максимальный балл	9	6	15	30	5
N*	104	102	104	100	102
Чувствительность	80,77	80,77	88,46	80,77	46,15
Специфичность	74,36	73,68	74,36	70,27	92,11
Положительное предсказательное значение	51,2	51,2	53,5	48,8	66,7
Отрицательное предсказательное значение	92,1	91,8	95,1	91,2	83,3
Издержки	0,240	0,245	0,221	0,270	0,196
AUC	0,861	0,843	0,887	0,816	0,780
95% ДИ AUC	от 0,779 до 0,921	от 0,757 до 0,907	от 0,810 до 0,941	от 0,726 до 0,887	от 0,687 до 0,856
Стандартная ошибка AUC	0,0380	0,0444	0,0338	0,0467	0,0520

*Количество валидных тестов

**Характеристики информативности тестов на основании результатов ROC-анализа
в группе пациентов 75 лет и старше**

Переменная	GPCOG-1	GPCOG-2	СБ GPCOG	MMSE	Мини-Ког
Значения пороговых отсечений	6	3	9	24	2
Максимальный балл	9	6	15	30	5
N*	75	72	75	71	75
Чувствительность	75,86	93,10	89,66	85,19	72,41
Специфичность	84,78	62,79	78,26	95,45	84,78
Положительное предсказательное значение	75,9	85,0	72,2	92,0	75,0
Отрицательное предсказательное значение	84,8	76,9	92,3	91,3	83,0
Издержки	0,187	0,208	0,173	0,085	0,200
AUC	0,879	0,877	0,890	0,953	0,865
95% ДИ AUC	от 0,783 до 0,943	от 0,778 до 0,942	от 0,796 до 0,950	от 0,875 до 0,989	от 0,766 до 0,933
Стандартная ошибка AUC	0,0412	0,0389	0,0391	0,0260	0,0439

*Количество валидных тестов

**Характеристики информативности тестов на основании результатов ROC-анализа
в группе пациентов со средним образованием**

Переменная	GPCOG-1	GPCOG-2	СБ GPCOG	MMSE	Мини-Ког
Значения пороговых отсечений	5	3	9	23	2
Максимальный балл	9	6	15	30	5
N*	91	90	91	86	91
Чувствительность	64,71	88,24	85,29	78,79	55,88
Специфичность	82,46	64,29	73,68	81,13	84,21
Положительное предсказательное значение	68,8	60,0	65,9	72,2	67,9
Отрицательное предсказательное значение	79,7	90,0	89,4	86,0	76,2
Издержки	0,242	0,267	0,220	0,498	0,264
AUC	0,842	0,853	0,877	0,843	0,756
95% ДИ AUC	от 0,750 до 0,940	от 0,740 до 0,904	от 0,791 до 0,936	от 0,749 до 0,913	от 0,655 до 0,840
Стандартная ошибка AUC	0,0408	0,0433	0,0360	0,0434	0,0537

*Количество валидных тестов

Характеристики информативности тестов на основании результатов ROC-анализа в группе пациентов с высшим образованием

Переменная	GPCOG-1	GPCOG-2	СБ GPCOG	MMSE	Мини-Ког
Значения пороговых отсечений	6	2	8	24	3
Максимальный балл	9	6	15	30	5
N*	88	84	88	85	86
Чувствительность	85,71	71,43	80,95	75,00	85,71
Специфичность	85,07	90,48	88,06	90,77	75,38
Положительное предсказательное значение	69,6	71,4	68,0	71,4	52,9
Отрицательное предсказательное значение	92,3	90,5	93,7	92,2	94,2
Издержки	0,436	0,143	0,136	0,129	0,221
AUC	0,876	0,895	0,889	0,904	0,903
95% ДИ AUC	от 0,789 до 0,937	от 0,809 до 0,951	от 0,804 до 0,946	от 0,821 до 0,957	от 0,820 до 0,956
Стандартная ошибка AUC	0,0465	0,0350	0,0430	0,0412	0,0341

*Количество валидных тестов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Седова Е.В., Палеев Ф.Н., Старцева О.Н. Основы гериатрии для врачей первичного звена: учебно-методическое пособие. М.: МОНИКИ; 2019. [Sedova E.V., Paleev F.N., Starceva O.N. Osnovy geriatrii dlja vrachej pervichnogo zvena: uchebno-metodicheskoe posobie. M.: MONIKI; 2019. (In Russ.).]
- Горшунова Н.К., Медведев Н.В., Капошко Ю. Профилактика когнитивных нарушений в деятельности врача общей практики. // Врач. — 2018. № 29(6) — С.45–47. [Gorshunova N.K., Medvedev N.V., Kaposhko Yu. Prevention of cognitive impairment in the activities of a general practitioner. Vrach. 2018;29(6):45–47. (In Russ.).] doi: 10.29296/25877305-2018-06-09
- Patnode C.D., Perdue L.A., Rossom R.C., et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2020 Feb 25;323(8):764-785. doi: 10.1001/jama.2019.22258
- Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2021. — № 121(10-3) — С. 6–137. [Bogolepova AN, Vasenina EE, Gomzyakova NA, et al. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021;121(10-3):6–137. (In Russ.).] doi: 10.17116/jneuro20211211036
- Васенина Е.Е., Левин О.С., Сонин А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2017. — № 117(6-2) — С. 87–95. [Vasenina EE, Levin OS, Sonin AG. Modern trends in epidemiology of dementia and management of patients with cognitive impairment. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova. 2017;117(6-2):87–95. (In Russ.).] doi: 10.17116/jneuro20171176287-95
- Курбанова М.М., Галаева А.А., Стефановская Е.В. и др. Современные методы диагностики когнитивных нарушений. // Российский семейный врач. — 2020. — № 24(1) — С. 35–44. [Kurbanova MM, Galayeva AA, Stefanovskaya YV, et al. Modern methods for the diagnosis of cognitive impairment. Russian Family Doctor. 2020;24(1):35–44. (In Russ.).] doi:10.17816/RFD18986
- Half of primary care doctors say they aren't ready for increase in Alzheimer's cases. FierceHealthcare. March 11, 2020. Accessed August 14, 2023. <https://www.fiercehealthcare.com/practices/half-primary-care-doctors-say-they-aren-t-ready-for-increase-alzheimer-s-cases>
- Brodaty H., Kemp N.M., Low L.F. Characteristics of the GPCOG, a screening tool for cognitive impairment. Int J Geriatr Psychiatry. 2004 Sep;19(9):870-4. doi: 10.1002/gps.1167.
- Brodaty H., Pond D., Kemp N.M., et al. The GPCOG: a new screening test for dementia designed for general practice. J Am Geriatr Soc. 2002 Mar;50(3):530-4. doi: 10.1046/j.1532-5445.2002.50122.x.
- Brodaty H., Low L.F., Gibson L., Burns K. What is the best dementia screening instrument for general practitioners to use? Am J Geriatr Psychiatry. 2006 May;14(5):391-400. doi: 10.1097/01.JGP.00002146184.20416.b2. PMID: 16670243.
- Brodaty H., Connors M.H., Loy C., et al. Screening for Dementia in Primary Care: A Comparison of the GPCOG and the MMSE. Dement Geriatr Cogn Disord. 2016;42(5-6):323-330. doi: 10.1159/000450992
- Pirani A., Brodaty H., Martini E., et al. The validation of the Italian version of the GPCOG (GPCOG-It): a contribution to cross-national implementation of a screening test for dementia in general practice. Int Psychogeriatr. 2010 Feb;22(1):82-90. doi: 10.1017/S104161020999413X.
- Li X., Xiao S., Fang Y., et al. Validation of the General Practitioner Assessment of Cognition — Chinese version (GPCOG-C) in China. Int Psychogeriatr. 2013 Oct;25(10):1649-57. doi: 10.1017/S1041610213001117.
- Rashedi V., Foroughan M., Nazari H., Seeher K., Brodaty H. Validity and reliability of the Persian version of general practitioner assessment of cognition (P-GPCOG). Aging & Mental Health. 2019; 23:8, 961-965. doi: 10.1080/13607863.2018.1475840
- Ионова Т.И., Фролова Е.В., Овакимян К.В. и др. Языковая и культурная адаптация русскоязычной версии опросника-теста GPCOG для оценки врачом-терапевтом когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста на уровне первичного звена здравоохранения. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2022. — № 122(12) — С. 417–427. [Ionova TI, Frolova EV, Ovakimyan KV, et al. Linguistic and cultural adaptation of the Russian version of general practitioner assessment of cognition questionnaire — GPCOG in elderly and senile patients at the primary care level. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova. 2022;122(12):417–427. (In Russ.).] doi: 10.17116/jneuro20221221211036

- S.S. Korsakova. 2022;122(12):117–127. (In Russ., In Engl.) doi: <https://doi.org/10.17146/jnevro2022122124117>
16. Ионова Т.И., Фролова Е.В., Овакимян К.В. и др. Применение в отечественной клинической практике тестов Мини-Ког, MMSE и GPCOG для оценки когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста: результаты опроса мнения специалистов. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2023. — №123(7) — С. 55–64. [Ionova TI, Frolova EV, Ovakimyan KV, et al. The use of the Mini-Cog, MMSE, and GPCOG tests in domestic clinical practice for the evaluation of cognitive disorders in elderly and senile patients: the results of a survey of experts' opinions. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova. 2023;123(7):55–64. (In Russ.)]. doi: 10.17146/jnevro202312307155
17. Ионова Т.И., Фролова Е.В., Овакимян К.В. и др. Применение тестов MMSE, Мини-Ког и GPCOG для оценки когнитивных нарушений у пациентов гериатрического профиля: результаты опроса пациентов и их родственников. // Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. — 2023. — С. 41–42 [Ionova TI, Frolova EV, Ovakimyan KV, et al. The use of MMSE, Mini-Cog and GPCOG tests to assess cognitive impairment in geriatric patients: the survey among patients and their informants. Bulletin of the Multinational Center for Quality of Life Research. 2023; 41–42: in press. (In Russ.)]
18. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
19. Borson S., Scanlan J.M., Chen P.J., et al. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. J Am Geriatr Soc. 2003 Oct;51(10):1451-4. doi: 10.1046/j.1532-5445.2003.51465.x. PMID: 14511167.
20. Мудров В.А. Алгоритм применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. — 2021. — №1 — С. 148–154. [Mudrov VA. ROC curve analysis algorithm in biomedical research using SPSS software package. ENI Zabajkal'skij medicinskij vestnik. 2021;1:148–154. (In Russ.).] doi: 10.52485/19986173_2021_1_148
21. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. WHO. 2017. 44 p.
22. 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. Lancet Public Health. 2022 Feb;7(2):e105–e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
23. Яхно Н.Н., Ткачева О.Н., Гаврилова С.И. и др. Комплексная междисциплинарная и межведомственная программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста. // Российский журнал гериатрической медицины. — 2022. — №1(9) — С.6-16. [Yakhno NN, Tkacheva ON, Gavrilova SI, et al. Comprehensive interdisciplinary and interdepartmental program for prevention, early detection, diagnosis and treatment of cognitive disorders in older and senile people. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2022;1(9):6–16. (In Russ.)]. doi: 10.37586/2686-8636-1-2022-6-16
24. Prinsen C.A.C., Mokkink L.B., Bouter L.M., et al. COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. Qual Life Res. 2018;27(5):1147-1157. doi: 10.1007/s11136-018-1798-3.

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

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

УДК: 616.831-009.85

Чердак М.А.*¹, Мхитарян Э.А.¹

*Автор, ответственный за переписку.

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

Резюме

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

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

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

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

Cherdak M.A.*¹, Mkhitaryan E.A.¹

*Corresponding author

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

Abstract

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение доли лиц пожилого возраста в мире повышает актуальность проблем, характерных для данной популяции. Известно, что само по себе старение ассоциировано с большим количеством специфических состояний, называемых гериатрическими синдромами. Важнейшие из таких синдромов — когнитивные нарушения и деменция, являющиеся независимой причиной потери автономности пожилых. Причиной когнитивных нарушений у лиц старшего возраста в большинстве случаев являются нейродегенеративные или сосудистые заболевания головного мозга, а также их сочетание. Сложности лечения когнитивных расстройств, отсутствие патогенетических видов терапии для большинства заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями, заставляет обращать внимание на их факторы риска с целью снижения распространенности деменции [1]. Одним из важных факторов риска когнитивных нарушений и деменции является дефицит витамина B12. Указанное состояние не является редкостью. Эпидемиологические исследования показывают, что средняя распространенность дефицита витамина B12 в популяции, включая случаи субклинического гиповитаминоза B12, составляет 2,5–26% [2]. В то же время установлено, что распространенность данного состояния нарастает с возрастом, достигая 30 и даже 40% среди лиц старше 60 лет, а риск дефицита B12 значительно повышается у ослабленных пациентов с выраженной коморбидностью [4, 5]. Разброс показателей распространенности во многом определяется не только различной актуальностью факторов риска дефицита витамина B12 в отдельных мировых популяциях, но и существенными отличиями критерии, применяемых для диагностики данного состояния [6]. Наиболее остро проблема недостаточности витамина B12 стоит для пожилых пациентов, проживающих в учреждениях долгосрочного ухода [7]. Цель настоящего обзора — предоставить актуальные сведения по основным неврологическим проявлениям дефицита витамина B12, методам его диагностики с учетом накопленного опыта и возможностям коррекции в зависимости от особенностей гериатрической популяции.

РОЛЬ ВИТАМИНА B12 В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА И В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Итак, понятие «витамин B12» охватывает группу водорастворимых соединений, называемых корриноидами или кобаламинами. Указанные соединения отличаются по своей биологической активности, наиболее значимыми для человека являются аденоцилкобаламин и метилкобаламин, играющие роль активных коферментов отдельных окислительно-восстановительных реакций [8].

Биологические эффекты витамина B12 в организме человека крайне разнообразны. Было

показано участие данного витамина в процессах синтеза ДНК и РНК, роль в обменных процессах, что наиболее важно с точки зрения функции кроветворения и метаболизма нервной ткани, регенерации слизистых оболочек. В нервной системе различные формы витамина B12 участвуют в синтезе компонентов миелина, вовлечены в процессы дифференцировки шванновских клеток, развитие аксонов [2]. Показано, что дефицит витамина B12 может привести к поражению нервной системы на любом уровне. Наиболее типичным считается развитие подострой комбинированной дегенерации спинного мозга (фуникулярного миелоза) вследствие нарушения процессов миелинизации с развитием постепенной атрофии задних и в дальнейшем боковых канатиков спинного мозга. Для поражения спинного мозга характерно формирование сложного симптомокомплекса в виде парестезии (которая является первым признаком дефицита кобаламина у 70% пациентов) и онемения стоп, сенситивной атаксии, пирамидных знаков в нижних конечностях, мочеполовых симптомов (включая импотенцию, учащенное мочеиспускание, периодическое недержание мочи) [3]. В 40% случаев фуникулярный миелоз сочетается с поражением периферических нервов с развитием сенсомоторной полинейропатии. Реже поражение периферических нервов, определяемое не менее чем у четверти пациентов с дефицитом витамина B12, может быть единственным клиническим проявлением данного состояния. В отличие от других полинейропатий, при дефиците кобаламина симптомы могут в первую очередь возникнуть в руках или одновременно в верхних и нижних конечностях [9]. Проявления поражения головного мозга при обсуждаемом состоянии крайне разнообразны. Были описаны случаи оптической невропатии, поражения ствола мозга и мозжечка, глубоких отделов белого вещества головного мозга с развитием лейкоэнцефалопатии. Энцефалопатия при дефиците витамина B12 может проявляться спектром разнообразных нервно-психических нарушений, включая аффективные (эмоциональная лабильность, раздражительность, низкий фон настроения, агрессивность, сонливость, апатичность), психотические (зрительные и слуховые галлюцинации, острый психоз) и когнитивные проявления, качественные или количественные изменения сознания, от явлений острой спутанности сознания до развития преходящих коматозных состояний [10, 11, 2]. Примечательно, что в большинстве случаев симптомы дефицита витамина B12 нарастают медленно и характеризуются хроническим течением, однако в ряде случаев дефицит кобаламина может иметь острую манифестацию [12].

Несмотря на то что исторически дефицит витамина B12 был тесно ассоциирован с развитием специфического анемического синдрома, на текущий момент известно, что в 15–25% случаев признаки патологии нервной системы у пациентов с дефицитом витамина B12 развиваются

в отсутствии гематологических нарушений (макроцитарной анемии, панцитопении, тромбо- или нейтропении) [5]. В то же время наблюдение за пациентами с пернициозной анемией показало, что распространенность деменции в их популяции достигала 16% (что приблизительно в 2 раза выше распространенности деменции в общей популяции лиц старше 60 лет), причем клинические характеристики когнитивных нарушений не имели какой-либо специфики [11]. А изменения глубоких отделов белого вещества, лежащие в основе когнитивных нарушений, зачастую ошибочно расцениваются как проявление сопутствующего сосудистого заболевания головного мозга [2]. Дефицит витамина B12 не только сам по себе провоцирует повреждение центральной и периферической нервной системы, но и является установленным фактором риска различных нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь диффузных телез Леви [13]. Роль дефицита витамина B12 в формировании тяжелой когнитивной дисфункции косвенно подчеркивают наблюдения, сделанные в условиях реальной клинической практики, согласно которым дефицит витамина B12 выявлялся у 25,7% пациентов с деменцией и лишь у 8,2% пациентов с недементными когнитивными нарушениями [10]. Предполагается, что в головном мозге витамин B12 препятствует образованию внутриклеточных скоплений («клубков») тау-белка, что объясняет роль его дефицита в патогенезе нейродегенеративных заболеваний [15]. Кроме того, пагубные эффекты в отношении ЦНС могут провоцироваться не только и не столько самой нехваткой витамина B12, сколько одновременным повышением гомоцистеина, патологическое накопление которого в организме происходит при дефиците витамина B12 и/или фолиевой кислоты [16].

ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА B12 В ОРГАНИЗМЕ

Можно выделить различные причины развития дефицита витамина B12 в организме пожилого человека, включая факторы, связанные с недостатком поступления кобаламина в организм, и проблемы, связанные с нарушением всасывания витамина B12 в кишечнике.

Известно, что витамин B12 в большом количестве содержится в пище животного происхождения — мясе и мясных субпродуктах, молоке, яйцах, дрожжах. Поэтому, даже несмотря на то, что определенное количество цианокобаламина синтезируется микрофлорой кишечника, риск развития дефицита витамина B12 крайне велик у пациентов, придерживающихся строгой вегетарианской или веганской диет. У лиц пожилого возраста ограничению поступления витамина B12 с пищей могут способствовать в том числе социальные,

психологические и поведенческие факторы, например, бедность, одиночество, отсутствие социальной поддержки или социальная изоляция, а также когнитивные и другие психические расстройства с сопутствующим изменением пищевого поведения. Среди дополнительных факторов малнутриции с развитием дефицитарных состояний можно выделить возрастные изменения организма, негативно влияющие на процесс приема пищи (включая утрату зубов и неадекватное протезирование). В то же время стоит помнить о значительном депо витамина B12 в печени человека. Это обуславливает появление латентного периода, достигающего 3–5 и даже 10 лет, между прекращением поступления адекватных количеств витамина B12 в организм и клинической манифестацией его дефицита [8].

Всасывание витамина B12 в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) представляет собой сложный многоэтапный процесс. Лишь 1–5% не связанного с белками пищи кобаламина всасывается со слизистой оболочки ЖКТ (причем не только кишечника, но и ротовой полости) напрямую путем пассивной диффузии [17, 18]. Связанный с белками цианокобаламин (в данной форме витамин B12 чаще всего представлен в пищевых продуктах) в желудке вы свобождается из этой связи под действием желудочного сока (соляной кислоты и пепсина). В щелочной среде тонкой кишки происходит связывание кобаламина с внутренним фактором (фактором Касла), продуцируемым париетальными клетками слизистой оболочки желудка. Комплекс, образованный внутренним фактором и витамином B12, путем активного транспорта поступает в системный кровоток, где кобаламин образует последующие комплексы с транспортными белками (гаптокоррином и транскобаламином-II). Лишь в комплексе с транскобаламином-II витамин B12 (в форме холотранскобаламина) может быть доставлен в клетки, что составляет 10–30% от всего витамина B12, поступившего в организм. Таким образом, холотранскобаламин рассматривается в качестве активной формы витамина B12, что определяет его потенциальную роль в диагностике дефицитарных состояний кобаламина [2].

Таким образом, развитие дефицита витамина B12 может наблюдаться у пациентов с заболеваниями ЖКТ, способствующими нарушению абсорбции кобаламина в тонкой кишке (например, у лиц, перенесших резекцию или шунтирование подвздошной кишки, пациентов с болезнью Крона, целиакией, дивертикулезом, внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, кишечными инфекциями, паразитарными инвазиями). Причиной нарушения усвоения витамина B12 из пищи могут являться заболевания желудка, включая аутоиммунный атрофический гастрит (с развитием пернициозной анемии), хронический хеликобактерный гастрит, состояния после

частичной или тотальной резекции желудка, синдром Золлингера–Эллисона.

У лиц пожилого возраста важнейшей причиной дефицита витамина B12 могут являться ятрогенные факторы, связанные с длительным применением определенных лекарственных средств. В частности, это касается метформина, антагонистов H2-гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонной помпы, других антацидов, ряда антибиотиков и противомикробных средств, противоэпилептических средств, леводопы, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, аллопурина [10].

Известно, что сахарный диабет, особенно 2-го типа (СД2), крайне широко распространен в популяции лиц пожилого возраста. По оценкам Международной федерации сахарного диабета, распространенность СД2 у пациентов старше 60 лет достигает 30% [19]. Метформин относится к противодиабетическим препаратам первой линии. Кроме того, в клинической практике его используют при лечении ожирения и нарушения толерантности к глюкозе. По оценкам исследователей, его принимают не менее половины пациентов с СД2 [20]. Результаты наблюдательного исследования показали, что риск развития дефицита витамина B12 зависит от длительности приема метформина, причем дефицит витамина B12 у пациентов с СД2, получающих метформин, был в большей степени связан не с анемическим синдромом, а развитием невропатии [21]. Предполагается, что метформин изменяет всасывание витамина B12 в кишечнике за счет нескольких механизмов: отрицательного влияния на моторику ЖКТ, кальций-зависимое всасывание кобаламина и секрецию внутреннего фактора Касла [10].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются одними из самых широко используемых препаратов у лиц пожилого возраста. Показаниями к их назначению являются не только заболевания желудка и пищевода, ассоциированные с повышенной кислотностью, но и превентивное назначение при терапии нестероидными противовоспалительными средствами и антиагрегантами. По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность применения ИПП у пожилых достигает от 23 до 79% [22]. В эксперименте на добровольцах признаки снижения всасывания витамина B12 наблюдались уже после 2 недель постоянного приема ИПП, а риск дефицита витамина B12 при долгосрочной терапии ИПП был повышен в 2–10 раз [23]. Считается, что неблагоприятные эффекты ИПП на всасывание витамина B12 заключаются как в снижении высвобождения кобаламина из связи с белками пищи, так и в изменении кишечной микробиоты.

Важно, что при нарушениях всасывания витамина B12 в ЖКТ, связанных с использованием

определенных лекарственных средств, снижение концентрации витамина B12 в тканях организма происходит более плавно, чем при заболеваний с нарушением продукции внутреннего фактора, что определяет смазанную клиническую картину дефицита витамина B12 и позднюю его диагностику.

ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА B12

Лабораторная диагностика дефицита витамина B12 в первую очередь базируется на определении концентрации кобаламина в сыворотке крови. Однако референсные значения для диагностики гиповитаминоза B12 остаются предметом научных дебатов. Считается, что традиционно принятый порог отсечки для диагностики дефицита витамина B12 (< 150 пмоль/л, что соответствует 200 пг/мл) в большей степени отражает вероятность развития гематологических нарушений [7]. В то же время были описаны клинические случаи неврологических расстройств, связанных с дефицитом витамина B12, купированных применением препаратов кобаламина, при которых сывороточная концентрация кобаламина находилась в диапазоне до 450 пг/мл [24]. Стоит также помнить о том, что значения концентрации кобаламина в сыворотке крови могут быть ложно завышенными (например, при злоупотреблении алкоголем, нарушении функции печени, при онкологических заболеваниях) [25]. Кроме того, может отмечаться диссоциация между нормальными значениями концентрации кобаламина в сыворотке крови и дефицитом — при определении концентрации витамина B12 в эритроцитах [11]. Как уже было сказано, выбор пороговых значений для определения дефицита витамина B12 будет существенно влиять на показатели его распространенности. Так, согласно данным Национального исследования по оценке состояния здоровья и питания населения США, распространенность грубого дефицита витамина B12 (< 148 пмоль/л или около 200 пг/мл) в общей популяции составляет 2,9%. Повышение планки диагностики менее тяжелого дефицита витамина B12 до < 200 пмоль/л и < 256 пмоль/л увеличивает распространенность до 10,6% и 25,7% соответственно [6]. Таким образом, значения концентрации кобаламина в сыворотке крови в диапазоне между 200 и 350 (по другим источникам 450) пг/мл предложено считать пограничными, а при постановке диагноза отталкиваться не только от клинической картины, но и от изменений других лабораторных показателей, а также от динамики состояния пациента на фоне терапии препаратами витамина B12 [27, 5, 26].

Считается, что более надежным способом диагностики дефицита витамина B12 является определение концентрации его биодоступной

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

Дефицит витамина B12, являющегося коферментом важных биохимических внутриклеточных реакций, сопровождается накоплением в организме двух биологически активных соединений — гомоцистеина и метилмалоновой кислоты (ММК). Поэтому определение их концентрации в сыворотке крови и/или моче (для ММК) может использоваться в качестве критериев, подтверждающих дефицит кобаламина при пограничных значениях сывороточной концентрации самого витамина B12 (200–350 пг/мл) или холотранкобаламина. Для гомоцистеина пороговыми значениями в сыворотке крови считаются 10–13 мкмоль/л, для ММК > 300 нмоль/л, а в моче > 0,4 ммоль/л [25, 27, 5]. В целом, учитывая неспецифичность гипергомоцистеинемии (концентрация гомоцистеина в крови также повышается при дефиците фолиевой кислоты или пиридоксина, а кроме того, при хронической почечной недостаточности, нарушении функции щитовидной железы [27, 28]), выполнение анализа на сывороточный уровень ММК может считаться предпочтительным, однако не нашел пока широкого клинического применения. Исследователями подчеркивается, что нормальные значения уровней ММК и гомоцистеина исключают дефицит кобаламина в организме, а лабораторная диагностика обсуждаемого дефицитарного состояния, проведенная без учета значений ММК и гомоцистеина, приводит к гиподиагностике около половины случаев дефицита витамина B12 у пожилых [7]. В то же время сравнение диагностической точности в выявлении субклинического дефицита витамина B12 трех лабораторных показателей (холотранскобаламина, ММК и гомоцистеина) в зависимости от возраста пациентов показало, что у лиц старше 50 лет изменение именно уровня холотранскобаламина служило более надежным индикатором недостаточности кобаламина [29].

Показания для тестирования на дефицит витамина B12 определяются клиническими проявлениями, а также наличием определенных факторов риска, в частности проведением длительной терапии лекарственными препаратами, ассоциированными с мальабсорбией кобаламина в ЖКТ. Так, предложено выполнять периодический скрининг дефицита витамина B12 всем пожилым, страдающим СД2 [30]. Конечно, наличие макроптической анемии, специфического глоссита является прямым показанием для лабораторной диагностики дефицита витамина B12. Однако стоит помнить о том, что у части пациентов

с дефицитом кобаламина анемический синдром является неспецифическим [3]. Клиническая картина может включать разнообразные малые признаки как со стороны организма в целом, так и нервной системы, в частности могут отмечаться следующие симптомы: желтоватая бледность кожных покровов, легкое онемение и парестезии нижних конечностей, общая слабость, повышенная утомляемость при умственной работе, «туман в голове», снижение концентрации внимания, пошатывание при ходьбе, раздражительность, повышенная сонливость и нарушения ночного сна [10]. Кроме того, у пожилых манифестация клинических проявлений дефицита кобаламина может быть маскирована разнообразными возраст-ассоциированными заболеваниями и состояниями. Учитывая неспецифичность клинической картины ранних стадий дефицита витамина B12, любые жалобы когнитивного характера следует расценивать как повод для оценки статуса витамина B12 в организме. Необходимость проведения анализа крови на уровень витамина B12 у лиц пожилого возраста с любыми когнитивными расстройствами отражена в актуальных российских клинических рекомендациях, утвержденных Минздравом России [31]. Кроме того, в качестве группы высокого риска дефицита витамина B12 стоит рассматривать пациентов, находящихся на длительной терапии препаратами, ассоциированными с нарушением всасывания кобаламина (особенно это касается метформина и препаратов из группы ИПП, антагонистов гистаминовых H2-рецепторов).

КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА B12 У ПОЖИЛЫХ

Поражение нервной системы, вызванное дефицитом витамина B12, требует как можно более раннего начала терапии препаратами кобаламина (чаще в клинической практике для этого применяется цианокобаламин, который обладает более высокой химической стабильностью и лучшей клинической эффективностью) [32]. Показано, что при своевременной коррекции уровней кобаламина в организме неврологические симптомы дефицита витамина B12 могут быть полностью обратимыми. В то же время при начале терапии в сроки более 1 года от клинической манифестации дефицитарного состояния эффективность лечения существенно снижается и обычно позволяет лишь снизить темпы дальнейшего прогрессирования неврологического дефекта. Несмотря на широкую распространенность дефицита витамина B12 среди пожилых и тесную связь между данным состоянием и риском когнитивных расстройств, превентивное применение витамина B12 не позволяет снизить вероятность развития деменции при его назначении без учета исходного витаминного статуса человека [33]. Поэтому начало терапии должно

определяются не только клиническими симптомами, но и результатами лабораторной диагностики дефицита витамина B12.

Исторически устоявшиеся представления о ведущей роли нарушения всасывания кобаламина в ЖКТ оправдывали его парентеральное введение. Согласно актуальным клиническим рекомендациям по коррекции дефицита витамина B12, предложено проведение внутримышечной терапии цианокобаламином по нескольким альтернативным схемам, которые предусматривают первоначальное более частое введение высоких доз цианокобаламина с последующим более редким введением поддерживающих доз, величина и кратность введения которых определяются клинической картиной, причиной дефицита кобаламина и ответом на терапию [10, 34]. При проведении терапии препаратами кобаламина ответ на терапию может развиваться с разной скоростью. Так, положительные гематологические изменения (ретикулоцитоз) начинаются уже через 1 неделю терапии (альтернативным способом лабораторного подтверждения ответа на терапию является оценка динамики уровней гомоцистеина и ММК). Для появления положительных изменений неврологических (в том числе нервно-психических) проявлений дефицита витамина B12 требуется больший интервал, достигающий 6 или 12 недель [5]. В случае если дефицит витамина B12 не связан с диетарными привычками больного, может потребоваться регулярное по жизненное введение цианокобаламина. При этом парентеральный путь введения имеет существенные недостатки, среди которых невозможность для большинства пациентов самостоятельного выполнения себе инъекций, риск постинъекционных осложнений (особенно в случаях саркопении, часто присутствующей у лиц наиболее старших возрастных групп, а также при использовании препаратов, влияющих на свертываемость крови), дискомфорт от инъекций, увеличение стоимости лечения, что в совокупности оказывает выраженное негативное влияние на приверженность больного терапии.

Это создало предпосылки для разработки высокодозных препаратов витамина B12 для перорального применения. Несмотря на исходные опасения по поводу недостаточной эффективности пероральной терапии витамином B12 у пациентов с нарушением всасывания кобаламина, результаты метаанализа рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что пероральное применение цианокобаламина позволяет достичь эффектов, сопоставимых с проведением парентеральной терапии витамином B12 по стандартным схемам [35]. Поиск оптимального режима дозирования цианокобаламина при проведении пероральной терапии показал, что в целом приемлемого снижения уровней ММК (выступающей в качестве критерия эффективности лечения) удавалось достичь при использовании дозировок в 500 или 1000 мкг/сут, однако у пациентов с более

выраженным исходным дефицитом кобаламина применение дозировки 1000 мкг обеспечивало достижение более стабильного положительного ответа на терапию [36]. Исследование пероральной терапии дефицита витамина B12 у пожилых с применением спектра дозировок от 25 до 1000 мкг/сут показало, что за 6 недель терапии положительная динамика уровня ММК наблюдалась во всех группах, но только дозировка 1000 мкг/сут способствовала нормализации значений не только витамина B12 в сыворотке крови, но и ММК [37].

Сроки продолжения терапии препаратами кобаламина, а также регулярность их использования также остаются дискутабельными. Во многом они определяются исходной выраженностью дефицита витамина B12 и ее причиной. Так, у пациентов с тотальной резекцией желудка пероральный прием кобаламина в дозе 1000 мкг/сут ежедневно на протяжении 24 месяцев способствовал нормализации уровней витамина B12, которые нарастили в течение первых 12 месяцев терапии, а далее оставались стабильными [38].

В исследовании со сравнением пероральной и парентеральной терапии дефицита кобаламина у лиц старше 65 лет было показано, что назначение препаратов цианокобаламина внутрь требует дифференцированного подхода и периодического мониторинга уровня витамина B12 в крови [39]. Если после 8 недель терапии с ежедневным приемом витамина B12 в дозе 1000 мкг/сут сывороточная концентрация кобаламина превышает 380 пг/мл, пациент может продолжить терапию в дозе 1000 мкг внутрь 1 раз в неделю без дополнительных анализов крови. При уровне витамина B12 от 281 до 380 пг/мл терапия продолжается в дозе 1000 мкг внутрь 1 раз в неделю, но до 26-й недели терапии требуется дополнительный анализ крови на витамин B12 с целью оценки закрепления достигнутого результата. При уровне витамина B12 в крови после 8 недель нагрузочной терапии от 211 до 280 пг/мл последующая доза кобаламина должна составлять 2 мг в неделю внутрь. Опрос показал, что вне зависимости от группы терапии абсолютное большинство (83,4%) пациентов предпочли пероральную терапию внутримышечным инъекциям, что является важной составляющей успешности долгосрочного лечения [39].

Таким образом, несмотря на то что в определенных ситуациях с острым развитием тяжелых неврологических проявлений дефицита витамина B12 парентеральный способ доставки кобаламина является предпочтительным, у лиц пожилого возраста, нуждающихся в длительном приеме препаратов витамина B12, пероральная терапия представляет собой хорошую альтернативу внутримышечным инъекциям. Прием цианокобаламина внутрь может быть рекомендован как после проведения насыщающей стадии терапии с парентеральным введением препарата [34], так и в качестве самостоятельного способа купирования

дефицита витамина B12 при малой выраженности неврологических симптомов и их низкопрогредиентном течении [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, дефицит витамина B12 является распространенной проблемой у лиц пожилого и старческого возраста. Клиническая гетерогенность проявлений дефицита, в том числе связанных с поражением различных отделов нервной системы, а также многообразие причин для формирования дефицитарного состояния делают обоснованной врачебную настороженность в отношении дефицита кобаламина с проведением должного лабораторного дообследования у всех лиц старше 60 лет с жалобами неврологического характера, особенно в случае приема ими препаратов, оказывающих негативное влияние на всасывание кобаламина. Это представляется наиболее важным при появлении симптомов когнитивного снижения, когда требуется проведение дифф диагноза с нейродегенеративными и/или сосудистыми заболеваниями центральной нервной системы. Особенности популяции лиц старшего возраста определяют необходимость совершенствования подходов к терапии. Длительные сроки терапии препаратами витамина B12 (зачастую их введение выполняется пожизненно) требуют повышения приверженности больных лечению. Таким образом, появление новых данных рандомизированных контролируемых исследований, проведенных на гериатрической популяции, позволяет рекомендовать пероральное применение высокодозных препаратов цианокобаламина для рутинного применения в клинической практике при соответствующем клиническом сценарии (малой выраженности симптомов неврологического дефицита, низкой скорости развития клинических признаков). При ведении пациентов необходимо учитывать возможность разной величины ответа на терапию, что связано с исходной степенью дефицита витамина B12 и причинами его формирования. Это требует осуществления контроля за эффективностью пероральной терапии с повторением анализа крови на уровень сывороточной концентрации витамина B12 в динамике.

Источники финансирования. Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Ortega V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Шульпекова Ю.О., Андреев Е.А. Неврологические расстройства при дефиците витамина B12. Терапевтический архив. 2019; 91(4):122-129. [Pavlov C.S., Damulin I.V., Shulpekova Y.O., Andreev E.A. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 91(4):122-129. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/0403660.2019.04.000116>
- Esposito G, Dottori L, Pivetta G, Ligato I, Dilaghi E, Lahner E. Pernicious Anemia: The Hematological Presentation of a Multifaceted Disorder Caused by Cobalamin Deficiency. *Nutrients*. 2022 Apr 17;14(8):1672. doi: 10.3390/nu14081672
- Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr*. 1994 Jul;60(4):2-11. doi: 10.1093/ajcn/60.4.2
- Чердак М.А., Мхитарян Э.А., Захаров В.В., Вознесенский Н.А. Витамин B12 в лечении и профилактике когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):43-49. (Cherdak MA, Mkhitarian EA, Zakharov VV, Voznesenskiy NA. Vitamin B12 in the treatment and prevention of cognitive disorders in the elderly. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):43-49. (In Russ.)) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201143>
- Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, Molloy AM, Nexo E, Stabler S, Toh BH, Ueland PM, Yajnik C. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 29;3:17040. doi: 10.1038/nrdp.2017.40
- Wong CW. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening? *Hong Kong Med J*. 2015;21(2):155-164. <https://doi.org/10.12809/hkmj144583>
- Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM*. 2009;102(1):17-28. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn158>
- Gwathmey KG, Grogan J. Nutritional neuropathies. *Muscle Nerve*. 2020 Jul;62(1):13-29. doi: 10.1002/mus.26783
- Екушева Е.В., Ших Е.В., Аметов А.С., Острумова О.Д., Захаров В.В., Живоловов С.А., Джукич М. Проблема дефицита витамина B12: актуальность, диагностика и таргетная терапия (по материалам междисциплинарного совета экспертов с международным участием). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):17-25. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111117> (Ekusheva EV, Shikh EV, Ametov AS, Ostroumova OD, Zaharov VV, Zhivolupov SA, Djukic M. The problem of vitamin B12 deficiency: prevalence, diagnosis and targeted therapy (based on materials of an interdisciplinary expert council with international participation). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(11):17-25. (In Russ.)) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111117>
- Камчатнов П.Р., Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при дефиците витамина B12, фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии. *Клиницист*. 2015;9(4):18-23. [Kamchatnov P.R., Damulin I.V. Cognitive impairments in vitamin B12 and folic deficiencies and hyperhomocysteinemia. *The Clinician*. 2015;9(4):18-23. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2015-4-18-23>
- Pandey S, V Holla V, Rizvi I, Qavi A, Shukla R. Can vitamin B12 deficiency manifest with acute posterolateral or posterior cord syndrome? *Spinal Cord Ser Cases*. 2016 Jul 7;2:16006. doi: 10.1038/scsandc.2016.6
- Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *Int Psychogeriatr*. 2012;24(4):541-556. <https://doi.org/10.1017/S1041610211002511>
- Luthra NS, Marcus AH, Hills NK, Christine CW. Vitamin B12 measurements across neurodegenerative disorders. *J Clin Mov Disord*. 2020 Mar 12;7:3. doi: 10.1186/s40734-020-00085-8
- Rafiee S, Asadollahi K, Riazi G, Ahmadian S, Saboury AA. Vitamin B12 Inhibits Tau Fibrillization via Binding to Cysteine

- Residues of Tau. *ACS Chem Neurosci.* 2017 Dec 20;8(12):2676-2682. doi: 10.1021/acscchemneuro.7b00230
16. Rai SN, Singh P, Steinbusch HWM, Vamanu E, Ashraf G, Singh MP. The Role of Vitamins in Neurodegenerative Disease: An Update. *Biomedicines.* 2021; 9(10):1284. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101284>
17. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blicklé JF. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004;171(3):254-259. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1031155>
18. Керкешко Г.О., Дорофеев В.В., Патрухина Н.А., Мозговая Е.В. Роль активного витамина B12 (холотранс cobаламина) в формировании анемии беременных. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2015;64(5):96-105. [Kerkeshko G.O., Dorofeyev V.V., Patrukhina N.A., Mozgovaya E.V. The role of active vitamin B12 (holotranscobalamin) in the development of anemia of pregnancy. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2015;64(5):96-105. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/JOWD64596-105>
19. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.(URL: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf)
20. Flory JH, Keating SJ, Siscovick D, Mushlin AI. Identifying prevalence and risk factors for metformin non-persistence: a retrospective cohort study using an electronic health record. *BMJ Open.* 2018 Jul 23;8(7):e021505. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021505
21. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, Bray GA, Schade DS, Temprosa MG, White NH, Crandall JP; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Apr;101(4):1754-61. doi: 10.1210/jc.2015-3754
22. AlMutairi H, O'Dwyer M, McCarron M, McCallion P, Henman MC. The use of proton pump inhibitors among older adults with intellectual disability: A cross sectional observational study. *Saudi Pharm J.* 2018 Nov;26(7):1012-1021. doi: 10.1016/j.jsp.2018.05.009
23. Mumtaz H, Ghafoor B, Saghir H, Tariq M, Dahir K, Ali SH, Waheed ST, Syed AA. Association of Vitamin B12 deficiency with long-term PPIs use: A cohort study. *Ann Med Surg (Lond).* 2022 Sep 26;82:104762. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104762
24. Gröber U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with Vitamin B12 — Underestimated Neurological Significance. *Nutrients.* 2013 Dec 12;5(12):5031-45. doi: 10.3390/nu5125031
25. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician.* 2017;96(6):384-389. Ссылка активна на 29.05.2021. <https://www.aafp.org/afp/2017/0915/p384.html>
26. Valente E, Scott J.M, Ueland P.M, Cunningham C, Casey M, Molloy A.M. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin, and other indicators of tissue vitamin B12 status in the elderly. *Clin Chem.* 2011;57(6):856-863. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.158154>
27. Ших ЕВ, Сизова ЖМ, Астаева МО. Пероральное применение цианокобаламина при функциональном дефиците витамина B12: эффективность и безопасность. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(4). DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4 (Shikh EV, Sizova ZhM, Astaeva MO. Oral administration of cyanocobalamin for functional vitamin B12 deficiency: efficacy and safety. *Nevrologiya, neiropsichiatriya, psichosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2021;13(4). DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4)
28. Ding X, Wang Y, Liu J, Wang G. Impaired Sensitivity to Thyroid Hormones Is Associated With Elevated Homocysteine Levels in the Euthyroid Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Aug 18;107(9):e3734-e3737. doi: 10.1210/clinem/dgac374
29. Jarquin Campos A, Risch L, Nydegger U, Wiesner J, Vazquez Van Dyck M, Renz H, Stanga Z, Risch M. Diagnostic Accuracy of Holotranscobalamin, Vitamin B12, Methylmalonic Acid, and Homocysteine in Detecting B12 Deficiency in a Large, Mixed Patient Population. *Dis Markers.* 2020 Feb 7;2020:7468506. doi: 10.1155/2020/7468506
30. Alam MS, Kamrul-Hasan A, Kalam ST. Serum vitamin B12 status of patients with type 2 diabetes mellitus on metformin: A single-center cross-sectional study from Bangladesh. *J Family Med Prim Care.* 2021 Jun;10(6):2225-2229. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2388_20
31. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(10-3):6-137. (Bogolepova AN, Vasenina EE, Gomzyakova NA, et al. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(10-3):6-137. <https://doi.org/10.17116/jneuro20211211036>)
32. Zugravu CA, Macri A, Belc N, Bohiltea R. Efficacy of supplementation with methylcobalamin and cyanocobalamin in maintaining the level of serum holotranscobalamin in a group of plant-based diet (vegan) adults. *Exp Ther Med.* 2024 Sep;22(3):993. doi: 10.3892/etm.2024.10425
33. Wang Z, Zhu W, Xing Y, Jia J, Tang Y. B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2022 Mar 10;80(4):931-949. doi: 10.1093/nutrit/nuab057
34. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* 2014;166(4):496-513. <https://doi.org/10.1111/bjh.12959>
35. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD004655. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub3>
36. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WH, van Staveren WA. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1167-1172. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1167>
37. Rajan S, Wallace JI, Brodkin KI, et al. Response of elevated methylmalonic acid to three dose levels of oral cobalamin in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2002 Nov;50(11):1789-95. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50506.x
38. Moleiro J, Mao de Ferro S, Ferreira S, et al. Efficacy of long-term oral vitamin B12 supplementation after total gastrectomy: results from a prospective study. *GE Port J Gastroenterol.* 2018 Apr;25(3):117-22. doi: 10.1159/000481860
39. Sanz-Cuesta T, Escorihuela-Mayor E, Cura-Gonzalez I, et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). *BMJ Open.* 2020 Aug 20;10(8):e033687. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033687

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПОГЛИКЕМИИ И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-108-116

УДК: 612.352.121+616.89-008.46/47:616.379-008.64-053.9

Булгакова С.В.*, Мерзлова П.Я., Курмаев Д.П., Тренева Е.В.

*Автор, ответственный за переписку

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Резюме

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний, причем темпы роста данной патологии опережают прогнозируемые. СД2 — возраст-ассоциированное заболевание, чаще встречающееся среди пациентов пожилого и старческого возраста, количество которых также увеличивается как в абсолютном показателе, так и относительно других возрастных групп. Несмотря на достижения в лечении СД2 и широкий выбор сахароснижающих препаратов, осложнения данного заболевания, прежде всего микро- и макрососудистые, по-прежнему остаются проблемой здравоохранения. Известно также, что СД2 является фактором риска развития деменции. Кроме этого, до сих пор остается высокой частота гипогликемии — осложнения приема сахароснижающей терапии пациентами с сахарным диабетом (СД), потенциально опасного для пожилых пациентов сердечно-сосудистыми катастрофами и усугублением когнитивных нарушений, так как глюкоза является основным энергетическим субстратом для нервной системы. Понимание степени влияния гипогликемии на развитие деменции у пожилых пациентов и механизмов взаимосвязи этих событий, что рассматривается в данном обзоре, в дальнейшем может помочь в разработке стратегии профилактики и минимизации рисков.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; гипогликемия; пожилые пациенты; когнитивные нарушения; деменция; болезнь Альцгеймера.

Для цитирования: Булгакова С.В., Мерзлова П.Я., Курмаев Д.П., Тренева Е.В. Взаимосвязь гипогликемии и когнитивных нарушений у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Российский журнал герiatricкой медицины*. 2024; 2 (18): 108–116. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-108-116

CORRELATION OF HYPOGLYCEMIA AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN OLDER PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Bulgakova S.V.*, Merzlova P. Ya., Kurmaev D.P., Treneva E.V.

*Corresponding author

Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most common chronic non-communicable diseases, and the rate of increase is higher than predicted. This is an age-associated disease that is more common among older patients, whose proportion is also increasing in both absolute and relative age groups. Despite advances in the treatment of T2DM and a wide range of hypoglycemic drugs, complications of this disease, primarily micro- and macrovascular, remain a public health problem. It is also known that T2DM is a risk factor for the development of dementia. Furthermore, there remains a significant prevalence of hypoglycemia among patients with T2DM who are undergoing hypoglycemic therapy. This poses a potential threat to older patients, increasing their risk for cardiovascular events and exacerbating cognitive impairments, because glucose is the primary energy substrate for the nervous system. Understanding the impact of hypoglycemia on the development of dementia in older patients and how these events interact, as discussed in this review, can further assist in developing prevention and risk minimization strategies.

Keywords: diabetes mellitus type 2; hypoglycemia; older patients; cognitive impairment; dementia; Alzheimer's disease.

For citation: Bulgakova S.V., Merzlova P. Ya., Kurmaev D.P., Treneva E.V. Correlation of Hypoglycemia and Cognitive Impairment in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 2 (18): 108–116. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-108-116

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается общемировая тенденция к увеличению продолжительности жизни и снижению рождаемости, следствием чего является старение населения планеты. Согласно

актуальным данным ООН, к 2050 году ожидаемая средняя продолжительность жизни составит 77,2 года, а доля населения в возрасте 65 лет и старше увеличится до шестой части мировой популяции. Прогнозируется, что за период с 2020 по 2050

год численность населения в возрасте 80 лет и старше вырастет втрое и достигнет 426 млн человек. В докладе ООН подчеркивается необходимость модификации системы здравоохранения и социальной защиты для обеспечения нормальной жизнедеятельности этой растущей возрастной группы населения [1].

Прогрессирующее старение населения неизбежно приводит к увеличению количества полиморбидных пациентов, то есть пациентов, страдающих несколькими параллельно протекающими хроническими неинфекционными заболеваниями [2]. Одним из таких возраст-ассоциированных заболеваний является сахарный диабет 2 типа (СД2) — нарушение углеводного обмена в результате инсулинорезистентности и/или нарушения секреции инсулина, характеризующееся стойкой гипогликемией, что приводит к поражению различных органов и развитию системных осложнений [3]. Распространенность сахарного диабета неуклонно растет. Согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), во всем мире количество пациентов с СД в возрасте 20–79 лет составляет 537 млн, что опережает расчетную скорость прироста на 10–12 лет. К 2045 году предполагается примерно двукратное (на 46%) увеличение числа больных СД — до 783 млн человек [4].

По статистике Федерального регистра сахарного диабета, в РФ общая численность пациентов с СД на 01.01.2023 г., состоящих на диспансерном учете, составила 4 962 762 человек (3,31% населения РФ), из них: СД1 — 5,58% (277,1 тыс.), СД2 — 92,33% (4,58 млн), другие типы СД — 2,08% (103 тыс.) [5]. По состоянию на 2017 год, в РФ общее число пациентов старше 65 лет с СД составило 2 293 520, из них: СД1 — 21,969 тыс., что составляет 3,6% от всех пациентов с СД1, 35% мужчин (7,7 тыс.) и 65% женщин (14,2 тыс.); СД2 — 2 271 500 — 54,7% всех пациентов с СД, 24% мужчин (536 тыс.) и 76% женщин (1,735 млн) [6]. Таким образом, приведенные статистические данные подтверждают прогрессирующее увеличение числа больных СД и высокую распространенность СД2 в старших возрастных группах, а в связи с увеличением доли пожилого населения мира также ожидается рост пожилых пациентов с СД2.

Потенциально опасным для жизни осложнением сахароснижающей терапии при лечении СД является гипогликемия. До недавнего времени использовались следующие критерии гипогликемии: уровень гликемии $< 2,8$ ммоль/л с клинической картиной гипогликемии или $< 2,2$ ммоль/л, независимо от наличия симптомов [7]. Согласно действующим национальным алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом, у пациента с СД, получающего сахароснижающие препараты, на риск развития гипогликемии указывают показатели глюкозы крови от 3,0 до

$< 3,9$ ммоль/л. При данных значениях глюкозы требуется предпринимать меры для предупреждения тяжелой гипогликемии. Клинически значимая гипогликемия диагностируется при значении гликемии ниже 3,0 ммоль/л. Легкая гипогликемия может быть купирована пациентом самостоятельно приемом углеводов, а тяжелая гипогликемия характеризуется когнитивными нарушениями и ухудшением общего состояния и требует помощи другого человека или медицинского специалиста [8].

Данные о распространенности гипогликемии достаточно вариабельны. В рандомизированных контролируемых исследованиях частота развития тяжелой гипогликемии варьировала от 0,7 до 12 случаев на 100 человеко-лет [9]. В возрастной группе от 60 до 69 лет гипогликемические состояния испытывают более 30%, а в возрасте старше 85 лет — более 50% пациентов [10]. Наибольшую опасность гипогликемия представляет для пожилых пациентов, так как увеличивает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов — ведущей причины инвалидизации и смертности пожилых пациентов с СД2 [5, 11].

Ряд крупных зарубежных исследований продемонстрировал, что интенсивный гликемический контроль не только не приводит к существенному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, но и приводит к увеличению частоты эпизодов тяжелой гипогликемии, что в свою очередь способствует увеличению вероятности смерти от сердечно-сосудистых причин. Крупнейшее исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) было досрочно прекращено, так как среди пациентов группы интенсивного гликемического контроля отмечено увеличение смертности от ССЗ на 22% по сравнению с группой традиционного контроля гликемии. Также в когорте пациентов, получавших интенсивное лечение, выявлена более высокая частота эпизодов тяжелой гипогликемии (16,2% против 5,1% в течение 3,5 года). Результаты исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Pretezax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation trial) показали большее число случаев гипогликемии в группе интенсивного лечения по сравнению с группой традиционного лечения (2,7% против 1,5% в течение 5 лет) [12, 13].

С увеличением возраста ухудшению гликемического контроля и повышению гликемии при СД2 способствуют уменьшение массы бета-клеток поджелудочной железы, снижение ее функционального резерва и чувствительности к инкретинам. Кроме того, на пострецепторном уровне снижается чувствительность тканей к инсулину [10]. Перечисленные факторы зачастую приводят к интенсификации сахароснижающей терапии у пожилых пациентов. Однако стоит учитывать, что от класса сахароснижающего препарата зависит вероятность и частота возникновения гипогликемии.

При получении инсулинотерапии распространенность легких и/или умеренных эпизодов гипогликемии составила 52%, а заболеваемость — 23 случая на человека в год; для тяжелых гипогликемических событий зафиксирована распространенность 21%, а частота — 1 случай в год. На фоне приема производных сульфонилмочевины легкие и умеренные эпизоды гипогликемии отмечены в 33%, частота — 1,92 события в год, распространенность тяжелой гипогликемии составила 5%, а частота — 0,01 случая в год [14]. Более 43% пациентов получают препараты класса сульфонилмочевины в комбинации с другими препаратами или в качестве монотерапии, стоит также отметить, что применение данного класса сахароснижающей терапии более распространено среди пациентов старше 65 лет. Наряду с этим данная возрастная группа пациентов реже получает новые классы сахароснижающих препаратов (иНГЛТ-2, иДПП-4, аГПП-1), чем более молодые пациенты. Количество пациентов с СД2, получающих инсулин в качестве монотерапии, составило 6,7%, а в комбинациях с сахароснижающими препаратами — 11,6%, данный показатель с течением времени остается достаточно стабильным [5, 15]. В связи с достаточно высокой распространенностью гипогликемии и ее неблагоприятными последствиями, особенно для пожилых пациентов, подчеркивается важность достижения индивидуальных показателей углеводного обмена, зависящих от возраста, наличия АССЗ и факторов риска тяжелой гипогликемии [3].

Важной составляющей адекватной жизнедеятельности является когнитивная функция — совокупность сложнейших реакций головного мозга, обеспечивающих процессы рационального познания и взаимодействия с окружающим миром. С увеличением доли пожилого населения растет и количество пациентов с деменцией — длительным необратимым снижением когнитивных функций, что приводит к дезадаптации и функциональной зависимости [16]. В случае снижения интеллекта при сохранности функциональной независимости у пациента диагностируются умеренные, или недементные, когнитивные нарушения, наличие которых является фактором риска развития деменции в дальнейшем [17]. В настоящее время стандартизированная по возрасту распространенность деменции в большинстве стран составляет 5–7% [18]. Согласно данным российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ, когнитивные нарушения среди участников в возрасте 65 лет и старше были выявлены у 60,8% обследуемых, а выраженные нарушения — у 19,9% [19].

В структуре причин деменции лидирующую позицию занимает болезнь Альцгеймера (БА), на нее приходится примерно 60–70%, за ней следуют сосудистые когнитивные расстройства (СКР) — 25%, деменция с тельцами Леви (ДТЛ) — не более 5% и лобно-височная деменция (ЛВД) — менее 1 %

случаев. Однако у пациентов с СД ведущей причиной деменции являются сосудистые расстройства. Метаанализ 28 проспективных обсервационных исследований показал, что у страдающих СД риск развития деменции, независимо от ее причины, выше на 73% общепопуляционного, при этом риск БА и сосудистых когнитивных расстройств выше на 56% и 127% соответственно [20]. Среди пожилых пациентов с СД деменция диагностируется у 16% в возрасте старше 65 лет и 24% в возрасте старше 75 лет [10].

В настоящее время в клинической практике большее внимание уделяется микро- и макрососудистым осложнениям СД. Гораздо реже обсуждается тот факт, что СД является фактором риска развития когнитивных нарушений и деменции [17]. Центральная нервная система является органом-мишенью для гипергликемии, которая в результате окислительного стресса и повышения образования потенциально нейротоксичных продуктов гликозилирования приводит к развитию или прогрессированию деменции и депрессии у лиц пожилого возраста [10, 17]. Гипогликемия не менее опасна для головного мозга, так как приводит к дегенерации нейронов, в особенности ассоциативных зон коры, отвечающих за сложнейшие функции нервной системы и наиболее чувствительных к различным нарушениям гомеостаза. Негативное влияние гипогликемии на центральную нервную систему подтверждается развитием в условиях снижения гликемии ряда нейрогликопенических симптомов [11, 21].

Исследования демонстрируют, что среди пожилых пациентов с СД гипогликемия увеличивает риск развития когнитивных нарушений в два раза по сравнению с группой пациентов без эпизодов гипогликемии (34,4% против 17,6%; ОР 2,1; 95% ДИ 1,0–4,4; $P < 0,001$) [22], особенно рецидивирующая гипогликемия [17, 22]. Аналогично пожилые люди с деменцией и СД имели больший риск возникновения в последующем эпизода гипогликемии по сравнению с пациентами без когнитивных нарушений (14,2% против 6,3%; ОР 3,4; 95% ДИ 1,5–6,6; $P < 0,001$) [22]. Функциональная зависимость, являющаяся следствием деменции, препятствует компенсации углеводного обмена. Несмотря на наличие исследований, результаты которых подтверждают взаимосвязь гипогликемии и развития деменции, причинно-следственная связь остается неясной [21]. В данном обзоре мы изучим имеющиеся данные о механизмах взаимосвязи гипогликемии и когнитивных нарушений и рассмотрим возможные пути профилактики деменции как исхода эпизодов гипогликемии.

ВЛИЯНИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Известно, что глюкоза является основным энергетическим субстратом для головного мозга. Однако

головной мозг не способен к самостоятельной продукции глюкозы, его функциональная активность зависит от непрерывного транспорта глюкозы из кровеносного русла через гематоэнцефалический барьер посредством облегченного транспорта при участии переносчика глюкозы GLUT-1 [23, 24]. Количество поступающей в головной мозг глюкозы контролируется глюкозочувствительными рецепторами вентромедиальных ядер гипоталамуса, каротидного синуса, кишечного тракта и системы портальной вены. В качестве альтернативного источника энергии головной мозг может кратковременно использовать кетоновые тела, но его доступ к другим энергетическим субстратам ограничен, поэтому головной мозг уязвим для дефицита глюкозы. В условиях гипогликемии не поддерживается диффузионный градиент глюкозы, ее поступление в головной мозг прекращается, и развивается нейрогликопения. Порогом поступления глюкозы в головной мозг считается показатель не менее 2,1 ммоль/л. Как правило, однократный эпизод гипогликемии не вызывает стойкий когнитивный дефицит, хотя клинически может напоминать другие острые неврологические заболевания. Этот синдром называется гипогликемической энцефалопатией [23–25].

Ряд исследований показал, что наиболее чувствительными к гипогликемии областями центральной нервной системы являются кора головного мозга, гиппокамп, таламус и гипоталамус. Стоит отметить, что эти результаты были получены в случаях событий тяжелой гипогликемии, иногда в контексте длительной гипогликемической комы, которая в итоге приводила к смерти пациентов [26]. Окислительное фосфорилирование является основным источником энергии в виде АТФ, которая необходима для обеспечения метаболизма в нейронах. В цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса) образуются доноры электронов НАДН и ФАДН₂, доставляющие электроны в электрон-транспортную цепь митохондрий, что создает протонный градиент через митохондриальную мембрану, который стимулирует выработку АТФ с помощью АТФ-сингтазы. Эпизод гипогликемии нарушает функцию цепи переноса электронов в митохондриях. Длительная гипогликемия усугубляет описанные нарушения митохондриальной дыхательной цепи в гиппокампе на животных моделях. Ограничение процесса окислительного фосфорилирования, вызванное гипогликемией, приводит к увеличению продукции свободных радикалов. Таким образом, гипогликемия приводит к нарушению митохондриального дыхания и увеличению выработки свободных радикалов, имеющих значение в повреждении головного мозга [24]. Повторные эпизоды гипогликемии способствуют усугублению церебрального повреждения, которое отмечается в теменной коре головного мозга, полосатом теле и особенно в гиппокампе. Эти

изменения проявляются дефицитом пространственной и контекстной памяти [25].

Помимо негативного воздействия на центральную нервную систему, эпизоды гипогликемии также приводят к нарушениям в периферической нервной системе. Исследования на животных выявили, что вследствие гипогликемии наблюдается дегенерация аксонов, демиелинизация и микрососудистые изменения. Также сообщалось о связи у пациентов с СД2 повторных эпизодов гипогликемии и дистальной сенсомоторной полинейропатии [26].

Эпизод гипогликемии запускает каскад адаптивных реакций, направленных на повышение уровня глюкозы в крови. В результате паракринных реакций между клетками островков Лангерганса альфа-клетки вырабатывают глюкагон — контрирефлексы гормон, повышающий уровень гликемии в результате активации распада гликогена в печени. Еще одним реактивным ответом на гипогликемию является активация симпатоадреналовой системы, заключающаяся в выбросе адреналина, который также стимулирует гликогенолиз и снижает потребление глюкозы тканями организма [27].

Следствием повышения продукции катехоламинов в условиях гипогликемии является возникновение адренергических симптомов, благодаря которым пациент распознает снижение у него гликемии и предпринимает меры по купированию данного состояния. Однако механизм активации симпатоадреналовой системы чувствителен к рецидивирующему гипогликемии, которые снижают порог глюкозы для выброса адреналина. В результате замедляется развитие контролирующего ответа и нарушается распознавание гипогликемии, что приводит к повышению риска развития тяжелого гипогликемического состояния [25, 27]. Нераспознаваемая гипогликемия характеризуется неспособностью ощущать снижение уровня глюкозы и развитием нейрогликопении раньше адренергической симптоматики. Нарушение распознавания гипогликемии отмечается у 17,01% больных СД2 (13,27–20,75%; ОР 3,25; 95% ДИ; Р < 0,00001) [28], данное состояние повышает риск развития тяжелой гипогликемии в 17 раз у пациентов с СД2 [25]. Данная «вегетативная недостаточность, связанная с гипогликемией», не имеет тесных взаимосвязей с автономной диабетической нейропатией и носит скорее функциональный характер. Дефекты контролирующего ответа на гипогликемию обратимы, для чего необходимо тщательно избегать повторных ее эпизодов [27].

СВЯЗЬ ГИПОГЛИКЕМИИ И ДЕМЕНЦИИ

Результаты систематического обзора, включавшего 10 когортных исследований с общим числом участников более 1,4 млн из стран Европы, Азии и Северной Америки, показал, что эпизоды

гипогликемии связаны со статистически значимым риском развития деменции по сравнению с пациентами без гипогликемии в анамнезе (ОР 1,44; 95% ДИ 1,26–1,65; Р < 0,00001). В рассматриваемых исследованиях процент пациентов с эпизодами гипогликемии варьировал от 0,4 до 15,5%, а частота деменции колебалась от 0,9 до 24,6%. Период наблюдения в исследованиях составил от 1 до 13,9 года. Отмечен более высокий риск развития деменции среди пациентов, перенесших 2 или более эпизода гипогликемии (ОР 1,63; 95% ДИ 1,10–1,43; Р = 0,02), чем у пациентов с однократным случаем гипогликемии (ОР 1,21; 95% ДИ 1,11–1,32; Р < 0,0001).

Повышенный риск развития деменции определялся в исследованиях, которые включали только пациентов с СД2, а также с СД1 и СД2. Авторы систематического обзора подчеркивают некоторые ограничения исследования. Анализ данных осуществлялся на основе реестров, которым присущи систематические ошибки, например при вводе данных. Также были неизвестны другие факторы риска гипогликемии и деменции, которые могли быть у ряда пациентов. Исследование не объясняет причинно-следственные связи ассоциации гипогликемии и когнитивных нарушений [29]. Метаанализ 9 исследований также выявил связь повышения риска развития деменции в результате гипогликемии (ОР 1,50; 95% ДИ 1,29–1,74) [30]. В исследовании среди 53 тыс. британских пациентов старше 65 лет с СД2 без предшествовавшей деменции даже однократный эпизод гипогликемии был связан с повышением риска развития деменции в последующем на 27% (ОР 1,27; 95% ДИ 1,06–1,51). Модель исследования была скорректирована с учетом других предрасполагающих факторов риска развития деменции. Риск повышался с увеличением числа эпизодов гипогликемии: один эпизод (ОР 1,26; 95% ДИ 1,03–1,54); два или более эпизодов (ОР 1,50; 95% ДИ 1,09–2,08) [31]. В другом систематическом обзоре 7 исследований выявлено повышение риска деменции на 54% у пациентов с СД2, перенесших гипогликемию, также отмечена прямая зависимость увеличения риска деменции от количества эпизодов гипогликемии [32]. Исследование, включавшее 96 пациентов с СД2, среди которых у 45,8% наблюдалась гипогликемия, показало, что более длительное время нахождения пациента ниже целевого диапазона гликемии коррелировало с худшими показателями в тестах на прохождение маршрута, рисования часов и снижением запоминания (Р < 0,05) [33].

Метаанализ 6 исследований показал, что инсулнотерапия при СД2 увеличивала риск развития деменции на 21% по сравнению с другими методами лечения или плацебо (ОР 1,21; 95% ДИ 1,06–1,39), а инсулин имеет наиболее выраженный гипогликемический эффект [34]. Более широкий диапазон колебаний гликированного гемоглобина

(НbА1), что могло быть косвенно связано с постгипогликемической гипергликемией как компенсаторной реакцией, также приводил к повышенному риску развития деменции (ОР 1,19; 95% ДИ: 1,06–1,32; Р = 0,002) [35].

Из приведенных выше результатов исследований можно сделать вывод, что гипогликемия, особенно рецидивирующие ее эпизоды, является предрасполагающим фактором развития когнитивных нарушений в последующем. Однако стоит помнить, что большинство исследований не включали другие доказанные факторы и заболевания, связанные с развитием когнитивных нарушений, что ограничивает применение конкретных числовых показателей риска развития деменции вследствие гипогликемии в практической деятельности.

ГИПОГЛИКЕМИЯ И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В настоящее время данные о причинно-следственной связи гипогликемии и БА как одной из ведущих причин деменции в пожилом и старческом возрасте достаточно ограничены. Основным звеном патогенеза БА является нарушение метаболизма белка-предшественника амилоида, в результате чего происходит агрегация его нерастворимых фрагментов в патологический белок бета-амилоид, который откладывается в различных структурах головного мозга и обладает нейротоксическим эффектом, что приводит к изменению синаптических связей, повреждению и гибели нейронов и, как следствие, к когнитивному дефициту [16, 36]. Также образуются патологические «нейрофибрillaryные сплетения», представляющие собой измененные микротрубочки цитоскелета, которые состоят из гиперфосфорилированного нерастворимого тау-протеина. В норме тау-протеин является компонентом мембранных аксонов и стабилизирует их, а в результате мутаций образуется гиперфосфорилированная его форма, что приводит к нарушению стенки и дальнейшей гибели клетки.

Накоплению аномального тау-протеина в патогенезе БА отводится не меньшее значение, чем накоплению амилоида [16, 37]. Результаты экспериментальных исследований показывают, что снижение поступления глюкозы в головной мозг запускает образование тау-протеина, нарушение синаптической передачи и развитие БА. Однако в данных исследованиях гипогликемия не рассматривается как непосредственная причина снижения доступности глюкозы для головного мозга. Это может быть обусловлено, например, уменьшением экспрессии переносчиков глюкозы GLUT1 и GLUT3 в головном мозге с течением возраста [36, 37]. Нарушение окислительного фосфорилирования, митохондриальная дисфункция и образование свободных радикалов, что в данной статье рассматривалось как результат гипогликемии, также способствуют образованию тау-протеина, накоплению бета-амилоида,

гибели нейронов и развитию БА [21]. Около 10% случаев БА составляют наследственные формы, для которых характерен аутосомно-доминантный тип передачи и более раннее начало. Мутации, обнаруживаемые при этом в генах, кодируют белки пресенилин-1, пресенилин-2 и амилоидный белок-предшественник. Носительство данных генов означает почти 100-процентный риск развития БА. Также часть случаев БА связана с носительством аллеля $\varepsilon 4$ гена аполипопротеина Е. При наличии данного полиморфизма риск развития БА увеличивается почти в два раза [16].

Генетическая связь гипогликемии и БА исследовалась методом биоинформационической реконструкции и анализа генных сетей группой ученых из Новосибирска. Полученные результаты продемонстрировали значительное сходство генных сетей гипогликемии и БА. Исследователи подчеркивают гипотетический характер результатов, требующих дальнейшего экспериментального изучения [38]. Ретроспективное обсервационное исследование с участием 550 000 пожилых пациентов с СД2 показало, что гипогликемия увеличивает риск развития когнитивных расстройств в целом (ОР 1,254; 95% ДИ 1,166–1,349; $P < 0,001$) и, в частности, БА (ОР 1,264; 95% ДИ 1,162–1,375; $P < 0,001$), но патогенетические аспекты взаимосвязи этих состояний в данном исследовании не изучались [39].

ГИПОГЛИКЕМИЯ И СОСУДИСТАЯ ДЕМЕНЦИЯ

Одним из ведущих факторов риска развития сосудистых когнитивных расстройств (СКР) является СД. Среди непосредственных причин СКР, интересующих нас в рамках данного обзора, выделяют единичный инсульт важной для когнитивной функции зоны головного мозга (полосатого тела, префронтальной лобной коры, зоны стыка височно-теменно- затылочных долей головного мозга левого полушария) и мультиинфарктное поражение головного мозга в результате повторных эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу корково-подкорковой локализации [16].

Как уже упоминалось ранее, одним из компонентов контратрегуляторного ответа на гипогликемию является активация симпатоадреналовой системы с повышением секреции адреналина и норадреналина, гемодинамические эффекты которых проявляются выраженной вазоконстрицией, тахикардией и повышением артериального давления [40]. Также гипогликемия влияет на процессы гемостаза, повышая агрегацию тромбоцитов и образование фибриногена, а также снижая NO-опосредованную функцию эндотелия. Исследования показали повышение циркулирующих уровней молекул сосудистой адгезии (маркеров повреждения эндотелиальных клеток), интегрин-6 и Р-селектина (маркеров активации

тромбоцитов) вследствие гипогликемии [41]. Одним из определяющих факторов патогенеза ОНМК по ишемическому типу является атеросклероз церебральных артерий. Адгезия тромбоцитов в пораженных атеросклерозом артериях, которые также находятся в состоянии вазоконстрикции в связи с эффектами катехоламинов, играет значительную роль в развитии артериального тромбоза и ишемического инсульта [41, 42]. Таким образом, эпизод гипогликемии инициирует последовательность событий, которые могут приводить к развитию ОНМК по ишемическому типу.

Исследование среди пациентов с СД2 показало, что инсулин-индуцированная гипогликемия (клэмп-тест) повышала адгезию тромбоцитов и концентрацию фибриногена и увеличивала время лизиса фибринового сгустка, на 7-й день после гипогликемического клэмп-теста увеличилась плотность фибриновой сети ($\Delta 1,15 \pm 0,28$ волокон/мкм² $P < 0,01$) [43]. Приведенные результаты подтверждают рассмотренные нарушения гемостаза в результате эпизода гипогликемии.

Клинические исследования демонстрируют связь между гипогликемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В исследовании ADVANCE эпизод тяжелой гипогликемии приводил к повышению риска крупных макрососудистых событий (ОР 2,88; 95% ДИ от 1,19–4,49, $P < 0,001$), к которым также относится ишемический инсульт, не приведший к летальному исходу [44]. В ходе метаанализа 19 исследований установлена связь между гипогликемией и макрососудистыми осложнениями (ОР 1,81 95% ДИ 1,70–1,94) [30]. Ограничивает представленные данные тот факт, что оценивалось влияние гипогликемии на развитие макрососудистых событий в целом, а не только ишемического инсульта как предиктора СКР. Исследование ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) показало взаимосвязь тяжелой гипогликемии с ишемической болезнью сердца (ОР 2,02, 95% ДИ 1,27–3,20) и сердечно-сосудистой смертностью (ОР 1,64, 95% ДИ 1,15–2,34), однако связь гипогликемии с инсультом не была установлена [45].

Согласно результатам обсервационного исследования среди пожилых пациентов с СД2, участники, которые перенесли гипогликемический эпизод, имели повышенный риск развития СКР (ОР 1,286; 95% ДИ 1,110–1,490; $P < 0,001$) [39]. Эпизод тяжелой гипогликемии, приводящий к нейрогликопении, может иметь симптоматику ОНМК, но в ряде случаев неврологический дефицит устраняется парентеральным введением раствора глюкозы [46]. Несмотря на несколько противоречивые данные клинических исследований взаимосвязи гипогликемии и ишемического инсульта, описанные аспекты патогенеза однозначно указывают на активацию свертывающих систем крови, что повышает риск макрососудистых исходов, особенно у пожилых пациентов.

ДЕМЕНЦИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ГИПОГЛИКЕМИИ

В данном обзоре упоминалась двунаправленная связь гипогликемии и деменции. Диагностированная ранее деменция не способствует достижению целевых значений показателей углеводного обмена на фоне лечения СД, поскольку пациенту с когнитивным дефицитом может быть затруднительно соблюдать режим питания и приема сахароснижающих препаратов и самостоятельно контролировать гликемию, а также предпринимать меры по купированию гипогликемического эпизода, что угрожает развитием тяжелой гипогликемии. Ретроспективное исследование с включением 131 650 пациентов с СД2 (средний возраст 66,9 года) выявило, что среди пациентов с сопутствующей деменцией риск возникновения эпизода гипогликемии был в 2 раза выше, чем у пациентов без когнитивных нарушений (корректированное ОР 2,25; 95% ДИ 2,22–2,32) [47]. Ретроспективное исследование «случай–контроль» среди взрослых пациентов с СД2, получающих инсулинотерапию, также подтвердило связь деменции с повышенным риском развития гипогликемии (ОР 1,73; 95% ДИ 1,10–2,72; Р = 0,0175) [48]. Согласно данным анализа исследования ACCORD (ACCORD-MIND), снижение когнитивных функций у пациентов с СД2 увеличивало риск тяжелой гипогликемии (ОР 1,43; 95% ДИ 1,08–1,48). В исследовании ADVANCE тяжелые когнитивные нарушения (< 24 баллов), определяемые по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE), также приводили к повышенному риску тяжелой гипогликемии (ОР 2,10; 95% ДИ 1,14–3,87) [49, 50]. Метаанализ 5 исследований показал значительно повышенный риск развития гипогликемии у пожилых пациентов с СД2 и деменцией (ОР 1,64; 95% ДИ 1,25–2,06). Ключевые результаты метаанализа демонстрировали повышение риска прогрессирования когнитивных нарушений после перенесенной гипогликемии на 70% и, напротив, повышение вероятности возникновения эпизода гипогликемии на 60% у пожилых людей с деменцией [51]. Приведенные данные подтверждают влияние когнитивных нарушений на развитие гипогликемических событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные в обзоре исследования однозначно указывают на гипогликемию как фактор риска развития или прогрессирования когнитивных нарушений, более того, данная взаимосвязь имеет двустороннюю направленность. Но многие патогенетические аспекты деменции от всех причин как последствия гипогликемии остаются неизученными. Понимание взаимосвязи гипогликемии и деменции на клеточном и молекулярном уровнях может способствовать разработке профилактических мероприятий данных состояний.

При динамическом наблюдении пожилых пациентов с СД2 необходимо оценивать их когнитивный статус и функциональную независимость, а также определять наличие других факторов риска гипогликемии и, исходя из полученных данных, назначать сахароснижающую терапию и цели гликемического контроля, используя индивидуальный подход.

Информация о вкладе авторов в написание статьи

С.В. Булгакова — идея и дизайн статьи, редактирование статьи.

П.Я. Мерзлова, Д.П. Курмаев, Е.В. Тренева — анализ данных и написание статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Prospects 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/423). https://population.un.org/wpp/publications/files/wpp2019_highlights.pdf
- Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Ефремов А.И. Основная проблема гериатрии — множественность болезней у пожилого больного // Клиническая геронтология. — 2019. — Т. 25. — № 1-2. — С. 4-9. [Lazebnik L.B., Konev Yu.V., Efremov L.I. The main problem of geriatrics: the multiplicity of diseases in elderly patients. Clinical gerontology. 2019;(1-2):4-9. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26347/1607-2499201901-02004-009>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. — 2022. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.U., et al. Diabetes Mellitus 2 type in adults. Clinical guidelines Russian Association of Endocrinologists. 2022. (In Russ.)] https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/cr_dm_ii_ad_2022.pdf
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium; 2021. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. — 2023. — Т. 26. — № 2. — С. 104-123. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. Diabetes mellitus. 2023;26(2):104-123. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM13053>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — № 3. — С. 144–159. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Diabetes mellitus

- in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9686>
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (8-й выпуск) // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — № 1S. — С. 1-112. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1-121. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM20171S8>
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (11-й выпуск). Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Сахарный диабет. 2023; С. 73-74. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., et al. Algorithms of Specialized Medical Care for Diabetes Mellitus Patients. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (11th edition). *Diabetes mellitus*. 2023;73-74. (in Russ.)] https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/2023_alg_sum.pdf
9. Беляева Н.Г. Гипогликемия: распространенность и факторы риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях стационарного лечения // РМЖ. — 2020. — № 1. — С. 40-42. [Belyaeva N.G. Hypoglycemia: prevalence and risk factors in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *RMJ*. 2020;1:40-42. (In Russ.)] https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Gipoglikemiya_rasprostranennost_i_faktory_riska_u_pacientov_s_saharnym_diabetom_2_tipa_v_usloviyah_stacionarnogo_lecheniya
10. Ахундова К.Р., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Гериатрические аспекты сахарного диабета // Российский журнал гериатрической медицины. — 2020. — № 3. — С. 250-259. [Akhundova K.R., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Geriatric aspects of diabetes mellitus. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(3):250-259. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-250-259>
11. Yun JS, Ko SH. Risk Factors and Adverse Outcomes of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2016;40(6):423-432. <https://doi.org/10.4093/dmj.2016.40.6.423>
12. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-2559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
13. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
14. Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, et al. Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies. *PLoS One*. 2015;10(6):e0126427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126427>
15. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Исаков М.А., Древаль А.В. Структура сахароснижающей терапии в особых группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании данных регистра Московской области // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — № 3. — С. 206-216. [Misnikova IV, Kovaleva YA, Isakov MA, Dreval AV. The glucose-lowering therapy structure in special groups of type 2 diabetes mellitus patients based on data from the Moscow Region Register. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(3):206-216. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM10084>
16. Яхно Н.Н., Ткачева О.Н., Гаврилова С.И. и др. Комплексная междисциплинарная и межведомственная программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста // Российский журнал гериатрической медицины. — 2022. — № 1. — С. 6-16. [Yakhno N.N., Tkacheva O.N., Gavrilova S.I., et al. Comprehensive interdisciplinary and interdepartmental program for prevention, early detection, diagnosis and treatment of cognitive disorders in older and senile people. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;(1):6-16. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2022-6-16>
17. Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Ших Е.В. и др. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — № 4. — С. 307-318. [Ostromova O.D., Surkova E.V., Chikh E.V., et al. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, the effect of antidiabetic drugs. *Diabetes mellitus*. 2018;21(4):307-318. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM9660>
18. Lopez OL, Kuller LH. Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:139-148. <https://doi.org/10.1016/B978-0-42-804766-8.00009-1>
19. Мхитарян Э.А., Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. и др. Распространенность когнитивных нарушений и их ассоциация с социально-экономическими, демографическими и антропометрическими факторами и гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2022. — Т. 14. — № 3. — С. 44-53. [Mkhitaryan E.A., Vorobieva N.M., Tkacheva O.N., et al. The prevalence of cognitive impairment and their association with socioeconomic, demographic and anthropometric factors and geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT. *Nevrologiya, neiroopsichiatriya, psichosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(3):44-53. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-44-53>
20. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig*. 2013;4(6):640-650. <https://doi.org/10.1111/jdi.12087>
21. Husain KH, Sarhan SF, AlKhalifa HKAA, et al. Dementia in Diabetes: The Role of Hypoglycemia. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):9846. <https://doi.org/10.3390/ijms24129846>
22. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2013;173(14):1300-1306. <https://doi.org/10.1001/jamaintermmed.2013.6176>
23. Morgan RK, Cortes Y, Murphy L. Pathophysiology and aetiology of hypoglycaemic crises. *J Small Anim Pract*. 2018;59(11):659-669. <https://doi.org/10.1111/jsap.12941>
24. Rehni AK, Dave KR. Impact of Hypoglycemia on Brain Metabolism During Diabetes. *Mol Neurobiol*. 2018;55(12):9075-9088. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1044-6>
25. Антонова К.В., Лагода О.В., Танашян М.М. Гипогликемические состояния у больных сахарным диабетом 2 типа — церебральные, когнитивные, психосоциальные и клинические аспекты // Сахарный диабет. — 2022. — Т. 25. — № 3. — С. 288-298. [Antonova K.V., Lagoda O.V., Tanashyan M.M. Hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus patients — cerebral, cognitive, psychosocial and clinical aspects. *Diabetes mellitus*. 2022;25(3):288-298. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM12840>
26. Nistor M, Schmidt M, Graul I, et al. A Systematic Review of Neuroprotective Strategies in the Management of Hypoglycemia. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):550. <https://doi.org/10.3390/ijms20030550>
27. Heller SR, Peyrot M, Oates SK, Taylor AD. Hypoglycemia in patient with type 2 diabetes treated with insulin: it can happen. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001494. <https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2020-001494>
28. Alkhatatbeh MJ, Abdalqader NA, Alqudah MAY. Impaired Awareness of Hypoglycaemia in Insulin-treated Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2019;15(5):407-413. <https://doi.org/10.2174/157339981466618080614493>
29. Huang L, Zhu M, Ji J. Association between hypoglycemia and dementia in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of 1.4 million patients. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14(1):31. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00799-9>
30. Mattishent K, Loke YK. Meta-Analysis: Association Between Hypoglycemia and Serious Adverse Events in Older Patients Treated

- With Glucose-Lowering Agents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;12:571568. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.571568>
31. Mehta HB, Mehta V, Goodwin JS. Association of Hypoglycemia With Subsequent Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [published correction appears in *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019 Apr 23;74(5):750]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(8):1110-1116. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw217>
32. Gómez-Guijarro MD, Álvarez-Bueno C, Saz-Lara A, et al. Association between severe hypoglycaemia and risk of dementia in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;39(3):e3610. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3610>
33. Dong S, Wang L, Zhao C, et al. Relationship between key continuous glucose monitoring-derived metrics and specific cognitive domains in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Neurol*. 2023;23(1):200. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03242-2>
34. McMillan JM, Mele BS, Hogan DB, Leung AA. Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(4):e000563. <https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2018-000563>
35. Song J, Bai H, Xu H, et al. HbA1c Variability and the Risk of Dementia in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis. *Int J Clin Pract*. 2022;2022:7706330. <https://doi.org/10.1155/2022/7706330>
36. Ardanaz CG, Ramirez MJ, Solas M. Brain Metabolic Alterations in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3785. <https://doi.org/10.3390/ijms23073785>
37. Lauretti E, Li JG, Di Meco A, Praticò D. Glucose deficit triggers tau pathology and synaptic dysfunction in a tauopathy mouse model. *Transl Psychiatry*. 2017;7(1):e1020. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.296>
38. Saik OV, Klimontov VV. Hypoglycemia, Vascular Disease and Cognitive Dysfunction in Diabetes: Insights from Text Mining-Based Reconstruction and Bioinformatics Analysis of the Gene Networks. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12419. <https://doi.org/10.3390/ijms222212419>
39. Kim YG, Park DG, Moon SY, et al. Hypoglycemia and Dementia Risk in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Propensity-Score Matched Analysis of a Population-Based Cohort Study. *Diabetes Metab J*. 2020;44(1):125-133. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0260>
40. Klingbeil KD, Koch S, Dave KR. Potential link between post-acute ischemic stroke exposure to hypoglycemia and hemorrhagic transformation. *Int J Stroke*. 2020;15(5):477-483. <https://doi.org/10.1177/1747493017743797>
41. Smith L, Chakraborty D, Bhattacharya P, et al. Exposure to hypoglycemia and risk of stroke. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1431(1):25-34. <https://doi.org/10.1111/nyas.13872>
42. Kaplan ZS, Jackson SP. The role of platelets in atherothrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014:51-61. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.51>
43. Chow E, Iqbal A, Walkinshaw E, et al. Prolonged Prothrombotic Effects of Antecedent Hypoglycemia in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2625-2633. <https://doi.org/10.2337/dc18-0050>
44. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1410-1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003795>
45. Lee AK, Warren B, Lee CJ, et al. The Association of Severe Hypoglycemia With Incident Cardiovascular Events and Mortality in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(4):104-111. <https://doi.org/10.2337/dc17-1669>
46. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e440-e441]. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
47. Alsharif AA, Wong ICK, Ma T, et al. The association between dementia and the risk of hypoglycaemia events among patients with diabetes mellitus: a propensity-score matched cohort analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1177636. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1177636>
48. Settles J, Kan H, Child CJ, et al. Previously unrecognized risk factors for severe hypoglycaemia requiring emergency medical care in insulin-treated type 2 diabetes: Results from a real-world nested case-control study. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(7):1235-1244. <https://doi.org/10.1111/dom.14690>
49. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia*. 2009;52(11):2328-2336. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1484-7>
50. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2012;35(4):787-793. <https://doi.org/10.2337/dc11-1855>
51. Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(2):135-141. <https://doi.org/10.1111/dom.12587>

МРТ-ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-117-123

УДК: 616-06

Исайкина О.Ю.^{1*}, Вехова К.А.², Суховольская А.С.³, Черноусов П.А.², Перепелова Е.М.²,
Горбунов В.М.¹

*Автор, ответственный за переписку

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

³ ФГАОУ ВО «Новосибирский государственный университет», Новосибирск, Россия.

Резюме

Представлен обзор литературы о сосудистых изменениях в головном мозге при артериальной гипертензии, регистрируемых с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). К ним относятся гиперинтенсивные изменения белого вещества (ГИБВ), лакунарные инфаркты, церебральные микропетехии, расширение периваскулярных пространств и атрофические изменения отделов ГМ. Микроструктурные изменения проводящих путей белого вещества головного мозга появляются до ГИБВ и могут быть оценены с помощью диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ МРТ). Один из оцениваемых при этом параметров — коэффициент фракционной анизотропии (ФА) — служит предиктором поражения белого вещества на ранних стадиях АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; магнитно-резонансная томография; гиперинтенсивные изменения белого вещества; лакунарные инфаркты; церебральные микропетехии; расширение периваскулярных пространств; атрофия головного мозга.

Для цитирования: Исайкина О.Ю., Вехова К.А., Суховольская А.С., Черноусов П.А., Перепелова Е.М., Горбунов В.М. МРТ-признаки поражения головного мозга при артериальной гипертензии. *Российский журнал герiatricкой медицины*. 2024; 2 (18): 117–123. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-117-123

MRI SIGNS OF BRAIN DAMAGE IN ARTERIAL HYPERTENSION

Isaykina O.Yu.^{1*}, Vekhova K.A.², Sukhovolskaya A.S.³, Chernousov P.A.², Perepelova E.M.², Gorbunov M.V.

*Corresponding author

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia.

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia.

Abstract

This paper reviews the data on cerebrovascular changes in arterial hypertension obtained by magnetic resonance imaging (MRI). These include white matter hyperintensities (WMH), lacunar infarcts, cerebral microbleeds, enlarged perivascular spaces, and brain atrophy. Microstructural white matter changes precede WMH, and can be detected using diffusion tensor MRI (DTI), which allows the analysis of fractional anisotropy (FA), indicating white matter lesions in the early stages of hypertension.

Keywords: arterial hypertension; magnetic resonance imaging; white matter hyperintensity; lacunar infarcts; cerebral microbleeds; enlarged perivascular spaces; brain atrophy.

For citation: Isaykina O.Yu., Vekhova K.A., Sukhovolskaya A.S., Chernousov P.A., Perepelova E.M., Gorbunov M.V. MRI Signs of Brain Damage in Arterial Hypertension. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 2(18): 117-123. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-117-123

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно во всем мире фиксируется высокий уровень смертности пациентов от сердечно-сосудистой патологии. Артериальная гипертензия (АГ) является распространенным заболеванием и одним из основных факторов риска развития инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности. На сегодняшний день артериальная гипертензия остается медико-социальной проблемой. Согласно данным эпидемиологического исследования ЭССЕ, распространенность АГ на территории РФ составила 44,2%. В последние годы отмечается рост заболеваемости, особенно среди лиц мужского пола [1].

Наиболее уязвимым органом-мишенью при АГ является головной мозг (ГМ) [2]. Повышенное артериальное давление (АД) играет важную роль в развитии когнитивных нарушений (КН) различной степени тяжести (субъективных, легких, умеренных когнитивных нарушений, а также деменции) как со-судистой, так и нейродегенеративной природы. При этом АГ является модифицируемым фактором риска развития КН и сосудистой деменции.

Применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) является золотым стандартом для выявления изменений структур головного мозга и позволяет зарегистрировать их на начальной стадии развития.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Структурно-функциональные изменения ГМ при АГ, регистрируемые на МРТ

АГ вызывает изменения как в крупных, так и в мелких артериях головного мозга. Поражение крупных церебральных артерий при АГ ассоциировано с локальным ремоделированием сосудистой стенки, приводящим к повышению ее жесткости, эндотелиальной дисфункции, возникновению окклюзий и последующему развитию ишемического инсульта [3]. Мелкие сосуды изменяются по типу артериолосклероза.

Согласно критериям STRIVE-1 от 2013 года, к характерным изменениям на МРТ, отражающим поражение сосудов ГМ при АГ, относят гиперинтенсивные изменения белого вещества (ГИБВ), “немые” и лакунарные инфаркты, церебральные микропоизлияния, расширение периваскулярных пространств и атрофические изменения отделов ГМ [4]. С того момента произошли значительные изменения в понимании патогенеза сосудистых когнитивных нарушений и МРТ-признаков этих нарушений. В связи с этим обновленные стандарты для нейровизуализации сосудистых изменений STRIVE-2 дополнились и теперь включают:

- недавний (до 3 недель) подкорковый (лакунарный) инфаркт и/или наличие сформи-

ровавшейся на его месте полости (лакуны) диаметром до 15 мм;

- кортикальные микроинфаркты размером до 4 мм;
- гиперинтенсивные изменения белого вещества;
- расширение периваскулярных пространств;
- церебральные микропоизлияния;
- атрофические изменения отделов ГМ;
- корковый поверхностный сидероз [5].

Гиперинтенсивные изменения белого вещества

Гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга (ГИБВ) часто обнаруживаются у пациентов с длительным анамнезом гипертонической болезни. В различных популяционных исследованиях изменения со стороны белого вещества отмечаются у 23–98% людей в возрасте от 45 до 97 лет [5–7].

В 1987 году V.C. Hachinski ввел понятие “лейкоаэроз” (от греч. “leukos” — белый и “araiosis” — разрежение) для описания изменений в перивентрикулярном белом веществе головного мозга на снимках компьютерной томографии (КТ). Схожие изменения белого вещества, регистрируемые на МРТ, выглядят как зоны патологического сигнала — т. н. гиперинтенсивность — на Т2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) и в режиме инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости (Fluid attenuation inversion recovery — FLAIR), но без выраженной гипоинтенсивности на Т1-взвешенных изображениях [8].

Эти очаги могут быть единичными или мультифокальными. Ограниченные очаги ГИБВ визуализируются в виде небольших “шапочек” на передних и/или задних рогах боковых желудочков, в виде тонких “ободков” вдоль стенок боковых желудочков на поперечных срезах (перивентрикулярные поражения), в виде локальных зон гиперинтенсивности в подкорковом белом веществе [9]. По мере прогрессирования АГ перивентрикулярные поражения белого вещества могут распространяться в подкорковое белое вещество и сливаться в мультифокальные очаги. Помимо уже упомянутых областей, к наиболее типичным локализациям ГИБВ относятся полуовальный центр, базальные ганглии и таламус [10]. Charidimou et al. определили 4 паттерна формирования ГИБВ по данным МРТ в режиме FLAIR. Так, они могут быть сконцентрированы вокруг базальных ганглиев, в передних или задних подкорковых областях, а также мультифокально, затрагивая сразу несколько областей [11]. Для количественного определения поражений белого вещества в перивентрикулярных и субкортикальных областях используется оценочная шкала Фазекас (Fazekas), согласно которой выделяют легкую степень (точечные участки — Fazekas 1), среднюю степень (сливные участки — Fazekas 2)

и тяжелую степень (выраженные сливные участки — Fazekas 3) поражения белого вещества (рис. 1) [13].

Некоторые исследования демонстрируют взаимосвязь между локализацией очагов ГИБВ и характером когнитивных нарушений. Расположение очагов гиперинтенсивности вблизи передних рогов боковых желудочков оказывало влияние на управляющие функции, тогда как локализация этих очагов в области задних рогов негативно коррелировала с функциями памяти [14]. По результатам другого исследования, нарушение в сфере управляющих функций было обусловлено двусторонним изменением белого в нижней области лобных долей, височно-затылочной перивентрикулярной зоне, а также в переднем крае внутренней капсулы обоих полушарий [15]. Это же исследование продемонстрировало, что перивентрикулярная локализация ГИБВ в височно-затылочных областях обоих полушарий в сочетании с теменной областью правого полушария обуславливала нарушения эпизодической памяти.

Лакунарные инфаркты

Fisher определил лакунарные инфаркты (ЛИ) как малые глубинные инфаркты с максимальным диаметром до 1,5–2 см и объемом от 0,2 до 3,4 см³, обусловленные эмболией или окклюзией ветвей крупных мозговых артерий [16–18]. В стадии выраженной организации они имеют вид округлых или неправильной формы полостей (лакун) с четкими границами диаметром от 0,1 до 1,5 см. Глубинные инфаркты с диаметром более 1,5–2 см называют “гигантские лакуны”. Причиной возникновения лакунарного инфаркта при АГ является прогрессирующий стеноз сосудов и/или спонтанный тромбоз лентикулостриарных артерий. Они кровоснабжают подкорковые области и базальные ганглии, включая хвостатое ядро, бледный шар, склерупу и часть заднего края внутренней капсулы,

у которых отсутствует коллатеральная сеть кровоснабжения [19]. Диаметр этих артерий по мере удаления от места их ответвления от средней мозговой артерии уменьшается, что делает их чувствительными к систематическому повышению артериального давления.

Длительно текущая артериальная гипертензия приводит к возникновению транзиторных ишемических атак (ТИА), которые, в свою очередь, способствуют возникновению ЛИ. Лакунарные инфаркты также встречаются у пациентов без ТИА или клинических признаков ОНМК в анамнезе [20, 21]. Сообщается, что распространенность этих “немых” (“молчащих”) инфарктов головного мозга среди пожилых людей составляет более 20% [18].

И лакунарные инфаркты, и ГИБВ рассматриваются как признаки поражения мелких сосудов, однако их локализация различна. Лакунарные инфаркты локализуются преимущественно в белом веществе головного мозга и подкорковых структурах — в базальных ганглиях, таламусе и стволе мозга [22]. Более того, существует лишь умеренная корреляция между изменениями белого вещества и лакунарными инфарктами, что говорит о различных механизмах микрососудистого повреждения в условиях АГ. Несмотря на это, как ГИБВ, так и лакунарные инфаркты обуславливают наличие когнитивных нарушений у пациентов с АГ [21, 22].

Церебральные микротромбозы

Церебральные микротромбозы (ЦМК) представляют собой небольшие очаговые кровоизлияния, обусловленные разрывами мелких сосудов. Эти микрососудистые повреждения можно визуализировать с помощью T2*-градиентного эха (GRE) и МРТ в режиме изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости SWI (Susceptibility weighted imaging) в виде гипоинтенсивных очагов размером 3–10 мм, обусловленных отложениями гемосидерина [23]. Распространенность ЦМК

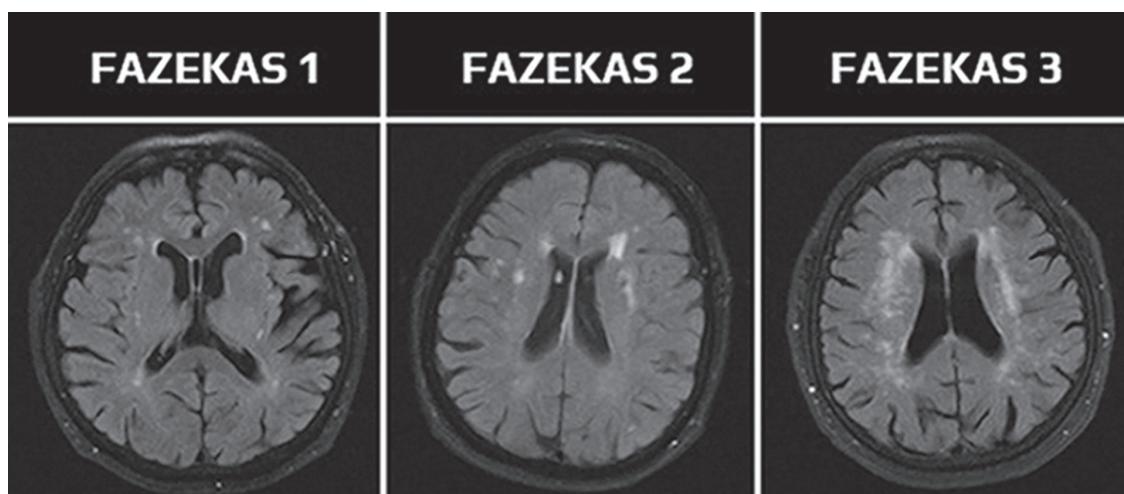


Рисунок 1. Степень поражения белого вещества в перивентрикулярных и субкортикальных областях по шкале Fazekas

Figure 1. Fazekas scale of degree of white matter changes in periventricular and subcortical areas

коррелирует с длительностью артериальной гипертензии у пациентов и составляет > 50% среди лиц старше 65 лет [23, 24].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что систематическое повышение артериального давления способствует развитию микрососудистых повреждений [25]. Повышение внутрипросветного давления и последующее увеличение напряжения стенки активируют НАДФН-оксидазы и способствуют выработке митохондриями активных форм кислорода (АФК). В связи с тем что с возрастом антиоксидантные свойства снижаются, в сосудистой сети нарастает окислительный стресс, способствующий активации матриксных металлопротеиназ (ММР), деградации внеклеточного матрикса и атрофии гладких миоцитов сосудов. Эти структурные изменения ослабляют сосудистую стенку и повышают ее уязвимость к разрывам и развитию микрокровоизлияний.

В зависимости от локализации выделяют поверхностные ЦМК, затрагивающие лобную, височную, теменную, затылочную кору и белое вещество; подкорковые или глубинные микрокровоизлияния в базальные ганглии, внутреннюю и наружную капсулу, таламус, мозолистое тело и перивентрикулярное белое вещество, а также инфратенториальные микрокровоизлияния в структуры задней черепной ямки (ствол головного мозга и мозжечок) [26]. Согласно данным проспективного популяционного Роттердамского исследования, наличие факторов сердечно-сосудистого риска (в т. ч. артериальной гипертензии), лакунарных инфарктов и поражения белого вещества связано с подкорковыми или инфратенториальными микрокровоизлияниями [27, 28].

Локализация и количество ЦМК, вероятно, обуславливает характер когнитивных нарушений и степень их тяжести. В исследовании Yakushiji et al. у 518 пациентов в возрасте от 33 до 85 лет без неврологической симптоматики, у части из которых присутствовали факторы сердечно-сосудистого риска, состояние когнитивной сферы было оценено с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE) и сопоставлено с локализацией микрокровоизлияний [29]. При локализации ЦМК в базальных ганглиях отмечалось снижение показателей оценки счета и внимания, в то время как снижение ориентации было ассоциировано с локализацией микрокровоизлияний в таламусе. Однако результаты более поздних работ свидетельствуют о том, что степень тяжести когнитивного дефицита связана с количеством ЦМК по данным МРТ, нежели с их локализацией [30]. При проведении нейропсихологического исследования у 983 пациентов с эссенциальной АГ в возрасте 50 лет и старше Zhang et al. установили, что наличие более 5 ЦМК корковой локализации ассоциировалось с более низкими общими баллами Монреальской когнитивной шкалы

(Montreal Cognitive Assessment (MoCA) и с самыми низкими показателями скорости обработки информации [31].

Расширение периваскулярных пространств

Периваскулярные пространства Вирхова—Робена диаметром менее 3 мм окружают пенетрирующие артерии головного мозга, которые следуют от субарахноидального пространства к его паренхиме, и в норме заполнены интерстициальной и спинномозговой жидкостью (СМЖ) [32]. Считается, что данные пространства являются начальным звеном глиматической системы головного мозга, которая обеспечивает обмен между интерстициальной жидкостью и ликвором по ходу мелких сосудов [33]. Таким образом осуществляется доставка необходимых для метаболических процессов субстратов и удаление продуктов обмена.

Причиной расширения пространств Вирхова—Робена является персистирующий отек мозговой ткани, обусловленный повышенной проницаемостью сосудистой стенки, выходом воды за пределы сосудистого русла и ее распространением вдоль сосудов. В дальнейшем возможен выход плазмы во внесосудистое пространство (плазматическое пропитывание) с формированием периваскулярных полостей, что характеризует периваскулярный энцефалолизис [33]. Эти процессы могут отражать снижение глиматического клиренса и недостаточность глиматической системы в целом, что приводит к нарушению дренажа метаболических отходов и гомеостаза интерстициальной жидкости [34].

Клиническое значение имеют расширенные периваскулярные пространства, окружающие базальные ганглии, полуовальный центр и гиппокамп. Расширение данных пространств, обозначаемое термином «криблоры», наблюдается в условиях артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых факторов риска [35], болезни мелких сосудов (в отечественной литературе чаще встречается термин “церебральная микроангиопатия”) [36] и болезни Альцгеймера [37], когда они становятся различимыми на МРТ.

Криблоры зачастую сочетаются с другими нейровизуализационными маркерами повреждения сосудистой сети головного мозга, в частности с ГИБВ и лакунарными [36]. Обнаружена также связь между наличием расширенных пространств Вирхова—Робена в белом веществе и в области базальных ядер с жесткостью и усиленной пульсацией крупных артерий мозга у пациентов с АГ [38].

Атрофические изменения

Атрофические изменения головного мозга обусловлены нормальным старением нейронов, однако наличие нейродегенеративных (болезнь Альцгеймера) или сосудистых (болезнь мелких

сосудов) нарушений ускоряет данный процесс. Очаговые закономерности атрофии можно отнести к конкретным патологиям головного мозга: атрофия медиальных отделов височной доли [39], в том числе гиммокампов [40], преклиновидной области [41] и теменной доли [42] наиболее характерны для БА и умеренных когнитивных нарушений (УКН). Центральная атрофия отражает дегенерацию белого вещества и расширение желудочков, тогда как глобальная кортикалная атрофия обусловлена дегенерацией серого вещества.

Повышенное артериальное давление приводит к атрофическим изменениям головного мозга и увеличению количества амилоидных бляшек в неокортике и гиппокампе. Значимую роль в повреждение сосудов вносят окислительный стресс и нейровоспаление: нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера приводит к избыточной активации микроглии и снижению глиматического клиренса амилоида [43, 44]. Считается, что это у пациентов с АГ наблюдается раннее снижение когнитивных функций и атрофия мозга в среднем и пожилом возрасте, особенно у носителей аллеля ε4 гена APOE [45].

Важно отметить, что сочетание атрофии отделов головного мозга с одним или несколькими вышеперечисленными структурными изменениями, особенно сосудистой природы, увеличивает вероятность снижения когнитивных функций сверх суммы их отдельных эффектов. В исследовании Kooistra et al. показано, что комбинация "атрофия + сосудистые изменения" приводит к снижению когнитивных функций в течение 4 лет [46]. При этом сочетание сосудистого поражения с атрофией подкорковых структур было связано со снижением совокупного показателя, оценивающего управляющие функции (тест повседневного внимания, тест на вербальную беглость, тест Брикстона), а с кортикалной атрофией — со снижением совокупного показателя, оценивающего память (непосредственное и отсроченное воспроизведение, тест Рея, тест комплексной фигуры Рея-Остеррица).

Роль диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-МРТ) в выявлении изменений

Наличие ГИБВ характеризует изменения в структурно-функциональной организации головного мозга на ранних стадиях, однако выявить их в полной мере с помощью стандартных режимов МРТ (T1, T2, FLAIR) не представляется возможным. Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ, DWI) позволяет оценить микроскопическую структуру проводящих путей белого вещества головного мозга, причем задолго до появления изменений белого вещества. Данный метод основан на регистрации величин потенциалов направленного движения молекул воды при их взаимодействии внутри

тканей, что позволяет судить о структурных изменениях в них.

ДВ МРТ применяется в диагностике ОНМК. Гипоксемия и ишемия приводят к деполяризации мембран, изменениям мембранный проницаемости и поступлению воды внутрь клетки. Набухание клеток вызывает уменьшение объема внеклеточного пространства, ограничение диффузии внеклеточной жидкости, что приводит к повышению DWI-сигнала и низким значениям коэффициента диффузии [47]. Последующий лизис и сморщивание клеток, напротив, способствуют увеличению внеклеточного пространства и содержащейся в нем воды, что регистрируется как снижение интенсивности DWI-сигнала и повышение значения коэффициента диффузии.

Разновидность DWI, диффузионно-тензорная МРТ (ДТ МРТ) или трактография, используется для картирования изменений белого вещества. Нарушение соотношения белого вещества, измеренное с помощью ДТ МРТ, достоверно связано с повышенным риском возникновения ГИБВ в будущем [48]. Исследования пациентов с умеренными когнитивными нарушениями показали, что данные нарушения в структуре проводящих путей белого вещества с высокой точностью свидетельствуют о вероятности развития когнитивных нарушений [49, 50]. Таким образом, ДТ-МРТ позволяет получить информацию, необходимую для понимания динамики возрастной дегенерации белого вещества.

Важным параметром, оцениваемым при ДТ МРТ, является коэффициент фракционной анизотропии (ФА), отражающий организацию проводящих путей белого вещества головного мозга в зависимости от их количества и ориентации. Согласно данным популяционного исследования CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study), возраст участников которого в 2010–2011 годах составлял $50,3 \pm 3,5$ года, у лиц среднего возраста с АГ показатель ФА был достоверно ниже по сравнению со здоровыми лицами той же возрастной группы [51].

В.А. Парфенов и соавт. провели исследование, в котором оценили изменение белого вещества у 82 пациентов в возрасте 40–59 лет с неосложненной АГ 1–2-й степени и здоровых лиц с помощью ДТ МРТ [52]. В экспериментальную группу вошел 41 пациент с небольшим анамнезом АГ (2,3 года), ранее не получавший антигипертензивную терапию. Результаты показали, что коэффициент ФА у пациентов с АГ в отдельных областях мозга (нижняя лобная извилина) были статистически значимо меньше, чем у контрольной группы ($0,39 \pm 0,06$ и $0,45 \pm 0,09$ соответственно; $p < 0,001$). Более того, в некоторых случаях снижение ФА не сопровождалось ГИБВ, что свидетельствует о предиктивных возможностях измерения ФА как признака поражения белого вещества на ранних стадиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, структурно-функциональные изменения головного мозга, которые можно визуализировать с помощью различных режимов МРТ и диффузионной тензорной МРТ, характеризуются снижением коэффициента ФА, гиперинтенсивными изменениями белого вещества, лакунарными инфарктами, церебральными микроКровоизлияниями, расширением периваскулярных пространств и атрофическими изменениями отделов мозга. При этом два первых маркера выявляются на ранних стадиях поражения головного мозга как органа-мишени при АГ, что свидетельствует о необходимости проведения МРТ с целью выявления рисков цереброваскулярных осложнений и нарушения когнитивных функций и своевременного назначения комплексной терапии.

Источники финансирования. Написание статьи не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы статьи внесли существенный вклад в написание статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Кущенко В.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Максимов С.А., Бойцов С.А., Драпкина О.М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Популяционные аспекты терапии артериальной гипертензии. Фокус на фиксированные комбинации. // Артериальная гипертензия. — 2022. — Т. 28. — № 5. — С. 482–491. [Balanova J.A., Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Maksimov S.A., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Population aspects of arterial hypertension therapy. Focus on fixed combinations. «Arterial'naya Gipertenziya» («Arterial Hypertension»). 2022;28(5):482-491. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-5-482-491>
2. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009;40(4):1229-1236. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532853
3. Mahinrad S, Sorond FA, Gorelick PB. Hypertension and cognitive dysfunction: a review of mechanisms, life-course observational studies and clinical trial results. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(4):1429-1449. doi: 10.31083/j.rcm2204148
4. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-838. doi:10.1016/S1474-4422(13)70124-8
5. Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease-advances since 2013 [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2023 Sep;22(9):e40] [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2023 Sep;22(9):e40]. *Lancet Neurol*. 2023;22(7):602-648. doi:10.1016/S1474-4422(23)00131-X
6. Staals J, Booth T, Morris Z, et al. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people. *Neurobiol Aging*. 2015;36(10):2806-2811. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.024
7. Jokinen H, Koikkalainen J, Laakso HM, et al. Global Burden of Small Vessel Disease-Related Brain Changes on MRI Predicts Cognitive and Functional Decline. *Stroke*. 2020;51(4):170-178. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026170
8. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1824-1828. doi: 10.1056/NEJMoa070972
9. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-838. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
10. Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol*. 2015;14(3):157-165. doi: 10.1038/nrneurol.2015.10
11. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2004;32(6):1518-1522. doi: 10.1161/01.str.32.6.1518
12. Charidimou A, Boulouis G, Haley K, et al. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology*. 2016;86(6):505-511. doi: 10.1212/WNL.0000000000002362
13. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149 (2): 354-6. doi:10.2214/ajr.149.2.354
14. Lampe L, Kharabian-Masouleh S, Kynast J, et al. Lesion location matters: The relationships between white matter hyperintensities on cognition in the healthy elderly. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(4):36-43. doi: 10.1177/0271678X17740501
15. Smith EE, Salat DH, Jeng J, et al. Correlations between MRI white matter lesion location and executive function and episodic memory. *Neurology*. 2011;76(17):1492-1499. doi: 10.1212/WNL.0b013e318217e7c8
16. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1965;15:774-784. doi: 10.1212/wnl.15.8.774
17. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol*. 1968;12(1):1-15. doi: 10.1007/BF00685305
18. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*. 1982;32(8):874-876. doi: 10.1212/wnl.52.8.874
19. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(10):639-654. doi:10.1038/s41581-021-00430-6
20. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):611-619. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9
21. Geerlings MI, Appelman AP, Vincken KL, Mali WP, van der Graaf Y; SMART Study Group. Association of white matter lesions and lacunar infarcts with executive functioning: the SMART-MR study. *Am J Epidemiol*. 2009;170(9):1147-1155. doi: 10.1093/aje/kwp256
22. Jorgensen DR, Shaaban CE, Wiley CA, Gianaros PJ, Mettenburg J, Rosano C. A population neuroscience approach to the study of cerebral small vessel disease in midlife and late life: an invited review. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314(6):H1117-H1136. doi: 10.1152/ajpheart.00535.2017
23. Ungvari Z, Tarantini S, Kirkpatrick AC, Csiszar A, Prodan CI. Cerebral microhemorrhages: mechanisms, consequences, and prevention. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;312(6):H1128-H1143. doi: 10.1152/ajpheart.00780.2016
24. Petrea RE, O'Donnell A, Beiser AS, et al. Mid to Late Life Hypertension Trends and Cerebral Small Vessel Disease in the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2020;76(3):707-714. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15073
25. Toth P, Tarantini S, Springo Z, et al. Aging exacerbates hypertension-induced cerebral microhemorrhages in mice: role of resveratrol treatment in vasoprotection. *Aging Cell*. 2015;14(3):400-408. doi: 10.1111/ace.12345

26. Haller S, Vernooij MW, Kuijper JPA, Larsson EM, Jäger HR, Barkhof F. Cerebral Microbleeds: Imaging and Clinical Significance. *Radiology*. 2018;287(4):11-28. doi: 10.1148/radiol.2018170803
27. Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke*. 2010;41(10 Suppl):S103-S106. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595184
28. Akoudad S, de Groot M, Koudstaal PJ, et al. Cerebral microbleeds are related to loss of white matter structural integrity. *Neurology*. 2013;81(22):1930-1937. doi: 10.1212/WNL.00000436609.20587.65
29. Yakushiji Y, Nishiyama M, Yakushiji S, et al. Brain microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke*. 2008;39(12):3323-3328. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.516412
30. Zheng H, Yuan Y, Zhang Z, Zhang J. Analysis of Risk Factors for Cerebral Microbleeds and the Relationship between Cerebral Microbleeds and Cognitive Impairment. *Brain Sci*. 2022;12(11):1445. doi: 10.3390/brainsci12111445
31. Zhang J, Liu L, Sun H, et al. Cerebral Microbleeds Are Associated With Mild Cognitive Impairment in Patients With Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11):e008453. doi: 10.1161/JAHA.117.008453
32. Kwee RM, Kwee TC. Virchow-Robin spaces at MR imaging. *Radiographics*. 2007;27(4):1071-1086. doi: 10.1148/rg.274065722
33. Mestre H, Kostrikov S, Mehta RI, Nedergaard M. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(17):2257-2274. doi: 10.1042/CS20160381
34. Duperron MG, Tzourio C, Sargurupremraj M, et al. Burden of Dilated Perivascular Spaces, an Emerging Marker of Cerebral Small Vessel Disease, Is Highly Heritable. *Stroke*. 2018;49(2):282-287. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019309
35. Zhu YC, Tzourio C, Soumaré A, Mazoyer B, Dufouil C, Chabriat H. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease: a population-based study. *Stroke*. 2010;41(14):2483-2490. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.591586
36. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging [published correction appears in Lancet Neurol. 2013 Jun;12(6):532]. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):483-497. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
37. Ramirez J, Berezuk C, McNeely AA, Scott CJ, Gao F, Black SE. Visible Virchow-Robin spaces on magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease patients and normal elderly from the Sunnybrook Dementia Study. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(2):415-424. doi: 10.3233/JAD-132528
38. Geurts LJ, Zwanenburg JJM, Klijn CJM, Luijten PR, Biessels GJ. Higher Pulsatility in Cerebral Perforating Arteries in Patients With Small Vessel Disease Related Stroke, a 7T MRI Study. *Stroke*. 2019;50(4):62-68. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022516
39. Kaushik S, Vani K, Chumber S, Anand KS, Dhamija RK. Evaluation of MR Visual Rating Scales in Major Forms of Dementia. *J Neurosci Rural Pract*. 2024;12(1):16-23. doi: 10.4055/s-0040-1716806
40. Goukasian N, Porat S, Blanken A, et al. Cognitive Correlates of Hippocampal Atrophy and Ventricular Enlargement in Adults with or without Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2019;9(2):281-293. doi: 10.1159/000490044
41. Karas G, Scheltens P, Rombouts S, et al. Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology*. 2007;49(12):967-976. doi: 10.1007/s00234-007-0269-2
42. Jacobs HI, Van Boxtel MP, Uylings HB, Gronenschild EH, Verhey FR, Jolles J. Atrophy of the parietal lobe in preclinical dementia. *Brain Cogn*. 2014;75(2):154-163. doi: 10.1016/j.bandc.2014.11.003
43. Bowman GL, Dayon L, Kirkland R, et al. Blood-brain barrier breakdown, neuroinflammation, and cognitive decline in older adults [published correction appears in Alzheimers Dement. 2019 Feb;15(2):319]. *Alzheimers Dement*. 2018;14(12):1640-1650. doi: 10.1016/j.jalz.2018.06.2857
44. Rodrigue KM, Rieck JR, Kennedy KM, Devous MD Sr, Diaz-Arrastia R, Park DC. Risk factors for -amyloid deposition in healthy aging: vascular and genetic effects. *JAMA Neurol*. 2013;70(5):600-606. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1542
45. Nation DA, Preis SR, Beiser A, et al. Pulse Pressure Is Associated With Early Brain Atrophy and Cognitive Decline: Modifying Effects of APOE-4. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;30(3):210-215. doi: 10.1097/WAD.0000000000000127
46. Kooistra M, Geerlings MI, van der Graaf Y, et al. Vascular brain lesions, brain atrophy, and cognitive decline. The Second Manifestations of ARTerial disease--Magnetic Resonance (SMART-MR) study. *Neurobiol Aging*. 2014;35(4):35-41. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.004
47. Wong FC, Kim EE. A review of molecular imaging studies reaching the clinical stage. *Eur J Radiol*. 2009;70(2):205-211. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.01.049
48. Maillard P, Carmichael O, Harvey D, et al. FLAIR and diffusion MRI signals are independent predictors of white matter hyperintensities. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(1):54-61. doi: 10.3174/ajnr.A3146
49. Zhang Y, Schuff N, Camacho M, et al. MRI markers for mild cognitive impairment: comparisons between white matter integrity and gray matter volume measurements. *PLoS One*. 2013;8(6):e66367. doi: 10.1371/journal.pone.0066367
50. Papma JM, de Groot M, de Koning I, et al. Cerebral small vessel disease affects white matter microstructure in mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(6):2836-2851. doi: 10.1002/hbm.22570
51. Launer LJ, Lewis CE, Schreiner PJ, et al. Vascular factors and multiple measures of early brain health: CARDIA brain MRI study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122138. doi: 10.1371/journal.pone.0122138
52. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2018. — Т. 10. — № 2. — С. 20–26. 2018;10(2):20-26. [Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Perepelov V.A., Perepelova V.A. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of white matter lesion in middle-aged patients with uncomplicated essential hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):20-26. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-20-26>

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-124-132

УДК: 616.8-085.2/.3

Боголепова А.Н.^{1,2}, Мхитарян Э.А.^{1,3*}

*Автор, ответственный за переписку

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

³ ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Проблема безопасной фармакотерапии сосудистых когнитивных нарушений (СКН) у пациентов в возрасте старше 60 лет является ведущей в связи с увеличением продолжительности жизни населения. Среди гериатрических синдромов распространены КН, связанные с цереброваскулярными заболеваниями. Из-за мультиморбидности у пациентов «серебряного возраста» часто отмечается полипрагмазия, которая может привести к снижению активности в повседневной жизнедеятельности, побочным реакциям и нежелательным лекарственным взаимодействиям. Дополнительно у пожилых пациентов развиваются возраст-ассоциированные инволютивные процессы, требующие корректировки дозировок препаратов в сторону увеличения и постоянного мониторирования витальных показателей и лабораторных значений. Поэтому в реальной клинической практике представляет актуальность применение лекарственных препаратов с благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью в пожилом и старческом возрасте. Обзор результатов многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований безопасности препарата Проспекта в терапии СКН у пациентов старше 60 лет подтвердил отсутствие значимых различий по количеству нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ на фоне приема препарата Проспекта и плацебо. Не выявлено клинически значимых отклонений лабораторных показателей и негативного влияния препарата Проспекта на витальные характеристики, включая уровень артериального давления и пульс. Не зарегистрировано негативных лекарственных взаимодействий препарата Проспекта с другими средствами.

Заключение. Проспект является безопасным препаратом для лечения СКН у пациентов пожилого и старческого возраста и может быть использована в гериатрической практике без риска негативного влияния на гериатрические синдромы.

Ключевые слова: безопасность; переносимость; сосудистые когнитивные нарушения; пожилой и старческий возраст; Проспект; рандомизированные контролируемые исследования.

Для цитирования: Боголепова А.Н., Мхитарян Э.А. Особенности фармакотерапии сосудистых когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024;2 (18): 124–132. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-124-132

FEATURES OF PHARMACOTHERAPY OF VASCULAR COGNITIVE IMPAIRMENT IN OLDER AND OLDEST-OLD PATIENTS

Bogolepova A.N.^{1,2}, Mkhitarian E.A.^{1,3*}

*Corresponding author

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia

³ Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. The problem of safe pharmacotherapy for vascular cognitive impairment (VCI) in patients aged 60 and over is a leading one due to the increasing life expectancy of the population. VCI associated with cerebrovascular diseases is common among geriatric syndromes. Due to multimorbidity, patients of the “silver age” often experience polypharmacy,

which can lead to decreased activity in daily life, side effects and adverse drug interactions. Additionally, age-related involutive processes in older patients require increasing drug dosages and constant monitoring of vital signs and laboratory findings. Therefore, it is important to use drugs with a favorable safety profile and good tolerability in older and oldest-old patients in real clinical practice. A review of the results of multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials on the safety of Prospekta for the treatment of VCI in patients over 60 confirmed the absence of significant differences in the number of adverse events (AEs) and serious AEs when taking Prospekta and placebo. No clinically significant deviations were found in laboratory parameters, nor were there any negative effects of Prospekta on vital signs, and no negative drug interactions with other basic therapies have been recorded for Prospekta.

Conclusion: Prospekta is a safe drug for the treatment of VCI in older and oldest-old patients and can be recommended in geriatric practice without the risk of negative impact on geriatric syndromes.

Keywords: safety; tolerability; vascular cognitive impairment; elderly and senile age; Prospekta; randomized controlled trials.

For citation: Bogolepova A.N., Mkhitarian E.A. Features of pharmacotherapy of vascular cognitive impairment in elderly and senile patients. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024;2(18):124–132. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-124-132

ВВЕДЕНИЕ

Возраст-ассоциированные изменения в работе органов и систем предопределяют особенности фармакотерапии у лиц старше 60 лет [1]. Среди возрастных перестроек в сочетании с гериатрическими синдромами наиболее часто встречаются когнитивные нарушения (КН), старческая астения, синдром мальнутриции, повышение риска падений [2]. В результате на фоне потребности в приеме большого количества лекарственных препаратов вследствие мультиморбидности значительно повышается риск нежелательных реакций (НР) у пациентов пожилого и старческого возраста [1, 3]. Результаты исследования L. Alhalaseh и соавт. (2024) [4] продемонстрировали высокую распространность гериатрических синдромов, достигающую 96,2% среди пациентов старше 60 лет, особенно полипрагмазии (90%), что может быть объяснено мультиморбидностью (91,2% респондентов имели ≥ 2 сопутствующих заболеваний), хроническим болевым синдромом (50%) и низким уровнем образования (77,8% пациентов обучались в средних специальных учебных учреждениях).

В пожилом и старческом возрасте могут возникать разнонаправленные нарушения чувствительности к лекарственным веществам, которые опасны ввиду возможного развития передозировки, межлекарственного взаимодействия и вытекающего неправильного приема препаратов. Это может быть связано с изменением плотности рецепторов, нарушением их чувствительности, пострецепторными расстройствами на фоне дисрегуляции гомеостатических процессов [4, 5, 6].

Фармакотерапия у пациентов «серебряного возраста» должна обеспечивать безопасный и надежный контроль заболевания, по поводу которого назначены те или иные лекарственные препараты. Повышение или сохранение активности в повседневной жизнедеятельности и минимизация помощи посторонних лиц осуществляются с целью предотвращения прогрессирования существующих и появления новых гериатрических синдромов [7, 8].

В исследовании Pickering A.N. и соавт. (2020) [9] проанализировано мнение пациентов пожилого возраста и ухаживающих за ними лиц по поводу значимости принимаемых лекарственных препаратов и возможных причин их отмены. Качественные результаты продемонстрировали, что субъективное уменьшение выраженности симптомов заболевания, объективное улучшение клинических показателей, неблагоприятное воздействие на качество жизни, неудобства, связанные с приемом препаратов, и стоимость являются ключевыми факторами, определяющими ценность тех или иных препаратов.

Лекарственные препараты, используемые в реальной клинической практике для лечения и коррекции гериатрических синдромов, могут вызывать нежелательные побочные реакции: антихолинергические препараты, бензодиазепиновые транквилизаторы, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты приводят к ухудшению когнитивных функций; седативные и снотворные препараты, вазодилататоры повышают риск падений и т. д. По данным исследования P.T. Stewart и соавт. (2024) [10], передозировка седативными препаратами у 65% пациентов в возрасте 60 лет и старше приводила к снижению скорости переключения внимания, согласно результату теста прокладывания пути (Trail Making Test, ТМТ-теста), и ухудшению состояния других когнитивных функций.

Таким образом, поиск препаратов, обладающих высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью у пациентов пожилого и старческого возраста, остается актуальной задачей для специалистов гериатрического профиля.

Проспекта является биологическим лекарственным препаратом [11], в состав которого входят аффинно очищенные, модифицированные антитела к мозгоспецифическому белку S100 (S100B) [12], полученные с применением специальной градуальной технологии [11].

Специфическая активность препарата, выражаемая в Единицах Модифицируемого Действия, была проконтролирована с использованием

методики иммуноферментного анализа. Оценивали влияние препарата Проспекта на связывание белка S100 с антителами к белку S100 как главному антителному компоненту препарата. Клинически продемонстрирована способность препарата уменьшать выраженность КН различного происхождения и астенического синдрома при различных состояниях [12–15].

Цель исследования — обзор результатов по оценке безопасности применения препарата Проспекта в терапии сосудистых когнитивных нарушений (СКН) у пациентов в возрасте 60 лет и старше.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обзор включались проспективные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых сообщалось о безопасности препарата Проспекта при лечении СКН у пациентов в возрасте 60 лет и старше. Оценивалась безопасность препарата Проспекта в терапии СКН по сравнению с плацебо. В качестве конечных точек оценки безопасности анализировались:

- количество нежелательных явлений (НЯ), включая развитие серьезных НЯ (СНЯ), их характер и связь с приемом исследуемого препарата;
- клинически значимые отклонения лабораторных показателей в клиническом анализе крови, биохимическом анализе крови и общем анализе мочи в ходе исследуемой терапии;
- изменения показателей жизненно-важных функций (ЖВФ): уровень систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС) и частота дыхательных движений (ЧДД) на фоне приема исследуемой терапии.

Поиск релевантных РКИ проведен с использованием баз данных:

- PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>),
 - Medline (<https://medlineplus.gov>),
 - eLIBRARY.ru (<https://elibrary.ru/>)
- и в реестрах:
- Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации (<https://grls.rosminzdrav.ru/>),
 - www.clinicaltrials.gov.

Статистическая методология

Доли пациентов, у которых отмечены отклонения лабораторных показателей и значений ЖВФ, а также количество пациентов хотя бы с одним НЯ и СНЯ анализировали с помощью точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам поиска было найдено 3 многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ [16–18] с анализом отдельной выборки участников исследований в возрасте от 60 лет и старше.

Нежелательные явления

Оценка безопасности проводилась в ходе каждого визита в рамках РКИ 1–3 [16–18] путем опроса пациентов с занесением всех сообщений о НЯ в индивидуальную регистрационную карту и анализа их связи с проводимой терапией. Проводилась оценка витальных функций и основных лабораторных показателей. Регистрация НЯ, в том числе СНЯ, проводилась сразу после подписания пациентом формы информированного согласия (табл. 1).

Общее количество репортированных НЯ в РКИ 1–3 составило 433, включая 236 НЯ на фоне приема препарата Проспекта и 197 НЯ — при приеме плацебо. Доли пациентов, имевших хотя бы одно НЯ, значимо не различались между группами, $p = 0,5$ (рис. 1). Большинство зарегистрированных при применении препарата Проспекта нежелательных реакций (НР)/НЯ относились к повышенной индивидуальной чувствительности, информация о возможности появления которой представлена в инструкции по медицинскому применению препарата [12]. Более чем у 80% пациентов связь с приемом препарата отсутствовала. Статистически значимых различий между группами Проспекта и Плацебо по количеству связи НЯ с приемом препарата не было ($p = 0,61$).

Обобщенные результаты по количеству СНЯ в РКИ 1–3 продемонстрировали сопоставимые показатели: 9 при приеме плацебо против 16 при приеме препарата Проспекта. Частотный анализ не показал значимых различий между числом пациентов с СНЯ в группах Проспекта и плацебо — 3,03% против 1,97% соответственно ($p = 0,399$).

Таблица 1

Критерии оценки безопасности проводимой терапии в РКИ

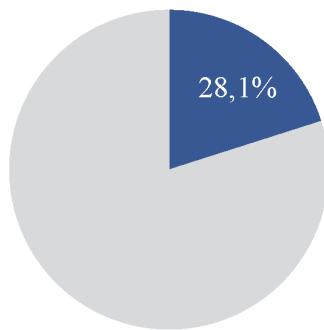
Исследование	Критерии оценки безопасности		
	НЯ	Лабораторные параметры	Показатели ЖВФ
РКИ 1 (Белова А.Н. и соавт., 2024) [16]	+	+	+
РКИ 2 (Ткачева О.Н. и соавт., 2023) [17]	+	-	+
РКИ 3 (Хасанова Д.Р. и соавт., 2024) [18]	+	+	+

Примечание: ЖВФ — жизненно-важные функции. НЯ — нежелательное явление. РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

Note: VF — vital functions. AE — adverse event. RCT — randomized controlled trial.

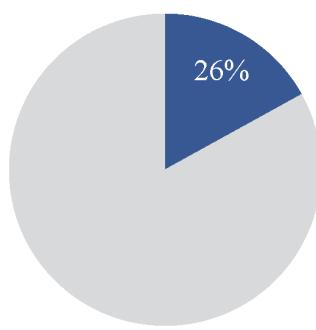
Препарат Проспекта

- Доля пациентов с хотя бы 1 НЯ
- Доля пациентов без НЯ



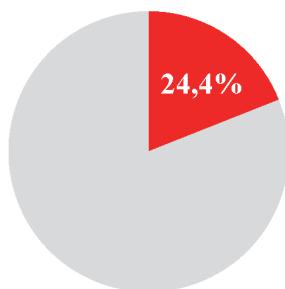
Плацебо

- Доля пациентов с хотя бы 1 НЯ
- Доля пациентов без НЯ



Препарат Проспекта

- Доля пациентов с хотя бы 1 НЯ
- Доля пациентов без НЯ



Плацебо

- Доля пациентов с хотя бы 1 НЯ
- Доля пациентов без НЯ

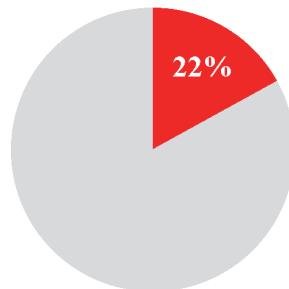


Рисунок 1. Доля пациентов с развитием хотя бы 1 НЯ на фоне приема исследуемых препаратов в РКИ 1–3
Примечание: НЯ — нежелательное явление.

Рисунок 2. Доля пациентов \geq 60 лет с развитием 1 и более НЯ на фоне приема исследуемых препаратов в РКИ 1–3
Примечание: НЯ — нежелательное явление.

Зарегистрированные СНЯ не имели достоверной причинно-следственной связи с применением препарата Проспекта.

Анализ параметров безопасности отдельной выборки участников исследований в возрасте от 60 лет и старше выявил 113 НЯ у пациентов при приеме препарата Проспекта и 100 — при приеме плацебо. Доли пациентов, с развитием хотя бы одного случая НЯ/НР, в ходе терапии были сопоставимы ($p = 0,39$) и составили 24,4% для препарата Проспекта и 22% для плацебо (рис. 2).

Частота развития НЯ, важных с точки зрения возможного ухудшения гериатрических синдромов, при приеме препарата Проспекта и плацебо значимо не различалась: головная боль (23% vs. 26%), изменение уровня АД (по 9%), запор (3% vs. 1%), анемия (1% vs. 2%), недержание мочи (1% vs. 0%), снижение веса (1% vs. 0%), что может свидетельствовать о высоком профиле безопасности препарата Проспекта в терапии СКН у пациентов пожилого и старческого возраста, по данным обзора результатах нескольких РКИ (рис. 3).

Лабораторные показатели (общий анализ мочи, клинический анализ крови, биохимический анализ крови)

При применении препарата Проспекта для лечения СКН у пациентов в возрасте 60 лет и старше

отсутствовали значимые отклонения в общем анализе мочи, клиническом анализе крови и биохимическом анализе крови. Различия в анализируемых лабораторных показателях у пациентов, принимавших препарат Проспекта и плацебо, не достигали статистической значимости и не выходили за рамки допустимых для данного заболевания отклонений (табл. 2). Таким образом, ни в одном из проведенных РКИ не было выявлено негативных изменений лабораторных показателей у пациентов пожилого/старческого возраста, достоверно связанных с применением препарата Проспекта.

Показатели жизненно-важных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания)

Изменения уровней САД, ДАД, ЧСС и ЧД не были расценены врачами как клинически значимые отклонения, что подтверждает отсутствие негативного влияния препарата Проспекта на показатели ЖВФ у пациентов в возрасте 60 лет и старше. Обобщенные данные АД представлены в таблице 3.

Нежелательного лекарственного взаимодействия при совместном применении препарата Проспекта с другими лекарственными средствами не выявлено. Препарат хорошо переносится при

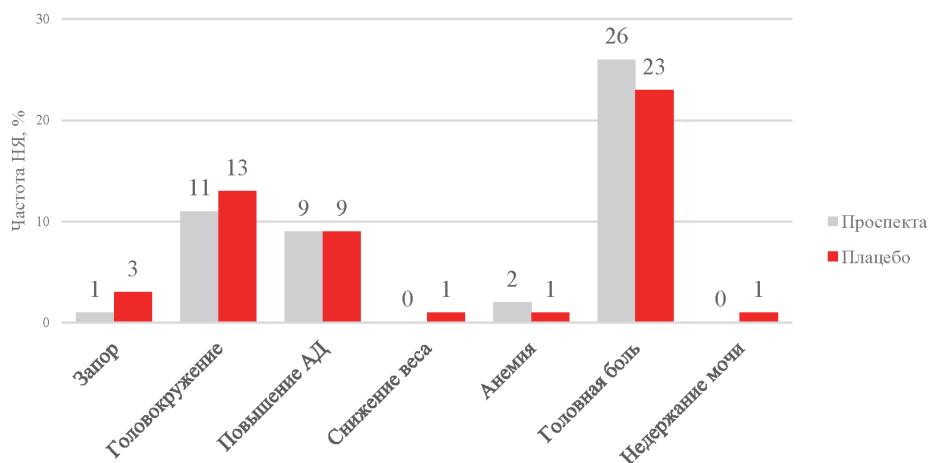


Рисунок 3. Частота наиболее важных для пациентов пожилого и старческого возраста нежелательных явлений на фоне приема исследуемых препаратов в РКИ 1–3

Таблица 2.

Лабораторные данные пациентов ≥ 60

Показатель	Препарат Проспекта		Плацебо	Статистика
Гемоглобин, г/л	Визит 1	$141,7 \pm 16,5$ 76–184 n = 139	$142,3 \pm 15,5$ 92–188 n = 128	$Z = 0,0852$ $\rho = 0,9324$
	Визит 4	$140,7 \pm 14,8$ 97–175 n = 130	$139,5 \pm 12,7$ 113–173 n = 112	
Эритроциты, $10^{12}/\lambda$	Визит 1	$4,7 \pm 0,5$ 3,7–6,5 n = 139	$4,8 \pm 0,5$ 3,5–6,8 n = 128	$Z = 1,0264$ $\rho = 0,3047$
	Визит 4	$4,7 \pm 0,5$ 3,7–6,1 n = 150	$4,7 \pm 0,4$ 3,3–5,8 n = 112	
Лейкоциты, $10^9/\lambda$	Визит 1	$7,6 \pm 1,7$ 3,9–12 n = 139	$7,9 \pm 2,4$ 3,9–15,3 n = 128	$Z = 0,1473$ $\rho = 0,8829$
	Визит 4	$7,2 \pm 1,5$ 3,9–12,4 n = 130	$7,5 \pm 1,8$ 3,1–13,1 n = 112	
Тромбоциты, $10^9/\lambda$	Визит 1	$250,7 \pm 80,4$ 108–737 n = 139	$250,4 \pm 68,1$ 130–530 n = 127	$Z = 0,3118$ $\rho = 0,7552$
	Визит 4	$251,7 \pm 66,3$ 130–514 n = 130	$257,6 \pm 59,5$ 131–419 n = 112	
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	Визит 1	$15,0 \pm 10,6$ 2–51 n = 133	$11,9 \pm 9,4$ 1–54 n = 121	$Z = 0,6386$ $\rho = 0,5231$
	Визит 4	$12,0 \pm 10,7$ 1–82 n = 126	$10,9 \pm 8,7$ 1–49 n = 111	
Щелочная фосфатаза, Ед/л	Визит 1	$95,4 \pm 41,8$ 29,7–267 n = 137	$101,4 \pm 45,2$ 36–270 n = 124	$Z = 0,2196$ $\rho = 0,8262$
	Визит 4	$92,4 \pm 45,2$ 34–265 n = 129	$97,5 \pm 45,5$ 34–235 n = 113	

Показатель	Препарат Проспекта		Плацебо	Статистика
Аспартатаминотрансфераза, ЕД/л	Визит 1	23,7 ± 13,8 8,6–115 n = 141	24,8 ± 27,5 10–315 n = 130	Z = 0,5049 ρ = 0,6136
	Визит 4	22,6 ± 8,4 10–54 n = 130	23,5 ± 11,2 10–102 n = 113	
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	Визит 1	22,6 ± 16,6 6–134,3 n = 141	22,5 ± 15,7 8–117 n = 130	Z = 1,2339 ρ = 0,2172
	Визит 4	22,3 ± 11,4 8–74 n = 129	23,9 ± 12,6 8–74 n = 112	
Глюкоза, ммоль/л	Визит 1	6,7 ± 2,6 3,9–21,1 n = 141	6,5 ± 2,8 2,9–27,8 n = 129	Z = 0,4850 ρ = 0,6277
	Визит 4	6,1 ± 1,8 3,7–14,4 n = 128	5,7 ± 1,2 3,9–11,3 n = 113	
Креатинин, мкмоль/л	Визит 1	85,1 ± 26,5 10,7–296,8 n = 141	88,8 ± 30,8 7,8–273,8 n = 130	Z = 1,5455 ρ = 0,4122
	Визит 4	84,9 ± 19,0 54–161 n = 130	82,5 ± 22,4 3,8–190,1 n = 113	
Общий холестерин, ммоль/л	Визит 1	5,3 ± 1,2 2,7–7,7 n = 139	5,0 ± 1,3 2,8–8,8 n = 125	Z = 1,0318 ρ = 0,3022
	Визит 4	4,9 ± 1,2 2,6–10,5 n = 130	4,8 ± 1,1 2,7–7,5 n = 112	
Общий билирубин, мкмоль/л	Визит 1	12,2 ± 6,3 3,4–43 n = 140	12,5 ± 6,6 2,4–38 n = 130	Z = 0,5055 ρ = 0,6132
	Визит 4	12,0 ± 5,0 3,9–29,4 n = 130	12,0 ± 6,4 2,6–46 n = 113	
Общий белок, г/л	Визит 1	71,3 ± 5,3 59–87 n = 140	71,7 ± 5,4 59–87,1 n = 130	Z = 2,1429 ρ = 0,0521
	Визит 4	73,1 ± 5,3 60–89 n = 130	74,8 ± 5,2 60,4–85 n = 113	
Натрий, ммоль/л	Визит 1	140,4 ± 3,1 133,7–150 n = 141	140,3 ± 3,2 132–149 n = 130	Z = 4,4029 ρ = 0,2701
	Визит 4	140,2 ± 2,7 133–147,9 n = 132	140,5 ± 2,8 133–148 n = 114	
Калий, ммоль/л	Визит 1	4,2 ± 0,5 3–6,7 n = 141	4,3 ± 0,5 3,2–5,8 n = 127	Z = 0,7762 ρ = 0,4376
	Визит 4	4,3 ± 0,4 3,4–5,3 n = 127	4,3 ± 0,4 3,3–5,8 n = 111	

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$, минимума, максимума и количества наблюдений в группе. Сравнение проведено с помощью критерия Вилкоксона. Визит 1 — начальный визит. Визит 4 — заключительный визит.

Таблица 3.

Данные по уровню артериального давления пациентов ≥ 60

Показатель		Препарат Проспекта	Плацебо	Статистика
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	Визит 1	$133,3 \pm 14,9$ 132 132,3–134,7 391	$132,9 \pm 9,9$ 132 131,9–134,0 369	$t = 1,62$ $p = 0,1062$
	Визит 4	$128,9 \pm 8,8$ 129,5 128,0–129,8 368	$129,4 \pm 8,8$ 130 128,4–130,3 343	
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	Визит 1	$81,3 \pm 7,1$ 81 80,6–82,1 391	$81,8 \pm 6,7$ 81 81,4–82,5 369	$t = 0,45$ $p = 0,6537$
	Визит 4	$79,6 \pm 6,4$ 80 78,9–80,2 368	$79,9 \pm 6,4$ 80 79,3–80,6 343	

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$, медианы, нижнего и верхнего 95% доверительного интервала и количества наблюдений в группе. Сравнение проведено с помощью t -критерия Стьюдента. Визит 1 — начальный визит. Визит 4 — заключительный визит.

применении внутрь по лечебной схеме (суточная доза составляет до 2 таблеток). Случаев передозировки препаратов Проспекта зарегистрировано не было. Сведений о НР, вызываемых передозировкой препаратом, в ходе всех РКИ получено не было. Случаев злоупотребления препаратом Проспекта не отмечено. «Синдром отмены» после применения препарата Проспекта не наблюдался.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обзор результатов РКИ препарата Проспекта в терапии СКН у пациентов пожилого и старческого возраста подтвердил благоприятный профиль безопасности и переносимости. Препарата не оказывает влияния на витальные функции пациентов старше 60 лет, по данным проведенных клинических исследований. Все зарегистрированные СНЯ не имели достоверной причинно-следственной связи с применением препарата Проспекта. Значимых различий по количеству НЯ между пациентами, принимающими препарат Проспекта и плацебо, выявлено не было. Не получено данных о взаимодействии препарата с лекарственными средствами, применявшимися в качестве базовой терапии.

Отсутствие влияния на АД является важным аспектом выбора лекарственного препарата для пожилых пациентов. Неудовлетворительный контроль АД ведет к повышению рисков сосудистых осложнений, ремоделированию сердечной мышцы, развитию сердечной и почечной недостаточности. В изученных РКИ препарат Проспекта не был фактором, изменяющим показатели САД и ДАД. Также отсутствовало взаимодействие с препаратами, регулирующими уровень АД. Указанные особенности препарата Проспекта свидетельствуют

о безопасности его применения у пациентов с сосудистыми заболеваниями.

Негативных изменений лабораторных показателей у пациентов пожилого/старческого возраста, достоверно связанных с применением препарата Проспекта, не зарегистрировано. В частности, при ведении пожилых пациентов необходимо следить за почечной функцией, избегая назначения нефротоксичных препаратов. Проспекта не влияла на значения клиренса креатинина при долгосрочном применении до 6 месяцев, что позволяет безопасно использовать ее в таких ситуациях.

В пожилом возрасте взаимодействия лекарственных веществ усиливаются. Это обусловлено как полифармацией, так и возрастными изменениями фармакокинетики препаратов. И отсутствие такого взаимодействия является одним из ключевых факторов в принятии решения о терапии.

Необходимо помнить о том, что у пациентов старших возрастных групп прием некоторых лекарств может приводить к усугублению гериатрических синдромов и развитию потенциально опасных состояний, поэтому необходимо использовать препараты с высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

С целью скрининга потенциально нерациональных назначений лекарственных препаратов целесообразно использование валидированных STOPP/ START критериев, пересмотренных в 2023 г. [19, 20]. Использование данного подхода позволяет выявить необоснованные назначения. Применение в клинической практике ряда лекарственных препаратов может требовать регулярного мониторирования, поэтому важно подобрать препараты без риска развития НЯ/НР. Для повышения безопасности лечения следует выявлять

полипрагмазию и проводить ее коррекцию. С этой целью следует регулярно проводить ревизию назначенных лекарственных средств пациентам пожилого и старческого возраста на предмет rationalности их назначения [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В реальной клинической практике врачу-терапевту необходимо помнить о том, что у пациентов старших возрастных групп прием некоторых лекарств может приводить к усугублению терапевтических синдромов и развитию потенциально опасных состояний, поэтому важно использовать препараты с высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью. При назначении лекарственных препаратов следует проводить тщательный анализ относительных противопоказаний для приема лекарственных средств, поэтому наличие в арсенале врача препарата Проспекта может помочь в лечении СКН, в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста.

Источники финансирования. Работа выполнена при поддержке ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ».

Конфликт интересов. Авторы заявили о следующих конфликтах интересов в связи с публикацией статьи. ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» покрыло расходы, связанные с публикацией статьи. Препарат Проспекта производится ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Патенты на технологию, которая использована для приготовления препарата Проспекта, принадлежат основателю ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Авторы полностью раскрыли эти интересы «Российскому журналу гериатрической медицины».

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ткачева О.Н., Недогода С.В., Арутюнов Г.П., и др. Методические руководства: Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. 2018. ID: MP103. URL: https://rgnkc.ru/images/metod_materials/Farmakoterapiya_2018.pdf. Tkacheva O.N., Nedogoda S.V., Arutyunov G.P., et al. Metodicheskie rukovodstva: Farmakoterapiya u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta. 2018. ID: MR103. URL: https://rgnkc.ru/images/metod_materials/Farmakoterapiya_2018.pdf. (In Russ.).
 2. Ткачева О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В., и др. Распространенность гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3985. Tkacheva O.N., Vorob'eva N.M., Kotovskaya Yu.V., et al. Prevalence of geriatric syndromes in persons over 65 years: the first results of the EVCALIPT study. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):3985. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4074-2020-3985>.
 3. Полицагмазия в клинической практике: проблема и решения. Под общ. ред. Д.А. Сычева; науч. ред. В.А. Отделенов. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2016:224. Polypharmacy in clinical practice: problem and solutions. Under the general editorship of D.A. Sychev; under the scientific editorship of V.A. Otdelenov.

4. Ткачева О.Н., Недогода С.В., Арутюнов Г.П., и др. Методические руководства: Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. 2018. ID: MP103. URL: https://rgnkc.ru/images/metod_materials/Farmakoterapiya_2018.pdf. Tkacheva O.N., Nedogoda S.V., Arutyunov G.P., et al. Metodicheskie rukovodstva: Farmakoterapiya u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta. 2018. ID: MR103. URL: https://rgnkc.ru/images/metod_materials/Farmakoterapiya_2018.pdf. (In Russ.).

5. Инструкция по медицинскому применению препарата Пропектика. Государственный реестр лекарственных средств https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=13b7d400-4129-44a7-b96a-26dc2e9c2fe0 (доступно на 27.05.2024 г.). Instructions for medical use of the drug Prospekt. State register of medicines (available 12/02/2024). (In Russ.).

6. Левин О.С., Ковалчук В.В., Путилина М.В. и др. Терапия умеренных когнитивных нарушений различного генеза у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями: результаты многоцентровой открытой проспективной наблюдательной программы (ПАРУС). Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2022;18(43):78-83. Levin O.S., Kovalchuk V.V., Putilina M.V., et al. Treatment of mild cognitive impairment of various origins in patients with chronic somatic diseases: results of a multicenter open prospective observational program (PARUS). Effective pharmacotherapy. Neurology and psychiatry. 2022;18(43):78-83. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-43-78-83>.

14. Остроумова О.Д., Эбзеева Е.Ю., Полякова О.А., и др. Терапия астении у пациентов после острой новой коронавирусной инфекции (COVID-19): результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. Терапия. 2022;8(60):146-157. Ostroumova O.D., Ebzeeva E.Yu., Polyakova O.A., et al. Treatment of asthenia in patients after acute novel coronavirus infection (COVID-19): results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Therapy. 2022;8(60):146-157. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.8.146-157>.
15. Боголепова А.Н., Мхитарян Э.А., Левин О.С. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024;124(4-2):12-16. Bogolepova A.N., Mkhitarian E.A., Levin O.S. Cognitive impairment in cerebrovascular diseases. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. 2024;124(4-2):12-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404212>
16. Белова А.Н., Богданов Э.И., Вознюк И.А., и др. Терапия умеренных когнитивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024;124(5):33-39. Belova A.N., Bogdanov E.I., Voznyuk I.A., et al. Therapy of moderate cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova. 2024;124(5):33-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412405133>.
17. Ткачева О.Н., Мхитарян Э.А., Колыхалов И.В. и др. Лечение когнитивных, поведенческих и психических нарушений у пациентов с сосудистой деменцией: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(7):41-49. Tkacheva O.N., Mkhitarian E.A., Kolykhakov I.V., et al. Treatment of cognitive, behavioral and mental disorders in patients with vascular dementia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova. 2023;123(7):41-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312309115>.
18. Хасанова Д.Р., Якупова А.А., Камчатнов П.Р., и др. Терапия когнитивных нарушений у пациентов с инфарктом мозга в системе внутренних сонных артерий: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(4):24-32. Khasanova D.R., Yakupova A.A., Kamchatnov P.R., et al. Therapy of cognitive impairment in patients with cerebral infarction in the internal carotid artery system: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2024;16(4):24-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-24-32>.
19. O'Mahony D., Cherubini A., Guiteras A.R., et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. Eur Geriatr Med. 2023;14(4):625-632. <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00812-y>.
20. Рунихина Н.К., Черняева М.С., Малац И.П., и др. STOPP/START критерии: версия 3. Обновленный инструмент для борьбы с полипрограммацией у гериатрических пациентов. Российский журнал гериатрической медицины. 2023;16(4):273-288. Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Runikhina N.K., et al. Enhanced STOPP/START Criteria: A Tool for Managing Polypharmacy in Older Population. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2023;16(4):273-288. (In Russ.). <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2023-273-288>.
21. Боголепова А.Н. Особенности фармакотерапии сосудистых когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(9):15-20. Bogolepova A.N. Features of pharmacotherapy of vascular cognitive impairment in the elderly. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. 2023;123(9):15-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312309115>.

НОВЫЙ СПОСОБ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА НА ОСНОВАНИИ ПАРАМЕТРОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-133-139

УДК: 616.132

Гришенок А.В.*¹, Бузиашвили В.Ю.¹, Мацкеплишвили С.Т.¹, Бузиашвили Ю.И.¹, Кокшенева И.В.¹, Гвалия С.Л.¹

*Автор, ответственный за переписку

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Россия

Резюме

Обоснование. В настоящее время не существует единого подхода к стратификации риска у пациентов старческого возраста перед кардиохирургическим вмешательством. Известные способы прогнозирования исходов аортокоронарного шунтирования не учитывают особенности пациентов старшей возрастной группы.

Цель. Создание шкалы прогнозирования ранних послеоперационных исходов при аортокоронарном шунтировании у пациентов старше 75 лет на основании данных комплексной гериатрической оценки.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 83 пациента старше 75 лет, имеющие показания к реваскуляризации миокарда. Критерием исключения явились показания к экстренному оперативному вмешательству. Всем пациентам помимо стандартного обследования была выполнена комплексная гериатрическая оценка, включающая скрининг на наличие старческой астении, оценку наличия когнитивных нарушений, диагностику депрессии, динамометрию и проведение краткой батареи тестов физического функционирования (определение скорости ходьбы, времени подъема со стула и равновесия).

Результаты. Были разработаны 6 математических моделей, прогнозирующих следующие исходы раннего послеоперационного периода аортокоронарного шунтирования: длительность искусственной вентиляции легких ($p = 0,012$), время пребывания в реанимации ($p < 0,001$), длительность постельного режима после операции ($p < 0,001$), длительность инотропной поддержки ($p < 0,001$), риск возникновения острого нарушения мозгового кровообращения ($p = 0,015$), длительность койко-дня после оперативного вмешательства ($p = 0,003$). Модели были внесены в программу Microsoft Excel, полученный способ прогнозирования назван «Гериатрическая прогностическая шкала». Для расчета риска по данной шкале необходимо ввести данные: скорость ходьбы (м/с), динамометрия (кг), время подъема со стула (сек), равновесие (сек), общий балл краткой батареи тестов физического функционирования (балл), общая фракция выброса по методу Simpson (%).

Заключение. Разработанный способ дает возможность прогнозировать ранние исходы аортокоронарного шунтирования больных старше 75 лет в зависимости от их функционального статуса, что является значимым дополнением к оценке по стандартным шкалам риска, не учитывающим особенности пожилых пациентов. Способ простой в исполнении и может быть выполнен самостоятельно лечащим врачом пациента.

Ключевые слова: старческая астения; гериатрическая оценка; пожилой пациент; стратификация риска; аортокоронарное шунтирование.

Для цитирования: Гришенок А.В., Бузиашвили В.Ю., Мацкеплишвили С.Т., Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Гвалия С.Л. Новый способ стратификации риска аортокоронарного шунтирования у пациентов старческого возраста на основании параметров функционального статуса. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024; 2 (18): 133–139. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-133-139

A NOVEL FUNCTIONAL STATUS-ORIENTED METHOD FOR ASSESSING OPERATIVE RISK IN OLDER PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Grishenok A.V.*¹, Buziashvili V.U., Matskepilishvili S.T., Buziashvili Yu. I., Koksheneva I.V., Gvaliya S.L.

*Corresponding author

Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Abstract

Background. Currently, there is no standardized method for assessing risk before cardiac surgery in older individuals. Recognized operative risk scales do not consider the features of older patients.

Aim. To create a scale that can forecast early postoperative outcomes after coronary artery bypass grafting in patients aged over 75 by conducting a comprehensive geriatric assessment.

Materials and methods. The study enrolled 83 patients aged 75 and older who required myocardial revascularization, with emergency surgery cases as the exclusion criteria. In addition to the standard screening, all patients underwent comprehensive geriatric assessment, including frailty screening, cognitive assessment, depression screening, grip strength, and short physical performance battery test (walking speed, sit-to-stand performance, standing balance).

Results. Six mathematical models predicting coronary artery bypass grafting outcomes were developed: duration of mechanical ventilation ($p=0,012$), length of stay in intensive care unit ($p<0,001$), duration of bed rest after surgery ($p<0,001$), duration of inotropic support ($p<0,001$), risk of acute cerebrovascular accident ($p=0,015$), postoperative length of stay ($p=0,003$). Within Microsoft Excel, mathematical models were used to devise the «Geriatric prognostic scale» for anticipating early postoperative outcomes post coronary artery bypass grafting. To estimate the risk, the following data must be entered: walking speed (m/s), grip strength (kg), sit-to-stand performance (sec), standing balance (sec), total score on the Brief Physical Functioning Test Battery, and total ejection fraction using the Simpson method (%).

Conclusion. The developed method allows for the early prediction of outcomes in coronary artery bypass grafting for patients over 75 based on functional status. This is a significant addition to traditional risk scales, which do not consider the features of older patients. The method is straightforward to implement and can be applied independently by the patient's treating physician.

Keywords: frailty; geriatric assessment; older patient; risk assessment; coronary artery bypass grafting.

For citation: Grishenok A.V., Buziashvili V.U., Matskeplishvili S.T., Buziashvili Yu. I., Kokshenava I.V., Gvaliya S.L. A Novel Functional Status-Oriented Method for Assessing Operative Risk in Older Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 2(18): 133–139. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-133-139

ОБОСНОВАНИЕ

Контингент пациентов, госпитализированных для проведения открытого оперативного вмешательства на сердце, с каждым годом становится все старше, а распространенность гериатрических синдромов среди пациентов данной возрастной группы довольно высока [1]. Согласно данным когортного исследования FRAGILE-HF, включающего 1180 пациентов старше 65 лет, госпитализированных по поводу хронической сердечной недостаточности, в 56,1% случаев была диагностирована старческая астения, а когнитивные нарушения наблюдались у 66,4% больных [2]. В исследовании Yu. Jihion и соавт. показано, что из 1118 пациентов, госпитализированных в ожоговое отделение интенсивной терапии, в 147 (13,1%) случаях была диагностирована старческая астения. Среди прооперированных пациентов с синдромом старческой астении отмечалась высокая 90-дневная летальность, значительное количество больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также более длительное пребывание в отделении интенсивной терапии [3]. Согласно данным A. Barbeito и соавт., синдром старческой астении приводит к шестикратному увеличению смертности в течение одного месяца и к трехкратному увеличению смертности в течение полугода после оперативного вмешательства. Даже при технически успешно выполненном оперативном вмешательстве пациенты с синдромом старческой астении имеют функциональное ухудшение, приводящее к снижению качества жизни в отдаленном периоде [4]. Помимо смертности и функционального ухудшения, старческая астения ассоциирована также с большим количеством респираторных, почечных, сердечно-сосудистых и неврологических осложнений в послеоперационном периоде [4].

В настоящее время комплексная гериатрическая оценка (КГО) является международным золотым стандартом обследования пожилого больного и диагностики старческой астении [5, 6]. КГО включает оценку двигательной активности, мышечной силы, падений, когнитивного, психического статуса, дефицита питания и качества жизни на основании опросников и функциональных тестов [7].

При этом ни в одну из существующих шкал оценки риска кардиохирургического вмешательства в настоящее время не включены данные комплексной гериатрической оценки. В прогностической модели Euroscore II, разработанной в 2012 году, в сравнении с Euroscore I, разработанной в 1995 году, уже отмечалось снижение вклада возраста в прогнозирование смертности пожилых пациентов после кардиохирургических вмешательств. Также при сравнении этих двух шкал обращает внимание уменьшение коэффициента возраста в новой однофакторной модели с 0,06 до 0,0486, а в многофакторной модели Euroscore II это значение было еще ниже — 0,0286 [8].

Полученные данные свидетельствуют о том, что значимость возраста как прогностического фактора у пациентов старшей возрастной группы снижается, в то время как низкая физическая активность остается значимым фактором риска при прогнозировании неблагоприятных исходов оперативного вмешательства.

Ярким подтверждением этого являются данные современных публикаций. Согласно японскому исследованию с участием трех миллионов пациентов разных возрастных категорий, традиционные факторы риска, такие как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, вносят меньший вклад в прогнозирование сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов, чем низкая

физическая активность, которая остается существенным фактором развития неблагоприятных исходов в пожилом возрасте. Учитывая полученные данные, авторы пришли к выводу, что у пациентов старшей возрастной группы низкая физическая активность может иметь более значимую роль в развитии сердечно-сосудистых событий по сравнению с традиционными факторами риска [9].

Важно подчеркнуть, что в рамках оценки функционального статуса в Euroscore II включен параметр — нарушение подвижности вследствие неврологических заболеваний или заболеваний опорно-двигательного аппарата. Однако критерии этого параметра довольно размыты и для точного прогнозирования исходов у пожилого пациента одного этого фактора недостаточно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Принимая во внимание данные вышеупомянутых публикаций, мы определили целью нашего исследования создание нового инструмента прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений у пациентов старше 75 лет при аортокоронарном шунтировании, в котором учитываются параметры комплексной гериатрической оценки.

ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование является одноцентровым проспективным. Количество пациентов старше 75 лет, госпитализированных для проведения обследования сердечно-сосудистой системы и определения дальнейшей тактики ведения в клинико-диагностическое отделение ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с 2020 по 2021 год, составило 464. Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 75 лет, диагностированная ИБС со значимым поражением коронарного русла, наличие показаний к проведению реваскуляризации миокарда. Соответствовало критериям включения 127 пациентов. Критериями исключения являлись: экстренное хирургическое вмешательство, ОКС, тяжелое психоневрологическое состояние, отсутствие контакта с пациентом. По вышеупомянутым критериям было исключено 34 пациента, 10 больных отказались от участия в исследовании (рис. 1). Всего в проспективное исследование было включено 83 пациента со стабильной ИБС.

Кроме стандартных методов обследования, таких как ЭКГ, эхокардиография, коронарография, лабораторная диагностика, была выполнена КГО, которая в полной мере отражает функциональный статус пожилого больного. КГО проводилась согласно российским клиническим рекомендациям по старческой астении [7]. Всем пациентам проведен скрининг на наличие старческой астении по опроснику «Возраст не помеха», проведена оценка наличия когнитивных нарушений по шкале оценки психического статуса MMSE и Монреальской шкале оценки когнитивных

функций MOCA, проведен скрининг на наличие депрессии по гериатрической шкале GDS-15, динамометрия, а также выполнена краткая батарея тестов физического функционирования (БФФ) с определением скорости ходьбы, времени подъема со стула и равновесия.

Скорость ходьбы определялась двукратно при прохождении четырех метров, затем выбирался лучший результат. Динамометрия проводилась с помощью медицинского электронного динамометра ДМЭР-120 «Силач». Выбиралось максимальное значение силы пожатия при троекратном измерении на правой и левой руках. Время подъема со стула рассчитывалось как время, за которое пациент выполняет пятикратный подъем со стула без помощи рук. Время удержания равновесия определялось как суммарное время в положении «стопы вместе» в течение 10 сек, в полуандемном положении в течение 10 сек и тандемном положении — 10 сек. Максимальное время удержания равновесия составило 30 сек. Общий балл БФФ определялся как сумма баллов при определении скорости ходьбы (максимально 4 балла), времени подъема со стула (максимально 4 балла) и равновесия (максимально 4 балла). Максимальный балл БФФ составил 12 баллов. Чем выше балл, тем лучше функциональный статус пациента. При низком балле БФФ, 7 баллов и менее, имелась высокая вероятность наличия старческой астении [10]. Первичными конечными точками являлись: острый инфаркт миокарда, общая смертность, в том числе сердечно-сосудистая, ОНМК. Вторичными конечными точками являлись: длительность ИВЛ, время пребывания в реанимации, длительность инотропной поддержки, длительность постельного режима и койко-день после оперативного вмешательства.

С помощью формулы Лера для средних величин (при заданной мощности исследования 80%) был проведен расчет необходимого числа исследуемых для проведения сравнения динамометрии в зависимости от наличия послеоперационных осложнений. Подставляя в формулу значение минимальной клинически значимой разности динамометрии, определенной по данным пилотного исследования с участием 40 пациентов, равной 15, значение стандартного отклонения, равного 10, минимальный объем каждой из сравниваемых совокупностей составил 8 человек.

Статистическая обработка данных проведена в программе IBM SPSS Statistics (26-я версия). Количественные данные описаны при помощи среднего значения и медианы в зависимости от распределения данных. Номинальные параметры описывались в виде абсолютных значений и процентных долей. При проведении корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена, значения которого интерпретировались по шкале Чеддока. При построении прогностических моделей использовался

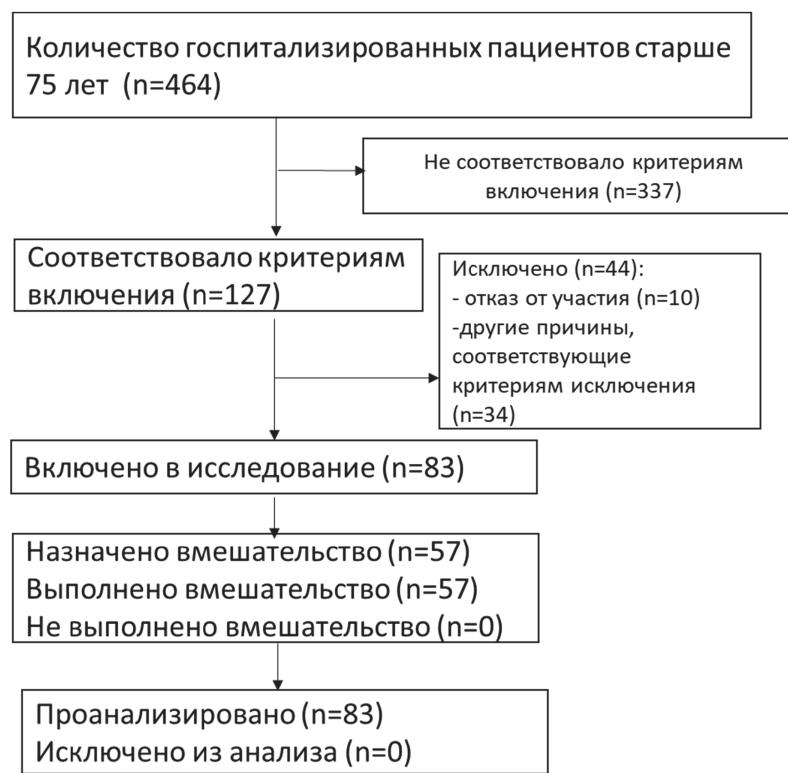


Рисунок 1. Схема отбора участников исследования

метод парной и множественной линейной регрессии, а также дискриминантный анализ. Для оценки качества линейной модели рассчитывался коэффициент детерминации, который соответствовал доле учтенных факторов, а для дискриминантного уравнения рассчитывались показатели чувствительности и специфичности. Диагностическая эффективность дискриминантной модели определялась как доля верно предсказанных величин из общего числа наблюдений.

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Пациентам была подробно предоставлена информация об исследовании. Все участники исследования подписали формы информированного согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно выбранной тактике ведения, которая определялась командой врачей, пациентам было выполнено АКШ в 16 (19,2%) случаях, ЧКВ в 41 (49,4%) случае, 26 (31,3%) пациентам была выбрана консервативная тактика ведения с подбором оптимальной медикаментозной терапии. Проведение чрескожного коронарного вмешательства у 1 (2,4%) пациента было осложнено развитием ОИМ

во время оперативного вмешательства, впоследствии с летальным исходом — 1 (2,4%). После перенесенного аортокоронарного шунтирования у 3 (18,8%) пациентов было отмечено возникновение ОНМК. Медиана длительности ИВЛ у пациентов после АКШ составила 11,34 [9,25–14,65] часа, время пребывания в реанимации — 20,1 [17,26–21,95] часа, длительность инотропной поддержки — 48,0 [24,0–72,0] часов, а койко-день после операции — 9,0 [7,0–11,0] часов.

При сопоставлении количественных параметров функционального статуса и количественных исходов АКШ были установлены статистически значимые корреляционные связи. Показателями комплексной гериатрической оценки, которые имели значимые корреляционные связи с исходами оперативного вмешательства, являлись: равновесие, динамометрия и общий балл БФФ. Между равновесием и длительностью постельного режима ($\rho = -0,679, p = 0,004$), длительностью инотропной поддержки ($\rho = -0,676, p = 0,004$), временем в реанимации ($\rho = -0,675, p = 0,004$) обнаружены статистически значимые обратные корреляционные связи. Между динамометрией и длительностью инотропной поддержки наблюдалась статистически значимая обратная корреляционная связь заметной тесноты ($\rho = -0,547, p = 0,028$). При сопоставлении общего количества баллов БФФ и койко-дня после операции ($\rho = -0,569, p = 0,021$), длительности постельного режима ($\rho = -0,569, p = 0,021$), длительности инотропной поддержки ($\rho = -0,614, p = 0,012$), времени в реанимации ($\rho = -0,504, p = 0,047$) выявлены статистически

значимые обратные корреляционные связи заметной тесноты по Чеддоку. Между значением общей фракции выброса левого желудочка и временем пребывания в реанимации также наблюдалась статистически значимая обратная корреляционная связь заметной тесноты ($\rho = -0,537$, $p = 0,039$).

На основе полученных данных был разработан комплекс прогностических моделей. В прогностические модели были включены параметры комплексной гериатрической оценки, характеризующие функциональную активность: скорость ходьбы, максимальное значение динамометрии, время подъема со стула, равновесие, общий балл БФФ. Остальные количественные параметры комплексной гериатрической оценки не были включены в модели прогнозирования по причине отсутствия значимых корреляционных связей с исходами АКШ или были исключены на этапе построения моделей ввиду незначительного прогностического вклада.

Пять математических моделей, которые прогнозировали длительность койко-дня после операции, длительность инотропной поддержки, время пребывания в реанимации, длительность постельного режима, длительность ИВЛ были разработаны с помощью метода парной и множественной линейной регрессии. Для построения прогностической модели, позволяющей классифицировать исследуемых по риску ОНМК, использовался метод дискриминантного анализа.

Согласно полученной модели прогнозирования длительности инотропной поддержки ($\rho < 0,001$, $r_{xy} = 0,876$), в зависимости от максимального значения динамометрии и времени удержания равновесия, к увеличению длительности инотропной поддержки на 1 час приведет снижение максимальной динамометрии на 1 кг, а уменьшение времени удержания равновесия на 1 секунду приведет к увеличению времени инотропной поддержки на 7,6 часа. Согласно коэффициенту детерминации R^2 , в полученной модели учтено 76,7% факторов, оказывающих влияние на длительность инотропной поддержки.

В модели прогнозирования длительности койко-дня после операции ($\rho = 0,003$, $r_{xy} = 0,699$), в зависимости от общего балла БФФ, увеличение послеоперационного койко-дня на 1 день следует ожидать при снижении общего балла БФФ на 2. Согласно коэффициенту детерминации R^2 , в полученной модели учтено 48,8% факторов, оказывающих влияние на длительность послеоперационного койко-дня.

Согласно значениям коэффициентов в математическом уравнении прогнозирования длительности постельного режима после операции ($\rho < 0,001$, $r_{xy} = 0,842$), при снижении общего балла БФФ на 1 следует ожидать увеличения длительности постельного режима после операции на 6,81 часа. Согласно коэффициенту

детерминации R^2 , в полученной модели учтено 70,9% факторов, оказывающих влияние на длительность постельного режима после операции.

После отбора предикторов методом исключения была получена двухфакторная модель, прогнозирующая длительность пребывания в реанимации ($\rho < 0,001$, $r_{xy} = 0,896$) в зависимости от значений общей фракции выброса левого желудочка и общего балла БФФ. Увеличение длительности пребывания в реанимации на 1 час следует ожидать при снижении ОФВ на 1,5%, а снижение общего балла БФФ на 1 приведет к увеличению времени нахождения в реанимации на 4,7 часа. Согласно коэффициенту детерминации R^2 , в полученной модели учтено 80,3% факторов, оказывающих влияние на длительность нахождения пациента в реанимации.

Учитывая значения коэффициентов, полученных в трехфакторной модели прогнозирования длительности ИВЛ ($\rho = 0,012$, $r_{xy} = 0,786$), уменьшение времени удержания равновесия на 2 секунды или уменьшение скорости ходьбы на 0,09 м/сек приведет к увеличению длительности ИВЛ на 1 час, а при снижении количества баллов БФФ на 1 следует ожидать увеличение длительности ИВЛ на 1,5 часа. Согласно коэффициенту детерминации R^2 , в полученной модели учтено 61,7% факторов, оказывающих влияние на длительность ИВЛ.

Модель прогнозирования риска ОНМК ($\rho = 0,015$), которая была разработана с помощью метода дискриминантного анализа, позволяет классифицировать исследуемых по высокому или низкому риску ОНМК. Значение дискриминантной функции, характеризующей вероятность возникновения ОНМК, высчитывается с использованием максимального значения динамометрии и времени подъема со стула. Исходя из коэффициентов дискриминантной функции, отмечалось увеличение вероятности ОНМК при уменьшении максимального значения динамометрии и увеличении времени подъема со стула. Чувствительность модели составила 100%, специфичность 84,6%.

Все полученные прогностические модели были внесены в программу Microsoft Excel. Способ прогнозирования был назван «Гериатрическая прогностическая шкала». По мере заполнения необходимых параметров, рассчитывается прогнозируемая длительность инотропной поддержки в часах, длительность койко-дня после операции, длительность постельного режима после операции в часах, время пребывания в реанимации в часах, длительность ИВЛ в часах и вероятность ОНМК — низкий или высокий риск.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования разработан способ прогнозирования ранних исходов аортокоронарного шунтирования у пациентов старше 75 лет, учитывающий особенности функционального статуса

пожилого больного. В настоящее время во всех имеющихся шкалах прогнозирования периоперационного риска АКШ отсутствует оценка гериатрического статуса, в связи с чем стратификация риска открытого оперативного вмешательства пожилого пациента представляется неполной. В нашем исследовании, как и во многих других, подтверждено отрицательное влияние старческой астении и низких показателей функционального статуса на течение послеоперационного периода [1, 3, 4]. В китайском исследовании G. Fan и соавт. на 205 пожилых пациентах, перенесших плановое кардиохирургическое вмешательство, выявлено, что старческая астения была независимым фактором развития послеоперационных осложнений, а частота возникновения послеоперационных легочных осложнений у хрупких пациентов была в 4,37 раза выше по сравнению с крепкими пациентами. Также было установлено, что значимость комплексной гериатрической оценки в прогнозировании послеоперационных исходов была выше, чем у традиционного метода оценки риска по шкале Euroscore II [10]. В японском исследовании T. Morisawa и соавт. также сообщается, что ухудшение функционального статуса повышает смертность и количество повторных госпитализаций через 2 года после открытого вмешательства на сердце [11].

Есть данные, что применение комплексной гериатрической оценки перед вненесердечным хирургическим вмешательством приводит к снижению смертности, сокращает продолжительность пребывания в стационаре на 3 дня и уменьшает вероятность перевода в другой стационар при выписке [12].

Таким образом, опираясь на данные современных работ и проведенного исследования, можно сделать вывод о том, что использование параметров комплексной гериатрической оценки в дополнение к существующим методам оценки помогает оптимизировать стратификацию риска перед плановым АКШ. Прогнозирование исходов АКШ с помощью разработанной гериатрической прогностической шкалы поможет выявить группу пациентов с крайне высокими рисками оперативного вмешательства, риски проведения которого будут превышать предполагаемую пользу оперативного вмешательства. Проанализировав полученные данные, лечащий врач может скорректировать тактику ведения пациента с целью выбора оперативного вмешательства, представляющего меньшие риски (ЧКВ), если его проведение технически возможно. Имеющуюся информацию после проведения КГО можно также использовать с целью лучшей подготовки пациента к оперативному вмешательству. Выбор тактики ведения пожилого пациента с ИБС представляет собой крайне сложную проблему, но оценка по гериатрической прогностической шкале сможет дать дополнительную информацию о рисках и улучшить отбор пациентов для проведения открытого оперативного вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов пожилого возраста перед плановыми кардиохирургическими вмешательствами должна быть обязательно проведена гериатрическая оценка. Разработанный способ прогнозирования может быть использован в кардиохирургических отделениях при подготовке пациентов к АКШ, а также на амбулаторном этапе для определения рисков открытого оперативного вмешательства при выборе тактики ведения пациентов старше 75 лет с ИБС. Способ является высокоеффективным и простым в исполнении. Для проведения оценки функционального статуса из дополнительных инструментов необходим лишь динамометр.

Учитывая возможность прогнозировать длительность ИВЛ, время нахождения в ОРИТ, продолжительность пребывания в стационаре, появляется перспектива повышать экономическую эффективность медицинского учреждения при работе с пациентами старше 75 лет.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования — В.Ю. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Ю.И. Бузиашвили
- Сбор и обработка материала — А.В. Гришенок, С.Л. Гвалия
- Статистическая обработка — А.В. Гришенок
- Написание текста — А.В. Гришенок
- Редактирование — В.Ю. Бузиашвили, И.В. Кокшенева

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barbeito A., Forman D.E. Prehabilitation: evolving role in contemporary cardiac surgery. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(12):793-794. doi:10.1038/s41569-023-00939-2
2. Matsue Y., Kamiya K., Saito H., et al. Prevalence and prognostic impact of the coexistence of multiple frailty domains in elderly patients with heart failure: the FRAGILE-HF cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(14):2112-2119. doi:10.1002/EJHF.1926
3. Yu J., Kong Y.G., Park J.Y., et al. Chart-Derived Frailty Index and 90-Day Mortality After Burn Surgery. *Journal of Surgical Research.* 2024;293:291-299. doi:10.1016/j.jss.2023.08.041
4. Gong S., Qian D., Riazi S., et al. Association Between the FRAIL Scale and Postoperative Complications in Older Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg.* 2023;136(2):251-261. doi:10.1213/ANE.0000000000006272
5. Parker S.G., Mccue P., Phelps K., et al. What is Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)? An umbrella review. *Age Ageing.* 2018;47:149-155. doi:10.1093/ageing/afx166
6. Shahrokh A., Alexander K. What will perioperative geriatric assessment for older cancer patients look like in 2025? Advantages and limitations of new technologies in geriatric assessment.

- European Journal of Surgical Oncology. 2020;46(3):305-309. doi:10.1016/j.ejso.2019.07.026
7. Ткачева О.Н. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» // Российский журнал гериатрической медицины. — 2020. — № 4. — С.41-46. [O.N. Tkacheva, Yu.V. Kotovskaya, N.K. Runikhina, E.V. Frolova, A.V. Naumov, N.M. Vorobyeva, V.S. Ostapenko, E.A. Mkhitaryan, N.V. Sharashkina, E.A. Tyukhmenev, A.P. Pereverzev, E.N. Dudinskaya. CLINICAL GUIDELINES FRAILTY. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020; 4: 11–46. (In Russ.)] doi:10.37586/2686-8636-4-2020-11-46
8. Nashef SAM, Roques F, Sharples L.D., et al. EuroSCORE II. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2012;41(4):734-745. doi:10.1093/ejcts/ezs043
9. Kaneko H., Yano Y., Okada A., et al. Age-Dependent Association Between Modifiable Risk Factors and Incident Cardiovascular Disease. J Am Heart Assoc. 2023;12(2):27684. doi:10.1161/JAHA.122.027684
10. Fan G, Fu S, Zheng M, et al. Association of preoperative frailty with pulmonary complications after cardiac surgery in elderly individuals: a prospective cohort study. Aging Clin Exp Res. 2023;35(11):2453-2462. doi:10.1007/s40520-023-02527-3
11. Morisawa T, Saitoh M, Otsuka S, et al. Association between hospital-acquired functional decline and 2-year readmission or mortality after cardiac surgery in older patients: a multicenter, prospective cohort study. Aging Clin Exp Res. 2023;35(3):649-657. doi:10.1007/s40520-022-02335-1
12. Khadaroo R.G., Warkentin L.M., Wagg A.S., et al. Clinical Effectiveness of the Elder-Friendly Approaches to the Surgical Environment Initiative in Emergency General Surgery. JAMA Surg. 2020;155(4). doi:10.1001/jamasurg.2019.6021

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-140-144

УДК: 616.894-053.8

Дудченко Н.Г.*¹, Мхитарян Э.А.

*Автор, ответственный за переписку

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

Резюме

Болезнь Альцгеймера (БА) — одно из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний во всем мире. Она занимает первое место среди всех причин деменции как в пожилом, так и в пресенильном возрасте. Базисная терапия деменции при болезни Альцгеймера проводится с использованием 2 групп препаратов — ингибиторов холинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин,) и модулятора NMDA глутаматных рецепторов мемантин. На стадии умеренной и тяжелой деменции нередко возникает необходимость в одновременном использовании и ингибитора холинэстеразы, и мемантин. В обзоре обсуждаются современные возможности, эффективность и безопасность комбинированной терапии болезни Альцгемера. Подробно освещены особенности применения фиксированных комбинаций мемантин и донепезила в клинической практике.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; деменция; миореол; мемантин; ингибиторы холинэстеразы; лечение.

Для цитирования: Дудченко Н.Г., Мхитарян Э.А. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера. *Российский журнал герiatricкой медицины*. 2024; 2(18): 140–144. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-140-144

COMBINATION DRUG THERAPY FOR THE MANAGEMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Dudchenko N.G.*¹, Mkhitaryan E. A.

*Corresponding author

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is one of the most prevalent neurodegenerative diseases worldwide. It is the leading cause of dementia in both older and oldest old population. The standard treatment for AD dementia is based on two groups of drugs: cholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, galantamine) and NMDA glutamate receptor modulator memantine. At moderate and severe stages of dementia, it is often necessary to use both a cholinergic inhibitor and memantine simultaneously. This review discusses current capabilities, efficacy and safety of combined therapy for Alzheimer's. It also covers details the features of using fixed combinations of donepezil and memantine in clinical practice.

Keywords: Alzheimer's disease; dementia; myoreol; memantine; cholinesterase inhibitors; treatment.

For citation: Dudchenko N.G., Mkhitaryan E. A. Combination Drug Therapy for the Management of Alzheimer's Disease. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 2(18): 140–144. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-140-144

Болезнь Альцгеймера (БА) занимает первое место среди причин деменции как в пожилом, так и в пресенильном возрасте [1]. По данным эпидемиологических исследований, в мире насчитывается более 30 млн больных БА, ожидается, что к 2050 году этот показатель увеличится втрое [2].

Клинически БА характеризуется прогрессирующим снижением памяти и других когнитивных функций, что ведет к стойкой инвалидизации

и утрате бытовой независимости. Учитывая высокую распространенность и высокие затраты на лечение, БА представляет собой постоянно растущее бремя для системы здравоохранения. В 2020 году общая стоимость лечения пациентов с БА в США составила 305 млрд долларов, и, по прогнозам, эта цифра будет значимо увеличиваться [2].

В этой связи разработка эффективных подходов к терапии БА является важнейшей клинической задачей.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Патогенез БА сложен, однако по современным представлениям ключевая роль в нем принадлежит нарушению обмена двух нейрональных белков — β -амилоида и тау-белка с образованием в тканях мозга нейрофибрillaryных клубочков (интранейрональные включения, состоящие из гиперфосфорилированного тау) и сенильных бляшек (внеклеточные отложения нерастворимого β -амилоида) и последующей гибелью нейронов. Установлено, что на ранних этапах БА нейродегенеративный процесс затрагивает прежде всего нейроны гиппокампа, энторинальной коры и холинергического ядра Мейнера переднего мозга, что приводит к нарушению в работе холинергической системы и, как следствие, к нарушению внимания и эпизодической памяти при относительной сохранности памяти на отдаленные события [3].

Еще одна нейромедиаторная система, задействованная в патогенезе БА — глутаматергическая. Глутамат является основным возбуждающим медиатором, который обеспечивает нейротрансмиссию в коре головного мозга и гиппокампе, таким образом принимая участие в реализации процессов обучения, памяти и нейропластичности. Гибель нейронов в результате нейродегенеративного процесса приводит к избыточному выбросу глутамата, чрезмерной стимуляции NMDA-рецепторов и, как следствие, индукции эксайтотоксичности. Наиболее уязвимы для эксайтотоксичности при БА все те же холинергические нейроны, что приводит к нарастанию холинергического дефицита [4].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В последние годы проводятся активные разработки и многочисленные клинические исследования препаратов, действие которых направлено на различные этапы патогенеза БА. Особенно пристальное внимание уделяется использованию человеческих моноклональных антител против β -амилоида (адуканумаб, бапинеузумаб, гантенерумаб, соланезумаб, леканемаб) и тау-протеина [5].

В настоящее время Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрено одно моноклональное антитело к β -амилоиду — леканемаб. Однако применение этих препаратов возможно только на ранней стадии БА, кроме этого, по оценкам специалистов клиническая польза моноклональных антител является весьма скромной, при этом отмечается значимый риск появления нежелательных эффектов, таких как развитие отека вещества головного мозга и микропровоизлияний [6].

Таким образом, до тех пор пока эффективность и безопасность патогенетической терапии

не будет твердо установлена, клиническая практика должна опираться на уже существующие, преимущественно симптоматические варианты медикаментозного лечения. На настоящий момент в качестве базисной терапии БА используются препараты, относящиеся к 2 классам: ингибиторы холинэстеразы и модулятор NMDA-рецепторов мемантин [7].

ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ (ИХЭ)

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИХЭ) уменьшают дефицит ацетилхолина внутри синаптической щели путем ингибиции фермента ацетилхолинэстеразы, тем самым предотвращая распад ацетилхолина. В нескольких метаанализах показана эффективность ИХЭ в улучшении когнитивных функций и повседневной активности у пациентов с БА [8].

Также обсуждался вопрос влияния ИХЭ на некогнитивные нейропсихические симптомы БА (апатию, депрессию, тревогу, бредовые нарушения). Метаанализ Kobayashi с соавт. выявил отсутствие преимуществ ИХЭ в отношении некогнитивных симптомов у пациентов с легкой и умеренной БА по сравнению с плацебо [9]. Однако другие метаанализы, в которые также включались пациенты с тяжелой БА, продемонстрировали положительное влияние ИХЭ на нейропсихические симптомы заболевания [10].

В настоящее время для лечения БА применяются 3 ИХЭ: галантамин, ривастигмин и донепезил. В метаанализе L. Blanco-Silvente с соавт. показано, что донепезил оказывает более выраженный положительный эффект на глобальное клиническое впечатление, чем галантамин или ривастигмин [11]. Помимо этого, донепезил в сравнении с другими ИХЭ характеризуется меньшей частотой развития побочных эффектов [12]. Особый интерес также представляют результаты исследования Dubois с соавт., в котором продемонстрирована способность донепезила несколько замедлять скорость атрофии гиппокампа на продромальной стадии БА [13].

Важно также, что донепезил характеризуется высокой биодоступностью при приеме внутрь, минимальным взаимодействием с другими лекарственными средствами, длительным периодом полувыведения, что позволяет применять его один раз в день.

Наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении донепезилом являются желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея, анорексия) [14]. Кроме того, применения препарата следует избегать у пациентов с брадикардией в связи с тем, что за счет холинергической стимуляции сердца он может вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ и развитие брадикардии. Важно отметить, что кардиологические

нежелательные эффекты на фоне приема донепезила встречаются крайне редко, однако, разумеется, требуют контроля [15].

МЕМАНТИН

Помимо ИХЭ в лечении БА используется модулятор NMDA-рецепторов — мемантин. Применение данного препарата уменьшает патологическую активацию глутаматных рецепторов и, как следствие, снижает эксайтотоксичность, что приводит к уменьшению повреждения нейронов.

Эффективность мемантинина в лечении умеренной и тяжелой деменции при БА была продемонстрирована в нескольких крупных исследованиях [16]. Кроме этого, имеются доказательства положительного влияния мемантинина на некогнитивные нейропсихиатрические симптомы БА.

Мемантин характеризуется хорошей переносимостью. Длительный период полувыведения (70 часов) позволяет принимать препарат один раз в сутки. Нежелательные реакции в виде возбуждения и нарушения ночного сна развиваются редко.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ МЕМАНТИНОМ И ИНГИБИТОРАМИ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

Учитывая тот факт, что ИХЭ и мемантин воздействуют на два различных аспекта патофизиологии БА — нарушение в работе холинергической системы и дисфункцию глутаматергической системы, считается оправданным назначение комбинированной терапии.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Tariot с соавт. с участием 404 пациентов с умеренной и тяжелой БА продемонстрировано, что комбинированная терапии донепезилом и мемантином оказывает более выраженный положительный эффект на когнитивные функции, повседневную активность, общее клиническое впечатление и поведение в сравнении с монотерапией донепезилом. Кроме того, такая терапия хорошо переносится пациентами [17]. Сходные результаты были получены в японском исследовании Araki с соавт. [18].

Апостериорный анализ результатов четырех крупных клинических исследований с применением ROC-анализа для выявления кумулятивных преимуществ комбинированной терапии умеренной и тяжелой БА позволил установить, что комбинированная терапия более эффективна по сравнению с монотерапией донепезилом в отношении влияния на когнитивные функции, общее клиническое впечатление и поведение [18].

Были получены интересные результаты в мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании DOMINO-AD с участием 295 пациентов с умеренной и тяжелой деменцией (от 5 до 13 баллов по КШОПС), получавших базисную терапию донепезилом в дозе 10 мг. Целью

данной работы было ответить на вопрос, следует ли пациентам с умеренной и тяжелой БА продолжать терапию донепезилом, заменить донепезил на мемантин или начать терапию мемантином в дополнение к донепезилу. Участники были рандомизированы на 4 группы: первая группа продолжила монотерапию донепезилом, второй группе донепезил был отменен, третьей группе донепезил заменен на мемантин, четвертой группе к терапии донепезилом добавлен мемантин с титрацией дозы до 20 мг/сутки. Период наблюдения составил 52 недели. Было показано, что пациенты, продолжившие принимать донепезил, набрали больше баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) в сравнении с пациентами, которым донепезил был отменен. Пациенты, получавшие мемантин, также демонстрировали более высокие оценки по шкале КШОПС, чем группа плацебо. По результатам первичного анализа данных, не было показано значимых преимуществ комбинированной терапии донепезилом и мемантином над монотерапией тем или иным препаратом [19]. Однако повторный анализ с использованием различных статистических моделей продемонстрировал более высокую эффективность комбинированной терапии в отношении влияния на когнитивные функции и общее клиническое впечатление [20].

Интересны также результаты post-hoc анализа данных исследования DOMINO-AD, проведенного Howard с соавт. Авторами показано, что отмена донепезила у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией увеличивает вероятность институализации в учреждения длительного ухода в течение последующих 12 месяцев [21].

В крупном метаанализе J. Guo и соавт. проанализированы результаты 54 плацебо-контролируемых исследований терапии донепезилом и мемантином, проведенных в Азии, Европе и Северной Америке. Показано, что комбинированная терапия более эффективна в отношении влияния на когнитивные функции, общее клиническое впечатление, повседневную активность и нейропсихиатрические симптомы БА по сравнению с монотерапией донепезилом или мемантином. Это преимущество наиболее выражено на стадиях умеренной и тяжелой деменции, в то время как при легкой деменции монотерапия и комбинированная терапия имеют сопоставимый эффект [22]. Сходные результаты были продемонстрированы в систематическом обзоре Knorz с соавт. [23].

Однако во многих других исследованиях, включая отечественные работы, были показаны преимущества комбинированной терапии мемантином и донепезилом в сравнении с монотерапией донепезилом при БА уже на стадии легкой деменции с периодом наблюдения 12 месяцев [24].

Эффективность комбинированной терапии БА также подтверждается результатами ряда

наблюдательных исследований. Так, в работе Atri. с соавт. с участием 382 пациентов с БА изучалось влияние комбинированной терапии донепезилом и мемантином на прогрессирование БА в сравнении с монотерапией ИХЭ и отсутствием медикаментозного лечения. Период наблюдения составил в среднем 30 месяцев. Было показано, что комбинированная терапия замедляет когнитивное и функциональное снижение в сравнении с монотерапией ИХЭ и отсутствием терапии. При этом преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией со временем увеличиваются [25].

В другом обсервационном исследовании с участием 943 пациентов с БА было продемонстрировано, что группа пациентов, получавших комбинированную терапию мемантином и донепезилом, имела значительно меньшую вероятность помещения в учреждения длительного ухода в сравнении с пациентами, которые принимали только донепезил.

В связи с данными об эффективности комбинированной терапии в США в 2014 году был одобрен к применению препарат под торговым названием намзарик (Allergan, США), содержащий в своем составе мемантин и донепезил.

В систематическом обзоре Calhoun с соавт. показано, что применение фиксированных комбинаций мемантин и донепезила улучшает соблюдение режима лечения и снижает нагрузку на лиц, осуществляющих уход. Это позволяет пациентам получать пользу от комбинированной терапии по мере прогрессирования заболевания, особенно у пациентов с дисфагией, плохой приверженностью лечению и ограниченной поддержкой со стороны лиц, осуществляющих уход [26].

В 2021 году в России также был зарегистрирован комбинированный препарат донепезила и мемантин — Миореол («НоваМедика», Россия). Препарат представлен в нескольких дозировках — 10/5 мг, 10/10 мг, 10/15 мг и 10/20 мг для донепезила и мемантин соответственно. Такое распределение доз позволяет проводить титрацию Миореола по мемантину при переводе пациента с предшествующей терапии донепезилом в полной дозе 10 мг. Независимо от варианта дозирования, одна таблетка принимается 1 раз в день.

Смолярчук Е.А. с соавт. провели сравнительное клиническое исследование фармакокинетики и биоэквивалентности комбинированного лекарственного препарата Миореол и совместного применения монопрепаратов, содержащих донепезил (Яснал) и мемантин (Акатинол). Основной целью исследования являлось изучение биоэквивалентности фиксированной комбинации Миореол, Донепезил + Мемантин, 10 мг + 20 мг по отношению к совместному применению препаратов Яснал 10 мг и Акатинол Мемантин 20 мг. В группу Миореола были включены 33 добровольца, в группу сравнения — 36 добровольцев. В результате

исследования препарат Миореол продемонстрировал биоэквивалентность комбинации препаратов Яснал и Акатинол мемантин [27].

В 2023 в рамках наблюдательной неинтенционной многоцентровой программы проводилась оценка эффективности, безопасности и приверженности терапии Миореолом в рутинной клинической практике при умеренной и умеренно-тяжелой деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера (БА). В исследовании приняли участие 48 пациентов в возрасте от 60 до 90 лет (медиана возраста 74 [69; 77] года). Все пациенты получали Миореол в терапевтической дозе (10 мг донепезила и 20 мг мемантина) 1 раз в сутки в одно и то же время. Оценка эффектов препарата проводилась по шкалам КШОПС, ADAS-Cog, NPI и CGI до начала терапии и к окончанию 12 и 24 недель лечения. На фоне терапии улучшение по шкале CGI-C отмечалось более чем у 50% пациентов, по шкале ADAS-cog зафиксировано снижение суммарной оценки в среднем на 6,5 балла, а по шкале NPI — на 4 балла. Было показано, что применение Миореола приводит к уменьшению выраженности когнитивных и широкого спектра некогнитивных психических расстройств у пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой БА [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комбинированная терапия болезни Альцгеймера может давать дополнительные преимущества в коррекции когнитивных и широкого спектра некогнитивных симптомов БА по сравнению с монотерапией. Применение фиксированной комбинации донепезила и мемантин (Миореол) является удобным, эффективным и хорошо переносимым вариантом лечения пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой стадией БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. DeTure M. A., Dickson D. W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease //Molecular neurodegeneration. — 2019. — Т. 14. — №. 1. — С. 1-18.
2. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures //Alzheimer's & dementia. — 2019. — Т. 15. — № 3. — С. 321-387.
3. Вассенина Е.Е., Верюгина Н.И., Левин О.С. Возможности комбинированной терапии болезни Альцгеймера. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122 (11 вып. 2):45-50 <https://doi.org/10.17116/jneuro202212241245>
4. Parsons CG, Danysz W, Dekundy A, Pulte I. Memantine and cholinesterase inhibitors: complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. Neurotox Res. 2013; 24(3):358-369.<https://doi.org/10.1007/s12640-013-9398>
5. Luo JJ, Wallace W, Kusiak JW. A tough trek in the development of an anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease: Do we see hope in the distance? J Neurol Sci. 2022; 438(6):134-139. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120294>
6. Shi M, Chu F, Zhu F, Zhu J. Impact of Anti-amyloid- β Monoclonal Antibodies on the Pathology and Clinical Profile of Alzheimer's Disease: A Focus on Aducanumab and Lecanemab. Frontiers in Aging Neuroscience. 2022; 14:1-11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.870517>
7. Захаров В. В., Локшина А. Б., Вахнина Н. В. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера //Неврология, нейроп-

- сихиатрия, психосоматика. — 2022. — Т. 14. — № 3. — С. 74–80.
8. Birks J. S., Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease //Cochrane database of systematic reviews. — 1996. — Т. 2016. — № 3. Birks J. S., Harvey R. J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease //Cochrane Database of systematic reviews. — 2018. — № 6.
 9. Kobayashi H. et al. The comparative efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Bayesian network meta-analysis // International journal of geriatric psychiatry. — 2016. — Т. 31. — № 8. — С. 892–904.
 10. Campbell N. et al. Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis //Clinical Interventions in Aging. — 2008. — Т. 3. — № 4. — С. 719–728.
 11. Blanco-Silvente L, Castells X, Saez M, et al. Discontinuation, efficacy, and safety of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: A meta-analysis and meta-regression of 43 randomized clinical trials enrolling 16 106 patients. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017; 20(7):519–528. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx042>
 12. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2008;3(2):211-225.
 13. Dubois B. et al. Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease //Alzheimer's & Dementia. — 2015. — Т. 11. — № 9. — С. 1041–1049.
 14. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:1-245. <https://doi.org/10.1002/14654858.CD001190.pub3>
 15. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:1-245. <https://doi.org/10.1002/14654858.CD001190.pub3>
 16. McShane R. et al. Memantine for dementia //Cochrane database of systematic reviews. — 2019. — № 3.
 17. Tariot P. N. et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial //Jama. — 2004. — Т. 291. — № 3. — С. 317–324.
 18. Araki T. et al. The effects of combine treatment of memantine and donepezil on Alzheimer's disease patients and its relationship with cerebral blood flow in the prefrontal area //International journal of geriatric psychiatry. — 2014. — Т. 29. — № 9. — С. 881–889.
 19. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012; 366:893-903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106668>
 20. Hendrix S. et al. Post hoc evidence for an additive effect of memantine and donepezil: consistent findings from DOMINO-AD study and memantine clinical trial program //J Prev Alzheimers Dis. — 2015. — Т. 2. — № 3. — С. 165–171.
 21. Howard R. et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses //The Lancet Neurology. — 2015. — Т. 14. — № 12. — С. 1171–1184.
 22. Guo J, Wang Z, Liu R, et al. Memantine, Donepezil, or Combination Therapy—What is the best therapy for Alzheimer's Disease? A Network Meta-Analysis. *Brain Behav.* 2020 Nov; 10(11):e01831. doi: 10.1002/brb3.1831. Epub 2020 Sep 10
 23. Knorz A. L., Quante A. Alzheimer's disease: Efficacy of mono- and combination therapy. A systematic review //Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology. — 2022. — Т. 35. — № 4. — С. 475–486.
 24. Ткачева О.Н., Руничина Н.К., Мхитарян Э.А., Коберская Н.Н., Маневич Т.М. Сравнительный анализ эффективности применения монотерапии донепезилом и комбинированной терапии донепезилом и акатинолом мемантином у больных с болезнью Альцгеймера на стадии легкой деменции. *Российский неврологический журнал.* 2019; 24(5):54–60.
 25. Atri A, Shaughnessy IW, Locasco JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2008; 22(3):209–221. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31816653bc>
 26. Calhoun, Amanda, et al. «An evaluation of memantine ER+ donepezil for the treatment of Alzheimer's disease.» *Expert opinion on pharmacotherapy* 19.15 (2018): 1711-1717.
 27. Смолярчук Е.А, Лейкин З.Н. Сравнительное клиническое исследование фармакокинетики и биоэквивалентности комбинированного лекарственного препарата Миореол и совместного применения монопрепаратов, содержащих донепезил и мемантин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022; 122(3):85-91. Smolyarchuk EA, Leykin ZN. Comparative clinical study of the pharmacokinetics and bioequivalence of the combined drug Mioreol and combined use of mono-drugs containing Donepezil and Memantine. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2022; 122(3):85-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jneuro202212203185>
 28. Колыхалов И.В., Мхитарян Э.А., Федорова Я.Б., Пономарева Е.В., Селезнева Н.Д., Чердак М.А., Дудченко Н.Г., Сейфединова А.Б., Исаев Р.И., Гаврилова С.И., Ткачева О.Н. Российский опыт применения комбинации фиксированных доз донепезила и мемантина в терапии болезни Альцгеймера в рамках наблюдательной неинтervенционной многоцентровой программы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023; 123(12):69-75.

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ МОЧЕИСПУСКАНИЯ У МУЖЧИН

В конце апреля 2024 года в рамках XX Юбилейного конгресса «Мужское здоровье» состоялся сателлитный симпозиум компании «Астеллас» с очень личным названием «История моего папы».

Участники мероприятия, ведущие российские представители трех специальностей — уролог, психиатр и терапевт, обсудили междисциплинарный подход к лечению пациента с симптомами нижних мочевых путей.

Модератором симпозиума выступил президент МОО «Мужское и репродуктивное здоровье», директор МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, заведующий кафедрой урологии и андрологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н., профессор **Арманис Альбертович Камалов**.

Трогательный мини-фильм про уролога и его папу, который стал урологическим пациентом, заставил каждого присутствующего в зале специалиста вспомнить о своих родителях. Несмотря на наличие сына или дочери врача, родители тоже могут быть нашими пациентами и также нуждаться в нашем внимании и помощи.

Интимность урологических проблем накладывает отпечаток на психологическое состояние и душевное равновесие пациентов, их социализацию и адаптацию среди окружающих. Поэтому первый доклад был посвящен обсуждению урологических пациентов и их психологических особенностей. Профессор кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии РУДН, д.м.н. **Юрий Павлович Сиволап** рассказал о наиболее распространенном психическом расстройстве, которым страдает не менее 3,5% людей по всему миру, — депрессии.

Депрессия возникает хотя бы раз в жизни у каждого седьмого человека, причем у женщин в два раза чаще, чем у мужчин. Среди пациентов, обращающихся за врачебной помощью с депрессией, на 7–8 женщин приходится один мужчина.

Барьерами к посещению врача у мужчин являются нежелание оказаться беспомощным в вопросах своего здоровья, самолечение, стеснение и надежда, что излечение придет самостоятельно. Однако следует помнить, что депрессия часто сопровождается тревогой и нарушениями сна, снижает приверженность к терапии сопутствующих болезней и затрудняет выздоровление. В клинике любого профиля депрессия встречается чаще, чем в общей популяции.

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) встречаются у 40% пожилых мужчин, ноктурия встречается, по разным данным, у 78% мужчин.

Эти симптомы не только нарушают социальное, профессиональное и семейное положение пациента, но и способствуют появлению и усугублению депрессии. Факторы, приводящие к депрессии при СНМП, — нарушения сна в связи с ноктурией, физические страдания, ухудшение отношений с окружающими, чувство стыда, переживание собственной неполноценности и психологический дистресс.

Таким образом, СНМП в значительной степени снижают качество жизни, причем далеко не все пациенты обращаются за медицинской помощью.

Юрий Павлович напомнил, что СНМП, включая ноктурию, ассоциированы с повышенной летальностью; депрессия повышает риск преждевременной смерти не только в связи с суицидом, но и по другим медицинским причинам; сочетание СНМП и депрессии увеличивает вероятность преждевременных смертей. Профессор привел пример исследования о корреляции длительно существующих СНМП с риском повышенной смерти — более 2 эпизодов ноктурии были связаны с повышением риска смертности на 27%, более 3 мочеиспусканий за ночь были связаны с таким же риском на 72%.

Именно поэтому пациент с СНМП нуждается не только в помощи уролога, но и других специалистов, в частности психиатра.

Тема междисциплинарности проблемы была поддержана ученым секретарем МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, руководителем отдела возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, д.м.н. **Яной Артуровной Орловой**, которая напомнила, что на фоне роста продолжительности жизни населения на планете распространенность хронических заболеваний увеличивается. Если в 1800 году ожидаемая продолжительность жизни составляла около 25 лет, то в XXI веке она уже составила 70+ в странах «зеленого пояса», к которым относится и Россия, а в некоторых достигла 80+ (Канада, Австралия, Япония).

В большом количестве исследований было показано, что после 40 лет у многих людей увеличивается количество хронических болезней и формируется состояние коморбидности. В первую очередь, это сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Согласно статистическим данным, 89% российских мужчин в возрасте 40–69 лет имеют высокий и очень высокий риск фатальных сердечно-сосудистых событий в предстоящие 10 лет.

Яна Артуровна акцентировала внимание на общих механизмах развития СНМП и сердечно-сосудистых заболеваний. Пожилой возраст, гипертония, гиперлипидемия, сахарный диабет приводят к эндотелиальной дисфункции и, как

следствие, к ишемии и хроническому воспалению. Таким образом, большинство возраст-ассоциированных заболеваний имеют ряд общих патогенетических механизмов. Пожилые пациенты с СНМП могут обращаться к врачам различных специальностей.

Распространенность нарушений мочеиспускания среди пациентов, наблюдающихся у кардиолога, составила 73,3% по сравнению с 57,0% среди респондентов, не лечившихся у кардиологов. Это связано с тем, что кардиологи всегда акцентируют внимание на мочеиспускании пациентов, ноктурни, отеках и тем самым оказываются вовлечеными в проблемы СНМП у своих пациентов. Только треть кардиологических пациентов, у которых были выявлены СНМП, ранее обращались за лечением по их поводу.

«В РФ все пациенты в возрасте 40 лет и старше, обратившиеся к врачу любой специальности, должны рассматриваться как полиморбидные», — выразила убеждение Яна Артуровна и предложила рассмотреть клинический случай о том, как лечить полиморбидного пациента, чтобы не получилось «одно лечим, другое калечим».

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

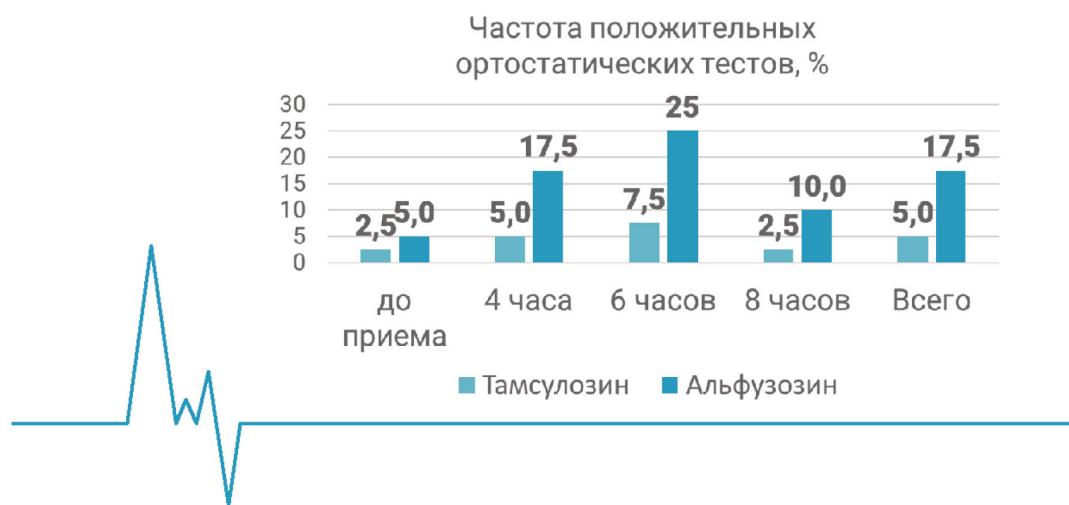
Вниманию участников был представлен пациент 67 лет с диагнозом: гипертоническая болезнь 2-й стадии, 2 ст., риск высокий. Атеросклероз сонных артерий (АСБ до 30%). Ожирение 1 ст. Дислипидемия. Правосторонний гонартроз. СНМП.

На основании суточного мониторинга артериального давления у пациента было зафиксировано повышение АД в ночное время, на фоне чего пациент вставал мочиться ночью до 6 раз.

По признанию эксперта, возникает соблазн использовать изначально неселективный альфа-адреноблокатор для одновременного снижения артериального давления и уменьшения СНМП, но исследование ALLHAT, проведенное в период с 1994 по 2002 год, опровергло такую возможность. По его результатам оказалось, что лечение доксазозином приводит к увеличению комбинированного риска на 25% (коронарная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, реваскуляризация, госпитализация по поводу стенокардии). У принимающих этот препарат пациентов в 2 раза чаще отмечались случаи сердечной недостаточности, на 20% увеличивался относительный риск инсульта, на 15% — случаи реваскуляризации и стенокардии. Поэтому исследование группы пациентов с применением доксазозина было досрочно закрыто.

Альфа-адреноблокаторы разделяются на селективные и неселективные. Неселективные адреноблокаторы, которые блокируют а-, б- и д-альфа-адренорецепторы (альфузозин, доксазозин, теразозин), вызывают значительное количество нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Селективные альфа-адреноблокаторы, которые действуют на подтипы рецепторов а и д (тамсулозин и сиодозин), вызывают меньшее число таких нежелательных явлений и минимально влияют на гемодинамику.

Тамсулозин ОКАС дает меньше положительных ортостатических тестов в сравнении с альфузозином



В свою очередь, при использовании тамсулозина выяснилось, что его назначение не оказывало клинически значимого эффекта на фармакодинамику нифедипина, эналаприла или атенолола. Также не отмечалось клинически значимых межгрупповых различий в показателях

АД, частоте пульса, ЭКГ, показателях холтеровского мониторирования и побочных эффектах. Сочетанное применение тамсулозина с тремя антигипертензивными препаратами имело благоприятный профиль безопасности [Lowe FC, Clin Ther, 1997].

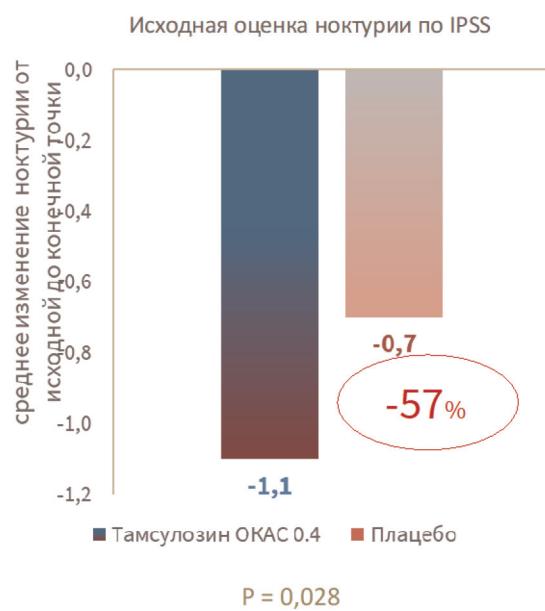
Что может сделать кардиолог, терапевт, ВОП, гериатр до консультации уролога?

Только треть кардиологических пациентов, у которых были выявлены СНМП, обращались за лечением по поводу СНМП к урологу. Поэтому важно выявить симптомы нижних мочевыводящих путей, используя следующий алгоритм:

- заполнение опросника IPSS,
- УЗИ с определением остаточной мочи,
- консультация уролога,
- назначение препарата Омник Окас для лечения дизурических расстройств при ДГПЖ.

Почему Омник ОКАС? Омник ОКАС имеет оптимальную фармакокинетику, отсутствие пиков и резкого падения концентрации. При сравнении тамсулозина в форме ОКАС с обычным тамсулозином оказалось, что форма ОКАС имеет преимущества в виде контролируемого высвобождения препарата, которое обуславливает гораздо меньше побочных эффектов. Он обуславливает гораздо меньше положительных ортостатических тестов в сравнении с обычным альфа-адреноблокатором альфузозином медленного высвобождения.

ОМНИК ОКАС уменьшает ноктурию на 57%



Для данного конкретного пациента важно, что Омник ОКАС уменьшает выраженность ноктурии на 57%.

Учитывая вышесказанное, рекомендации пациенту N. 67 лет, заключались в следующем:

- физическая активность 150–300 минут в неделю,
- диета с пониженным содержанием животных жиров,
- олмесартан + амлодипин 20/10 мг утром,
- питавастатин 2 мг утром,
- Омник Окас 0,4 мг 1 раз в день.

Яна Артуровна отметила, что лечение полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста требует особого подхода. Для снижения риска

полипрагмазии все врачи, консультирующие пациента, должны знать о препаратах, которые принимает пациент, и понимать цели лечения.

Заведующий отделением урологии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач высшей квалификации, профессор, д.м.н. **Григорий Георгиевич Криловородов** привел данные большого популяционного исследования EPIC (19 165 участников) по распространенности нарушений мочеиспускания у пациентов старше 40 лет и результаты распространенности СНМП как среди мужчин (62,5%), так и среди женщин (66,6%). Хотя бы один из симптомов отметили 64,3% опрошенных. Поскольку с симптомами накопления, опорожнения, ноктурией и постмикционными симптомами сталкиваются практически в равной мере и мужчины, и женщины, доброкачественная гиперплазия предстательной железы не всегда может быть основной причиной возникновения нарушений.

Докладчик отметил, что этиология СНМП недостаточно изучена, однако связь нарушений с возрастом очевидна.

Григорий Георгиевич сделал акцент на тактике осторожного ожидания в отношении пациентов с СНМП, основанной на Европейских клинических рекомендациях по лечению нарушений мочеиспускания у мужчин (2024 год), где были приведены следующие факты: 85% мужчин с легкими СНМП остаются стабильными на протяжении 12 месяцев наблюдения; будет выполнено оперативное вмешательство в течение 5 лет наблюдения 36% мужчин с умеренными СНМП; 64% остаются стабильными; основными предикторами оперативного лечения являются ухудшение СНМП и появление остаточной мочи. Таким образом, нарушения мочеиспускания являются скорее терапевтической проблемой, а не хирургической.

Еще одним важным и часто недооцененным со стороны пациента моментом является изменение образа жизни пациента. Исследования показали, что диеты, вызывающие снижение избыточного веса, могут уменьшить выраженность СНМП, причем большая потеря веса коррелирует с более значительными улучшениями. Мужчины, которые физически активны, подвергаются меньшему риску ноктурии, наиболее распространенного и не-приятного из СНМП. Метаанализ 11 опубликованных исследований с участием более 43 000 мужчин показал, что умеренная и энергичная физическая активность снижает риск СНМП на 25% по сравнению с малоподвижным образом жизни, причем более значимые эффекты наблюдаются при высоких уровнях активности.

Профессор привел цитату из руководства по лечению пациентов с неосложненными симптомами ДГПЖ для врачей общей практики, которое было создано во Франции в 2015 году: «Обращение

к урологу оправдано, когда СНМП могут быть не связаны с ДГПЖ (особенно когда преобладают ургентные позывы), при подозреваемой тяжелой обструкции (объем остаточной мочи > 100 мл), при возникновении осложнений».

Докладчик уверен, что врач общей практики или гериатр вполне могут провести диагностику СНМП, используя анкету IPSS и физикальное обследование. При объеме остаточной мочи менее 100 мл по данным УЗИ врач любой специальности может назначить уроселективный альфа-адреноблокатор. По словам эксперта, Омник ОКАС идеально подходит для стартовой терапии. Омник ОКАС существенно уменьшает выраженность симптомов опорожнения и улучшает качество жизни, снижает ноктурию на 57%. Фармакокинетика формы ОКАС не зависит от приема пищи.

Алгоритм наблюдения при медикаментозной терапии СНМП у мужчин с ДГПЖ достаточно прост. Результаты применения препаратов различных групп следует оценивать в интервале от 4 до 6 недель. Улучшение симптомов и отсутствие побочных эффектов является основанием для продолжения лечения с планированием визитов через 6 месяцев и затем ежегодно. Процедуры визитов включают: уточнение жалоб, IPSS, проведение урофлоуметрии и измерений остаточной мочи.

Завершая выступление, докладчик процитировал текст консенсуса главных специалистов Минздрава России: «Важно рекомендовать

не только урологам, но и гериатрам, терапевтам, врачам общей практики, неврологам, гинекологам принимать активное участие в выявлении пожилых больных с различными расстройствами мочеиспускания на основе предложенного опросника «Нарушения мочеиспускания» и маршрутизировать пациентов по результатам».

Все специалисты пришли к выводу, что до визита к урологу врач любой специальности может провести минимальное обследование и назначить безопасное и эффективное лечение высокоселективным препаратом Омник Окас. Он имеет оптимальную фармакокинетику, отсутствие пиков и резкого падения концентрации препарата. Кардиологи и врачи других специальностей могут быть уверены в эффективности назначения Омника Окас пациентам с СНМП до визита к урологу. Нельзя игнорировать эпизоды депрессии у пациентов с СНМП, так же как и любые другие заболевания, они не должны оставаться без внимания и без лечения. Антидепрессанты – это такие же важные препараты для пациентов с СНМП, как и препараты для коррекции жизненных функций.

Только слаженная работа врачей всех уровней и всех специальностей может сделать жизнь пациентов с СНМП продолжительной и качественной.

Шадеркина В.А.,
уролог, научный редактор Uroweb.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Боголепова Анна Николаевна, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель отдела когнитивных нарушений ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России.

Bogolepova Anna N., MD, PhD, professor, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Department of Cognitive Disorders, Federal Center for Brain and Neurotechnology.

E-mail: annabogolepova@yandex.ru

Телефон: +7(916)675-64-95

ORCID ID: 0000-0002-6327-3546

Бузиашвили Виктория Юрьевна, канд. мед. наук, мл. науч. сотр. клинико-диагностического отделения, Национальный медицинский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России.

Buziashvili Viktorija U., MD, PhD, Researcher, Clinical Diagnostic Department, Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation.

E-mail: buziashvili@gmail.com

Телефон: +7(495)414-78-91

ORCID ID: 0000-0001-6589-9246

Бузиашвили Юрий Иосифович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий клинико-диагностическим отделением, Национальный медицинский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России.

Buziashvili Jurij I., MD, PhD, professor, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Clinical Diagnostic Department, Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation.

E-mail: buziashvili@yandex.ru

Телефон: +7(495)414-77-66

ORCID ID: 0000-0001-7016-7541

Булгакова Светлана Викторовна, д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Bulgakova Svetlana V., MD, PhD, professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

E-mail: osteoporosis65@gmail.com

Телефон: +7(927)712-83-57

ORCID ID: 0000-0003-0027-1786

Васильева Елизавета Александровна, клинический психолог неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения Долгопрудненской центральной городской больницы.

Vasileva Elizaveta A., clinical psychologist, Neurology Department of Dolgoprudny Central City Hospital.

E-mail: Elizavetavasileva87@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0007-1805-0638

Вехова Ксения Андреевна, студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Vekhova Ksenia A., student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: vka2002@bk.ru

Телефон: +7(499)553-68-47

ORCID ID: 0000-0003-0900-4721

Воробьевева Наталья Михайловна, д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

Vorobyeva Natalia M., MD, PhD, Senior researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University

E-mail: vorobyeva_nm@rgnkc.ru

ORCID ID: 0000-0002-6021-7864

Гаспарян Армине Агвановна, врач-невролог Межрегионального клинико-диагностического центра, Казань.

Gasparyan Armine A., neurologist, Interregional Clinical-Diagnostic Center, Kazan.

E-mail: armineg@mail.ru

ORCID ID: 0009-0007-8008-672X

Гвалия Софья Лериевна, аспирант клинико-диагностического отделения, Национальный медицинский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России.

Gvalija Sof'ja L., post-graduate student, Clinical Diagnostic Department, Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation.

E-mail: gvalia_sl@mail.ru

Телефон: +7(495)414-78-91

ORCID ID: 0000-0002-3093-0714

Горбунов Владимир Михайлович, д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Gorbunov Vladimir M., MD, PhD, Head of the Laboratory for the Use of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Health System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russia Federation.

E-mail: vmgorbunov@gmail.com

Телефон: +7(499)553-68-47

ORCID ID: 0000-0001-5195-8997

Грищенок Алена Викторовна, аспирант клинико-диагностического отделения, Национальный медицинский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России.

Grishenok Alena V., post-graduate student, Clinical Diagnostic Department, Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation.

E-mail: alenamely@gmail.com

Телефон: +7(495)414-78-91

ORCID ID: 0000-0003-3259-0212

Дудченко Надежда Георгиевна, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории нейропатологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

Dudchenko Nadezhda G., MD, PhD, Age-Related Diseases Department, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

ORCID ID: 0000-0004-8852-8587

SPIN-код: 9657-6453

Ерсланова Ксения Алексеевна, канд. мед. наук, заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

Eruslanova Ksenia A., MD, PhD, Head of Laboratory of Cardiovascular Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: Eruslanova_KA@rgnkc.ru

Телефон: +7(499)187-78-09

ORCID ID: 0000-0003-0048-268X

Житкова Юлия Владимировна, д-р мед. наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета.

Zhitkova Yuliya V., MD, PhD, professor, Assistant Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Kazan State Medical University.

E-mail: zhitkova@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-9851-4362

Изюмов Андрей Дмитриевич, врач, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

Izyumov Andrey D., MD, geriatrician, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: izyumov_ad@rgnkc.ru

ORCID ID: 0000-0001-7815-4104

eLibrary SPIN: 8299-2360

Ионова Татьяна Ивановна, д-р биол. наук, профессор, руководитель отдела мониторинга качества жизни Санкт-Петербургского государственного университета, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова; председатель Совета Межнационального центра исследования качества жизни, Санкт-Петербург.

Ionova Tatiana I., PhD, professor, Professor, Head of the Department of Quality of Life Monitoring, Saint-Petersburg State University Hospital; Chief of the Board of Multinational Center for Quality of Life Research, Saint-Petersburg.

E-mail: tation16@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-9431-5286

Исаев Руслан Ибрагимович, мл. науч. сотр. лаборатории нейропатологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

Isaev Ruslan I., Junior Researcher, Laboratory of Neuro-Geriatrics, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: isaev-doc@mail.ru

Телефон: +7(985)852-44-37

ORCID ID: 0000-0002-5702-0630

Исайкина Олеся Юрьевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Isaykina Olesya Yu., MD, PhD, Lead Researcher, Laboratory for the Use of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Health System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation.

E-mail: oisaykina@gnicpm.ru

Телефон: +7(499)553-68-47

ORCID ID: 0000-0002-8939-0716

Кокшениева Инна Валерьевна, д-р мед. наук, ст. научн. сотр. клинико-диагностического отделения, Национальный медицинский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России.

Koksheneva Inna V., MD, PhD, Senior Researcher, Clinical Diagnostic Department, Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

E-mail: koksheneva.inna@yandex.ru

Телефон: +7(495)414-78-91

ORCID ID: 0000-0001-7016-7541

Котовская Юлия Викторовна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

Kotovskaya Yulia V., MD, PhD, professor, Deputy Director, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: kotovskaya_yv@rgnkc.ru

Телефон: +7(499)187-78-09

ORCID ID: 0000-0002-1628-5093

Курмаев Дмитрий Петрович, канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Kurmaev Dmitry P., MD, PhD, Assistant Professor, Endocrinology and Geriatrics Department, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

E-mail: geriatry@mail.ru

Телефон: +7(927)600-40-40

ORCID ID: 0000-0003-4114-5233

Липатова Дарья Анатольевна, научный сотрудник Межнационального центра исследования качества жизни, Санкт-Петербург.

Lipatova Daria A., Researcher, Multinational Center for Quality of Life Research, Saint-Petersburg.

E-mail: lipatova_dasha@mail.ru

ORCID ID: 0009-0009-0007-6105

Логунов Дмитрий Леонидович, заведующий гериатрическим отделением Городской поликлиники № 78, Санкт-Петербург.

Logunov Dmitry L., Head of the Geriatric Department, City Polyclinic № 78, Saint-Petersburg.

E-mail: dmitry_logunov@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-4039-8175

Лунева Екатерина Александровна, врач-невролог ООО «ПРОФИМЕД», Барнаул.

Luneva Ekaterina A., Neurologist, LLC «PROFIMED», Barnaul.

E-mail: katerina_sorokina_91@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-9495-9500

Лунев Константин Валерьевич, врач-невролог, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета.

Lunev Konstantin V., Neurologist, Assistant Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Altai State Medical University.

E-mail: lunev-k@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1875-3890

Мараховская Елизавета Андреевна, студентка 5-го курса Института мировой медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Marakhovskaya Yelyzaveta A., 5th year student, Institute of World Medicine, Pirogov National Research Medical University.
E-mail: lizamarahovskay35@gmail.com
Телефон: +7(985)343-43-26
ORCID ID: 0000-0001-7413-646X

Мацкеплишвили Симон Теймуразович, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, главн. науч. сотр. клинико-диагностического отделения, Национальный медицинский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России.

Matskevishvili Simon T., MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head Researcher, Clinical Diagnostic Department, Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation.
E-mail: simonmats@yahoo.com
Телефон: +7(495)414-78-91
ORCID ID: 0000-0002-5670-167X

Мерзлова Полина Ярославовна, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Merzlova Polina Y., MD, Assistant Professor, Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University, Samara, Russia.
E-mail: p.ya.merzlova@samsmu.ru
ORCID ID: 0009-0004-6243-6528

Мхитарян Элен Араиковна, канд. мед. наук, доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая лабораторией нейропатологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

Mkhitarian Elen A., MD, PhD, Age-Related Diseases Department, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: melen99@mail.ru
Телефон: +7(916)653-36-78
ORCID ID: 0000-0003-2597-984X

Никитина Татьяна Павловна, канд. мед. наук, врач-методист отдела мониторинга качества жизни Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; руководитель отдела планирования научных исследований Межнационального центра исследования качества жизни, Санкт-Петербург.

Nikitina Tatiana P., MD, PhD, Public Health Specialist, Saint-Petersburg State University Hospital; Head of the Research Planning Unit of Multinational Center for Quality of Life Research, Saint-Petersburg.
E-mail: trikitina_74@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-8279-8129

Овакимян Карина Викторовна, канд. мед. наук, доцент кафедры семейной медицины Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Ovakimyan Karina V., MD, PhD, Associate Professor, Family Medicine Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University.
E-mail: ursa-alba@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-5342-3948

Оськова Анна Юрьевна, врач-невролог неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения Долгопрудненской центральной городской больницы.

Oskova Anna Yu., Neurologist, Neurology Department of Dolgoprudny Central City Hospital.
E-mail: oskovaay@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-9122-0997

Перепелова Елена Михайловна, канд. мед. наук, заведующая Отделением лучевой диагностики Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Perepelova Elena M., MD, PhD, Head of the Department of Radiology, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the A.Ya. Kozhevnikov Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: elena.perepelova@mail.ru
Телефон: +7(499)553-68-47
ORCID ID: 0000-0002-1951-930X

Порфириева Наталья Михайловна, научный сотрудник Межнационального центра исследования качества жизни, Санкт-Петербург.

Porfirieva Natalia M., Researcher, Multinational Center for Quality of Life Research, Saint-Petersburg.
E-mail: qolife@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-3329-2743

Суховольская Анастасия Сергеевна, студент Новосибирского государственного университета.

Sukhovolskaya Anastasia S., student, Novosibirsk State University.
E-mail: a.sukhovolskaya@g.nsu.ru
Телефон: +7(499)553-68-47
ORCID ID: 0009-0003-4173-0165

Ткачева Ольга Николаевна, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Российской геронтологической научно-клинического центра, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Tkacheva Olga N., MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.
E-mail: tkacheva@rgnkc.ru
Телефон: +7(499)187-64-67
ORCID ID: 0000-0002-4193-688X

Тренева Екатерина Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и гериатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Treneva Ekaterina V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.
E-mail: eka1006@yandex.ru
Телефон: +7(987)915-55-79
ORCID ID: 0000-0003-0097-7252

Фролова Елена Владимировна, д-р мед. наук, профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России.

Frolova Elena V., MD, PhD, professor, Department of Family Medicine, The North-Western State medical University named after I.I. Mechnikov.
ORCID ID: 0000-0002-5569-5175
eLibrary SPIN: 1212-0030

Чердак Мария Алексеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Cherdak Maria A., MD, PhD, Associate Professor, Department of Aging Diseases, Faculty of Additional Professional Education, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: maria.cherdak@yandex.ru
Телефон: +7(926)560-42-89
ORCID ID: 0000-0002-9054-0881

Черноусов Павел Андреевич, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Chernousov Pavel A., postgraduate, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute

of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: pavelchernousov85@gmail.com
Телефон: +7(499)553-68-47
ORCID ID: 0000-0003-2143-1806

Шадеркина Виктория Анатольевна, уролог, научный редактор урологического информационного портала UroWeb.ru, Москва, Россия.

Shaderkina Victoria A., urologist, Scientific editor of the Urological Information Portal Uroweb.Ru, Moscow, Russia.
E-mail: viktoriaashade@uroweb.ru
Author ID: 880571
ORCID ID: 0000-0002-8940-4129

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами.

Внимание! При несоответствии рукописи статьи нижеприведенным правилам рукопись не будет принята в редакцию и будет отправлена авторам на доработку!

1. РУКОПИСЬ И ОБЩИЕ ПРАВИЛА ЕЕ ОФОРМЛЕНИЯ

Направляется в редакцию в электронном варианте через онлайн-форму (<https://www.geriatr-news.com>). Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), включая таблицы и список литературы, не должен превышать 6000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, не более 4000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 14 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или **полужирным** начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. ШАБЛОН СТРУКТУРЫ РУКОПИСИ

2.1. Русскоязычная аннотация

Название статьи.

Авторы (е.г. Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.).

Учреждения. Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны и адрес местонахождения организации. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

Резюме статьи должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содер-

жанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 100–300 слов. Для обзорных статей и клинических случаев допустима неструктурированная аннотация. Объем аннотации остается не более 300 слов.

Ключевые слова. Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке и быть разделены точкой с запятой (;).

2.2. Англоязычная аннотация

Title. Англоязычное название должно быть верным с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Authors. ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в статьях, ранее опубликованных в зарубежных журналах. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).

Affiliation. Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

Abstract. Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть верной с точки зрения английского языка.

Keywords. Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings(MeSH).<https://meshb.nlm.nih.gov/search>

2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках)

Должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятым шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

Информация о конфликте интересов. Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или

работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

Информация о финансировании. Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

Благодарности. Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами. Информация о вкладе каждого автора и лиц, указанных в разделе «Благодарности» (анализ полученных данных, написание текста, проверка окончательного варианта статьи и так далее).

2.5. Список литературы

В библиографии (пристатьевом списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а НЕ в алфавитном порядке.

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзора — до 60 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. В случае если у публикации более 4 авторов, после 3-го автора необходимо поставить сокращение «..., и др.» или «..., et al.». Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя.

Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице.

Англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>)

Пример оформления:

Taylor S.I., Blau J.E., Rother K.I. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2849-2852. doi: 10.1210/jc.2015-1884

Русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008;

После указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице. При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

Пример оформления:

Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом. // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — №1 — С.23-31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planirovanie beremennosti u zhenshchin s sakharnym diabetom. *Vestnik reprodiktivnogo zdorov'ya.* 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить вместо транслитерации — так же, как и транслитерацию, в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru.

Пример оформления:

Дудинская Е.Н. и др. Применение терипартида в лечении тяжелого остеопороза в гериатрической практике: описание клинического случая // Ожирение и метаболизм. — 2019. — Т. 16. — № 4. [Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Machekhina L.V., Ostapenko V.S., Brailova N.V. Use of teriparatide in treatment of severe osteoporosis in geriatric practice: a clinical case review. *Obesity and metabolism.* 2019;16(4):80-89. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/omet10052>

2.6. Контактная информация

Последовательно указываются все авторы рукописи: ФИО (полностью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Для каждого автора необходимо также указать ORCID и e-library SPIN. Отдельно следует выделить (значком *) автора для связи с авторским коллективом, и только для него указать контактный email. Адреса и телефоны, а также email других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

3. ВИЗУАЛЬНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ СТАТЬИ

3.1. Таблицы

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

3.2. Рисунки

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

3.3. Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации

Данный вид иллюстраций необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Илья Ильич Мечников).

4. СОКРАЩЕНИЯ

Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность /

недостоверность различий данных, представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т.п.

5. СООТВЕТСТВИЕ НОРМАМ ЭТИКИ

Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

6. СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf или *.jpg).

В число обязательных документов входит *сопроводительное письмо*, подписанное всеми авторами статьи (или несколько писем, в совокупности содержащих подписи всех авторов рукописи). Сопроводительное письмо должно:

- быть создано на официальном бланке учреждения с указанием контактных данных и руководителя;
- содержать подписи всех авторов рукописи (в случае, когда авторы рукописи работают в разных учреждениях, городах, странах, можно представить несколько сопроводительных писем; при этом в редакции журнала должны оказаться подписи ВСЕХ АВТОРОВ рукописи);
- быть заверено у руководителя подразделения и учреждения (не обязательно, на усмотрение учреждения).

Статьи можно загрузить в личном кабинете на сайте журнала <https://www.geriatr-news.com>

Для удобства рекомендуем создавать рукопись в шаблонах журнала: <https://www.geriatr-news.com>.

ДЛЯ ЗАМЕТОК