

**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»

117036, г. Москва, ул. Профсоюзная, дом 3, офис 706.
Тел. +7 (499) 653-85-18

Председатель правления Дудинская Екатерина Наильевна

Редакция

Главный редактор Ткачева Ольга Николаевна
Заместитель главного редактора Котовская Юлия Викторовна
Научный редактор Алексанян Лианна Александровна
Ответственный секретарь Пан Вячеслав Николаевич

Адрес редакции:

117036, г. Москва, ул. Профсоюзная, дом 3, офис 706.
Тел. +7 (499) 653-85-18

Почтовый адрес:

129226, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, дом 16

Prepress подготовка журнала

Общество с ограниченной ответственностью
«Издательство Прометей»
119002, г. Москва, ул. Арбат, д. 51, стр. 1

Верстка

Середа Татьяна Викторовна

Отдел распространения и рекламы

Заграничная Татьяна Геннадьевна +7 (916) 115-53-28

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 <http://geriatr-news.com>
E-mail: info@geriatr-news.com

Отпечатано в типографии Издательства "Прометей"
119002 Москва, ул. Арбат 51
Номер заказа 9326
Подписано в печать 27.08.2020

Журнал включен в Российский индекс
научного цитирования (РИНЦ)

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

Подписной индекс в каталоге «Почта России» ПИ105
DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020

Издаётся 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 706 – 3, Profsoyuznaya street, Moscow. ZIP: 117036
phone: +7 (499) 653-85-18
Board chairman — Ekaterina Dudinskaya

Editors' office

Editor-in-chief Olga Tkacheva
Deputy Editor-in-chief Yulia Kotovskaya
Scientific editor Lianna Aleksanyan
Executive secretary Vyacheslav Pan
Editors' office address:
Office 706 — 3, Profsoyuznaya street, Moscow. ZIP: 117036
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

Tatyana Zagranichnaya +7 (916) 115-53-28

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 <http://geriatr-news.com>
E-mail: info@geriatr-news.com

Printed in Prometheus Publishing House
Arbat 51, Moscow 119002
Order № 9326 dated 27.08.2020

The journal is included in Russia Science
Citation Index (RSCI)

Full text of our articles are available at
<https://elibrary.ru>

ZIP-code in Russian Post Office Catalogue ПИ105
DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020

Publishing since 2020 in English and Russian

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, директор ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный гериатр Минздрава России.

Заместитель главного редактора — Котовская Юлия Викторовна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Научный редактор — Алексанян Лианна Александровна, д.м.н., профессор, заместитель директора по организационно-методической работе ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Воробьева Наталья Михайловна, д.м.н., заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Дудинская Екатерина Наильевна, к.м.н., заведующая лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Кривобородов Григорий Георгиевич, д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий отделением урологии ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Мильто Анна Сергеевна, д.м.н., профессор, главный врач ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Мхитарян Элен Араиковна, к.м.н., доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории общей гериатрии и нейрогериатрии ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Наумов Антон Вячеславович, д.м.н., заведующий лабораторией заболеваний костно-мышечной системы ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор

кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Остапенко Валентина Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, научный сотрудник лаборатории общей гериатрии ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Розанов Александр Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Рунихина Надежда Константиновна, д.м.н., профессор кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заместитель директора по гериатрической работе ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный гериатр Департамента здравоохранения г. Москвы.

Стражеско Ирина Дмитриевна, д.м.н., заместитель директора по трансляционной медицине, заведующая лабораторией трансляционных исследований в геронтологии ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Фролова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Хашукоева Асият Зульчифовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Ховасова Наталья Олеговна, к.м.н., доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории заболеваний костно-мышечной системы ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Шарашкина Наталья Викторовна, к.м.н., доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая отделением амбулаторной гериатрии ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Атанасиос Бенетос (Франция), профессор, руководитель отделения гериатрии Университетской клиники Университета Лотарингии в Нанси, Президент-элект Европейского общества гериатрической медицины.

Ян Пресс (Израиль), профессор, главный гериатр Южного округа больницы кассы «Клалит», руководитель клиники комплексной гериатрической оценки Южного округа больницы кассы «Клалит», руководитель отдела амбулаторной гериатрии Университета им. Бен-Гуриона.

Мирко Петрович (Бельгия), профессор, руководитель клиники геронтологии и гериатрии Университетской клиники Гентского университета.

Чакраварти Раджкумар (Великобритания), профессор, руководитель отдела гериатрической медицины и инсульта Медицинской школы Брайтона и Сассекса.

Франческо Маттасе-Расо (Нидерланды), профессор, руководитель отдела гериатрии университета ERASMUS.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бойцов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист кардиолог Минздрава России Центрального, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов.

Боголепова Анна Николаевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Болотнова Татьяна Викторовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины, академик РАЕН.

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист по гериатрии Министерства здравоохранения Самарской области.

Виллевальде Светлана Вадимовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кардиологии Института медицинского образования, начальник службы анализа и перспективного планирования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Воробьев Павел Андреевич, д.м.н., профессор, председатель правления Московского городского научного общества терапевтов.

Воронина Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист по гериатрии Министерства здравоохранения Хабаровского края.

Гурьева Ирина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, главный внештатный терапевт Минздрава России.

Иванова Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФПДО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России.

Ильницкий Андрей Николаевич, д.м.н., профессор, первый заместитель директора АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», заведующий кафедрой терапии, гериатрии и антивозрастной медицины ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России.

Канунникова Людмила Владимировна, д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной госпиталь №2 ветеранов войн», заведующая кафедрой медицинского права ФПК и ППВ НГМУ, заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист по гериатрии Министерства здравоохранения Новосибирской области.

Кириллов Олег Владиславович, к.м.н., главный внештатный специалист-гериатр Комитета здравоохранения Волгоградской области, начальник ГБУЗ «Волгоградский областной госпиталь ветеранов войн».

Кисляк Оксана Андреевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Конрад Александр Олеговна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Конев Юрий Владимирович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, гериатрии и апитерии ФПДО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ

ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Ларина Вера Николаевна, д.м.н., заведующая кафедрой поликлинической терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., президент Российской Ассоциации по остеопорозу, профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И.Мечникова Минздрава России.

Лила Александр Михайлович, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Мартынов Анатолий Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры внутренних болезней №1 лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора Центра — Директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Напалков Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и инновационной деятельности НИО Аритмологии, профессор кафедры факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Невзорова Диана Владимировна, к.м.н., главный врач Первого Московского хосписа им. В.В. Миллионщиковой, главный внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России.

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., профессор, академик РАМН, руководитель отдела профилактики

коморбидных состояний ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России.

Погосова Нана Вачиковна, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе и профилактической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Потешкина Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Прощаев Кирилл Иванович, д.м.н., профессор, директор АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология».

Синопальников Александр Игоревич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Хархарова-Алиева Камила Магомедовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гериатрии и геронтологии ФПК и ППС ДГМУ, главный внештатный специалист по гериатрии Министерства здравоохранения Республики Дагестан.

Шабалин Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН, РАМН.

Шостак Надежда Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой факультетской терапии им. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Якушин Сергей Степанович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России.

Яхно Николай Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий научно-образовательным клиническим центром неврологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

EDITORIAL BOARD

Editor-In-Chief — **Tkacheva Olga Nikolaevna**, MD, PhD, Professor, President of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, Director of the Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, the chief freelance

specialist-geriatrician of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Executive Editor — **Kotovskaya Yuliia Viktorovna**, MD, PhD, Professor, deputy director for scientific work of the Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical

University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Science Editor — **Alexanyan Lianna Alexandrovna**, MD, PhD, Professor, deputy director for organizational and methodological work of the Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Vorobieva Natalia Michailovna, MD, PhD, Professor, the head of the laboratory of cardiovascular aging of the Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Dudinskaya Ekaterina Nailevna, PhD, the head of the laboratory of endocrine and metabolic disorders of the Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation.

Krivoborodov Grigoriy Georgievich, MD, PhD, Professor of urology and andrology of the Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation.

Milto Anna Sergeevna, MD, PhD, professor, the head of the Russian Gerontology Clinical Research Center of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Mkhitarian Elen Araikovna, PhD, senior researcher of the laboratory of General geriatrics and neurogeriatric of the Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Naumov Anton Vyacheslavovich, MD, PhD, Professor, head of the laboratory of diseases of the musculoskeletal system of the Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Ostapenko Valentina Sergeevna, PhD, assistant of the Department of Aging Diseases, Federal State-Funded Educational Institution of Higher Learning Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Rozanov Alexander Vladimirovich, PhD, senior researcher of the laboratory of the cardiovascular aging of the Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Runikhina Nadezda Konstantinovna, MD, PhD, chief geriatric specialist Department of health

of Moscow, Deputy Director for geriatric work of the Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Strajesko Irina Dmitrievna, MD, PhD, Deputy Director for translational medicine and the head of laboratory of the translational studies of the Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Frolova Elena Vladimirovna, MD, PhD, Professor of the Department of family medicine of the Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Khashukoeva Asiyat Zulchifovna, MD, PhD, obstetrician-gynecologist of the Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of the department of obstetrics and gynecology, faculty of medicine Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education «National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Khovasova Natalia Olegovna, PhD, senior researcher of the laboratory of diseases of the musculoskeletal system of the Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Sharashkina Natalia Victorovna, PhD, the head of laboratory of general gerontology and neurogeriatrics of the Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Benetos Athanasios (France), head of geriatric Department at the University hospital of Lorraine in Nancy, President-elect of the European Geriatric Medicine Society (France).

Press Yan (Israel), Professor, the main geriatrician of the South Region «Klalit» head of Medical Center of the complex geriatric assessment of the South Region «Klalit», the head of outpatient geriatrics service of the University Ben Gurion.

Mirko Petrovic (Belgium), Professor, the head of clinic at the Department of Gerontology and Geriatrics, Service of Internal Medicine, Ghent University Hospital.

Chakravarthi Rajkumar (England), MBBS, MD, PhD, FRCP, FBHS, Chair of Geriatric Care and Stroke Medicine of Brighton and Sussex medical school.

Francesco Mattace Raso (Netherlands), Professor, head of geriatric department of ERASMUS university.

EDITORIAL COUNCIL

Boytsov Sergey Anatolyevich, professor, Director General of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief freelance specialist cardiologist of the Ministry of Health of the Russian Federation of the Central, Ural, Siberian and Far Eastern Federal Districts.

Bogolepova Anna Nikolaevna, MD, PhD, professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine of Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation.

Bolotnova Tatiana Victorovna, MD, PhD, professor, the head of department of internal medicine, outpatient therapy and family medicine, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor.

Bulgakova Svetlana Victorovna, MD, PhD, professor, the head of department of geriatric medicine and aging changes of endocrinology, the chief freelance geriatrician of the Ministry of Health of Samara Region.

Villevalde Svetlana Vadimovna, MD, PhD, professor, the head of department of cardiology, the head of the department of analysis and planning of National Medical Research Center named after V.A. Almazov

Vorobyov Pavel Andreevich, MD, PhD, professor, chairman of the board of the Moscow City Scientific Society of the Internal Medicine.

Voronina Natalia Vladimirovna, MD, PhD, professor, head of the Department of the Internal Medicine and the Preventive Medicine, of the «Far East State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, the chief freelance geriatrician of the Ministry of Health of the Russian Federation of the Far Eastern District.

Guryeva Irina Vladimirovna, MD, PhD, professor of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Drapkina Oksana Mikhailovna, MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center of the Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Freelance Therapist of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Ivanova Galina Evgenievna, MD, PhD, professor of the Department of Medical Rehabilitation of the FPDO of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education of Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation.

Ilitsky Andrey Nikolaevich, MD, PhD, professor, first deputy director of the Scientific-Research Medical Center «Gerontology», head of the department of therapy, geriatrics and anti-aging medicine, federal medical center of Russia.

Kanunnikova Lyudmila Vladimirovna, MD, PhD, professor, chief physician of the Novosibirsk Regional Hospital No. 2 Veterans of War, Novosibirsk Regional Hospital No. 2 Veterans of War, Head of the Department of Medical Law, FPK and PPV NSMU, Honored Doctor of the Russian Federation.

Kirillov Oleg Vladislavovich, PhD, chief freelance specialist-geriatrician of the Health Committee of the Volgograd Region, head of the Volgograd Regional Hospital of Veterans of War.

Kislyak Oksana Andreevna, MD, PhD, professor, head of the department of faculty therapy of the Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation.

Konradi Alexandra Olegovna, MD, PhD, professor, deputy general director for scientific work of the National Medical Research Center named after V.A. Almazov.

Konev Yuri Vladimirovich, MD, PhD, professor of the Department of Therapy, Geriatrics and Apitherapy, of Moscow medical-dental state university named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Lazebnik Leonid Borisovich, MD, PhD, professor of the Department of Outpatient Therapy of Moscow medical-dental state university named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Larina Vera Nikolaevna, MD, PhD, professor of the Department of Outpatient Therapy of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Levin Oleg Semenovich, MD, PhD, professor, the head of the department of neurology with a course of reflexology and manual therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Lesnyak Olga Mikhailovna, MD, PhD, President of the Russian Association of Osteoporosis, Professor of the Department of Family Medicine, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Lila Alexander Mikhailovich, MD, PhD, professor, Director of the Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova.

Martynov Anatoly Ivanovich, MD, PhD, professor of the department of Internal Medicine No. 1, Faculty of Medicine, of the medical state university named

after of the A.I. Evdokimova Ministry of Health of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences.

Melnichenko Galina Afanasevna, MD, PhD, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, director of the National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of the Russian Federation.

Napalkov Dmitry Aleksandrovich, MD, PhD, professor of the department of faculty therapy No. 1 of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Deputy Director for Research and Innovation, Head scientific research department of arrhythmology the First MG MU named after I.M. Sechenov.

Nevzorova Diana Vladimirovna, Deputy Director of the «Moscow Multidisciplinary Center for Palliative Care», Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Outpatient Therapy of the first medical state university named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation, chief freelance specialist of palliative care of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Nedogoda Sergey Vladimirovich, MD, PhD, professor. Vice-Rector for Medical Work, Head of the Department of Therapy and Endocrinology, Federal University of Higher Education, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Oganov Rafael Geghamovich, MD, PhD, professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, chief researcher of the National Medical Research Center of the Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Pogosova Nana Vachikovna, MD, PhD, professor, deputy general director for scientific work and preventive cardiology, Federal State Institution National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Poteshkina Nataliya Georgievna, MD, PhD, professor, the head of the department of general therapy of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Proshaev Kirill Ivanovich, MD, PhD, professor, director of the Scientific-Research Medical Center «Gerontology».

Sinopalnikov Alexander Igorevich, MD, professor, Head of the Department of Pulmonology, Russian Medical Academy Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Sychev Dmitry Alekseevich, MD, PhD, professor, corresponding member russian academy of science, Russian Medical Academy Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Kharharova-Alieva Camilla Magomedovna, MD, professor, head of department of Geriatrics and Gerontology of Dagestan Medical State University.

Shabalin Vladimir Nikolaevich, MD, professor, Academician of the Russian Academy of Sciences.

Shostak Nadezhda Aleksandrovna, MD, PhD, professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Faculty Therapy named after A.I. Nesterova the Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation.

Yakushin Sergey Stepanovich, MD, PhD, professor, Head of the Department of Hospital Therapy with a course of medical and social examination, Federal State Budgetary Health Organization Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Yakhno Nikolai Nikolaevich, MD, PhD, Head of the Scientific and Educational Clinical Center for Neurology of the first medical state university named after I. M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences.

СОДЕРЖАНИЕ

1. Слово редактора	186
2. Оригинальные исследования	
Влияние гендерных различий на функциональный и когнитивный статус, состояние физического здоровья и распространённость изменений, указывающих на гериатрические синдромы, у лиц в возрасте 60–64 года	187
<i>(Онучина Ю.С., Воробьёва Н.М., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., Шарашкина Н.В., Тюхменев Е.А.)</i>	
3. Обзоры	
<u>Нейрогериатрия</u>	
Современные аспекты диагностики и лечения синдрома умеренных когнитивных расстройств	199
<i>(Локшина А.Б.)</i>	
Болезнь Паркинсона: фокус на нейропсихиатрические нарушения	205
<i>(Ноделъ М.Р.)</i>	
Алгоритм клинического обследования пожилого больного с головокружением	212
<i>(Замерград М.В., Гусева А.Л., Шаповалова М.В.)</i>	
Вопросы диагностики и лечения лобно-височных дегенераций	217
<i>(Гришина Д.А.)</i>	
Постинсультные нарушения речи: современные подходы к терапии афазий.	225
<i>(Коберская Н.Н.)</i>	
Смешанная деменция у пациента, перенесшего инсульт	236
<i>(Чердак М.А.)</i>	
Немедикаментозная терапия когнитивных расстройств	243
<i>(Маневич Т.М., Мхитарян Э.А.)</i>	
<u>Эндокринология</u>	
Гериатрические аспекты сахарного диабета	250
<i>(Ахундова Х.Р., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н.)</i>	
4. Материалы сессии общества молодых исследователей проблем старения в рамках IV Всероссийского конгресса по геронтологии и гериатрии с международным участием	260

TABLE OF CONTENT

1. Editor's letter	186
2. Original studies	
The influence of gender differences on functional and cognitive status, physical health and the prevalence of changes indicating geriatric syndromes in people aged 60–64 years old.....	187
(<i>Onuchina Yu.S., Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Kotovskaya Yu.V., Sharashkina N.V., Tyukhmenev E.A.</i>)	
3. Reviews	
<u>Neurogeriatrics</u>	
Modern aspects of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment	199
(<i>Lokshina A.B.</i>)	
Aging bone	205
(<i>Nodel M.N.</i>)	
Bedside examination elderly patient with vertigo and dizziness.....	212
(<i>Zamergrad M.V., Guseva A.L., Shapovalova M.V.</i>)	
Issues of diagnosis and treatment of frontotemporal degeneration.....	217
(<i>Grishina D.A.</i>)	
Post-stroke speech disorders: modern approaches to the treatment of aphasia.....	225
(<i>Koberskaya N.N.</i>)	
Mixed dementia in stroke patient	236
(<i>Cherdak M.A.</i>)	
Non-pharmacological therapies of cognitive impairment	243
(<i>Manevich T.M., Mkhitaryan E.A.</i>)	
<u>Endocrinology</u>	
Geriatric aspects of diabetes mellitus	250
(<i>Akhundova K.R., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N.</i>)	
4. Abstracts of Young Researchers of Ageing Society session, IV Russian Congress on Gerontology and Geriatrics with International participation	260

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЙ КОЛЛЕГА!

«Российский журнал гериатрической медицины» Российской ассоциации геронтологов и гериатров продолжает публиковать материалы по основным проблемам гериатрии. В третьем номере вашему вниманию предлагаются статьи об актуальных вопросах, связанных с когнитивными расстройствами, их раннем выявлении ещё на додементном этапе, что расширяет потенциальные возможности терапевтического воздействия и предотвращения дезадаптации в результате деменции. В статьях проведен обзор современных публикаций по проблеме умеренных когнитивных расстройств и особое внимание уделено вопросам диагностики и лечения.

Отдельный материал посвящен нейропсихиатрическим проблемам, возникающим при болезни Паркинсона, которые встречаются у большинства пациентов, являясь ведущим фактором, снижающим качество жизни. В статье представлены современные представления о клинике, патофизиологии и подходах к терапии аффективных, когнитивных, психотических нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона.

Есть ли различия клинических проявлений старения между женщинами и мужчинами? В этом номере вы найдете публикацию, освещающую вопросы гендерных различий функционального и когнитивного статуса, состояния физического здоровья и распространенности гериатрических синдромов у лиц в возрасте 60–64 года.

Важнейшей проблемой и угрозой для старшего поколения сегодня становится сахарный диабет. В данном номере обсуждаются именно гериатрические аспекты ведения сахарного диабета.

В связи с международной эпидемиологической ситуацией IV Всероссийский Конгресс по геронтологии и гериатрии прошел в мае 2020 г. в онлайн-формате. В рамках Конгресса состоялась онлайн-сессия Общества молодых исследователей проблем старения. Мы публикуем тезисы по результатам экспериментальных и клинических исследований молодых ученых.

Надеемся, что наш журнал становится полезным не только для гериатров, но и для других специалистов, работающих с пациентами старших возрастных групп.

DEAR COLLEAGUES!

We are happy to present you the third issue of Russian Journal on Geriatric Medicine. We continue to publish the most up-to-date content on main geriatrics topics.

In this issue you will find few articles on cognitive impairment, dedicated to relevant questions of its detection at predemental stage, which makes it possible to Improve treatment and prevent desadaptation of patients due to dementia.

The articles are reviewing latest publications on mild cognitive impairment.

Particular attention is paid to neuropsychiatric problems, linked to Parkinson's disease, which dramatically lowers the quality of life. You will find the latest information on clinical signs, pathophysiology and modern approaches to the treatment of affective, cognitive and psychotic disorders at different stages of Parkinson's disease.

Are there any differences in clinical signs of female and male ageing? — You will find the publication dedicated to gender differences in functional and cognitive state, general health state and geriatric syndromes frequency in people aged 60-64 years in this issue.

The most important problem and danger for the elderly nowadays is becoming diabetes mellitus. In current issue you will find the work, discussing geriatric aspects of diabetes treatment.

Due to world epidemiological situation, IV Russian Congress on Gerontology and Geriatrics was held online in May 2020. During the Congress traditionally there was a session of Young Researchers in Geriatrics Society. We are glad to publish the abstracts of young researchers basic and clinical works.

We do hope, that our journal will be interesting and useful not only for geriatricians, but also for other specialists, working with elderly patients.

ВЛИЯНИЕ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ И КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС, СОСТОЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ И РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ, УКАЗЫВАЮЩИХ НА ГЕРИАТРИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ 60–64 ГОДА

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-187-198

УДК: 616-03

Онучина Ю.С., Воробьёва Н.М., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В.,
Шарашкина Н.В., Тюхменев Е.А.

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

Резюме

Цель исследования. Изучить гендерные различия и оценить их влияние на функциональный и когнитивный статус, состояние физического здоровья и распространённость изменений, указывающих на гериатрические синдромы, у лиц в возрасте 60–64 лет.

Материал и методы. Сравнили между собой показатели 250 мужчин и 118 женщин одной возрастной группы (60–64 года). Проанализировали социально-демографические факторы, функциональный и когнитивный статус, состояние здоровья, факторы риска хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и наличие ХНИЗ; изучили распространённость изменений, указывающих на гериатрические синдромы.

Результаты. Между мужчинами и женщинами в возрасте 60–64 года были выявлены различия по целому ряду показателей. Женщины оказались более уязвимы в социальном плане: среди них было больше вдов, одиноких (не имеющих партнёра) и одиноко проживающих, они реже продолжали работать после достижения пенсионного возраста и чаще имели низкий доход. Во всей выборке обнаружена очень высокая распространённость факторов риска ХНИЗ и самих ХНИЗ, в т. ч. сердечно-сосудистых заболеваний. При этом количество ХНИЗ было выше у женщин; у них же оказался выше показатель полиморбидности; также они принимали большее количество лекарственных препаратов. Женщины ниже оценивали качество своей жизни, имели менее полноценное питание, у них чаще выявляли вероятную депрессию. Распространённость изменений, указывающих на гериатрические синдромы, оказалась выше у женщин; они же чаще использовали вспомогательные средства (очки, слуховой аппарат, трость и т. д.).

Заключение. В возрастной подгруппе 60–64 года изменения в состоянии здоровья, физическом и функциональном статусе, указывающие на гериатрические синдромы, более распространены у женщин, нежели у мужчин. Женщины более уязвимы в социальном плане; у них хуже состояние здоровья. Выявленные различия следует обязательно учитывать при планировании лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий у лиц данной возрастной категории.

Ключевые слова: гендерные различия; физическое здоровье; функциональный статус; когнитивный статус; гериатрические синдромы

Для цитирования: Онучина Ю.С., Воробьёва Н.М., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., Шарашкина Н.В., Тюхменев Е.А. ВЛИЯНИЕ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ И КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС, СОСТОЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ И РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ, УКАЗЫВАЮЩИХ НА ГЕРИАТРИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ 60–64 ГОДА. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 3: 187–198.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-187-198

THE INFLUENCE OF GENDER DIFFERENCES ON FUNCTIONAL AND COGNITIVE STATUS, PHYSICAL HEALTH AND THE PREVALENCE OF CHANGES INDICATING GERIATRIC SYNDROMES IN PEOPLE AGED 60–64 YEARS OLD

Onuchina Yu.S., Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Kotovskaya Yu.V., Sharashkina N.V., Tyukhmenov E.A.

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

Abstract

Aim. To investigate gender differences and evaluate their impact on functional and cognitive status, level of physical health and the prevalence of changes indicating geriatric syndromes in people aged 60–64 years old

Material and methods. 250 men and 118 women aged 60–64 were examined. Socio-demographic factors, functional and cognitive status, health status, risk factors for non-communicable diseases (NCDs), the presence of NCDs and the prevalence of changes indicating geriatric syndromes were assessed.

Results. Among women there were more widows, single (without a partner) and single living, they were less likely to continue to work after retirement and more often had a low financial status. The prevalence of risk factors for NCDs and NCDs was high in both groups. The women were characterized by higher quantity of NCDs and polymorbidity index; they also took more drugs. Quality of life, nutrition status were lower in the group of women than men. More often depression was in the group of women. The prevalence of changes indicating geriatric syndromes was higher in women; they often used auxiliary means (glasses, a hearing aid, a cane, etc.).

Conclusion. In the group of women aged 60–64 years old changes in health status, physical and functional status, indicating geriatric syndromes are more common. Women are more vulnerable socially; their health is worse. Identified differences between women and men aged 60–64 years old should be taken into account when planning treatment and rehabilitation measures in people of this age category for better results.

Keywords: gender differences; physical health; functional status; cognitive status; geriatric syndromes

For citation: Onuchina Yu.S., Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Kotovskaya Yu.V., Sharashkina N.V., Tyukhmenov E.A.. THE INFLUENCE OF GENDER DIFFERENCES ON FUNCTIONAL AND COGNITIVE STATUS, PHYSICAL HEALTH AND THE PREVALENCE OF CHANGES INDICATING GERIATRIC SYNDROMES IN PEOPLE AGED 60–64 YEARS OLD. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 3: 187–198.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-187-198

ВВЕДЕНИЕ

С начала XXI века всё чаще публикуются данные, убедительно демонстрирующие гендерные особенности в распространённости, течении и исходах различных заболеваний. Реалии современной медицины и ориентация на персонализированный подход к пациенту заставляют учитывать особенности мужского и женского организма, возникающие как при различных патологических процессах, так и при естественном процессе старения. Гендерные различия становятся крайне актуальной проблемой в медицине.

Слово «гендер» (от английского *gender* и латинского *genus*) в дословном переводе означает «род». Гендер подразумевает как социально-культурные, так и биологические различия между мужчинами и женщинами, которые характеризуются

маскулинностью (мужественностью) и фемининностью (женственностью). Если понятие «пол» определяет в большей степени репродуктивные функции человека, то понятие «гендер» позволяет анализировать социальные закономерности поведения мужчин и женщин, в том числе и по отношению к своему здоровью [1, 2, 3]. В различных эпидемиологических исследованиях было показано, что распространённость факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний имеет гендерные и возрастные особенности. Традиционно принято относить мужчин в группу повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5, 6]. При этом роль женского пола как фактора кардиоваскулярного риска в настоящее время недооценена ввиду несколько большей продолжительности жизни, протективного влияния эстрогенов

в молодом и среднем возрасте, а также более позднего возраста дебюта таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Тем не менее, согласно результатам недавнего отечественного исследования ЭССЕ, женское население, имеющее сочетание таких факторов риска, как ожирение, сахарный диабет и курение, представляет собой едва ли не более «проблемную» группу [7].

Процесс возрастной инволюции у мужчин, как и у женщин, сопровождается снижением уровня половых гормонов в крови. Половые гормоны участвуют в функционировании различных систем организма на геномном, субклеточном уровне и путем влияния на другие гуморальные механизмы, в том числе на активность ренин-ангиотензиновой и брадикининовой систем, симпатической нервной системы, активность жировой ткани и эндотелия [8].

Следует учитывать, что люди пожилого возраста представляют группу населения, подверженную развитию болезней, которые развиваются постепенно, с длительным бессимптомным периодом и, проявившись, принимают хронический характер. Таким образом, прослеживается взаимосвязь возраста, пола и гормонального статуса с развитием заболеваний, что определяет не только состояние физического здоровья, но и косвенно влияет на функциональный и когнитивный статус человека. Комплексная оценка влияния гендерных особенностей на различные аспекты функционирования человека и процессы старения является актуальной и малоизученной проблемой.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить гендерные различия и оценить их влияние на функциональный и когнитивный статус, состояние физического здоровья и распространенность изменений, указывающих на гериатрические синдромы, у лиц в возрасте 60–64 года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В одномоментное исследование включили 250 мужчин и 118 женщин в возрасте 60–64 года. Средний возраст мужчин составил $61,96 \pm 1,48$ лет, женщин — $61,91 \pm 1,43$ лет ($p=0,754$).

Все обследуемые были опрошены по стандартному вопроснику, разработанному на основе адаптированных международных методик. Использовали модули, описывающие социально-демографические характеристики (пол, возраст, семейное положение, уровень образования, тип проживания, статус занятости, уровень дохода, наличие инвалидности), образ жизни (статус курения и употребления алкоголя, уровень физической активности), функциональный статус (проблемы со зрением и слухом, функция тазовых органов, использование вспомогательных средств, наличие хронического болевого синдрома, потребность

в приеме анальгетических препаратов, эпизоды падений за последний год).

О наличии хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) судили на основании представленной пациентами медицинской документации и посредством опроса. В исследовании имеются сведения о следующих ХНИЗ: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек и мочевыводящих путей, опорно-двигательного аппарата, нервной системы и предстательной железы у мужчин, эндокринные и гинекологические заболевания у женщин, варикозная болезнь нижних конечностей, злокачественные новообразования в настоящее время и в анамнезе. В структуре ССЗ выделяли следующие нозологии: ИБС и её клинические формы (стабильная стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, реваскуляризация миокарда в анамнезе, фибрилляция предсердий), АГ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД), ишемический инсульт в анамнезе. Учитывали количество лекарственных препаратов для постоянного приема и рассчитывали показатель полиморбидности. Полиморбидность определяли как наличие 2 и более заболеваний, не связанных между собой общими патогенетическими механизмами.

Лабораторно-инструментальное обследование включало в себя антропометрию, динамометрию, измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), проведение тестов для оценки мобильности («Встань и иди», способность удерживать равновесие) и УЗИ каротидных артерий, определение гематологических и биохимических лабораторных показателей. Все обследования выполнены по общепринятым методикам [9, 10, 11, 12, 13, 14].

В качестве ФР ХНИЗ рассматривали следующие показатели: курение, употребление алкоголя, низкую физическую активность, ожирение, абдоминальное ожирение, снижение СКФ, нарушение липидного и углеводного обмена, повышение уровня мочевой кислоты.

Абдоминальное ожирение диагностировали при окружности талии >94 см у мужчин и >80 см у женщин [15]. Индекс массы тела вычисляли по формуле: масса тела (кг)/рост (м)².

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [16]. В качестве ФР ХНИЗ рассматривали значения СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

Изменениями, указывающими на гериатрические синдромы, считали частичную или полную зависимость от посторонней помощи, снижение силы сжатия кисти, высокий риск падений, недержание/подтекание мочи и кала, эпизоды падений за последний год [17]. Следует отметить, что способность выполнения основных функций, базовая и инструментальная повседневная активность

были сохранены у всех обследуемых, поэтому при изложении результатов эти исследования более не упоминаются.

О снижении *силы сжатия кисти* судили по результатам динамометрии. Пороговые значения силы кисти были нормированы к полу и ИМТ [17].

Высокий риск падений определяли в том случае, если время, затраченное на выполнение теста «Встань и иди», превышало 14 сек. как у мужчин, так и у женщин [10].

Для оценки *качества (полноценности) питания* использовали краткую шкалу оценки питания MNA (Mini-Nutritional Assessment) [18]. *Когнитивная функция* оценена при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [19]. Для выявления лиц с *вероятной депрессией* использовали гериатрическую шкалу депрессии GDS-15 (Geriatric Depression Scale) [20]. *Качество жизни* (КЖ) оценивали при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) EQ-VAS по 100-балльной системе [21]. Для выявления изменений, указывающих на гериатрические синдромы, использовали скринговую шкалу «Возраст не помеха» [22].

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных переменных анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. При параметрическом распределении данных результаты представляли как $M \pm SD$, где M — среднее, SD — стандартное отклонение; при непараметрическом — как Me (25%; 75%), где Me — медиана, 25% и 75% — 25-й и 75-й процентиля. Для межгрупповых сравнений использовали Т-критерий Стьюдента или U-тест Манна-Уитни (для количественных переменных) и χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера (для качественных переменных). Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди женщин оказалось больше вдов, одиноких (не имеющих партнёра) и одиноко проживающих (таблица 1). Женщины реже продолжали работать и чаще имели низкий доход. Мужчины и женщины не различались по частоте наличия инвалидности. Количество мужчин и женщин со средним, средне-специальным и высшим образованием было практически одинаковым.

Не выявлено различий между мужчинами и женщинами по величине ИМТ, распространённости ожирения, абдоминального ожирения и избыточной массы тела, а также по степени выраженности ожирения (рис. 1).

Распространённость ФР ХНИЗ оказалась несколько выше у мужчин, но статистически значимых различий по количеству ФР между мужчинами и женщинами не было — 6 (4–6) у мужчин против

5 (4–7) у женщин ($p=0,116$). Частота и структура ФР ХНИЗ у мужчин и женщин в возрасте 60–64 года показаны на рисунке 1.

В сравнении с мужчинами у женщин оказалась значительно ниже распространённость курения ($p=0,038$) и употребления алкоголя ($p<0,001$), а также ниже частота повышения уровня ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л ($p<0,001$) и мочевой кислоты > 300 мкмоль/л ($p<0,001$), но выше частота повышения уровня ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л ($p=0,007$) и низкой физической активности ($p<0,001$). У женщин выявили более высокие показатели глюкозы и ЛПВП, но ниже уровень ЛПНП (таблица 2). Также у женщин больше частота повышения гликированного гемоглобина, ОХС и ЛПВП сверх референсных значений. Напротив, частота превышения верхней границы лабораторной нормы для креатинина и ЛПНП у женщин оказалась ниже, чем у мужчин. При этом распространённость дислипидемии как ФР ХНИЗ была практически одинаковой — 94% у мужчин и 92,4% у женщин ($p=0,555$).

Хронические неинфекционные заболевания имели место у 235 (94%) мужчин и 113 (95,8%) женщин ($p=0,486$). У женщин оказалась выше распространённость заболеваний ЖКТ и опорно-двигательного аппарата, эндокринных и нервных болезней, заболеваний ЛОР-органов, варикозной болезни нижних конечностей и злокачественных новообразований в анамнезе (таблица 3).

Распространённость ССЗ у мужчин и женщин была практически одинаковой — 78,8% и 74,6% соответственно ($p=0,366$), однако у женщин чаще имела место стабильная стенокардия и ХСН, а у мужчин — реваскуляризация миокарда в анамнезе. У мужчин оказалась выше частота впервые выявленной АГ (таблица 4).

Количество ХНИЗ у женщин было больше, чем у мужчин — 3 (2–4) против 2 (1–3) у мужчин ($p<0,001$) (рис. 2). У женщин также оказался выше показатель полиморбидности — 86,4% против 69,6% ($p<0,001$).

Количество ЛС для постоянного приёма у мужчин и женщин в возрасте 60–64 года показано на рисунке 3. Женщины принимали большее количество ЛС — 2 (0–3) против 1 (0–2) у мужчин ($p<0,001$), при этом 2 и более ЛС одновременно принимали 56,8% женщин и 39,2% мужчин ($p<0,001$).

У женщин оказались ниже цифры САД и ДАД и значения ЧСС (таблица 5), поскольку при практически одинаковой частоте ССЗ женщины принимали большее количество ЛС. Помимо этого, у мужчин была выше частота впервые выявленной АГ, о наличии которой они не знали и, соответственно, не получали гипотензивные препараты, поэтому имели более высокие цифры АД.

Между мужчинами и женщинами были выявлены различия по содержанию в крови некоторых гематологических показателей. Так, у женщин оказались выше количество тромбоцитов [264 (239–302)

против 247 (218–282) у мужчин; $p=0,001$] и значения СОЭ [20 (16–25) против 12 (10–16) у мужчин; $p<0,001$], при этом доля лиц с повышением СОЭ также была выше среди женщин — 7,6% против 2,8% ($p=0,034$). У женщин была выше частота лейкопении (4,2% против 0,4% у мужчин; $p=0,014$) и повышения гематокрита (10,2% против 3,6% у мужчин; $p=0,011$). Напротив, частота снижения гематокрита оказалась выше у мужчин — 16,8% против 5,1% ($p=0,002$).

Частота атеросклеротического поражения каротидных артерий у мужчин и женщин была схожа — 78% и 72% соответственно ($p=0,210$), однако у мужчин оказались выше значения ТИМ справа и слева, степень (%) стеноза ОСА и ВСА слева и диаметр ПА справа, а также доля обследуемых с увеличением ($>0,9$ мм) ТИМ (таблица 6).

По сравнению с мужчинами при проведении анкетирования женщины ниже оценивали качество своей жизни, имели менее полноценное питание, набирали меньшую сумму баллов по шкале оценки когнитивных функций и депрессии (таблица 7). У женщин значительно чаще выявляли вероятную депрессию (20,3% против 8%; $p=0,004$). Частота выявления когнитивных нарушений также оказалась несколько выше у женщин (45,8% против 36,8%; $p=0,101$), но различия не были статистически значимыми.

Женщины несколько чаще использовали вспомогательные средства — 94,1% против 88,4% ($p=0,088$). Виды и частота использования вспомогательных средств у мужчин и женщин в возрасте 60–64 года показаны на рисунке 4. Количество вспомогательных средств также оказалось выше у женщин — 2 (1–2) против 1 (1–2) у мужчин ($p<0,001$), при этом 2 и более вспомогательных средства одновременно использовали 51,7% женщин и 30,4% мужчин ($p<0,001$).

Женщины гораздо чаще мужчин использовали ортопедическую обувь ($p<0,001$), ортопедические стельки ($p<0,001$) и абсорбирующее бельё ($p<0,001$), при этом женщины не пользовались слуховым аппаратом, мужчины — абсорбирующим бельём.

Женщины намного чаще испытывали хроническую боль (74,6% против 30%; $p<0,001$) и принимали анальгетики (46,6% против 12%; $p<0,001$), вероятно, из-за более высокой распространённости заболеваний опорно-двигательного аппарата и нервной системы.

Распространённость изменений, указывающих на гериатрические синдромы, была выше у женщин (таблица 8). Доля женщин со снижением силы сжатия кистей и высоким риском падений оказалась выше, чем мужчин. Женщины чаще страдали недержанием/подтеканием мочи и чаще падали за последний год. Среди мужчин не было случаев недержания кала.

Женщины чаще мужчин утвердительно отвечали на все вопросы анкеты «Возраст не помеха»

(таблица 9). Сумма баллов, набранных по этой анкете, также была выше у женщин — 2 (1–3) против 0 (0–1) у мужчин ($p<0,001$). Доля лиц с суммой баллов ≥ 3 также была выше среди женщин — 38,1% против 6,4% среди мужчин ($p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Паспортный возраст пациента не всегда в полной мере отражает функциональное состояние организма, поэтому в современной медицине, ориентированной на персонализированную помощь, требуется принципиально новый подход с учетом гендерных различий. Так, в нашем исследовании выявлены гендерные особенности физического здоровья и функционального статуса пациентов в возрасте 60–64 года, свидетельствующие о «ражимости» и «уязвимости» женщин.

Если пренебречь социально-психологическими факторами полоролевого поведения человека, то, как подчеркивает социолог И.С. Кон, «традиционно мужские свойства и образцы поведения невольно принимаются и выдаются за универсальные, что мешает пониманию специфических проблем женской половины человечества» [23]. Например, существует мнение, что у женщин всех возрастов заболеваемость ниже, чем у мужчин, и женщины более устойчивы к воздействию повреждающих здоровье факторов [4, 30]. Но в нашем исследовании частота встречаемости лишь некоторых ФР ХНИЗ — курения и употребления алкоголя — была выше у мужчин, а по общему количеству ФР ХНИЗ существенных различий между мужчинами и женщинами выявлено не было. К тому же у женщин оказалась выше распространённость целого ряда ХНИЗ (заболевания ЖКТ, опорно-двигательного аппарата, эндокринные болезни и др.); они же принимали большее количество ЛС. Возможно, женщины всё же более обеспокоены своим здоровьем и, как известно, чаще обращаются за медицинской помощью, что и приводит к выявлению ХНИЗ и назначению соответствующего лечения.

Процесс возрастной инволюции как у мужчин, так и у женщин сопровождается снижением в крови уровня половых гормонов. В период менопаузы риск сердечно-сосудистых осложнений у женщин стремительно возрастает, что послужило основанием для заключения, что менопауза сама по себе является фактором риска ССЗ [24, 25, 26, 27]. Известно, что у женщин до наступления менопаузы реализуется антиатеросклеротическое действие эстрогенов. Так, эстрогены увеличивают сердечный выброс, снижают периферическое сосудистое сопротивление, повышают фибринолитический потенциал крови и восстанавливают сосудистую реактивность [4, 24, 28]. У мужчин в большинстве научных работ демонстрируется положительная корреляционная связь между уровнем тестостерона и ХС ЛПВП и отрицательная — между содержанием в сыворотке ОХС, ХС ЛПНП и тестостерона

[4, 25]. Несмотря на то, что у обследованных нами мужчин в возрасте 60–64 года значительно выше частота повышения уровня ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л, чем у женщин того же возраста, в целом распространенность дислипидемии как ФР ХНИЗ была практически одинаковой. Таким образом, после наступления менопаузы женщины «догоняют» мужчин по частоте встречаемости дислипидемии.

Во всем мире женщины в целом чаще мужчин страдают ожирением, поэтому у них выше риск развития СД и некоторых видов рака [6, 28, 29, 31]. В нашем исследовании по распространенности ожирения мужчины и женщины в возрасте 60–64 года не различались между собой. По данным литературы, максимальная частота избыточной массы тела (ИМТ 25–30 кг/м²) у мужчин отмечается в возрасте 25–35 лет, а после 40-летнего возраста существенного прироста частоты избыточной массы тела и ожирения не наблюдается. У женщин же, напротив, имеет место линейный рост частоты ожирения и избыточной массы тела вплоть до 60-летнего возраста [31, 32]. Возможно, этими особенностями увеличения веса в различные возрастные периоды у представителей обоих полов объясняется отсутствие разницы распространенности ожирения у лиц в возрасте 60–64 года.

По данным российского исследования NATION, распространенность СД 2 типа у лиц в возрасте 60–79 лет значимо выше у женщин, чем у мужчин (14,1% и 9,9% соответственно, $p < 0,001$) [33]. В нашей работе средние показатели гликемии были выше у женщин, чем у мужчин; уровень гликированного гемоглобина $\geq 6,0\%$ также чаще встречался у женщин. Следовательно, полученные нами результаты у пациентов в возрасте 60–64 года совпадают с данными NATION.

У женщин оказались ниже цифры САД и ДАД и значения ЧСС, чем у мужчин того же возраста. Кроме того, у мужчин была выше частота впервые выявленной АГ. При практически одинаковой частоте ССЗ женщины всё же принимали большее количество ЛС. Австрийский социолог Р. Коннел выдвинул гипотезу, что гендерное неравенство в прогрессировании заболеваний и продолжительности жизни может быть связано с феноменом «гегемонной маскулинности», определяющей стереотип поведения мужчин, который часто выражается в халатном отношении к своему здоровью и, в частности, к здоровому образу жизни [37, 38]. По нашему мнению, женщины, возможно, раньше мужчин обращают внимание на повышение АД, поэтому раньше и эффективнее начинают лечить гипертензию [6].

По частоте атеросклеротического поражения каротидных артерий мужчины и женщины не различались между собой. Однако у мужчин выявлены более выраженные изменения в структуре сосудистой стенки: выше значения ТИМ справа и слева, больше доля обследуемых с увеличением ТИМ

$> 0,9$ мм. Эти данные подтверждают тот факт, что атеросклероз развивается раньше у мужчин, и к возрасту старше 60 лет мужчины уже имеют выраженное атеросклеротическое поражение сосудов. Установлено, что концентрация свободного тестостерона находится в обратном соотношении с увеличением толщины «интима-медиа» сонной артерии [4, 34]. В работе G.B. Phillips и соавт. продемонстрирована корреляционная связь между уровнем свободного тестостерона и степенью окклюзии коронарных артерий [35, 36]. Эти данные объясняют увеличение значений ТИМ в нашем исследовании у мужчин в возрасте 60–64 года с предполагаемым возрастным андроген-дефицитом.

При проведении анкетирования женщины ниже оценивали качество своей жизни, набирали меньшую сумму баллов по шкале оценки когнитивных функций, у них чаще выявляли вероятную депрессию. Более низкая самооценка у женщин может быть связана с более одиноким образом жизни, кроме того, женщины реже трудоустроены и востребованы, чем мужчины того же возраста, соответственно, чаще имеют более низкий доход и более низкий социальный статус. Всё это приводит к более частому депрессивному состоянию женщин старше 60 лет. Несмотря на то, что депрессивные расстройства ассоциируются с социально-экономическими (низкий доход) и поведенческими факторами, женщины имели меньшую приверженность к курению и алкоголю, чем мужчины; чаще использовали вспомогательные средства для обеспечения нормальной жизнедеятельности, и, следовательно, не пытались изменить положение вещей с помощью вредных привычек.

В нашем исследовании распространенность изменений, указывающих на гериатрические синдромы, была выше у женщин. Снижение силы скелетной мускулатуры является наиболее явным проявлением старения. Исследование Jette A.M. и Branch L., проведенное в США, выявило, что 40% женщин в возрасте 55–64 лет не в состоянии поднять на вытянутой руке вес в 4,5 кг [39]. Среди обследованных нами мужчин и женщин частота снижения силы сжатия кисти выше у женщин. Возможно, что снижение силы скелетной мускулатуры и распространенность изменений, указывающих на гериатрические синдромы, обусловлена более быстрым старением женского организма в условиях снижения социального статуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что гендерные роли мужчины и женщины по отношению к собственному здоровью различны. Как показывает настоящее исследование, они оказывают несомненное влияние как на состояние физического здоровья у лиц в возрасте 60–64 года, так и на их функциональный статус и выраженность гериатрических синдромов. При относительно сопоставимой распространенности

ФР ХНИЗ и самих ХНИЗ женщины характеризуются более высокой частотой изменений, указывающих на гериатрические синдромы, и факторов, предрасполагающих к снижению функционального статуса при отсутствии профилактических мероприятий. Стимулирующим фактором для более здорового образа жизни, профилактики ХНИЗ и ССЗ для обоих полов и, возможно, более позднего развития гериатрических синдромов могла бы стать как более длительная реализация

в профессиональной деятельности, так и большая удовлетворённость в социальной сфере (например, при реализации интересов и досуга в различных клубах по интересам для пациентов пожилого возраста, приближенных к месту жительства).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Таблица 1

Социальные факторы у мужчин и женщин в возрасте 60–64 года

Показатель, n (%)	Мужчины n=250	Женщины n=118	p
Вдовы	10 (4%)	35 (29,7%)	<0,001
Одинокие (не имеющие партнёра)	27 (10,8%)	73 (61,9%)	<0,001
Одинокое проживание	23 (9,2%)	35 (29,7%)	<0,001
Работающие	206 (82,4%)	55 (46,6%)	<0,001
Низкий доход	24 (9,6%)	22 (18,6%)	0,014

Таблица 2

Сравнительная характеристика некоторых биохимических показателей у мужчин и женщин в возрасте 60–64 года

Показатель	Мужчины n=250	Женщины n=118	p
Глюкоза, ммоль/л	5,27 (4,51–5,84)	5,49 (5,06–6,10)	0,002
ЛПВП, ммоль/л	1,40 (1,20–1,61)	1,51 (1,33–1,72)	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	4,03 (3,22–4,68)	3,52 (2,72–4,25)	<0,001
Повышение креатинина*, n (%)	22 (8,8%)	1 (0,8%)	0,003
НbA1c $\geq$ 6,0%, n (%)	17 (6,8%)	17 (14,4%)	0,019
ОХС > 5,7 ммоль/л, n (%)	137 (54,8%)	84 (71,2%)	0,003
ЛПВП > 1,54 ммоль/л, n (%)	79 (31,6%)	54 (45,8%)	0,008
ЛПНП > 3,2 ммоль/л, n (%)	188 (75,6%)	72 (61%)	0,005

* >124 мкмоль/л у мужчин и >115 мкмоль/л у женщин

Таблица 3

Сравнительная оценка некоторых ХНИЗ у мужчин и женщин в возрасте 60–64 года

Показатель, n (%)	Мужчины n=250	Женщины n=118	p
Заболевания желудочно-кишечного тракта	80 (32%)	52 (44,1%)	0,024
Заболевания опорно-двигательного аппарата	96 (38,4%)	74 (62,7%)	<0,001
Эндокринные заболевания	31 (12,4%)	37 (31,4%)	<0,001
Заболевания нервной системы	14 (5,6%)	17 (14,4%)	0,005
Заболевания ЛОР-органов	1 (0,4%)	5 (4,2%)	0,014
Варикозная болезнь нижних конечностей	29 (11,6%)	37 (31,4%)	<0,001
Злокачественные новообразования в анамнезе	8 (3,2%)	12 (10,2%)	0,006

Таблица 4

Частота сердечно-сосудистой патологии среди мужчин и женщин в возрасте 60–64 года

Показатель, n (%)	Мужчины n=250	Женщины n=118	Р
Впервые выявленная АГ	27 (10,8%)	2 (1,7%)	0,002
Стабильная стенокардия	13 (5,2%)	13 (11%)	0,042
Реваскуляризация* миокарда в анамнезе	14 (5,6%)	1 (0,8%)	0,044
Хроническая сердечная недостаточность	9 (3,6%)	10 (8,5%)	0,049

* чрескожные коронарные вмешательства, коронарное шунтирование

Таблица 5

Сравнительная оценка показателей гемодинамики среди мужчин и женщин в возрасте 60–64 года

Показатель	Мужчины n=250	Женщины n=118	Р
Систолическое АД, мм рт. ст.	147 (132–162)	127 (118–142)	<0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90 (83–102)	82 (76–94)	<0,001
ЧСС, уд/мин	72 (66–84)	70 (62–76)	0,023

Таблица 6

Параметры УЗИ каротидных артерий у мужчин и женщин в возрасте 60–64 года

Показатель	Мужчины n=250	Женщины n=118	Р
ТИМ справа, мм	0,92 (0,80–1,05)	0,82 (0,75–0,90)	<0,001
ТИМ слева, мм	0,92 (0,84–1,05)	0,84 (0,75–0,94)	<0,001
Увеличение ТИМ справа, n (%)	126 (50,4%)	28 (23,7%)	<0,001
Увеличение ТИМ слева, n (%)	128 (51,2%)	30 (25,4%)	<0,001
Увеличение ТИМ с обеих, n (%)	117 (46,8%)	25 (21,2%)	<0,001
Степень стеноза ОСА слева, %	30 (25–35)	30 (25–30)	0,038
Степень стеноза ВСА слева, %	37,5 (40–45)	30 (25–36,25)	0,031
Диаметр ПА справа, мм	3,5 (3,3–3,6)	3,4 (3,3–3,5)	0,043

Таблица 7

Результаты анкетирования мужчин и женщин в возрасте 60–64 года

Показатель	Мужчины n=250	Женщины n=118	Р
КЖ по ВАШ, %	71,9 ± 13,1	66,9 ± 16,4	0,004
Шкала оценки депрессии GDS-15, баллы	1 (0–2)	2 (1–4)	<0,001
Шкала оценки питания MNA, баллы	28 (26,5–29)	26 (24–27,5)	<0,001
Шкала оценки когнитивных функций MoCA, баллы	26,0 ± 2,5	25,6 ± 2,4	0,036

Таблица 8

Распространённость изменений, указывающих на гериатрические синдромы, у мужчин и женщин в возрасте 60–64 года

Показатель	Мужчины n=250	Женщины n=118	p
Снижение силы сжатия правой кисти	5 (2%)	8 (6,8%)	0,031
Снижение силы сжатия левой кисти	9 (3,6%)	14 (11,9%)	0,002
Снижение силы сжатия обеих кистей	3 (1,2%)	8 (6,8%)	0,006
Падения за последний год	11 (4,4%)	17 (14,4%)	0,001
Высокий риск падений	1 (0,4%)	4 (3,4%)	0,038
Недержание/подтекание мочи	16 (6,4%)	71 (60,2%)	<0,001
Недержание кала	0	1 (0,8%)	0,321

Таблица 9

Оценка частоты утвердительных ответов на вопросы анкеты «Возраст не помеха» у мужчин и женщин в возрасте 60–64 года

Вопрос анкеты	Мужчины n=250	Женщины n=118	p
Вес	30 (12%)	22 (18,6%)	0,088
Зрение и Слух	55 (22%)	61 (51,7%)	<0,001
Травмы	14 (5,6%)	17 (14,4%)	0,005
Настроение	33 (13,2%)	46 (39%)	<0,001
Память	36 (14,4%)	56 (47,5%)	<0,001
Недержание мочи	7 (2,8%)	26 (22%)	<0,001
Ходьба	14 (5,6%)	15 (12,7%)	0,018

Рисунки

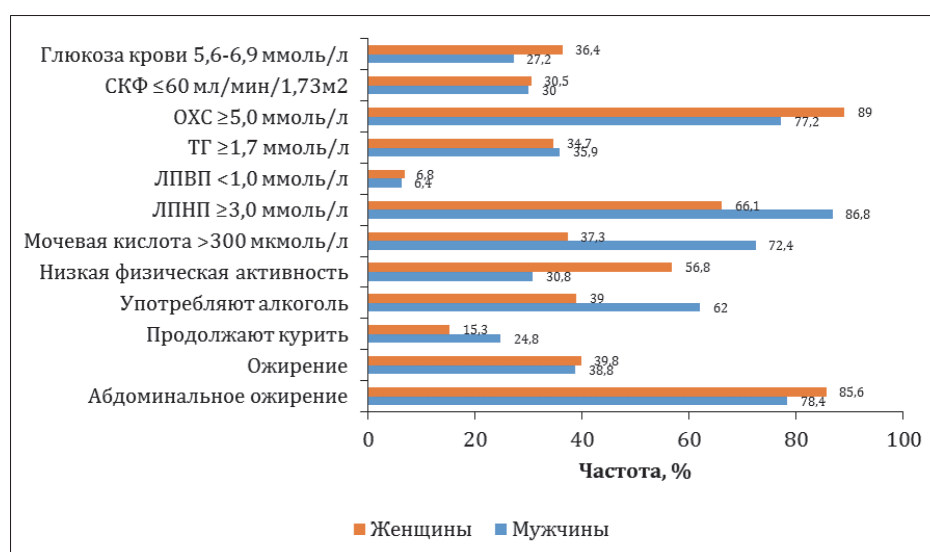


Рис. 1.
Частота и структура ФР ХНИЗ у мужчин и женщин в возрасте 60–64 года

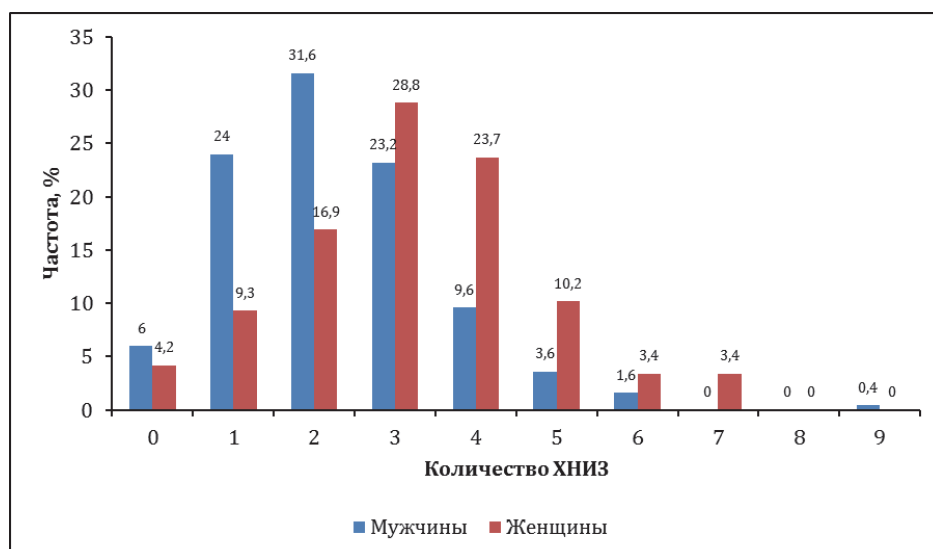


Рис. 2.
Количество ХНИЗ у мужчин и женщин в возрасте 60–64 года

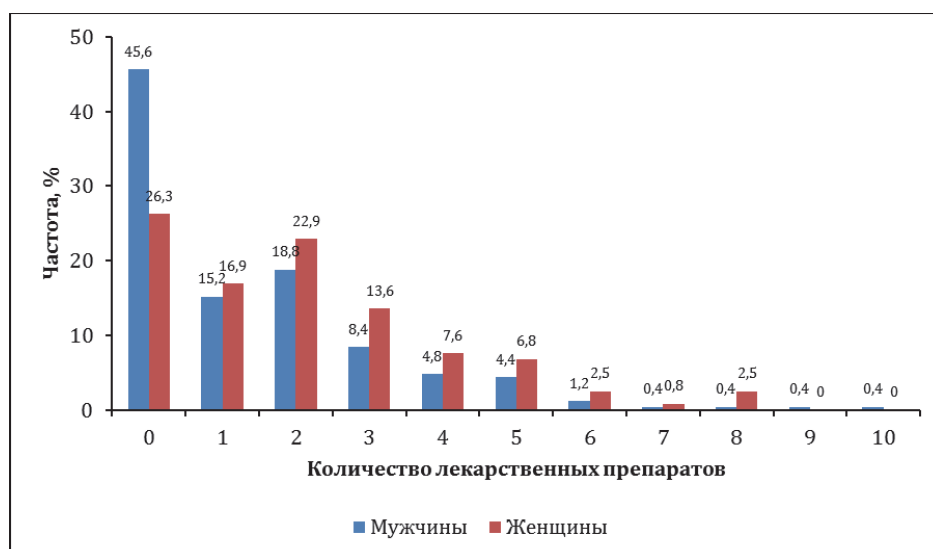


Рис. 3.
Количество ЛС для постоянного приёма у мужчин и женщин в возрасте 60–64 года

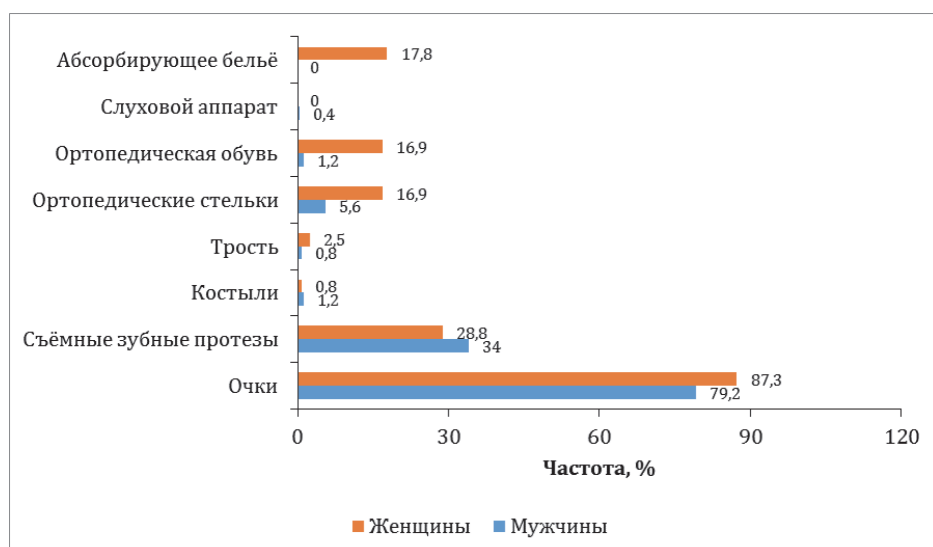


Рис. 4.
Виды и частота использования вспомогательных средств у мужчин и женщин в возрасте 60–64 года

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рогачева Т.В. Влияние гендерных особенностей на здоровье. Сибирский медицинский журнал. 2012; 44: 23–30.
2. Андреев Е.М., Школьников В.М. Продолжительность здоровой жизни. Вопросы статистики. 2002; 11: 16–21.
3. Maccoby E., Jacklin C. The psychology of sex differences. Stanford, CA: Stanford University Press, 1974.
4. Шарвадзе Г.Г., Поддубская Е.А., Мамедов М.Н. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению возрастного гипогонадизма, ассоциированного с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Архив внутренней медицины. 2014; 1(15): 2–7.
5. Мамедов М.Н., Чепурина Н.А. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике. Под ред. Р. Г. Оганова. — М, 2007.
6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11(4): 101–104.
7. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О., Бойцов С.А. от имени участников исследования. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией (исследование ЭССЕ РФ-2012). Кардиология. 2014; 10: 4–12.
8. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Панферова Е.К. Гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6(3): 306–10.
9. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014; 105 (Т.1): 7–94.
10. Podsiadlo D., Richardson S. The timed 'Up & Go': A test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc. 1991; 39 (№ 2): 142–148.
11. Karpman C. et al. Measuring gait speed in the out-patient clinic: methodology and feasibility. Respir Care. 2014; 59 (№ 4): 531–537.
12. Шашкин К.А., Шапиро Д.М., Валеев Н.М. Оценка двигательных возможностей инвалидов пожилого возраста, страдающих остеохондрозом позвоночника. Теория и практика физической культуры. 2002; 7: 20–21.
13. Mahoney F., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. Maryland State Medical J. 1965; 14: 61–65.
14. Lawton M.P. Scales to measure competence in everyday activities. Psychopharmacology bulletin. 1988; 24 (№ 4): 609–614.
15. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Под редакцией Чазовой И.Е., Недогода С.П. и соавт. Клинические рекомендации. М., 2013. <https://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>
16. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 2009; 150 (№ 9): 604–612.
17. Ткачёва О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Диагностика, профилактика и лечение старческой астении и других гериатрических синдромов. Методическое пособие. М.; 2017; 138 с.
18. Guigoz Y., Vellas B., Garry P.J. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. Facts Res Gerontol. 1994; 2: 15–59.
19. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005; 53: 695–699.
20. Sheikh J.I., Yesavage J.A. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. Clinical Gerontologist. 1986; 5: 165–173.
21. van Reenen M., Janssen B. EQ-5D-5L User Guide — Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1. 2015 (October).
22. Остапенко В.С., Рунихина Н.К., Ткачёва О.Н., Шарашкина Н.В. Инструменты скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практик. Успехи геронтологии. 2016; 2 (Т.29): 306–312.
23. Кон И.С. Мужчина в меняющемся мире. М.: Издательство Время; 2009.
24. Gohlke-Barwolf C. Coronary artery disease — is menopause a risk factor? Basic Res Cardiol. 2000; 95 Suppl. 1: 77–83.
25. Шарвадзе Г.Г., Курбатов Д.Г., Поддубская Е.А., Мамедов М.Н. Андроген-дефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: актуальные вопросы коморбидности в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2010; 6(4).
26. Goodman-Gruen D., Barrett-Connor E. Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women. Diabetes Care. 2000; 23 (7): 912–918. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.7.912>
27. Akahoshi M., Soda M., Nakashima E., et al. Effects of age at menopause on serum cholesterol, body mass index, and blood pressure. Atherosclerosis. 2004; 156: 157–63.
28. Mendelsohn M.E., Karas R.H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med. 1999; 340: 1801–11.
29. Kim E.S., Menon V. Status of women in cardiovascular clinical trials. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2009; 29: 279–283.
30. Brundtland G.H. Mental health in the 21st century. Bulletin of the World Health Organization. 2000; 78 (4): 411.
31. Мартинчик А.Н., Батулин А.К., Кешабянц Э.Э., Пескова Е.В. Гендерные и возрастные особенности и тенденции распространения ожирения среди взрослого населения

России в 1994–2012 гг. Вопросы питания. 2015; 3 (84): 50–57.

32. Svartberg J., Mühlen D., Sundsfjord J., Jorde R. Waist Circumference and Testosterone Levels in Community Dwelling Men. The Tromsø Study. *European Journal of Epidemiology*. 2004; 19 (Issue 7): 657–663.

33. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Г. Распространённость сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (Исследование NATION). *Сахарный диабет*, 2016; 19(2): 104–112.

34. Muller M., van den Beld A.W., Bots M.L. et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation*. 2004; 109 (№ 17): 2074–2079.

35. Phillips G.B., Pinkernell B.H., Jing T.Y. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arteriosclerosis Thromb*. 1994; 14 (№ 5): 701–706.

36. Svartberg J., Jenssen T., Sundsfjord J. et al. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study. *Eur. J. Endocrinol*. 2004; 150 (№ 1): 65–71.

37. Хрестоматия феминистских текстов. Переводы. Под ред. Здравомысловой Е., Темкиной А. СПб: издательство Д. Буланин; 2001: 251–279 [Коннелл Р. Современные подходы].

38. Орлов А.В., Ротарь О.П., Бояринова М.А., Алиева А.С., Дудорова Е.А., Колесова Е.П., Могучая Е.В., Паскарь Н.А., Солнцев В.Н., Баранова Е.А., Конради А.О. Гендерные особенности распространенности поведенческих факторов риска у жителей Санкт-Петербурга. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (5): 585–591. DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.1446.

39. Jette A.M., Branch L.G. The Framingham Disability Study: II. Physical disability among the aging. *Am J Public Health*. 1981; 71(14): 1211–1216.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-199-204

УДК: 616-03

Локшина А.Б.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

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

Резюме

Изучение когнитивных расстройств (КР) началось с более тяжелых форм — деменции, которая, как правило, является результатом достаточно долго протекающего патологического процесса. Ей предшествуют недементные когнитивные нарушения (включая синдром умеренных когнитивных расстройств — УКР), раннее выявление которых расширяет потенциальные возможности терапевтического воздействия и даже предотвращения дезадаптации в результате деменции. В статье проведен обзор современных публикаций по проблеме УКР. Особое внимание уделено вопросам диагностики и лечения этого клинически гетерогенного синдрома. Рассмотрены исторические вопросы изучения данного синдрома, приведены современные принципы его классификации и критерии диагностики, а также описаны основные аспекты ведения пациентов. Описаны результаты целого ряда российских и международных исследований синдрома УКР, в том числе проведено сравнение данных.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; недементные когнитивные расстройства; умеренные когнитивные расстройства

Для цитирования: Локшина А.Б. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ. *Российский журнал геронтической медицины*. 2020; 3: 199–204.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-199-204

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

Lokshina A.B.^{1,2}

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Abstract

The study of cognitive impairments (CI) began with a more severe form—dementia, which is usually the result of a long-running pathological process. It is preceded by non-demented cognitive disorders (including mild cognitive impairment syndrome — MCI), whose early detection increases the potential for therapeutic effects and even prevention of disadaptation as a result of dementia. The article reviews current publications on the problem of MCI. Special attention is paid to the diagnosis and treatment of this clinically heterogeneous syndrome. Historical issues of MCI studying are considered, modern principles of its classification and diagnostic criteria are given, and the main aspects of patient management are described. The results of a number of russian and international studies of MCI syndrome are described, including a comparison of these data among themselves.

Keywords: cognitive impairment; non-demented cognitive disorders; mild cognitive impairment

For citation: Lokshina A.B. MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 3: 199–204.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-199-204

Оптимизация ранней диагностики прогрессирующих церебральных заболеваний требует внимательного изучения количественных и качественных особенностей начальных проявлений когнитивной недостаточности. Изучение когнитивных расстройств (КР) началось с более тяжелых форм — деменции, поскольку именно такие пациенты чаще попадали в поле зрения неврологов и психиатров. Однако деменция, за редким исключением, является результатом достаточно долго протекавшего патологического процесса. Острое и подострое развитие деменции возможно при черепно-мозговой травме, энцефалитах, инсультах, острых интоксикациях. В большинстве остальных случаев развитию деменции предшествуют недемментные когнитивные нарушения — субъективные, лёгкие и умеренные когнитивные расстройства, которые не приводят к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни [1–15]. Важность раннего выявления лиц с КР, не достигающими степени деменции, обусловлена тем, что своевременная диагностика этих нарушений расширяет потенциальные возможности терапевтического воздействия на основной патологический процесс и в перспективе может отсрочить или даже предотвратить развитие деменции.

Термин и диагностические критерии синдрома «умеренных КР» (англ. — mild cognitive impairment) были предложены специалистами из клиники Мейо, США, в конце 90-х годов XX века [11, 12]. Эти диагностические критерии амнестического типа синдрома УКР (R. Petersen с соавт., 1999) включают в себя:

- жалобы на снижение памяти;
- объективное подтверждение амнестических расстройств;
- сохранность других когнитивных функций;
- отсутствие клинических значимых изменений повседневной активности;
- отсутствие деменции.

Сразу же диагностические критерии R. Petersen и соавт. были подвергнуты критике за их искусственную привязку к начальным стадиям болезни Альцгеймера. В настоящее время принято считать, что оригинальные диагностические критерии описывают лишь один подтип синдрома УКР, а именно монофункциональный амнестический подтип. Достаточно быстро концепция УКР была пересмотрена с учётом клинической гетерогенности данного состояния. В 2005 году были предложены следующие модифицированные диагностические критерии синдрома УКР (R. Petersen, J. Touchon) [14, 15]:

- когнитивные нарушения, о которых сообщает пациент и/или лица из его ближайшего окружения;
- свидетельства снижения когнитивных способностей по сравнению с исходным более высоким уровнем, полученные от пациента и/или его ближайшего окружения;
- объективные проявления нарушений памяти и/или других когнитивных функций, полученные при помощи нейропсихологических тестов;
- отсутствие нарушений привычных для пациента форм повседневной активности, но могут отмечаться нарушения в сложных видах деятельности;
- отсутствие деменции.

Наряду с монофункциональным амнестическим, были выделены также и другие подтипы УКР, связанные с иными дементирующими заболеваниями [2, 7, 14, 15]. **Современная классификация УКР** включает:

- **Монофункциональный амнестический подтип.** Характеризуется изолированным нарушением памяти при сохранности других высших психических функций. В подавляющем большинстве случаев со временем трансформируется в деменцию альцгеймеровского типа.

- **Полифункциональный амнестический подтип.** При данном варианте УКР отмечается одновременное страдание нескольких когнитивных функций, включая память. Как и амнестический тип УКР, данный вариант также обычно знаменует собой начальные проявления болезни Альцгеймера либо смешанной (сосудисто-нейродегенеративной) деменции.

- **Монофункциональный неамнестический подтип.** Характеризуется нарушением одной когнитивной функции: интеллекта, праксиса, гнозиса или речи. Изолированные нарушения речи могут отмечаться в дебюте первичной прогрессирующей афазии, праксиса — кортико-базальной дегенерации, зрительного гнозиса — задней корковой атрофии, зрительно-пространственных функций — деменции с тельцами Леви, управляющих функций — лобно-височной дегенерации.

- **Полифункциональный неамнестический подтип.** Характеризуется нарушением нескольких когнитивных функций при сохранности памяти. Обычно сопутствует цереброваскулярному поражению, деменции с тельцами Леви, болезни Паркинсона и др. [2, 7, 14, 15].

Необходимо отметить, что согласно последним международным рекомендациям DSM-V, вместо привычного термина «деменция» используется

термин «выраженное (в оригинале — «большое», англ. — major) нейрокогнитивное расстройство». При этом состоянии нарушения КФ выражены настолько, что препятствуют нормальному функционированию пациента. Пациент полностью или частично лишен независимости и самостоятельности в повседневной жизни, нуждается в посторонней помощи в обычных жизненных ситуациях. В этом главное отличие от «умеренного (англ. — mild) нейрокогнитивного расстройства», при котором независимость и самостоятельность в повседневной жизни сохранены. Эти термины применимы по отношению к большинству заболеваний головного мозга с клиникой КР, в том числе при сосудистых когнитивных расстройствах (СКР) и болезни Альцгеймера (БА). Американской психиатрической ассоциацией предлагаются следующие **диагностические критерии умеренного нейрокогнитивного расстройства** [16, 17]:

1. Небольшое снижение по сравнению с прежним уровнем одной или нескольких когнитивных функций (внимание, управляющие функции, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое подтверждается:

- жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача;
- стандартизированными нейропсихологическими тестами или другими методами количественной клинической оценки.

2. Когнитивные нарушения не лишают пациента независимости в повседневной деятельности (в том числе в комплексных ее видах, например при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств). Но повседневная деятельность может требовать от него более значительных усилий, чем раньше, или применения специальных стратегий преодоления возникающих трудностей.

3. Когнитивные нарушения не обусловлены делирием.

4. Когнитивные нарушения не связаны с другими психическими расстройствами, например депрессией или шизофренией.

В 2018 году вышло обновленное практическое руководство по синдрому УКР. Согласно последним международным данным, распространенность синдрома УКР составляет 6,7% в возрастной группе 60–64 года, 8,4 % для возраста 65–69 лет, 10,1 % для возраста 70–74 года, 14,8% для возраста 75–79 лет и 25,2% для возраста 80–84 лет. Заболеваемость деменцией у пациентов с УКР в возрасте старше 65 лет в течение двух лет составляет 14,9 %. При этом риск развития деменции у пациентов с УКР в течение ближайших 2–5 лет в 3,3 раза выше по сравнению с их сверстниками без УКР. Однако состояние пациентов, которым поставлен диагноз УКР, может оставаться стабильным, а также может регрессировать. Частота нормализации когнитивного статуса

достаточно вариабельна в различных исследованиях и составляет от 14,4% до 38% [7–10].

В 2004–2005 гг. в России проводилось исследование распространенности КР среди 3210 амбулаторных неврологических пациентов, и было показано, что КР встречались в 83% случаев (14% — субъективные КР, 44% — легкие и умеренные КР и 25% — деменция) [18]. Однако следует отметить, что в исследовании использовались наиболее простые скрининговые методики, недостаточно чувствительные для диагностики недементных КР.

В 2019 году нами были представлены оригинальные данные о клинических, нейропсихологических и нейровизуализационных особенностях синдрома УКР у пациентов специализированного когнитивного амбулаторного приема. Был обследован 551 пациент (223 мужчины и 328 женщин) в возрасте от 44 до 89 лет (средний возраст $71,3 \pm 8,09$ лет). 191 пациент был прослежен на протяжении периода от 10 до 96 месяцев. В соответствии с международными критериями среди наших пациентов были выделены следующие типы синдрома УКР: монофункциональный амнестический тип (МФАТ) отмечался в 19,4% наблюдений, полифункциональный амнестический тип (ПФАТ) — в 18,3% случаев, полифункциональный неамнестический тип (ПФНАТ) — в 62,3% наблюдений. Дискриминантный анализ подтвердил статистическую значимость ($p < 0,0001$) качественного разделения УКР на типы. При МФАТ в наибольшей степени нарушалась память, у пациентов с ПФНАТ — управляющие функции, внимание, абстрагирование, при ПФАТ — управляющие функции, внимание, память. Сердечно-сосудистые факторы риска и признаки сосудистой мозговой недостаточности по данным МРТ были в большей степени представлены при ПФНАТ и ПФАТ, и они нарастали с возрастом наряду с нарушениями внимания, управляющих функций, памяти, беглости речи. Не было обнаружено значимой связи показателей когнитивных функций с тревожно-депрессивными расстройствами. По нашим данным, трансформация СУКР в деменцию в среднем происходила за $19,5 + 14,3$ месяцев наблюдения и зафиксирована в 23% наблюдений, среди которых было 27,3% пациентов с МФАТ, 26% с ПФАТ и 4 и 47,7% с ПФНАТ. Предикторами быстрого прогрессирования когнитивных расстройств были более выраженные нарушения управляющих функций и внимания при первичном обследовании. По мере прогрессирования в деменцию различия когнитивного статуса между типами СУКР увеличивались. При МФАТ еще более нарастали признаки поражения гиппокампа, при ПФНАТ — дисфункции подкорково-лобных структур, при ПФАТ — оба показателя.

Таким образом, нами было показано, что в российской популяции чаще всего встречается

полифункциональный неамнестический подтип УКР. Он характеризуется достоверно большей представленностью сердечно-сосудистых факторов риска в анамнезе, в том числе артериальной гипертензии, наличием очаговой неврологической симптоматики, более высоким баллом по шкале Хачинского. Указанные данные позволяют предположить, что в генезе полифункционального неамнестического типа синдрома УКР большую роль играет цереброваскулярная патология. О предположительно сосудистой природе полифункционального неамнестического типа УКР свидетельствует также то, что у пациентов этой группы достоверно чаще отмечались признаки сосудистой мозговой недостаточности по данным МРТ. Следует отметить, что показанный нами риск трансформации в деменцию у пациентов с УКР (23% за 19,5 месяцев) несколько превышает зарубежные данные. Как было указано выше, согласно последним зарубежным эпидемиологическим исследованиям заболеваемость деменцией у пациентов с УКР в возрасте старше 65 лет в течение двух лет составляет 14,9%. Мы продолжаем дальнейшее динамическое наблюдение за нашими пациентами с оценкой частоты и факторов риска прогрессирования в деменцию. Еще одним отличием от международных данных было то, что в нашем исследовании не было выявлено случаев регресса синдрома УКР до нормы или более легких недементных КР. Это может быть связано с особенностями наблюдения в условиях реальной клинической практики: пациенты со значительным улучшением не считали нужным приходить на повторный приём [19].

Следует отметить, что по результатам международных исследований соотношение амнестических и неамнестических типов синдрома УКР отличается от российских показателей. Так, согласно R. Petersen, 2018, при использовании «узких» диагностических критериев амнестического типа УКР его представленность в популяции составляет около 11%. В тех работах, где синдром УКР определялся более широко, его распространенность достигала более 16% [7]. Таким образом, более 2/3 случаев УКР, по международным данным, предположительно связано с продромальным периодом болезни Альцгеймера. Указанное расхождение между российскими и международными данными можно объяснить более широкой распространенностью сосудистых заболеваний и их церебральных осложнений в нашей стране.

В настоящее время значительное число международных исследований посвящено оценке прогрессирования синдрома УКР, длительному динамическому наблюдению за пациентами. Так, в исследовании E. Richard с соавт. проводилось наблюдение за 181 больным с синдромом УКР в течение 39 месяцев. Был отмечен достоверно больший риск развития деменции альцгеймеровского типа у пациентов с амнестическим типом синдрома УКР

по сравнению с теми, у кого выявлены отклонения в других когнитивных сферах (неамнестический УКР). В той же работе отмечено, что амнестический профиль УКР не является строгим предиктором БА и может приводить к развитию других нозологических форм деменции, а неамнестический вариант УКР не исключает возможности развития БА. Авторы отмечают важность сочетания нейropsychологического исследования, включая тесты на память, с оценкой МРТ и исследованием биомаркеров нейродегенерации в ликворе для оценки риска развития деменции [20].

На сегодняшний день отсутствуют общепринятые рекомендации по медикаментозной терапии синдрома УКР, или по использованию немедикаментозных методик улучшения когнитивных функций при данном состоянии. Ранее было показано, что использование донепезила и галантамина при УКР даёт очень скромный симптоматический эффект и не влияет достоверно на время трансформации в деменцию [2, 7]. В нашей стране имеется положительный опыт применения акатинола мемантина у пациентов с очень лёгкой деменцией или УКР [18, 19]. В настоящее время, по данным Alzheimer's Drug Discovery Foundation (ADDF), в стадии клинических исследований находятся более 100 противодементных болезнь-модифицирующих препаратов разных групп, большинство из них проводится именно на додементной стадии (УКР, доумеренные КР). Однако чуда пока не произошло, и препараты, препятствующие наступлению деменции, пока не найдены. Исследования в этом направлении активно продолжаются [7].

На настоящий момент Американская Академия неврологии рекомендует физические упражнения (не менее двух раз в неделю) пациентам с диагнозом УКР. Уровень рекомендации — В [7]. Кроме того, представляют интерес последние данные о влиянии малоподвижного образа жизни на риск развития деменции у этих больных. Группа ученых из Китая проанализировала имеющиеся данные наблюдений, в которых изучалась связь между сидячим образом жизни и риском развития деменции. В анализ было включено 18 соответствующих критериям отбора когортных исследований с суммарным охватом 250 063 участников и 2269 пациентов с деменцией. Объединенный результат показал, что сидячий образ жизни на 30% повышал риск развития деменции. При этом негативное влияние малоподвижного образа жизни не зависело от таких факторов, как возраст, пол и образование. Авторы предлагают учитывать выявленную зависимость при разработке стратегий профилактики деменции [22].

В другом исследовании китайских авторов показано положительное влияние регулярных аэробных упражнений на когнитивный статус у пожилых людей с УКР, однако уточняется, что все ещё остается проблема выбора наиболее эффективных

видов аэробной нагрузки. Китайские ученые опубликовали систематический обзор и метаанализ, в который были отобраны пять исследований, суммарно охватившие 842 участника. Было показано, что аэробные упражнения могут значительно улучшить общую оценку когнитивного статуса (по шкалам MMSE и ADAS-Cog). Кроме того, улучшались результаты в тесте на непосредственное и отсроченное воспроизведение, а также в тесте на оценку регуляторных функций (Trail making test — тест на соединение цифр и букв, варианты А и В) [23].

Также рекомендуется когнитивный тренинг (уровень рекомендации — С). Отмечается, что диагностика УКР должна быть проведена всем пациентам, которые жалуются на нарушения памяти или интеллекта. При этом существенное значение придается воздействию на потенциально корригируемые факторы риска, в том числе на имеющиеся у пациента сердечно-сосудистые заболевания. Указано, что всем пациентам с УКР должно проводиться повторное регулярное нейропсихологическое обследование с целью отслеживания изменений в их когнитивной сфере [7].

Представляют интерес последние данные о влиянии на прогрессирование КР уровня образования, являющегося общепризнанным фактором когнитивного резерва. Интересно, что число исследований, показавших, что образование статистически смягчает влияние патологии на когнитивный статус, остается незначительным. Группа ученых из США провела дополнительное исследование, используя выборку из когорты «Инициатива по изучению болезни Альцгеймера», в которую вошел 441 пациент с БА и УКР. У всех участников были выявлены маркеры БА (амилоид A β 12, тау-протеин, структурные изменения головного мозга при нейровизуализации). Нейропсихологическое тестирование проводилось через 6, 12 и 24 месяца после начала исследования. Было обнаружено, что уровень образования положительно коррелировал с когнитивным статусом, в то время как биомаркеры нейродегенерации отрицательно коррелировали со способностями в разных когнитивных доменах. Но образование в целом не смягчало влияние биомаркеров на когнитивный статус. Полученные результаты не подтвердили тезис о защищающем влиянии образования на когнитивные функции при патологии головного мозга в данной когорте пациентов и ставят под сомнение значимость образования как фактора когнитивного резерва [24].

Таким образом, умеренные когнитивные расстройства представляют собой гетерогенный синдром, связанный в первую очередь с сосудистыми и нейродегенеративными заболеваниями головного мозга или их сочетанием. Клинико-нейропсихологический анализ особенностей пациентов и данных МРТ позволяет сделать обоснованное предположение о природе когнитивных

симптомов еще до развития очевидной деменции. Представляется чрезвычайно важным проведение дальнейших исследований клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных и других особенностей синдрома УКР, часто встречающегося синдрома как в неврологической практике вообще, так и на специализированном амбулаторном приеме в частности. Своевременная диагностика этих нарушений расширяет потенциальные возможности вторичной профилактики и терапевтического воздействия, которое может отсрочить, или даже предотвратить наступление профессиональной и социальной дезадаптации из-за развития деменции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2006; 11(Прил.1): 4—12 [Yakhno N.N. Cognitive Disorders in a Neurological Clinic. Nevrologicheskii Zhurnal. 2006; 11(S. 1): 4—12. (in Russ.)].
2. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: Медпресс-информ; 2011: 17–28. Ссылка активна на 30.05.2020. [Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitaryan E.A. Dementia. Guidance for doctors. M.: MEDpress-inform; 2011: 17–28. Accessed May 30, 2020 (in Russ.)] https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demenciya_Jahno.pdf
3. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005; 105(2): 13–17. Ссылка активна на 30.05.2020. [Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Moderate cognitive impairment syndrome in cerebral vascular insufficiency. Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova. 2005; 105(2): 13–17. Accessed May 30, 2020 (in Russ.)] <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-17144396683&partnerID=MN8TOARS>
4. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А., Гришина Д.А., Локшина А.Б., Савушкина И.Ю., Посохов С.И. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. Неврологический журнал. 2017; 22(4): 198–204. [Yakhno N.N., Zakharov V.V., Koberskaya N.N., Mkhitaryan E.A., Grishina D.A., Lokshina A.B., Savushkina I.Y., Posohov S.I. Premild (subjective and subtle) cognitive disorders. Nevrologicheskii Zhurnal. 2017; 22(4): 198–204. (in Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204.
5. Zakharov V.V., Savushkina I.Y., Mkhitaryan E.A., Koberskaya N.N., Lokshina A.B., Grishina D.A.,

- Posokhov C.I., Tarapovskaya A.V., Yakhno N.N. Age-Related Dynamics of Cognitive Functions in Persons Aged 50–85 Years. *Advances in Gerontology*. 2018; 8(1): 41–46. DOI: 10.1134/S2079057018010137.
6. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Impairment of memory and attention in the elderly. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2007; 37(3): 203–208. DOI: 10.1007/s11055-007-0002-y.
7. Petersen R.C., Lopez O., Armstrong M.J., et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018; 90(3): 126–135. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004826.
8. Roberts R.O., Geda Y.E., Knopman D.S., et al. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology*. 2008; 30(1): 58–69. DOI: 10.1159/000115751.
9. Plassman B.L., Langa K.M., Fisher G.G., et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18; 151(4): 291–2]. *Ann Intern Med*. 2008; 148(6): 427–434. DOI: 10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00005.
10. Farias S.T., Mungas D., Reed B.R., Harvey D., DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol*. 2009; 66(9): 1151–1157. DOI: 10.1001/archneurol.2009.106.
11. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Kokmen E., Tangalos E.G. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997; 9 Suppl 1: 65–69. DOI: 10.1017/s1041610297004717.
12. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999; 56(3): 303–308. DOI: 10.1001/archneur.56.3.303.
13. Petersen R.C., Stevens J.C., Ganguli M., Tangalos E.G., Cummings J.L., DeKosky S.T. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004; 56(9): 1133–1142. DOI: 10.1212/wnl.56.9.1133.
14. Petersen R.C. Mild cognitive impairment: where are we? *Alzheimer Dis Assoc*. 2005; 19(3): 166–169. DOI: 10.1097/01.wad.0000179417.95584.90.
15. Touchon J. Recent consensus efforts in the diagnosis of mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics* [Internet]. Wiley; 2006; 6(s4): S23–S25. DOI: 10.1111/j.1479-8301.2006.00130.x.
16. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases. Fifth Edition. (DSM-V). London; 2013. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
17. Dementia. *Comprehensive Principles and Practice*. Oxford University Press; 2014: 377–383, 432–448. DOI: 10.1093/med/9780199928453.001.0001.
18. Захаров В.В. Дофаминергическая и норадренергическая терапия когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006; 106 (9): 43–47. Ссылка активна на 30.05.2020. [Zakharov V.V. Dopaminergic and noradrenergic therapy of cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2006; 106(9): 43–47. Accessed May 30, 2020 (in Russ.)] <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-69149086646&partnerID=MN8TOARS>
19. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В., Гришина Д.А., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Синдром умеренных когнитивных расстройств в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(5): 179–180. [Yakhno N.N., Lokshina A.B., Zakharov V.V., Grishina D.A., Koberskaya N.N., Mkhitaryan E.A., Mild cognitive impairment in Russian population. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019; 119(5): 179–180. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro201911905S.
20. Richard E., Schmand B.A., Eikelenboom P., Van Gool W.A. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MRI and cerebrospinal fluid biomarkers for predicting progression to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a diagnostic accuracy study. *BMJ Open*. 2013; 3(6): e002541. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002541.
21. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Эффективность акинтола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Российский неврологический журнал*. 2019; 24(3): 37–44. [Yahno N.N., Preobrazhenskaya I.S., Zakharov V.V., Mkhitaryan E.A. The effectiveness of memantine administration in patients with non-dementia cognitive impairment. The results of a multicenter clinical follow-up study. *Rossiiskii Nevrologicheskii Zhurnal*. 2019; (3): 37–44. (in Russ.)] DOI: 10.30629/2658-7947-2019-24-3-37-44.
22. Yan S., Fu W., Wang C., et al. Association between sedentary behavior and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2020; 10(1): 112. DOI: 10.1038/s41398-020-0799-5.
23. Zhu Y., Zhong Q., Ji J., et al. Effects of Aerobic Dance on Cognition in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020; 74(2): 679–690. DOI: 10.3233/JAD-190681.
24. Bauer C.E., Brown C.A., Gold B.T. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Education does not protect cognitive function from brain pathology in the ADNI 2 cohort. *Neurobiol Aging*. 2020; 90: 147–149. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.11.017.

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА: ФОКУС НА НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-205-211

УДК: 616-009.8

Нодель М.Р.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

Резюме

Болезнь Паркинсона — мультисистемное нейродегенеративное заболевание с поражением различных медиаторных систем и широким спектром нейропсихиатрических нарушений (НПН). НПН являются характерными проявлениями БП, встречаются у большинства пациентов, являясь ведущими факторами, снижающими качество жизни. В статье представлены современные представления о клинике, патофизиологии и подходах к терапии аффективных, когнитивных, психотических нарушений на разных стадиях БП. Обсуждаются вопросы сочетания и взаимовлияния НПН, наличия общих структурно-нейрохимических патофизиологических механизмов, подходов к терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; аффективные нарушения; депрессия; тревога; когнитивные нарушения; психотические нарушения

Для цитирования: Нодель М.Р. БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА: ФОКУС НА НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 3: 205–211.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-205-211

PARKINSON'S DISEASE: FOCUS ON NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS

Nodel M.N.^{1,2}

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Abstract

Parkinson's disease is a multisystem neurodegenerative disease with damage to various neurotransmitters systems and a wide range of neuropsychiatric disorders (NPS). NPS are typical manifestations of PD, occurring in most patients, and are the leading factors that reduce the quality of life. In this article, the epidemiology, clinical course, diagnosis, and management of some of the most common NPS symptoms in PD are discussed. The issues of combination, the presence of common structural and neurochemical pathophysiological mechanisms, and potential approaches to therapy were reviewed.

Keywords: Parkinson's disease; affective disorders; depression; anxiety cognitive disorders; psychotic disorders; treatment

For citation: Nodel M.R. PARKINSON'S DISEASE: FOCUS ON NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 3: 205–211.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-205-211

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из самых частых неврологических нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных с пожилым возрастом. Среди лиц старше 60 лет распространенность БП достигает 1%, а среди лиц старше 80 лет возрастает до 4%. В условиях неуклонного роста продолжительности жизни населения можно ожидать дальнейшего увеличения заболеваемости и распространенности БП. Обязательным условием успешного ведения пациентов с паркинсонизмом является постановка правильного диагноза и диагностика симптомов, оказывающих основное негативное воздействие на качество жизни пациентов. Нейропсихиатрические нарушения (НПН) — аффективные, когнитивные, психотические расстройства — являются характерной значимой составляющей клинической картины БП. Частота этих нарушений в целом возрастает по мере увеличения тяжести и длительности заболевания. Однако если аффективные нарушения (депрессия и тревога), легкие и умеренные когнитивные нарушения могут развиваться на всех стадиях болезни, то тяжелое когнитивное расстройство (деменция), психотические нарушения характерны для развернутых и поздних стадий БП [1, 2]. Диагностика и адекватная терапия этих расстройств способствуют постановке верного нозологического диагноза и разработке адекватной индивидуализированной терапии пациентов.

Несмотря на достижения в области параклинических методов диагностики (генетических, нейровизуализационных), диагноз БП основывается главным образом на клинических данных. Первым этапом диагностики является постановка синдромального диагноза паркинсонизма, под которым понимается сочетание брадикинезии с тремором покоя и/или мышечной ригидностью в конечностях. После этого анализируется наличие поддерживающих критериев (в частности, тремора покоя, выраженного положительного эффекта препаратов леводопы), а также атипичных для БП амнестических и клинических данных (исключающих диагноз или ставящих его под сомнение) [3]. На этапе постановки диагноза наличие тех или иных НПН может способствовать как исключению, так и подтверждению диагноза БП. Так, наличие тяжелых когнитивных нарушений в течение первого года развития паркинсонизма свидетельствует в пользу диагноза деменции с тельцами Леви. Для этого заболевания, помимо ранней деменции, характерно быстрое присоединение к двигательным симптомам зрительных галлюцинаций и/или других психотических нарушений (например, бреда преследования), выраженных колебаний внимания и психической активности, иногда с эпизодами спутанности сознания.

Сочетание паркинсонизма и поведенческих нарушений в виде расторможенности, агрессии, снижения критики, отсутствия инициативы,

неприличных шуток в первые 5 лет заболевания могут свидетельствовать в пользу диагноза лобно-височной деменции. Для одного из вариантов этого заболевания — первичной прогрессирующей афазии — характерно развитие речевых расстройств в виде снижения речевой активности, пересевераций, логопении, появление которых в течение первых 5 лет болезни также исключает диагноз БП. С другой стороны, полное отсутствие характерных для БП двигательных нарушений, в том числе НПН (депрессии, тревоги, недементных когнитивных нарушений наряду с возможными нарушениями сна, гипосмией, вегетативной дисфункцией), в первые 5 лет заболевания ставит диагноз БП под сомнение [3].

Патофизиология большинства НПН БП многофакторна. Патоморфологической основой появления широкого спектра симптомов является распространение нейродегенеративного процесса по мере прогрессирования заболевания на большинство структур головного мозга с нарушением их функционального взаимодействия. Значимую роль в патофизиологии аффективных и когнитивных расстройств играет дегенерация ядер ствола мозга с развитием дисфункции множественных нейромедиаторных систем (дофаминергической, норадренергической, серотонинергической, ацетилхолинергической, глутаматергической) и нарушением стволово-подкорковых и стволово-корковых образований мозга, дисфункцией их связей [4–2].

Внимание к НПН в настоящее время обусловлено, в частности, развитием направления ранней диагностики БП. Уточняется роль НПН как маркеров ранней субклинической (продромальной) стадии БП. Отмечено, что депрессия, повышенная тревожность, снижение памяти могут развиваться за несколько лет до начала симптомов паркинсонизма. Наиболее доказательной из спектра НПН является связь депрессии с последующим развитием БП [4–5]. Так, на основании анализа частоты депрессии, предшествующей началу заболевания, было установлено, что у пациентов с депрессией вероятность развития БП повышается в 2–3 раза. Полученная ассоциация депрессии с началом заболевания явилась аргументом к отнесению данного аффективного расстройства к вероятным додвигательным (продромальным) проявлениям БП в критериях ранней диагностики заболевания, предложенных международной группой экспертов [5].

Клиническая значимость НПН при БП обусловлена высокой степенью негативного воздействия на качество жизни больных. В одном из первых исследований влияния различных симптомов БП на качество жизни — популяционном австралийском наблюдательном исследовании — было показано, что через 15 лет течения заболевания ведущим предиктором низкого качества жизни, помимо депрессии, является деменция, на фоне которой

выше риск проявления психозов [6]. Депрессия, деменция, психотическая симптоматика являются предикторами низкого качества жизни больных независимо от степени тяжести двигательных симптомов заболевания. Данные расстройства являются частыми причинами псевдо-неэффективности противопаркинсонической терапии. Нами были получены данные о ведущей роли депрессии, тревоги в самооценке качества жизни на ранних и развернутых стадиях БП [7], что в целом согласуется с результатами других проведенных исследований [8–9]. По результатам обследования пациентов с недавно установленным диагнозом БП значимое негативное воздействие на качество жизни, помимо депрессии, тревоги, оказывают также легкие и умеренные нарушения внимания и памяти [9]. Определяющее влияние НПН на качество жизни больных с БП обосновывает необходимость их диагностики и соответствующей коррекции. Следует иметь в виду, что пациенты нередко в силу разных причин могут не предъявлять жалобы на НПН, скрывать психотические симптомы, поэтому для выявления этих нарушений требуется проведение активного и тактичного расспроса как самих пациентов, так и их близких.

Депрессия при БП встречается у 40–50% пациентов, что как минимум в три раза превышает частоту депрессии в соответствующей возрастной популяции. При БП преобладает депрессия легкой и умеренной степени выраженности. Тяжелая депрессия, по данным разных авторов, встречается в среднем у 10% пациентов [4]. В качестве основных причин ее возникновения при БП рассматриваются психологическая реакция на болезнь, а также патофизиологические механизмы, обусловленные нейродегенеративным процессом. Ключевым патофизиологическим фактором возникновения депрессии при БП считается моноаминергическая дисрегуляция в структурах лимбической системы и их связей с префронтальной корой, таламусом, вентральным стриатумом вследствие дегенерации ядер ствола: дофаминергического ядра покрышки, серотонинергического ядра шва, норадренергического голубоватого пятна [4].

Отмечаются два пика встречаемости депрессии при БП: ранний — после появления первых симптомов, диагностики заболевания, и поздний — на фоне нарастающей инвалидизации. Предполагается, что первый всплеск встречаемости депрессии в большей степени определяется психологическими факторами, связанными с реакцией на начало заболевания и постановку диагноза, а второй — преимущественно медиаторными нарушениями на фоне прогрессирования нейродегенеративного процесса. Однако точно оценить преобладание того или иного фактора на разных стадиях заболевания весьма затруднительно.

В ряде случаев появление симптомов депрессии тесно связано с флуктуациями эффективности доз

дофаминергической терапии. При этом изменения настроения возникают на фоне ослабления действия разовой дозы препаратов и усиления симптомов паркинсонизма (в периоде «выключения») и исчезают с наступлением эффекта очередной дозы (в периоде «включения»).

Ведущими симптомами депрессии являются снижение настроения (печаль, тоска) и нарушение возможности получать удовольствие (ангедония). В отличие от депрессии иной этиологии, при БП реже наблюдаются чувство вины, пониженная самооценка и суицидальные действия [40]. Отмечена редкая встречаемость маскированных депрессий, без ключевых симптомов — снижения настроения или ангедонии. Согласно анализу специфичности и чувствительности клинических критериев депрессии DSM-IV при БП, проведенному ранее S.E. Starkstein с соавт., критерии тяжелой депрессии преимущественно ассоциируются с изменением настроения, а легкой (субсиндромальной) депрессии — с ангедонией [41].

Диагностику депрессии при БП затрудняет «перекрываемость» симптомов депрессии и паркинсонизма, других симптомов заболевания. Известно, что общими для БП и депрессии иной этиологии являются психомоторная заторможенность, повышенная утомляемость, снижение памяти, внимания, брадифрения, нарушения аппетита, сна, снижение веса, сексуальная дисфункция. С учетом потенциальной опасности недостаточной диагностики депрессии для ведения больных при БП Международной группой специалистов по изучению депрессии при БП было рекомендовано учитывать все потенциальные симптомы депрессии, несмотря на их сходство с другими проявлениями заболевания; получать дополнительную информацию об эмоциональном состоянии пациента от родственников или обслуживающего персонала. Отмечена необходимость дифференцировать ангедонию (снижение способности получать удовольствие) от апатии (нарушение мотивации к получению удовольствия) [42].

Средние показатели встречаемости повышенной тревоги у пациентов с БП схожи с данными о депрессии — 40–50% против 10–30% в популяции. Коморбидность между тревогой и депрессией составляет до 76% [43]. Таким образом, тревога у пациентов с БП может являться одним из симптомов депрессии или самостоятельным нарушением. В качестве ведущих патофизиологических факторов тревоги, как и депрессии, обсуждается взаимодействие механизмов, обусловленных структурно-нейрохимическими изменениями, связанными с БП, и психоэмоциональной реакцией на заболевание. Экспериментальные, клинко-нейровизуализационные исследования свидетельствуют о значимой роли дофаминергической, норадренергической, серотонинергической, ГАМК-ергической

дисфункции в стриатуме, структурах лимбической системы.

У пациентов с БП тревога проявляется паническими атаками, генерализованным тревожным расстройством (ГРТ) и фобиями (агорафобия, социальная фобия). У 12–20% больных с БП отмечается сочетание нескольких форм тревожного расстройства [14].

Наиболее частыми проявлениями ГТД при БП являются тревожные мысли, ощущение «напряженности и невозможности расслабиться», «чувство беспокойства». Характерными симптомами панических атак при БП являются усиление или появление дрожания подбородка и конечностей, тахикардия, учащенное дыхание, повышенное потоотделение, ощущение слабости, страха смерти. Социальные фобии часто ассоциированы со страхом потери контроля над движениями во время социальных контактов [14]. При диагностике тревоги у пациентов с БП следует учитывать «перекрываемость» симптомов тревоги и других проявлений БП. Так, диагностика ГТР включает симптомы, характерные для клинической картины БП: утомляемость, нарушения внимания, сна, чувство мышечного напряжения.

У пациентов с БП отмечено нарастание двигательных нарушений при психоэмоциональном напряжении, и, наоборот, усиление тревоги в ответ на усугубление двигательной дезадаптации. Специфичной для пациентов с БП является ассоциация тревоги и неустойчивости (постуральных нарушений), усиления тремора. Весьма характерен страх падений, появляющийся при начальных признаках неустойчивости, который усугубляет ограничения двигательной активности. Показана связь между возникновением панических атак и феномена «застывания» при ходьбе [13–14].

Для БП характерно сочетание тревоги с флуктуациями симптомов. Двигательные флуктуации рассматриваются как один из факторов риска тревожных расстройств у пациентов с БП [13]. В ряде случаев тревога появляется или усиливается в периодах ограниченной двигательной активности («выключения»), при пробуждениях ночью на фоне истощения эффекта разовой дозы дофаминергических препаратов.

Облигатным проявлением БП являются когнитивные нарушения (КН), которые встречаются не менее чем у 95% больных и отмечаются фактически на всех стадиях БП. Умеренные когнитивные нарушения (УКН) отмечаются у 39% пациентов уже к моменту постановки диагноза. К 3,5 годам от начала болезни у 57% пациентов выявляются умеренные когнитивные нарушения, а у 10% больных они достигают степени деменции [15]. Риск развития деменции при БП в шесть раз превышает вероятность ее появления в популяции, однако у большинства больных тяжелое когнитивное

расстройство развивается через 8–10 лет и более течения заболевания [16].

Диагностика УКН в течение первого года БП, по данным К.Ф. Pedersen с соавт., является прогностически значимой и свидетельствует о высоком риске последующего развития ранней деменции [17].

На ранних стадиях заболевания КН представлены преимущественно нейродинамическими расстройствами (брадифренией, снижением скорости реакции и внимания), нарушениями управляющих лобных функций. С ухудшением управляющих функций связывают нарушения целенаправленного поведения, уменьшение самостоятельной активности вследствие расстройства механизмов выработки плана действий, переключения с одной деятельности на другую, снижение интеллектуальной гибкости. С нарушениями данных функций многие исследователи связывают также снижение кратковременной памяти, зрительно-пространственные нарушения на ранних стадиях болезни.

Среди пациентов с УКН деменция чаще развивается при выраженном нарушении управляющих функций и появлении зрительно-пространственных нарушений в первые 5 лет заболевания. Среди независимых предикторов прогрессирования КН указываются пожилой возраст пациента на момент постановки диагноза, низкий уровень образования [18].

Патофизиология когнитивных нарушений комплексна и включает нейромедиаторные нарушения, развивающиеся уже на ранних стадиях заболевания (дефицит дофамина, ацетилхолина, норадреналина вследствие дегенерации дофаминергического ядра покрывки, холинергических ядер ствола мозга — ядра Мейнерта, педункулопонтинного, норадренергического голубоватого пятна) в системе функциональных связей между стволом мозга, базальными ганглиями и премоторными отделами лобной коры мозга. По мере прогрессирования БП развивается и нарастает дисфункция и дегенерация гиппокампа, ассоциативных зон коры мозга. На проявления когнитивных нарушений при БП оказывают также влияние сопутствующие цереброваскулярные и/или дегенеративные заболевания (например, болезнь Альцгеймера).

Психотические нарушения возникают в среднем у 30–50% пациентов с БП, достигая 75% при длительном течении болезни. Они могут быть представлены широким спектром расстройств, включающим галлюцинации (чаще зрительные, реже — других модальностей), бредом (преследования, воздействия, ревности, отношения), делирием. Первоначально психотические нарушения могут быть представлены «малыми» (экстракампильными) феноменами (ощущением «присутствия» — «кто-то стоит рядом или проходит мимо»).

Ранее одной из основных причин развития психотических расстройств считался прием

дофаминергических препаратов. Однако специализированные исследования не выявили зависимость возникновения галлюцинаций от доз и длительности приема дофаминергических препаратов [19]. В настоящее время психотические нарушения рассматриваются в контексте симптомов БП, а противопаркинсонические препараты — как возможные провокаторы с разной степенью негативного воздействия на развитие данных нарушений.

Обсуждается различная этиология и феноменология галлюцинаторного синдрома при БП. Ведущими факторами риска галлюцинаций являются пожилой возраст, длительность и тяжесть БП, деменция, повышенная дневная сонливость, нарушения сна, зрения [19]. В качестве возможного провоцирующего фактора «малых» галлюцинаций и иллюзий рассматривается, в частности, депрессия.

Значимая роль в генезе галлюцинаций отводится дегенерации ядер ствола мозга (педунклопонтинного ядра, голубоватого пятна, ядра шва, покрывающего ствол) с развитием нарушения соотношения ацетилхолина, норадреналина, серотонина, дофамина в системе стволково-подкорково-корковых связей. При этом особое значение для развития психотических нарушений имеет снижение активности ацетилхолинергической системы наряду с относительно более сохранными другими нейромедиаторными системами. Согласно концепции комплексной модели генеза зрительных галлюцинаций, данные феномены являются результатом дисрегуляции поступления и «фильтрации» внешней информации, а также «внутренней продукции» образа. Факторами, способствующими дисрегуляции на этапе «входа» информации, являются нарушения зрения (в том числе дофаминергическая дисфункция в сетчатке глаза, обусловленная БП), дефицит внимания вследствие когнитивных и аффективных нарушений. Предполагается, что в ответ на частичную зрительную депривацию происходит патологическая активация ассоциативной зрительной и лобной коры с «высвобождением» сноподобных феноменов и формированием галлюцинаций. Таким образом, в свете новых данных, галлюцинации рассматриваются как результат прогрессирования заболевания и взаимодействия многих факторов, связанных с заболеванием, где дофаминергические препараты являются дополнительным фактором их возникновения. Делирий, характеризующийся остро возникшей спутанностью и помрачением сознания, как правило, появляется под влиянием интеркуррентных инфекций, декомпенсации сопутствующей соматической патологии.

Принимая во внимание сочетание НПН, наличие общих структурно-нейрохимических патофизиологических механизмов, особый интерес представляет уточнение вопросов взаимовлияния данных нарушений. Так, показано возможное

негативное влияние тревоги и депрессии на когнитивные функции (главным образом, внимание и управляющие функции) [13, 20]. Как уже упоминалось, в качестве возможного фактора риска развития деменции и психотических нарушений указывается депрессия. Большинство случаев психотических нарушений возникает на фоне деменции, и наоборот, при появлении психотической симптоматики на фоне УКН риск когнитивного снижения в будущем значительно возрастает.

Учитывая пожилой возраст, сочетание ряда НПН, при разработке схемы лечения каждого пациента с БП по возможности следует избежать полипрагмазии. Первым шагом разработки индивидуальной схемы лечения при БП является оптимизация дофаминергической терапии, в ходе коррекции которой оценивается динамика не только симптомов паркинсонизма, но и НПН. Следует учитывать, что дофаминергические препараты обладают потенциальным антидепрессивным эффектом в случае депрессии легкой или умеренной степени тяжести. При недостаточной эффективности основной терапии, а также депрессии умеренной и тяжелой степени тяжести, повышенной тревоге рекомендуются антидепрессанты-ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС) — сертралин, пароксетин, эсциталопрам, норадреналина (ИОЗСН) — венлафаксин [21]. Выбор антидепрессанта целесообразно проводить с учетом возможных сопутствующих нарушений сна. В случае хронической инсомнии препаратами выбора могут являться ИОЗС с седативным эффектом (вальдоксан, мirtазапин, тразодон, миансерин). В настоящее время уточняется потенциал антидепрессантов ИОЗС и ИОЗСН в отношении улучшения когнитивных функций.

Дофаминергические препараты могут положительно влиять на некоторые аспекты когнитивной деятельности (внимание, память) при мягких или умеренных нарушениях, особенно в начале терапии. Однако в случае деменции или быстро прогрессирующих УКН дофаминергические препараты (главным образом, агонисты дофаминовых рецепторов) могут провоцировать появление у пациентов с БП психотических расстройств. В связи с этим в случае деменции и/или психотических нарушений рекомендуется по возможности поддерживать монотерапию препаратами леводопы. В случаях деменции, прогрессирующих УКН показаны ингибиторы ацетилхолинэстеразы АХЭ (ривастигмин 4,6 — 13,3 мг/сут, донепизил 5–10 мг/сут). Ингибиторы АХЭ эффективны в плане профилактики и коррекции зрительных галлюцинаций, являясь не только симптоматической, но в данном случае и патогенетической терапией. При деменции может быть эффективен антагонист NMDA-рецепторов акатинол 20 мг/сут как в комбинации с АХЭ, также и в случае противопоказаний к назначению АХЭ. Назначение типичных

нейролептиков при БП категорически противопоказано в связи с высоким риском развития тяжелой декомпенсации паркинсонизма. С целью коррекции зрительных галлюцинаций, спутанности сознания, ночного возбуждения применяются атипичные нейролептики (кветиапин 25–100 мг/сутки, азалептин 25–100 мг/сутки).

Эффективности ведения пациентов с НПП способствует комплексность подхода — сочетание лекарственной терапии с двигательной реабилитацией, психотерапией (в частности, когнитивно-поведенческой терапией), когнитивным тренингом, образовательными программами для пациентов и их родственников, социальной поддержкой [22].

Таким образом, диагностика НПП способствует повышению точности диагностики и оценки тяжести БП. НПП при БП являются потенциально курабельными расстройствами. Разработка индивидуализированной терапии с учетом характера и тяжести НПП способствует улучшению качества жизни пациентов с БП и их близких.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно. Нервно-психические нарушения болезни Паркинсона. Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. 2009; 2: 3–8. [Nodel' M.R., Yakhno N.N. Nervous and mental disorders of Parkinson's Disease. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2009; 1(2): 3–8 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2009-30.
2. D. Aarsland, L. Marsh, A. Schrag. Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2009 Nov; 24(15): 2175–86. DOI: 10.1002/mds.22589.
3. R. Postuma, D. Berg, M. Stern, W. Poewe, C.W. Olanow, W. Oertel, J. Obeso, K. Marek, et.al. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2015 ; Vol. 30(12): 1591–1599. DOI: 10.1002/mds.26424.
4. Wu Y.H., Lee W.J., Chen Y.H., Chang M.H., Lin C.H. Premotor Symptoms as Predictors of Outcome in Parkinsons Disease: A Case-Control Study. *PLoS ONE* 2016 ; 11(8): e0161271. DOI: 10.1371.
5. Berg D., Postuma R.B., Adler C.H., Bloem B.R., Chan P., Dubois B., Gasser T., Goetz C.G., Halliday G., Joseph L., Lang A.E., Liepelt-Scarfone I., Litvan I., Marek K., Obeso J., Oertel W., Olanow C.W., Poewe W., Stern M., Deuschl G. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct; 30(12): 1600–11. DOI: 10.1002/mds.26431.
6. Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G., Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: non-L-dopa-responsive Problems Dominate at 15 Years. *Mov Disord* 2005 Feb; 20(2): 190–9. DOI: 10.1002/mds.20324.
7. М.Р. Нодель. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. Неврологический журнал. 2015; 1: 20–25. [Nodel M.R. The impact of neuropsychiatric symptoms on quality of life of patients with Parkinsons disease. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2015; 1: 20–25 (in Russian)] DOI: 10.18821/1560-9545-2015-20-27: 1-20-27.
8. McKinlay A., Grace R.C., Dalrymple-Alford J.C., et.al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinsons disease. *Park. and Relat. disord*. 2008; 14: 37–42. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2007.05.009.
9. G.W. Duncan, T.K. Khoo, A.J. Yarnall, J.T. O'Brien, S.Y. Coleman, D.J. Brooks, R.A. Barker, D.J. Burn. Health-related Quality of Life in Early Parkinson's Disease: The Impact of Nonmotor Symptoms. *Mov Disord* 2014; 29(2): 195–202. DOI: 10.1002/mds.25664.
10. U. Ehrt, K. Brønnick, A.F.G. Leentjens, J.P. Larsen, D. Aarsland. Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 252–258. DOI: 10.1002/gps.1456.
11. Starkstein S.E., Merello M., Jorge R., et.al. A validity study of depressive syndromes in Parkinsons disease. *Mov.Dis*. 2008; 23: 538–546.
12. Marsh L., McDonald W.M., Cummings J., et.al. NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinsons Disease. Provisional diagnostic criteria for depression in. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinsons Disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov.Dis*. 2006; 21: 148–158.
13. М.Р. Нодель. Тревога при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2018; 4: 176–183. [Nodel M.R. The anxiety in Parkinson's disease. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2018; 4: 176–183 (in Russian)] DOI: 10.18821/1560-9545-2018-230-4176183.
14. Rutten S., van der Ven P.M., Weintraub D., Pontone G.M., Leentjens A.F.G., Berendse H.W., et.al. Predictors of anxiety in early-stage Parkinson's disease — Results from the first two years of a prospective cohort study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017; 43: 49–55. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.06.024.
15. Pfeiffer H.C., Løkkegaard A., Zoetmulder M., Friberg L., Werdelin L. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand*. 2014 May; 129(5): 307–18. DOI: 10.1111/ane.12189.
16. Aarsland D., Kurz M.W. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2010; 15; 289(1–2): 18–22. DOI: 10.1016/j.jns.2009.08.034.
17. K.F. Pedersen, J.P. Larsen, O.-B. Tysnes, G. Alves. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*. 70 (2013): 580–586. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.2110.
18. Стёпкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения при прогрессировании болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008; 10: 13–9. [Stiopkina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. Cognitive

disturbances in the progression of Parkinson's disease. *Zurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008; 10: 13–9.

19. de Maindreville A.D., Fénelon G., Mahieux F. Hallucinations in Parkinson's disease: a follow-up study. *Movement Disorder* 2005; 20(2): 212–7. DOI: 10.1002/mds.20263.

20. Нодель М.Р., Данилова Н.Н., Глозман Ж.М., Яхно Н.Н. Взаимосвязь когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2016; 6: 338–343. [Nodel M.R., Danilova N.N., Glozman J.M., Yakhno N.N. The relationship between cognitive and emotional-affective disturbances in patients with Parkinson's disease. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2016; 6: 338–343] DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-6-338-343.

21. Seppi K., Chaudhuri K.R., Coelho M., Fox S.H., Katzenschlager R., Lloret S.P., Weintraub D., Sampaio C.. Update on Treatments for Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease — An Evidence-Based Medicine Review. *Movement Disorder* 2019; 34(2): 180–189. DOI: 10.1002/mds.27602.

22. Голубев В.Л., Камакинова А.Б. Нелекарственная терапия в комплексной реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика*. 2014; (4): 4–10. [Golubev V.L., Kamakinova A.B. Nonpharmacological therapy in complex rehabilitation treatment in patients with Parkinson's disease. *Neurologia. Neuropsychiatria. Psychosomatica*. 2014; (4): 4–10 (in Russian)] DOI: 10.14412/2074-2711-2014-4-4-10.

АЛГОРИТМ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПОЖИЛОГО БОЛЬНОГО С ГОЛОВОКРУЖЕНИЕМ

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-212-216

УДК: 616.8-00

Замерград М.В.^{1,2}, Гусева А.А.³, Шаповалова М.В.^{1,2}

¹Кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

³Кафедра оториноларингологии им. Б.С. Преображенского ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Клиническое нейровестибулярное исследование — важный компонент комплексного обследования пожилого пациента с головокружением. Цель такого исследования — определить характер головокружения, установить его связь с повреждением вестибулярной системы, уточнить уровень поражения вестибулярной системы и степень компенсированности вестибулярных нарушений. Клиническое нейровестибулярное исследование включает анализ анамнестических данных, спонтанного нистагма, вестибулоокулярного рефлекса (проба Хальмаги), теста подавления вестибулоокулярного рефлекса, теста Фукуда и позиционного нистагма (проба Дикс–Холлпайка и МакКлюра–Пагнини). Такой объем нейровестибулярного исследования не требует специальной аппаратуры, а само исследование занимает немного времени, что позволяет использовать его в повседневной практике как врачам общей практики, так и неврологам и гериатрам.

Ключевые слова: головокружение; нейровестибулярное исследование; нистагм; проба Хальмаги; позиционные пробы

Для цитирования: Замерград М.В., Гусева А.А., Шаповалова М.В. АЛГОРИТМ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПОЖИЛОГО БОЛЬНОГО С ГОЛОВОКРУЖЕНИЕМ. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 3: 212–216.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-212-216

BEDSIDE EXAMINATION ELDERLY PATIENT WITH VERTIGO AND DIZZINESS

Zamergrad M.V.^{1,2}, Guseva A.A.³, Shapovalova M.V.^{1,2}

¹Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

³Department of Otorhinolaryngology named after B.S. Preobrazhensky, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Bedside examination is undoubtedly important part of general investigation of elderly patients with vertigo and dizziness. The main purposes of such examination is to confirm the vestibular origin of vertigo, to find out where vestibular system has been damaged and to establish the extent of central vestibular compensation. Bedside examination for vestibular screening consists of an interview, analysis of spontaneous, gaze-evoked and positional nystagmus, Halmagyi head impulse

test, vestibule-ocular reflex suppression test and Fukuda stepping test. These tests do not take a lot of time and for this reason can be recommended for neurologists, gerontologists and general practitioners in their everyday practice.

Keywords: vertigo; dizziness; bedside examination; nystagmus; Halmagyi head impulse test; positional tests

For citation: Zamergrad M.V., Guseva A.L., Shapovalova M.V. BEDSIDE EXAMINATION ELDERLY PATIENT WITH VERTIGO AND DIZZINESS. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 3: 212–216.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-212-216

Пациент с головокружением традиционно считается одним из самых сложных в гериатрической практике. Причин этому несколько. Среди них и многозначность термина «головокружение», под которым могут скрываться самые разные состояния от анемии и вестибулярных расстройств до деменции и тревоги, и сложность клинического обследования такого рода пациентов, и ограниченность терапевтических возможностей.

Облегчить ведение такого рода пациентов во многом может систематизированный подход к их клиническому обследованию. Современные методы клинического обследования позволяют с высокой точностью установить, имеет ли головокружение вестибулярное происхождение, на каком уровне повреждена вестибулярная система и какова степень вестибулярной компенсации.

Обследование пациента с жалобами на головокружение начинается с анализа анамнестических данных. О вестибулярном характере головокружения можно говорить, если пациент понимает под этим ощущением иллюзию движения или вращения окружающих предметов или самого себя в пространстве. Причем это ощущение может возникать спонтанно, провоцироваться изменением положения головы или движением окружающих предметов. Кроме того, к вестибулярному головокружению относят и чувство дезориентации, которое возникает в ответ на движение визуального окружения [1]. Вестибулярное головокружение почти всегда сопровождается в разной степени выраженной неустойчивостью (вестибулярной атаксией) и вегетативными расстройствами в виде тошноты, рвоты, отсутствия аппетита, гипергидроза, артериальной гипотензии или гипертонией.

Среди других состояний, часто принимаемых пациентами за головокружение, — неустойчивость (в этом случае необходим дифференциально диагностический поиск среди причин разного рода атаксий), эпизоды приступообразной слабости (как правило, в структуре различного рода липотимических состояний, например при ортостатической гипотензии) и ощущение почти постоянной дереализации (что свойственно, например, пациентам с когнитивными расстройствами или аффективными нарушениями).

Клиническое нейровестибулярное исследование — исключительно важный этап обследования пациента с головокружением. Именно оно, а не инструментальное или лабораторное исследование, в большинстве случаев помогает объективизировать вестибулярное повреждение, то есть подтверждает вестибулярный характер головокружения. Наиболее информативными компонентами клинического нейровестибулярного исследования являются: анализ нистагма, в том числе вызванного провокационными пробами, вестибуло-окулярного рефлекса (ВОР) и вестибуло-спинального рефлекса [2].

Нистагм — произвольные ритмические двухфазные (как правило, с быстрой и медленной фазами) движения глазных яблок. Появление нистагма свидетельствует о нарушении ВОР и означает повреждение самой вестибулярной системы на периферическом или центральном уровне, или ее связей с другим отделами центральной нервной системы. Важное условие возникновения нистагма — асимметричное повреждение вестибулярной системы. Таким образом, при двусторонней вестибулопатии, когда оба лабиринта повреждаются в равной степени, нистагма не будет.

Сначала оценивают нистагм при прямом расположении взора; затем — при отведении глаз примерно на 20–30° по горизонтали и вертикали.

При исследовании нистагма оценивают его направление, влияние направления взора на направление нистагма, влияние фиксации взора на выраженность нистагма. Направление нистагма определяют по направлению его быстрой фазы: например, нистагм может быть направлен вертикально (вверх или вниз), горизонтально (влево или вправо) и торсионно.

Анализ особенностей нистагма во многих случаях позволяет определить уровень поражения вестибулярной системы. Нистагм при повреждении центральных отделов вестибулярной системы и ее связей внутри ЦНС может иметь любое направление. Определенно центральное происхождение имеет любой негоризонтальный нистагм (чисто торсионный или вертикальный), а также горизонтальный, но меняющий направление при изменении направления взора. Нистагм при повреждении периферических отделов вестибулярной системы

должен соответствовать закону Александра: 1) нистагм может быть только горизонтальным или горизонтально-торсионным; 2) нистагм не меняет направление при изменении направления взора; 3) нистагм усиливается при отсутствии фиксации взора, т.е. в очках Френзеля. Периферический нистагм во многих случаях сравнительно быстро подавляется за счет формирования центральной вестибулярной компенсации. В результате, уже через 1–2 недели от начала заболевания периферический нистагм можно не увидеть при обычном исследовании. Чувствительность исследования нистагма повышается при использовании очков Френзеля — специального устройства, оснащенного линзами с преломляющей силой +16 или +20 диоптрий и встроенным источником света для подсветки глаз пациента. Такие линзы мешают фиксации взора и облегчают визуализацию, прежде всего, периферического нистагма [3].

При отсутствии нистагма даже в очках Френзеля можно провести провоцирующую, своего рода сенсibiliзирующую пробу — пробу с встряхиванием головы. Эта проба предназначена для выявления скрытого субкомпенсированного или компенсированного вестибулярного повреждения. Голову обследуемого, сидящего напротив, энергично поворачивают из стороны в сторону (вокруг вертикальной оси) со скоростью 2 Гц в течение 20 с. При этом угол отклонения головы от прямого положения должен составлять примерно 30° в каждую сторону. Затем движения резко останавливают и исследуют нистагм при помощи очков Френзеля. В норме или при двусторонней вестибулярной дисфункции (например, при двусторонней вестибулопатии) нистагм будет отсутствовать. При одностороннем повреждении периферических отделов вестибулярной системы или при центральных вестибулярных расстройствах появится нистагм. При периферической вестибулопатии нистагм будет направлен в сторону более активного лабиринта (то есть в большинстве случаев — в здоровую сторону). При центральных вестибулярных расстройствах встряхивание головы в горизонтальной плоскости может спровоцировать вертикальный нистагм [4].

Дифференцировать периферический горизонтальный нистагм от центрального помогает и исследование горизонтального ВОР. С этой целью проводят пробу Хальмаги. Пациенту предлагают зафиксировать взор на переносице расположенного перед ним врача и быстро поворачивают голову поочередно в одну и другую сторону примерно на 15° от средней линии. Движение должно быть резким, с максимальным ускорением и при этом иметь небольшую амплитуду во избежание повреждения шеи. При сохранном ВОР, благодаря очень быстрому непроизвольному компенсаторному движению глаз в противоположном направлении, глаза остаются фиксированными

на переносице врача и не поворачиваются вслед за головой. При утрате функции одного из лабиринтов и нарушении ВОР поворот головы в сторону пораженного уха не может быть компенсирован одномоментным быстрым переводом глаз в противоположном направлении. В результате глаза возвращаются в исходное положение с опозданием — уже после поворота головы возникает произвольная коррекционная саккада, позволяющая вернуть взор в исходное положение. Нарушение ВОР у больного с головокружением и горизонтальным нистагмом, как правило, свидетельствует о повреждении периферического отдела вестибулярной системы. Тем не менее, следует иметь в виду, что повреждение ствола мозга в области вестибулярных ядер или в области входа преддверно-улиткового нерва в ствол мозга также может приводить к нарушению ВОР. Сохранный ВОР у пациента с головокружением и горизонтальным нистагмом существенно повышает вероятность мозжечкового происхождения нистагма [5].

В сомнительных случаях, когда результаты пробы Хальмаги неоднозначны, может помочь проведение теста на подавление ВОР. Больному предлагают фиксировать взор на переносице стоящего перед ним врача, после чего поворачивают голову пациента из стороны в сторону примерно на 45 градусов с угловой скоростью около 30–45 градусов в секунду; при этом врач тоже смещается из стороны в сторону так, чтобы оставаться лицом к лицу с пациентом. В норме на протяжении всего движения глаза пациента остаются фиксированными на переносице врача. При нарушении подавления ВОР во время поворотов глаза не могут оставаться фиксированными на переносице и совершают прерывистые движения, напоминающие нистагм. Нарушение подавления ВОР свидетельствует о повреждении мозжечка [6].

Наконец, еще одной пробой, подтверждающей периферическое происхождение вестибулярного головокружения, является маршевая проба или проба Фукуда. Выполняя пробу, больного просят вытянуть руки вперед, закрыть глаза и сделать 50 шагов на месте, поднимая бедро до горизонтального положения. Постепенный поворот в сторону от исходного положения больше чем на 45° свидетельствует об ипсилатеральной периферической вестибулярной гипорефлексии. При поражении мозжечка проба обычно невыполнима из-за выраженной неустойчивости (отмечается тенденция к падению назад) [7].

Таким образом, сочетание горизонтального или горизонтально-торсионного нистагма, не меняющего направления в зависимости от направления взора, с нарушением ВОР на стороне, противоположной направлению быстрой фазы этого нистагма, поворотом в пробе Фукуда в сторону, противоположную быстрой фазе нистагма, и сохранным

подавлением ВОР характерно для одностороннего повреждения периферической вестибулярной системы. Сторона, противоположная направлению быстрой фазы нистагма, соответствует менее активному вестибулярному рецептору.

Краткое нейровестибулярное исследование завершают исследованием позиционного нистагма. Это исследование проводят при помощи позиционных проб. Значение этих проб в клиническом обследовании пациентов с головокружением и неустойчивостью велико, поскольку доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), с одной стороны, представляет собой самую частую причину головокружения, а с другой — не всегда проявляется типичным приступообразным позиционным головокружением. Иногда, особенно у пожилых пациентов, это заболевание вызывает лишь неустойчивость, что не позволяет предположить это заболевание в процессе расспроса [8].

Позиционные пробы разработаны для исследования каждого полукружного канала. Для определения каналолитиаза вертикальных полукружных каналов (заднего и переднего) применяется проба Дикс–Холлпайка, горизонтального полукружного канала — проба МакКлюра–Пагнини [9].

При пробе Дикс–Холлпайка пациента усаживают на кушетку и поворачивают его голову на 45° в исследуемую сторону. Далее пациента укладывают на спину, запрокидывая голову назад так, чтобы она немного свешивалась над краем кушетки. Тест считается положительным, если в положении лежа после непродолжительного латентного периода (1–15 сек) возникает головокружение и вертикальный нистагм с торсионным компонентом. Проба Дикс–Холлпайка предназначена для выявления ДППГ с повреждением (канало- или купулолитиазом) заднего и переднего полукружного канала. Пораженный канал определяют по направлению вертикального компонента нистагма: при каналолитиазе заднего полукружного канала вертикальный компонент нистагма будет направлен вверх, ко лбу пациента, а при каналолитиазе переднего полукружного канала — вниз, ото лба [10].

При возвращении в вертикальное положение вновь можно зарегистрировать нистагм, имеющий противоположное направление.

Проба МакКлюра–Пагнини предназначена для определения ДППГ с повреждением горизонтального полукружного канала. При этой пробе пациент укладывается на спину с приподнятой на 30° головой, после чего его голову поворачивают сначала в одну, а затем и в другую сторону на 90°. Проба считается положительной, если при повороте головы в ту или иную сторону возникает головокружение и нистагм, направленный вниз (к ниже расположенному уху) или вверх (к выше расположенному уху) — соответственно, геотропный или агеотропный [11].

Отсутствие изменений при нейровестибулярном исследовании снижает вероятность вестибулярного происхождения головокружения, хотя и не исключает его полностью, поскольку многие вестибулярные расстройства, такие, например, как ДППГ, транзиторные ишемические атаки в вертебрально-базиллярной системе, болезнь Меньера и вестибулярная мигрень, протекают приступообразно. Причем в межприступном периоде никаких отклонений от нормы может и не быть. В таких случаях особенно важным становится тщательный анализ анамнестических данных и обследование пациентов в динамике.

Таким образом, клиническое нейровестибулярное исследование — важный компонент комплексного обследования пожилого пациента с жалобами на головокружение. Результаты такого исследования позволяют ответить на самые важные вопросы, встающие перед врачом: имеет ли головокружение вестибулярный характер, вызвано ли оно повреждением периферического отдела вестибулярной системы или головного мозга, насколько сильно выражена асимметрия между лабиринтами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bisdorff A.R., Staab J.P., Newman-Toker D.E. Overview of the International Classification of Vestibular Disorders. *Neurol Clin.* 2015; 33(3): 541–vii. DOI:10.1016/j.ncl.2015.04.010.
2. Лучихин Л.А., Кунельская Н.Л., Гусева А.Л., Довлатова Е.А., Чистов С.Д. Диагностическая значимость клинических методов исследования глазодвигательных реакций при головокружении. *Вестник оториноларингологии.* 2015; 2: 8–11. [Luchikhin L.A., Kunel'skaya N.L., Guseva A.L., Dovlatova E.A., Chistov S.D. The diagnostic significance of the clinical methods for the investigation into the oculomotor reactions to dizziness. *Vestn Otorinolaringol.* 2015; 80(2): 8–1. (in Russ.)] DOI: 10.17116/otorino20158028-11.
3. Kattah J.C., Talkad A.V., Wang D.Z., Hsieh Y.H., Newman-Toker D.E. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke.* 2009; 40(11): 3504–3510. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.551234.
4. Замерград М.В., Грачев С.П., Гергова А.А. Острое вестибулярное головокружение в пожилом возрасте: инсульт или периферическая вестибулопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2018; 118(6): 46–49. [Zamergrad M.V., Grachev S.P., Gergova A.A. Ostroe vestibuliarnoe golovokruzhenie v pozhilom vozraste: insul't ili perifericheskaja vestibulopatiia. *Acute vestibular disorder in the elderly: stroke or peripheral vestibulopathy. Zh Nevrol Psikhiatr Im. S.S. Korsakova.* 2018; 118(6.Vyp. 2): 46–49. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201811806246.

5. Welgampola M.S., Bradshaw A.P., Lechner C., Halmagyi G.M. Bedside Assessment of Acute Dizziness and Vertigo. *Neurol Clin.* 2015; 33(3): 551-vii. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.04.001.
6. Curthoys I.S., Halmagyi G.M. What Does Head Impulse Testing Really Test? *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 10.1001/jamaoto.2019.2788. DOI: 10.1001/jamaoto.2019.2788.
7. Eggers S.D., Zee D.S. Evaluating the dizzy patient: bedside examination and laboratory assessment of the vestibular system. *Semin Neurol.* 2003; 23(4): 47-58. DOI:10.1055/s-2003-40751.
8. Honaker J.A., Boismier T.E., Shepard N.P., Shepard N.T. Fukuda stepping test: sensitivity and specificity. *J Am Acad Audiol.* 2009; 20(5): 311-335. DOI: 10.3766/jaaa.20.5.4
9. Замерград М.В. Особенности головокружения в пожилом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015; 115 (6-2): 3-8. [Zamergrad M.V. Characteristics of dizziness in elderly. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2015;115 (6. Vyp. 2): 3-8. (in Russ.)] DOI:10.17116/jnevro2015115623-8.
10. Кунельская Н.Л., Мельников О.А., Гусева А.А., Байбакова Е.В. Этиология, патофизиология и дифференциальная диагностика доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016; 116(4): 79-84. [Kunelskaya N.L., Melnikov O.A., Guseva A.A., Baybakova E.V. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* 2016; 116(4): 79-84. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro20161164179-84.
11. Bhattacharyya N., Gubbels S.P., Schwartz S.R., Edlow J.A., El-Kashlan H., Fife T., Holmberg J.M., Mahoney K., Hollingsworth D.B., Roberts R., Seidman M.D., Steiner R.W., Do B.T., Voelker C.C., Waguespack R.W., Corrigan M.D. Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Mar; 156 (3_suppl): S1-S47. DOI: 10.1177/0194599816689667.
12. Yao Q., Wang H., Song Q., Shi H., Yu D. Use of the Bárány Society criteria to diagnose benign paroxysmal positional vertigo. *J Vestib Res.* 2018; 28(5-6): 379-384. DOI: 10.3233/VES-190648.

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛОБНО-ВИСОЧНЫХ ДЕГЕНЕРАЦИЙ

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-217-224

УДК: 616.8-07

Гришина Д.А.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

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

Резюме

Лобно-височные дегенерации (ЛВД) — это гетерогенная группа прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний, связанных с преимущественным поражением лобных и/или передних отделов височных долей головного мозга. ЛВД занимают четвертое место в списке причин выраженных нейрокогнитивных расстройств во всех возрастных группах и второе место среди пациентов пресенильного возраста (до 65 лет). ЛВД — генетически детерминированное заболевание. В 30–40% случаев прослеживается семейный анамнез, который почти в 15% случаев характеризуется аутосомно-доминантным типом передачи. Обычно ЛВД начинается на пятом-шестом десятилетии жизни, но возможен и более поздний дебют. В статье рассматриваются основные клинические формы ЛВД. Поведенческая форма ЛВД составляет более половины случаев ЛВД и характеризуется сочетанием когнитивных, поведенческих и эмоционально-аффективных нарушений, атрофией лобных и височных отделов головного мозга. При синдроме первичной прогрессирующей афазии (ППА) речевые расстройства являются наиболее значимыми клиническими симптомами в течение не менее двух лет. Клинические особенности ППА зависят от локализации патологического процесса. Разделение на клинические формы ЛВД актуально лишь в первые годы заболевания. В дальнейшем различия между ними стираются, и в статусе может присутствовать одновременно несколько клинических форм. В лечении ЛВД представляется важным комплексный подход, включающий симптоматическую терапию, а также нелекарственные методы (образовательная программа, психологическая поддержка, когнитивный тренинг, логопедические упражнения). Точный анализ эмоциональных и поведенческих симптомов при ЛВД может позволить прогнозировать течение патологического процесса, оптимизировать симптоматическое лечение и тем самым улучшить качество жизни пациентов и их родственников.

Ключевые слова: лобно-височная дегенерация; первичная прогрессирующая афазия; деменция; поведенческие нарушения

Для цитирования: Гришина Д.А. ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛОБНО-ВИСОЧНЫХ ДЕГЕНЕРАЦИЙ. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 3: 217–224.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-217-224

ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FRONTOTEMPORAL DEGENERATION

Grishina D.A.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

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

Abstract

Frontotemporal degeneration (FTD) is a heterogeneous group of progressive neurodegenerative diseases associated with a predominant lesion of the frontal and/or anterior temporal lobes of the brain. FTD is at the fourth place in the list of causes of severe neurocognitive disorders in all age groups and at the second place among patients of presenile age (up to 65 years). FTD is a genetically determined disease. In 30–40%, there is a family history, which is characterized by an autosomal dominant type of transmission in up to 15% of cases. Usually FTD begins in the fifth or sixth decade of life, but a later onset is possible. The article discusses the main clinical variants of FTD. The behavioral variant of FTD accounts for more than half of the cases of FTD and is characterized by a combination of cognitive, behavioral, and emotional-affective symptoms, atrophy of the frontal and temporal lobes of the brain. In primary progressive aphasia (PPA), speech disorders are the most significant clinical symptoms for at least two years. The clinical features of PPA depend on the localization of the pathological process. The division into clinical variants of FTD is relevant only in the first years of the disease. In the future, the differences between them are erased, and the status may contain several clinical variants simultaneously. In the treatment of FTD, a comprehensive approach is presented, including symptomatic therapy, as well as non-drug treatments (educational program, psychological support, cognitive training, speech therapy). Accurate analysis of emotional and behavioral symptoms in FTD can help predict the course of the pathological process, optimize symptomatic treatment, and thereby improve the quality of life of patients and their relatives.

Keywords: frontotemporal degeneration; primary progressive aphasia; dementia; behavioral disorders

For citation: Grishina D.A. ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FRONTO-TEMPORAL DEGENERATION. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 3: 217–224.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-217-224

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Лобно-височные дегенерации (ЛВД) — это гетерогенная группа прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний, связанных с преимущественным поражением лобных и/или передних отделов височных долей головного мозга [1–5]. ЛВД занимают четвертое место в списке причин выраженных нейрокогнитивных расстройств во всех возрастных группах (после болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви и цереброваскулярного заболевания) и второе место среди пациентов пресенильного возраста (до 65 лет) в большинстве исследований. По данным популяционных исследований, распространенность ЛВД варьирует от 2 до 31 случаев на 100 000 населения [6]. Заболеваемость составляет в среднем 1,6 случаев на 100 000 населения в год, но эти значения значительно увеличиваются между пятым и седьмым десятилетиями жизни и снижаются у лиц моложе 40 лет и в старших возрастных группах [7]. Хотя за последние десятилетия был достигнут ряд успехов в понимании генетических, патоморфологических и клинических особенностей этой группы нейродегенеративных заболеваний, процент ошибочных диагнозов остается очень высоким. Поскольку возможности лечения при ЛВД весьма ограничены, представляется очень важным установление диагноза на ранних стадиях патологического процесса, когда терапевтические

мероприятия могут быть наиболее эффективными. Поэтому у неврологов, психиатров и врачей других специальностей должна присутствовать врачебная настороженность в отношении данной патологии.

ЛВД обычно дебютирует в возрасте от 45 до 65 лет, однако описаны случаи заболевания на третьем и девятом десятилетии жизни [5]. Положительный семейный анамнез прослеживается в 30–40% случаев ЛВД, при этом формы с аутосомно-доминантным типом наследования составляют около 15% [7, 8]. Семейные случаи ЛВД связаны с мутациями в трех генах: гене белка тау (*MAPT*), програнулина (*GRN*) и гене *C9orf72*. На долю этих генов приходится подавляющее большинство (более 80%) случаев семейной ЛВД [9]. Патоморфологическая картина ЛВД представлена атрофическими изменениями в лобных и височных долях головного мозга. Возможно также вовлечение в патологический процесс теменной коры, черной субстанции, полосатых тел, других подкорковых структур и передних рогов спинного мозга, что находит отражение в клинической картине заболевания. При гистологическом исследовании в 50% случаев ЛВД выявляются включения ДНК-ассоциированного белка (TDP-43), в 40% — обнаруживаются тау-позитивные включения, значительно реже обнаруживаются включения онкогенных белков [10].

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

Выделяют следующие клинические формы ЛВД: поведенческую и речевую (синдром первичной прогрессирующей афазии (ППА)). Синдром ППА гетерогенен, и в зависимости от локализации дегенеративного процесса выделяют аграмматическую форму ППА с преимущественным нарушением моторного аспекта речи и семантическую форму ППА с нарушением понимания речи. Следует отметить, что разделение на клинические формы актуально только на начальных стадиях заболевания. При прогрессировании патологического процесса различия между ними стираются, поэтому нозологический диагноз удастся установить лишь с помощью молекулярно-генетического или патоморфологического исследования [1–5, 11–13].

Поведенческая форма ЛВД составляет более половины случаев ЛВД и характеризуется сочетанием когнитивных, поведенческих, и эмоционально-аффективных нарушений (рис. 1). Эти симптомы на ранних стадиях могут быть едва заметными, многие из них перекрываются с психическими расстройствами или наблюдаются при болезни Альцгеймера (БА) и других нейродегенеративных заболеваниях, поэтому пациенты с ЛВД имеют высокий риск ошибочного диагноза. Спектр некогнитивных симптомов при поведенческой форме ЛВД зависит от локализации патологического процесса и стадии заболевания [1–5, 13]. Отличительными клиническими признаками поведенческой формы ЛВД являются: расторможенность, апатия, снижение эмпатии, стереотипное или компульсивное (ритуальное) поведение, изменение пищевого поведения.

Снижение эмпатии (способность понимать значение выражений эмоций или представлять себе переживания других людей) является самым ранним клиническим проявлением ЛВД. Наблюдается эмоциональная холодность к своим близким и друзьям, снижение отзывчивости на эмоции и чувства других людей. Пациенты могут оставаться равнодушными при потере близкого человека, неадекватно реагировать на похороны или другие важные семейные мероприятия. Это приводит к частой обиде членов семьи и друзей на пациента [16].

Поведенческая расторможенность также является ранним симптомом ЛВД и характеризуется социально неадекватным поведением. Характерны дурашливость, плоский юмор, неуместные прикосновения или разговоры с незнакомыми людьми, сексуальная несдержанность. Пациенты могут совершать импульсивные и криминальные поступки (азартные игры, воровство, чрезмерные траты и неосторожное вождение). Как правило, пациенты не осознают неуместность своих действий [14].

Апатия часто наблюдается в дебюте поведенческой формы ЛВД. Наблюдается снижение мотивации и инициативы к любой деятельности,

снижение интереса к работе, хобби, социальному взаимодействию и гигиене. Пациенты нуждаются в постоянном побуждении, чтобы делать домашние дела, вступать в разговор или заниматься физической активностью. При этом пациенты не осознают свой дефект, а родственники часто воспринимают апатию как лень или депрессию.

Стереотипное или компульсивное (ритуальное) поведение характеризуется избыточной потребностью к выполнению одних и тех же действий. Это могут быть как простые повторяющиеся действия (например, постукивание, хлопанье в ладоши, растирание, причмокивание губами), так и более сложные формы поведения, сопровождающиеся навязчивой потребностью постоянно принимать душ, ходить по фиксированным маршрутам или заниматься накопительством. Речь также может стать стереотипной, пациенты повторяют слова, фразы, часто лишённые какого-либо смысла [2–5, 13, 15].

Нарушение пищевого поведения характеризуется изменением пищевых пристрастий. Обычно появляется или повышается желание употреблять сладкую и богатую углеводами пищу. Может развиваться булимия с утратой чувства насыщения, повышенная тяга к курению и злоупотреблению спиртными напитками. На развернутых стадиях ЛВД, как правило, наблюдается гиперорализм. У пациента возникает желание что-то жевать, пробовать на вкус все видимые предметы, в том числе несъедобные [16].

В дебюте ЛВД у четверти пациентов обнаруживаются эмоционально-аффективные нарушения в виде тревоги и депрессии [17]. У некоторых пациентов описаны психотические нарушения (бредовые и галлюцинаторные расстройства) уже в продвинутой стадии заболевания [18].

На ранних стадиях пациенты с поведенческой формой ЛВД часто демонстрируют относительную сохранность повседневной деятельности, отсутствие или минимальные изменения когнитивных функций при формальном нейропсихологическом обследовании [5]. Из-за снижения критики к своему состоянию пациенты с ЛВД обычно жалоб не предъявляют. Поэтому ранняя диагностика поведенческой формы ЛВД опирается на выявление эмоциональных и поведенческих нарушений во время беседы с пациентом и его ближайшими родственниками при сборе жалоб и анамнеза. Следует задавать направленные вопросы родственникам или ухаживающим лицам, а для объективизации некогнитивных нервно-психических нарушений использовать, например, нейропсихиатрический опросник (NPI) [19]. На продвинутых стадиях когнитивные нарушения при поведенческой форме ЛВД представлены нарушениями управляющих лобных функций (целеполагание, планирование и контроль) при относительной сохранности памяти и зрительно-пространственных

функций [2, 4, 5]. Для оценки управляющих функций наиболее чувствительными диагностическими методиками могут быть: тест символы и цифры, тест связи цифр и букв, батарея тестов для оценки лобной дисфункции и другие [5, 20, 21]. Многие пациенты с ЛВД демонстрируют нарушения зрительно-пространственных функций, а также нарушения памяти, которые могут быть представлены как в виде недостаточности воспроизведения, обусловленной дисфункцией лобных долей головного мозга, так в виде недостаточности запоминания и хранения информации [2, 5, 22].

Весьма характерными для поведенческой формы ЛВД являются нарушения речи в виде прогрессирующей афазии, которые в зависимости от локализации патологического процесса проявляются в виде динамической афазии со снижением речевой активности, грамматическими ошибками, оскудением речи вплоть до развития мутизма и/или недостаточностью номинативной функции речи (способность называть внешние объекты, предметы, людей). Нарушается понимание значения существительных в обращенной речи (отчуждение смысла слов). При этом пациенты часто спрашивают у собеседника, что обозначает то или иное слово [2, 4, 5, 23].

Отклонений в неврологическом статусе у большинства пациентов с поведенческой формой ЛВД не выявляется, за исключением так называемых примитивных рефлексов (рефлексы орального автоматизма, феномен противоудержания, хватательный рефлекс). У небольшой части пациентов может развиваться паркинсонизм [2, 4, 5, 24].

МРТ у пациентов с ЛВД обычно выявляет атрофию лобных и/или височных долей головного мозга, часто асимметричную, а также в ряде случаев атрофию теменных долей и подкорковых ядер [5, 25]. Большей чувствительностью обладают ПЭТ и ОФЭКТ, которые выявляют лобную и/или височную гипоперфузию и гипометаболизм, однако в связи с высокой стоимостью и малой доступностью данные методы редко применяют в клинической практике. Специфические биомаркеры патологического процесса при ЛВД не установлены.

Согласно критериям международного совета экспертов, возможный диагноз поведенческой формы ЛВД устанавливается при наличии трех из шести основных симптомов (расторможенность, апатия, потеря эмпатии, изменения пищевого поведения, компульсивное поведение и нарушение управляющих функций). Вероятный диагноз требует значительного функционального снижения (со слов ухаживающих лиц или шкал для оценки повседневной деятельности) и характерных изменений по данным нейровизуализации. Для определенного диагноза необходимо генетическое или патоморфологическое подтверждение [4].

ПЕРВИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ АФАЗИИ

При речевой форме ЛВД заболевание дебютирует с речевых расстройств. В этом случае у пациента речевые нарушения появляются исподволь, без видимой причины и непрерывно прогрессируют. Синдром ППА — это комплекс изолированных прогрессирующих речевых расстройств в отсутствие или при минимальной выраженности других когнитивных нарушений в течение двух и более лет [4, 11, 12]. Диагностика ППА представляет собой непростую задачу, поскольку речевой дефект не всегда очевиден при общении с пациентом. Жалобы пациента на речевые трудности нередко отсутствуют из-за снижения критики. В других случаях жалобой является снижение памяти, под которой понимается забывание слов. Между тем нарушения речи, выраженные в значительной степени, вызывают профессиональную и социально-бытовую дезадаптацию даже в отсутствие других расстройств когнитивных функций.

При аграмматической форме ППА клиническая картина напоминает транскортикальную моторную афазия (динамическая афазия — по А.Р. Лурия). Наблюдается снижение спонтанной речевой активности (то есть начатой по собственной инициативе), пациенты немногословны, редко самостоятельно начинают разговор. Отвечают на вопросы коротко и говорят простыми фразами. В высказываниях пациентов часто содержатся грамматические ошибки, они неправильно склоняют и спрягают слова (отсюда название ППА — «аграмматическая»). Снижение речевой активности и аграмматизмы наблюдаются как в спонтанной, так и письменной речи. В то же время понимание обращенной речи не страдает. Может наблюдаться нарушение интонационной окраски речи, оральная апраксия (пациент не может облизать губы, вытянуть губы трубочкой). При прогрессировании страдает повторная речь, наблюдаются эхолалии (повторение слов или фраз собеседника), речевые стереотипии (навязчивые повторения одних и тех же слов или фраз). В наиболее тяжелых случаях развивается полная утрата способности выражать свои мысли с помощью слов (мутизм).

Характерными клиническими признаками семантической формы ППА являются нарушение называния предметов (аномия) и утрата смысла (значения) произнесенных или написанных слов. Постепенно утрачивается способность понимания обращенной речи. Собственная речь сохраняет правильный грамматический строй, характерны замены одних существительных другими в рамках одной семантической категории (например, «ложка» вместо «вилка») или местоимениями («это», «она»). Повторение и чтение вслух не нарушаются, но при этом пациенты не полностью понимают смысл тех фраз, которые повторяют за исследователем, или текста, который читают. Простые и часто употребляемые слова пациент

читает или пишет без ошибок. Однако чтение и написание более редких слов неизбежно приводят к ошибкам, так как пациент не понимает их значения. При семантической форме ППА могут возникать трудности узнавания предметов и знакомых лиц, связанные с нарушением семантической памяти (общие сведения и знания о мире). Нарушение семантической памяти приводит к тому, что пациенты не могут не только назвать тот или иной предмет, но и объяснить его предназначение. В отличие от семантической памяти, эпизодическая память на текущие и отдаленные события жизни при семантической форме ППА не страдает [4, 11, 12].

Как правило, спустя несколько лет от начала заболевания при речевых формах ЛВД постепенно развиваются другие когнитивные и поведенческие расстройства. Таким образом, на определенной стадии заболевания различия между клиническими формами ЛВД стираются [13, 24, 26].

При МРТ головного мозга пациентов с аграмматической формой ППА выявляется атрофия доминантного полушария с преимущественным вовлечением лобной доли. При семантической форме ППА развивается асимметричная атрофия височных долей, чаще слева [12].

Диагноз соответствующей формы ППА ставится на основании критериев, разработанных M. Gorno-Tempini и соавт. [12].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Наличие некогнитивных нервно-психических нарушений обуславливает необходимость дифференциального диагноза ЛВД с психиатрическими заболеваниями. Ошибочный диагноз психиатрического заболевания устанавливается не менее чем у 50% пациентов с ЛВД [27]. Такие симптомы ЛВД, как расторможенность, стереотипное поведение и импульсивность могут быть ошибочно расценены как биполярное расстройство или как проявление шизофрении. В одной трети случаев у пациентов с ЛВД диагностируют депрессию. Причиной этому является присутствие на ранних стадиях ЛВД апатии, потери инициативы, эмоционального безразличия и снижение эмпатии. Однако пациенты с ЛВД часто не имеют других симптомов, характерных для депрессии, и обычно не предъявляют жалобы на снижение настроения [27, 28]. Речевые формы ЛВД часто приходится дифференцировать с БА. В отличие от аграмматической и семантической форм, логопеническая форма ППА рассматривается как атипичная форма БА, что подтверждается биомаркерами церебрального амилоидоза в спинномозговой жидкости или при позитронно-эмиссионной томографии [29, 30]. Для этой формы ППА характерны трудности в подборе слов в спонтанной речи и при назывании предметов (логопения), замедленность речи, нарушение

повторения фраз и предложений. Однако, в отличие от аграмматической формы ППА, при логопенической форме отсутствуют аграмматизмы. Нет также трудностей в понимании смысла слов, в отличие от семантической формы ППА [12, 29].

ЛЕЧЕНИЕ ЛВД

В лечении пациентов с ЛВД наиболее эффективен комплексный (мультидисциплинарный) подход, который направлен на уменьшение выраженности когнитивных и поведенческих нарушений и улучшение качества жизни как самих пациентов, так и их родственников. Целесообразно участие в лечении различных специалистов: неврологов, гериатров, клинических психологов, логопедов и социальных работников. Комплексное лечение включает образовательную программу: проведение беседы с родственниками с предоставлением подробной информации о сути заболевания, его прогнозе, целях и тактике лечения. Необходимо использовать стратегии, направленные на коррекцию и адаптацию поведенческих нарушений (переключение внимания пациента на занятия, приносящие ему удовольствие, поощрение, доброжелательное отношение), на повышение мер безопасности, связанных с уходом за пациентом (стоп-сигналы или знаки, помещенные на выходную дверь, ограничение доступа к кредитным картам). Кроме того, важными являются мероприятия, направленные на адаптацию коммуникативных способностей пациента (различные методики логопедической коррекции), показана стимуляция умственной деятельности, когнитивный тренинг [31]. Необходимо акцентировать внимание пациента и его родственников на поддержании физической активности (пешие прогулки, ходьба со скандинавскими палками, плавание и т.д.) [32].

Терапии, изменяющей течение ЛВД, не существует. Клинические исследования антидементных препаратов, показавших эффективность при БА, у пациентов с ЛВД демонстрируют противоречивые данные. При ЛВД не наблюдается клинически значимой дисфункции ацетилхолинэргической системы. В отдельных исследованиях было показано, что ингибиторы холинэстеразы не эффективны у пациентов с поведенческой формой ЛВД и даже могут ухудшать поведенческие функции [33, 34]. В то же время в исследовании галантамина была обнаружена тенденция к стабилизации речевых нарушений в группе пациентов с ППА по сравнению с плацебо. Однако следует отметить, что в этом исследовании не проводился анализ в зависимости от формы ППА [34]. Хотя в двух плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных на сравнительно небольшой группе пациентов с разными формами ЛВД, не был получен положительный эффект мемантина [35], в ряде открытых исследований на фоне лечения данным препаратом была показана стабилизация состояния в отношении

Рис.1. Диагностические критерии клинических форм лобно-височных дегенераций



как поведенческих, так и речевых функций у пациентов с аграмматической формой ППА [36, 37].

В некоторых исследованиях при ЛВД показана недостаточность серотонинергической системы (снижение количества серотониновых рецепторов и гибель нейронов ядра шва) [38, 39]. Это обосновывает перспективность использования ингибиторов обратного захвата серотонина при ЛВД. В отдельных плацебо-контролируемых исследованиях был отмечен положительный эффект терапии препаратами данной фармакологической группы на поведенческие функции. В то же время серотонинергические препараты не оказывают влияния на когнитивные функции и функциональный статус пациентов [40].

Контролируемых исследований эффективности антипсихотических препаратов для коррекции поведенческих симптомов при ЛВД не проводилось. Тем не менее они не рекомендуются в связи с высоким риском экстрапирамидных побочных эффектов, к которым пациенты с ЛВД особенно уязвимы [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Точное и своевременное установление клинической формы ЛВД имеет большое значение для дифференцированного подхода к лечению и более точного определения прогноза заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D., Mendez M.F., Kramer J.H., Neuhaus J., van Swieten J.C., Seelaar H., Dopper E.G., Onyike C.U., Hillis A.E., Josephs K.A., Boeve B.F., Kertesz A., Seeley W.W.,

- Rankin K.P., Johnson J.K., Gorno-Tempini M.L., Rosen H., Prioleau-Latham C.E., Lee A., Kipps C.M., Lillo P., Piguet O., Rohrer J.D., Rossor M.N., Warren J.D., Fox N.C., Galasko D., Salmon D.P., Black S.E., Mesulam M., Weintraub S., Dickerson B.C., Diehl-Schmid J., Pasquier F., Deramecourt V., Lebert F., Pijnenburg Y., Chow T.W., Manes F., Grafman J., Cappa S.F., Freedman M., Grossman M., Miller B.L. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011; 134 (Pt 9): 2456–77. DOI: 10.1093/brain/awr179.

2. Гришина Д.А., Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные нарушения при поведенческой форме лобно-височной деменции. *Неврологический журнал*. 2016; 21(6): 330–337. [Grishina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. Cognitive disorders in behavioral variant of frontotemporal dementia. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2016; 21(6): 330–337 (in Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2016-21-6-330-337>.

3. Гришина Д.А., Яхно Н.Н., Захаров В.В. Эмоциональные, аффективные и поведенческие нарушения при поведенческой форме лобно-височной деменции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(11): 13–17. [Grishina D.A., Yakhno N.N., Zakharov V.V. Emotional, affective and behavioral disorders in a behavioral variant of frontotemporal dementia. *Zhurnal nevrologii, psikiatrii im S.S. Korsakova*. 2017; 117(11): 13–17. (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro201711711113-17.

4. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медпресс-информ; 2010. [Yakhno N.N., Zakharov V.V.,

- Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitarian E.A. Dementia. Guidance for doctors. Moscow: MEDpress-inform; 2010. (in Russ.)] https://www.03book.ru/upload/iblock/987/445_Demenciya_Jahno.pdf.
5. Seelaar H., Rohrer J.D., Pijnenburg Y.A., Fox N.C., van Swieten J.C. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82(5): 476–86. DOI: 10.1136/jnnp.2010.212225.
 6. Onyike C.U., Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry*. 2013; 25(2): 130–7. DOI: 10.3109/09540261.2013.776523.
 7. Coyle-Gilchrist I.T., Dick K.M., Patterson K., Vazquez Rodriguez P., Wehmann E., Wilcox A., Lansdall C.J., Dawson K.E., Wiggins J., Mead S., Brayne C., Rowe J.B. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology* 2016; 86(18): 1736–1743. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002638.
 8. Goldman J.S., Farmer J.M., Wood E.M., Johnson J.K., Boxer A., Neuhaus J., Lomen-Hoerth C., Wilhelmsen K.C., Lee V.M., Grossman M., Miller B.L. Comparison of family histories in FTLT subtypes and related tauopathies. *Neurology*. 2005; 65(11): 1817–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000187068.92184.63.
 9. Greaves C.V., Rohrer J.D. An update on genetic frontotemporal dementia. *J Neurol*. 2019; 266(8): 2075–2086. DOI: 10.1007/s00415-019-09363-4.
 10. Mackenzie I.R., Neumann M. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J Neurochem*. 2016 Aug; 138 Suppl 1: 54–70. DOI: 10.1111/jnc.13588.
 11. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром первичной прогрессирующей афазии. *Неврологический журнал*. 2014; 19 (5): 22–8. [Stepkina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. Primary progressive aphasia syndrome. *Nevrologicheskiy Zhurnal*. 2014; 5: 22–28. (in Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-pervichnoy-progressiruyushey-afazii>.
 12. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S., Kertesz A., Mendez M., Cappa S.F., Ogar J.M., Rohrer J.D., Black S., Boeve B.F., Manes F., Dronkers N.F., Vandenberghe R., Rascovsky K., Patterson K., Miller B.L., Knopman D.S., Hodges J.R., Mesulam M.M., Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76(11): 1006–14. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
 13. Cosseddu M., Benussi A., Gazzina S., Alberici A., Dell'Era V., Manes M., Cristillo V., Borroni B., Padovani A. Progression of behavioural disturbances in frontotemporal dementia: A longitudinal observational study. *Eur J Neurol*. 2020; 27(2): 265–272. DOI: 10.1111/ene.14071.
 14. Liljegen M., Naasan G., Temlett J., Perry D.C., Rankin K.P., Merrilees J., Miller B.L. Criminal behavior in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2015; 72(3): 295–300. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.3781.
 15. Rosen H.J., Allison S.C., Schauer G.F., Gorno-Tempini M.L., Weiner M.W., Miller B.L. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*. 2005; 128(Pt 14): 2612–25. DOI: 10.1093/brain/awh628.
 16. Woolley J.D., Gorno-Tempini M.L., Seeley W.W., Rankin K., Lee S.S., Matthews B.R., Miller B.L. Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2007; 69(14): 1424–33. DOI: 10.1212/01.wnl.0000277461.06713.23.
 17. Blass D.M., Rabins P.V. Depression in frontotemporal dementia. *Psychosomatics*. 2009; 50(3): 239–247. DOI: 10.1176/appi.psy.50.3.239.
 18. Mendez M.F., McMurtry A., Chen A.K., Shapira J. S., Mishkin F., Miller B. L. Functional neuroimaging and presenting psychiatric features in frontotemporal dementia. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(1): 4–7. DOI: 10.1136/jnnp.2005.072496.
 19. Cummings J.L., Mega M., Gray K., Rosenberg-Thompson S., Carusi D.A., Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994; 44(12): 2308–14. DOI: 10.1212/wnl.44.12.2308.
 20. Kertesz A., Nadkarni N., Davidson W., Thomas A.W. Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci*. 1997; 24(1): 29–36. DOI: 10.1017/s0317167100021053.
 21. Torralva T., Roca M., Gleichgerricht E., Bekinschtein T., Manes F. A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*. 2009; 132(Pt5): 1299–309. DOI: 10.1093/brain/awp041.
 22. Hornberger M., Piguet O., Graham A.J., Nestor P.J., Hodges J.R. How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia? *Neurology*. 2010; 74 (6): 472–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181cef85d.
 23. Hardy C.J., Buckley A.H., Downey L.E., Lehmann M., Zimmerer V.C., Varley R.A., Crutch S.J., Rohrer J.D., Warrington E.K., Warren J.D. The language profile of behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2016; 50(2): 359–71. DOI: 10.3233/JAD-150806.
 24. Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6(2): 88–97. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.216.
 25. Whitwell J.L., Boeve B.F., Weigand S.D., Senjem M.L., Gunter J.L., Baker M.C., DeJesus-Hernandez M., Knopman D.S., Wszolek Z.K., Petersen R.C., Rademakers R., Jack C.R. Jr., Josephs K.A. Brain atrophy over time in genetic and sporadic frontotemporal dementia: a study of 198 serial magnetic resonance images. *Eur J Neurol*. 2015; 22(5): 745–752. DOI: 10.1111/ene.12675.

26. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Некогнитивные нервно-психические нарушения при синдроме первичной прогрессирующей афазии. Неврологический журнал. 2014; 19 (6): 17–22. [Stepkina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. Non-cognitive neuropsychiatric disorders in patients with primary progressive aphasia syndrome. Nevrologicheskiy Zhurnal. 2014; 19 (6): 17–22. (in Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/nekognitivnye-nervno-psihicheskie-narusheniya-pri-sindrome-pervichnoy-progressiruyushey-afazii>
27. Woolley J.D., Khan B.K., Murthy N.K., Miller B.L., Rankin K.P. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: Rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. J Clin Psychiatry. 2011 Feb; 72(2): 126–133. DOI: 10.4088/JCP.10m06382oli.
28. Velakoulis D., Walterfang M., Mocellin R., Pantelis C., McLean C. Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases. Br J Psychiatry. 2009; 194 (4): 298–305. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.057034>
29. Gorno-Tempini M.L., Brambati S.M., Ginex V., Ogar J., Dronkers N.F., Marcone A., Perani D., Garibotto V., Cappa S.F., Miller B.L. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. Neurology. 2008; 71(16): 1227–1234. DOI: 10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da
30. Ewers M., Mattsson N., Minthon L., Molinuevo J.L., Antonell A., Popp J., Jessen F., Herukka S.K., Soininen H., Maetzler W., Leyhe T., Bürger K., Taniguchi M., Urakami K., Lista S., Dubois B., Blennow K., Hampel H. CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease: A large-scale international multicenter study. Alzheimers Dement. 2015; 11(11): 1306–15. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.12.006.
31. Kortte K.B., Rogalski E.J. Behavioural interventions for enhancing life participation in behavioural variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. Int. Rev. Psychiatry. 2013; 25(2): 237–45. DOI: 10.3109/09540261.2012.751017.
32. Cheng S.T., Chow P.K., Song Y.Q., Yu E.C., Chan A.C., Lee T.M., Lam J.H. Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. Am J Geriatr Psychiatry. 2014; 22(4): 63–74. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.01.060.
33. Mendez M.F., Shapira J.S., McMurtray A., Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2007; 15: 84–87. DOI: 10.1097/01.JGP.0000231744.69631.33.
34. Kertesz A., Morlog D., Light M., Blair M., Davidson W., Jesso S., Brashear R. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia Dement Geriatr Cogn Disord. 2008; 25(2): 178–85. DOI: 10.1159/000113034.
35. Kishi T., Matsunaga S., Iwata N. Memantine for the treatment of frontotemporal dementia: a meta-analysis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015; 11: 2883–5. DOI: 10.2147/NDT.S94430. eCollection 2015.
36. Boxer A.L., Lipton A.M., Womack K., Merrilees J., Neuhaus J., Paylic D., Gandhi A., Red D., Martin-Cook K., Svetlik D., Miller B.L. An open-label study of Memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2009. 23(3): 241–7. DOI: 10.1097/WAD.0b013e318197852f.
37. Johnson N.A., Rademaker A., Weintraub S., Gitelman D., Wienecke C., Mesulam M. Pilot trial of memantine in primary progressive aphasia. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2010; 24(3): 308. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181cf468d.
38. Procter A.W., Qurne M., Francis P.T. Neurochemical features of fronto-temporal dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 1999; 10 Suppl 1: 80–4. DOI: 10.1159/000051219.
39. Franceschi M., Anchisi D., Pelati O., Zuffi M., Matarrese M., Moresco R.M., Fazio F., Perani D. Glucose metabolism and serotonin receptors in the frontotemporal lobe degeneration. Ann. Neurol. 2005; 57: 216–225. DOI: 10.1002/ana.20365.
40. Herrmann N., Black S.E., Chow T., Cappell J., Tang-Wai D.F., Lanctôt K.L. Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia. Am J Geriatr Psychiatry. 2012; 20(9): 789–97. DOI: 10.1097/JGP.0b013e31823033f3.
41. Pijnenburg Y.A., Sampson E.L., Harvey R.J., Fox N.C., Rossor M.N. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. Int J Geriatr Psychiatry. 2003; 18(1): 67–72. DOI: 10.1002/gps.774.

ПОСТИНСУЛЬТНЫЕ НАРУШЕНИЯ РЕЧИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АФАЗИЙ

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-225-235

УДК: 616-831

Коберская Н.Н.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Москва, Россия

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

Резюме

В обзоре обсуждаются последние достижения нейробиологических исследований, вопросы терапии постинсультных нарушений речи и совершенствование ведения пациентов. Представлены данные об эффективности методов транскраниальной магнитной и электрической стимуляции головного мозга в отношении восстановления речевых функций при афазии. Рассматриваются возможности и перспективы клеточной терапии постинсультных речевых нарушений.

Ключевые слова: афазия; инсульт; постинсультные нарушения речи; мемантин

Для цитирования: Коберская Н.Н. ПОСТИНСУЛЬТНЫЕ НАРУШЕНИЯ РЕЧИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АФАЗИЙ. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 3: 225–235.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-225-235

POST-STROKE SPEECH DISORDERS: MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF APHASIA

Koberskaya N.N.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

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

Abstract

The review discusses recent advances in neurobiological research, the treatment of post-stroke speech disorders, and improved patient management. It proves the effectiveness of transcranial magnetic and electrical brain stimulation methods in relation to the restoration of speech functions in aphasia. The possibilities and prospects of cell therapy of post-stroke speech disorders area also considered.

Keywords: aphasia; stroke; post-stroke speech disorders; memantine

For citation: Koberskaya N.N. POST-STROKE SPEECH DISORDERS: MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF APHASIA. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 3: 225–235.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-225-235

Примерно у одной трети всех пациентов, перенесших инсульт, развиваются речевые нарушения, их распространенность составляет около 3000 случаев на миллион населения в год (0,37%) [4]. Частота развития постинсультных речевых нарушений (ПИРН) превышает вдвое частоту развития болезни Паркинсона в популяции [2, 3]. Большинство пациентов с ПИРН (чаще это различные виды афазий) не могут продолжать свою трудовую деятельность в прежнем объеме и страдают от социальной дезадаптации. Очевидно, что речевые расстройства вызывают серьезные проблемы и социально-экономического уровня. В последние годы в связи с развитием когнитивных нейронаук исследования речи продвинулись далеко вперед, что привело к существенному прогрессу в понимании речевых процессов и их механизмов в головном мозге. Стало очевидным, что даже у пациентов, страдающих ПИРН длительное время, можно добиться значительных успехов в регрессе речевых расстройств. Большие перспективы в нейробиологическом исследовании речевых процессов открываются с возможностью проведения нейровизуализации, особенно ее функциональных методик. Изучение изменений, возникающих в головном мозге при речевой активации, позволит получить более полные знания о корковой реорганизации процессов, связанных с речью, особенно в восстановительном периоде ПИРН.

Более 150 лет неврологи, психологи и логопеды исследуют речевые расстройства, связанные с инсультами и другими заболеваниями головного мозга. За это время прояснились многие вопросы, связанные с функционированием речевых нейрональных систем, особенностью взаимодействия различных отделов коры головного мозга при обеспечении речи, скрупулезно исследовалось влияние различных лекарственных препаратов на речевые процессы, на процессы обучения и восстановления речевых функций. Благодаря, прежде всего, нейровизуализации известно, какие области коры головного мозга активируются при организации речевой функции и переработке речевой информации. Нейрофизиологические исследования показывают, что взаимосвязь между функциональными изменениями нейронов и процессами обучения индивидуальна.

Нефармакологические методы восстановления ПИРН

Канадский нейропсихолог Дональд Хебб одним из первых исследовал связь процессов обучения с процессами, происходящими в структуре нейронных связей головного мозга. В своей книге «Организация поведения: нейропсихологическая теория» (1949 г.) он заметил, что связь между двумя клетками усиливается, если обе клетки активизируются в один и тот же момент времени. Хебб указывает, что это усиление связи происходит за счет

изменения в проводимости синапса или изменения метаболических особенностей самих клеток. Клетки, которые активизируются независимо друг от друга, не ассоциируются или даже ослабляют друг друга [4]. Эти процессы, происходящие в головном мозге, являются биологической основой процесса обучения. Из-за поражения головного мозга некоторые нейроны, обеспечивающие речевые функции (взаимоотношения между словами, понимание значений слов и др.), были функционально разрушены. Это приводит к тому, что связь между словом и представлением или между словом и его смыслом может стать настолько слабой, что человек не сможет подобрать нужное слово для называния объекта или действия или для продолжения высказывания надлежащим образом. Поэтому важной задачей всего восстановительного процесса и, в частности, восстановления нейрональной функциональности, является создание новых нейрональных связей и укрепление оставшихся. Каким образом можно достигнуть соответствующей нейрональной активации в терапии речевых нарушений? Очевидно, следуя положениям Хебба, чем чаще будет совпадать одновременная активация нейрональных систем, тем сильнее будет связь между этими системами. Если же системы будут активироваться независимо друг от друга, то связи между ними ослабевают. Поэтому в процессе восстановительной терапии важно создавать оптимальные условия для обучения, а речевые занятия должны быть длительными (для закрепления новых связей). Рекомендовано проведение логопедических занятий по 3 часа в день в течение недели у пациентов с хронической афазией, находящихся в стабильном состоянии, а если позволяет состояние пациента, то и чаще [5]. В начальном периоде терапии ПИРН коррекционно-логопедические занятия проводятся по несколько часов в день в течение длительного периода [6, 7]. Практикуется проведение логопедических занятий в более спокойном режиме – час занятий в неделю, но в течение нескольких недель или даже месяцев. В любом случае наличие логопедических коррекционных занятий более предпочтительно, чем их отсутствие. Это утверждение кажется тривиальным, но еще недавно ряд исследователей полагали, что терапия афазий вообще не эффективна [8]. Между тем получено достаточно убедительных доказательств эффективности терапии речевых нарушений [9–13]. Нейровизуализационные исследования показали, что слова и предложения воспринимаются не только классическими речевыми центрами левого полушария, но также и другими областями мозга. В одном из исследований было установлено, что референтное значение глаголов, обозначающих действие, отражается в активации соответствующих моторных областей коры. Например, слова, относящиеся к различным частям тела («взять, лизнуть, пнуть»), активируют

те моторные корковые зоны, которые обычно контролируют выполнение действий, соответствующих смыслу слов [14], поэтому целесообразно проводить занятия в контексте тесной связи речи и действия (сопровождать произношение слова воспроизведением соответствующего действия). Инсульт приводит к разрушению нервной ткани, что выражается в развитии какого-либо дефицита: двигательного, чувствительного или речевого. Логично было бы считать развитие ПИРН прямым следствием физического повреждения нервных клеток. Но это не совсем так. Когда афферентные сенсорные волокна не воспринимают ощущения, человек отказывается от использования конечности [15–18]. Это может быть связано с угнетением активности центральных двигательных центров из-за снижения входящей сенсорной стимуляции. На начальном этапе это снижение центральной активности моторной коры проявляется невозможностью движений в соответствующей конечности. Через какое-то время способность пользоваться конечностью восстанавливается, однако хотя все моторные волокна сохранены, полный контроль над конечностью не восстанавливается. При попытках пользоваться этой конечностью неизбежны различные ошибки, ее движения неправильны и неточны, поэтому человек старается не использовать эту конечность. В то же время движения здоровой конечности точны и правильны, поэтому закрепляется программа пользования этой конечностью, что приводит к закреплению привычки заменять движения пострадавшей конечности движениями интактной конечности. Иными словами, человек обучается не пользоваться поврежденной конечностью. И именно поэтому даже после функционального восстановления двигательной системы пациент не использует конечность в полной мере [19]. Подобный механизм может иметь место и в случае когнитивных функций. В случае ПИРН пациенты достаточно часто избегают в своей речи выражений и слов, с которыми у них есть проблемы. Совершенно очевидно, что некоторые симптомы речевых нарушений прямо связаны с нейрональной дисфункцией, что приводит к наличию ограниченного набора реплик или одного повторяющегося высказывания (речевого эмбола). Некоторые пациенты могут использовать в речи только упрощенные высказывания, заменять устную и письменную речь жестами или сводят вербальное общение к минимуму, либо вообще избегают его полностью. Типичным примером закрепления такой программы не использования нарушенной функции в случае ПИРН являются аграмматизм и телеграфный стиль речи в рамках моторной афазии [20–22]. Многие пациенты меняют свои коммуникационные стратегии, чтобы избежать использования грамматически связанных слов, тем самым используя телеграфный стиль. Исследование, проведенное Code с коллегами [23],

показало, что именно стратегия «неиспользования» играет главную роль в развитии телеграфного стиля при афазии. Поэтому важно выстраивать занятия с пациентом так, чтобы он понимал преимущества использования тех остаточных речевых возможностей, которые он не рискует использовать из-за страха неудачи. Это подчеркивается в контексте подхода, называемого принужденно-индуцированной терапией [5]. Проговаривание слова вызывает нейрональную активность в моторной коре. Одновременно с активацией моторной, премоторной и нижней префронтальной коры кпереди от зоны Брока речевой сигнал ведет к активации слуховой активности и активации верхней височной коры, зоны Вернике. Одновременная активация этих зон ведет к упрочению нейрональных связей между ними. Связь «действие–восприятие» активизирует связи между артикуляцией и слуховой составляющей речевой словесной формы и, возможно, между зрительной составляющей, письменной формой слова и жестом при написании этого слова. Если связь действие–восприятие активизируется при сборке отдельных речевых элементов, таких как отдельные слова и большие высказывания, поражение перисильвиевой (кпереди от Роландовой борозды) речевой коры в левом полушарии приводит к поражению этих нейронов и связей, что проявляется функциональными нарушениями [24, 25]. Поэтому функциональная реорганизация необходима для восстановления полноценной речи. Такая функциональная реорганизация может идти двумя путями: могут активизироваться внутренние связи сохраненных нейрональных цепей или же могут активизироваться дополнительные нейроны, которые компенсируют пораженные клетки. Оба процесса не являются взаимоисключающими и могут взаимодействовать в функциональной реорганизации головного мозга. Так, если после инсульта вследствие поражения нейрональных связей нарушено произношение или понимание слова, то есть возможность восстановления пораженной функции путем активации этих нейрональных связей. Это может быть сделано при стимуляции с использованием различных методов: например, показ письменной формы слова и повторение его пациентами в течение определенного времени. Такие методы стимулирования давно используются в терапии афазий [7, 26]. Причем такая активизация пораженных связей должна проводиться как можно быстрее, чтобы свести к минимуму промежуточный шум. Когда слова используются в сочетании с объектами или действиями, активизируются не только речевые области коры. Если слово систематически подкрепляется зрительным образом, одновременно наблюдается активация зрительной системы в нижне-теменной и затылочной областях. Данные объекты могут присутствовать в окружающей обстановке, и тогда уже наличие образа может

активировать обратную связь с его речевым обозначением. Таким же образом создается связь между словом и действием: слову «бег» соответствует определенный тип действия, нейроны сенсомоторной коры активизируются одновременно с теми нейронами, которые хранят информацию об этом слове. Поэтому, если мы говорим о беге, активируется наша моторная система и включается так называемое «виртуальное беговое действие» [27–29]. Если активируется определенная область моторной коры, то обнаружено, что слова, семантически связанные с действием, контролируются активизированной областью мозга [29].

Необходимо сказать о роли латерализации полушарий в процессах обеспечения и восстановления речи. Считается, что речь обеспечивается левым доминантным полушарием (у большинства праворуких людей), тогда как правое полушарие не играет большой роли в обеспечении речевой функции. Это не совсем так. Доказано, что правое полушарие отвечает за просодическую, эмоциональную и семантико-прагматическую составляющую речи [30–32]. Важно, что базовые речевые функции, включая лексико-семантическую обработку, также связаны с правым полушарием. Например, исследования, использующие тахоскопическое представление, или, что особенно важно, исследования с расщеплением мозга показали лексические и семантические возможности правого недоминантного полушария [33, 34]. Стимуляция одновременно обоих полушарий ведет к лучшему обеспечению речевой функции, нежели только стимуляция доминантного полушария [35, 36]. Например, моторные области коры активируются при речи, связанной с действием, в обоих полушариях и в одинаковой степени [14], поражение правого полушария приводит к специфическому речевому дефекту, касающемуся только определенных слов [37–39]. Проведен ряд исследований, которые доказывают функциональную роль левого доминантного полушария в реорганизации речевых функций [40, 41]. Другие исследования показывают значительную роль правого полушария в обеспечении речевой функции [42–44]. Ряд исследователей акцентируют внимание на роли обоих полушарий в восстановлении речевых нарушений [45–50]. Были выделены нейрообоснованные принципы лечения афазии. Достаточно проблематично реализовать все принципы терапии афазий на практике. Один из видов терапии афазий называется «Коммуникативная терапия» [51, 52]. Этот подход к лечению речевых нарушений получил дальнейшее развитие при сотрудничестве с нейрофизиологами в разработке терапии индуцированным ограничением [17, 19, 53]. Метод индуцированного ограничения основывается на соблюдении 3-х принципов:

- *ограничение* — необходимо предотвратить действия пациента по замещению утраченной функции;

- *принуждение* — пациента нужно поставить в такую ситуацию (имитировать её), в которой он будет вынужден применить утраченную функцию;

- *интенсивность* — только благодаря постоянным и длительным занятиям удастся достигнуть существенных результатов.

Измененный подход к терапии речевых нарушений получил название «ограниченно-индуцированная терапия», синонимом этого термина является «принудительная терапия» [5, 54]. Применительно к восстановлению речи «ограничение» означает предотвращение использования жестикуляции, рисования, письма и других заместительных методов. Принуждение предполагает ситуацию, в которой общение доступно только посредством речи. Постоянная практика заключается в ежедневных занятиях продолжительностью 2–4 часа. При разработке этих методов была использована аналитическая философия речи, особенно концепция Витгенштейна. В основе лежит идея, что речь систематически связана с действием. Для иллюстрации этого положения Витгенштейн использовал так называемые «языковые игры». Витгенштейн называет эти формы коммуникативного взаимодействия играми, потому что речь встроена в действия и манипуляции объектами. Это иллюстрирует суть учения Витгенштейна – «речь вплетена в действие». Важный аспект заключается в том, что во время такой игры слова и предложения не используются изолированно от соответствующего действия. Такая игра также позволяет определить тип высказывания, чтобы выполнение поставленной задачи было успешным. Занятия могут проводиться достаточно часто, с частотой, необходимой для полной отработки поставленных задач (30 часов за 10 рабочих дней). Термин «ограничение», который используется в негативном контексте, здесь обозначает направление пациента к таким формам общения, которые он старается избегать. При других типах коммуникативных занятий применяются диалоги, составление рассказов, указательные и информационные задания. Интенсивная речевая (ограниченно-индуцированная) терапия исследовалась в рандомизированном, контролируемом испытании, где 17 человек были разделены на 2 группы [55]. В одной группе проводилась коммуникативная и поведенческая терапия. В другой группе был выбран обычный структурный подход к занятиям. Количество занятий в обеих группах было одинаковым. Это было одно из первых исследований, доказавших значительное улучшение речевых возможностей у пациентов, страдавших несколько лет хронической афазией. Ранее проводились исследования только в течение первого года развития афазии [56–58]. В этих исследованиях терапия проводилась в течение длительного времени и с высокой частотой, а эффект от проведенной терапии сохранялся в течение 6 месяцев.

Не всегда возможно проведение занятий с необходимой частотой и интенсивностью (недостаток квалифицированных профессионалов, ограничение физических возможностей логопедов, материальный фактор), поэтому большое значение приобретает обучение родственников пациентов и ухаживающих лиц. Целесообразно дополнять речевую терапию компьютерными занятиями. В настоящее время доступны компьютерные программы, имитирующие аспекты речевых игр, общеизвестным является тот факт, что обучение на компьютере оказывает благотворное влияние на восстановление афазий [59]. Учитывая прогресс в области роботостроения, целесообразной является разработка роботов для коммуникативного общения и речевой терапии.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Лекарственные препараты используют при восстановительной терапии инсульта. Использование лекарственных средств для лечения речевых нарушений до сих пор вызывает большие споры среди специалистов, этому способствует отсутствие доказательной базы. На настоящий момент нет единого мнения об эффективности лекарственной терапии речевых нарушений. На протяжении последних лет проводятся исследования, изучающие влияние ряда лекарственных препаратов на эффективность нейрореабилитации (НР). В ряде научных исследований был установлен положительный эффект пираретама. Прием пираретама в дозе 2400 мг дважды в день оказал позитивный эффект на показатели экспрессивной речи [60, 61]. Конкретные механизмы действия пираретама не совсем понятны. Kessler с коллегами (2000 г.) обнаружили увеличение церебрального кровотока в ключевых речевых областях, что положительно коррелировало с восстановлением речи [62]. В исследовании Berthier с соавторами было показано, что прием донепезила в дозе 10 мг ежедневно в комбинации с двухчасовыми логопедическими коррекционными занятиями еженедельно улучшили показатели номинативной функции речи и уменьшил выраженность постинсультной афазии [63]. Было показано, что донепезил способствует нормализации нейротрансмиссии холинергических связей с речевыми областями мозга [64]. Эти пути играют важную роль в процессах нейрональной пластичности, связанной с улучшением внимания, познавательных функций и памяти. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного Walker-Baston с коллегами (2001 г.), 10 курсов логопедических занятий в сочетании с приемом 10 мг амфетамина в течение 5-недельного периода улучшили восстановление речевых расстройств в восстановительной фазе инсульта [65]. В отношении эффективности противопаркинсонических средств при постинсультной афазии были получены противоречивые

результаты: прием бромкриптина не оказал позитивного эффекта на восстановление речевых функций, но в этом исследовании не проводилось логопедических занятий с пациентами, а прием леводопы, напротив, оказал положительный эффект, особенно при фронтальной локализации ишемических очагов, но в сочетании с логопедическими коррекционными занятиями [61, 66]. Различные фармакологические препараты, используемые при лечении афазий, воздействуют на речевой дефект непосредственно или опосредованно за счет улучшения внимания и (или) рабочей памяти, необходимых для нормального речевого функционирования. Возбуждающим нейромедиатором в ЦНС является глутамат. При ишемических поражениях головного мозга нарушается регуляция уровня глутамата, что приводит к гибели нейронов. Особенно важным этот момент становится в зоне ишемической полутени. Применение определенных препаратов позволяет воздействовать на глутаматные рецепторы и восстановить физиологическое равновесие уровня глутамата в синапсах [61]. Результаты исследований свидетельствуют, что мемантин (Акатинол мемантин), неконкурентный ингибитор NMDA-рецепторов, улучшает речь и вербальную память у пациентов с хронической афазией, особенно если лечение мемантином сочетается с логопедическими занятиями [67, 68]. Помимо глутамата, другие нейротрансмиттерные системы также используются в лечении речевых нарушений. Противоречивые результаты получены в отношении моноаминергических препаратов. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), которые обладают антидепрессивным эффектом, не показали своей эффективности в отношении речевых нарушений [67]. Серотонин и ингибиторы обратного захвата норадреналина повышают уровень внимания, чем оказывают положительное влияние и на речевые функции [70]. Так, селективный ингибитор обратного захвата серотонина флувоксамин значительно улучшает функцию называния, уменьшает количество персевераций у пациентов с ПИРН [71]. Интересно, что моноаминергические препараты, в том числе амфетамин и леводопа, которые метаболизируются в дофамин после прохождения гемато-энцефалического барьера, оказывают положительный эффект в отношении понимания слов у здоровых испытуемых [72, 73].

Berthier с коллегами изучали эффективность мемантина при ПИРН. Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое групповое исследование эффективности мемантина отдельно и в сочетании с индуцированной речевой терапией при хронической посттравматической афазии. Было выявлено, что наилучшие результаты были достигнуты при терапии, сочетающей мемантин с речевой терапией, этот положительный эффект сохранялся при длительном наблюдении [74].

Мемантин в клинически значимой дозе также заметно увеличивал уровень нейротрофического фактора в лимбической коре. Этот эффект был выше при более высоких дозах мемантина. Таким образом, в исследованиях на животных его безопасность была установлена и подтверждена клинически [75]. Dogan с коллегами показали, что мемантин эффективен для предупреждения повреждения нейронов в случае очаговой церебральной ишемии. В этом исследовании у крыс вызывалась окклюзия средней мозговой артерии в течение одного часа. 20 мг/кг мемантина или физиологического раствора (группа контроля) инъецировали внутривентрикулярно через 5 минут после индукции ишемии. Введение мемантина 20 мг/кг статистически значимо уменьшало объем ишемического повреждения ($P < 0,01$) [76]. В исследовании, проведенном Volbracht с коллегами, нейропротективные свойства мемантина были подтверждены на различных моделях эксцитотоксичности *in vitro* и *in vivo*. Как и ожидалось, мемантин оказал защитное действие в отношении нейронов в органоטיפических срезах гиппокампа или диссоциированных культурах от прямой индуцированной NMDA эксцитотоксичности. Тем не менее, низкие концентрации мемантина были также эффективны в нейронных (кортикальные нейроны и мозжечковые клетки) моделях стресса, вызывающих стимуляцию эндогенного глутамата. Кроме того, мемантин уменьшал летальность и повреждение головного мозга *in-vivo* в модели неонатальной гипоксии-ишемии [77]. Lapchak с коллегами показали, что инфузия мемантина 10 мг/кг повышает показатель клинического рейтинга в модели множественных инфарктов вследствие эмболического инсульта у кроликов. Данное исследование показало, что неконкурентные антагонисты NMDA, более конкретно блокирующие каналы NMDA, могут являться альтернативой высокоаффинным антагонистам NMDA и иметь существенное терапевтическое преимущество при лечении ишемического инсульта. Было высказано предположение, что нейропротективные свойства мемантина могут быть опосредованы увеличением эндогенного продуцирования нейротрофического фактора в головном мозге [75]. Хотя в исследованиях с дозами мемантина выше 20 мг/сут никаких значительных побочных эффектов не отмечалось, у 25% пациентов в данном исследовании наблюдалась тошнота, которая была устойчивой у большинства из них [75].

Мы в своей клинической практике наблюдали эффективность и безопасность применения препарата Акатинол мемантин у пациента с ПИРН на фоне сочетанной кардиальной и цереброваскулярной патологии [78]. Пациентка, перенесшая два повторных инсульта кардиоэмболического генеза, имела выраженные речевые нарушения как сенсорного, так и моторного характера. Положительный эффект приема Акатинола мемантина получен

не только в отношении мнестического дефекта (вплоть до полного восстановления), дизрегуляторных нарушений, но и значительного регресса речевых расстройств. Это проявилось в уменьшении симптомов акустико-мнестической, амнестической и семантической афазии, улучшении нейродинамического аспекта деятельности, расширении объема слухоречевой памяти, увеличении активного словаря. Прием Акатинола мемантина эффективен в комбинации с логопедическими коррекционными занятиями [78].

При выборе стратегии терапии необходимо избегать неблагоприятных агентов, которые могут оказать негативное влияние на восстановление речевой функции. Препараты, которые могут неблагоприятно влиять на восстановление афазии, включают средства, используемые для лечения ряда широко распространенных заболеваний, особенно у пациентов с афазией, а именно: артериальная гипертензия, болезнь коронарных артерий, эпилептический синдром, психотические симптомы и желудочно-кишечные расстройства. К ним относятся альфа-адренергические антагонисты, ГАМК-потенцирующие средства, препараты с антихолинергическими побочными эффектами и др., особенно топирамат, фенитоин и вигабатрин [79–81]. Таким образом, пациентам в терапии афазии рекомендуется избегать назначения лекарств, которые могут снижать катехоламинергическую, холинергическую или ГАМК-ергическую нейромедиацию и тем самым эмпирически замедляют восстановление.

МЕТОДЫ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ И ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Транскраниальная магнитная (ТКМС) и электрическая стимуляция (ЭС) – это неинвазивные методы стимуляции мозга, которые модулируют возбудимость коры. Все больше доказательств того, что эти методы могут повысить эффективность восстановления речевых функций при афазии [82]. В исследовании Cotelli с коллегами значительно улучшалась функция называния у пациентов с болезнью Альцгеймера при стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры [83]. Другим подходом является применение низкочастотной ТКМС (которая, как считается, индуцирует ингибирование) в патологически гиперактивных областях мозга. Например, Naeser с коллегами использовали медленно повторяющиеся ТКМС для ингибирования передней части области Брока у пациентов с афазией. Было получено долгосрочное улучшение функции называния у 4 пациентов с афазией типа Брока в открытом исследовании [84, 85].

Floel с коллегами использовали ТКМС левых перисильвиевых областей и выявили улучшение точности называния у пациентов по сравнению со здоровым контролем [86]. Направленные методы

стимуляции мозга могут стать основой для физической или логопедической терапии у пациентов, неспособных активно участвовать в традиционных методиках реабилитации. Транскраниальная стимуляция постоянным током (ТКСПТ) вызывает тоническую стимуляцию коры посредством воздействия постоянного тока низкой интенсивности (1–2 мА), возникающего между двумя электродами в течение относительно длительного периода времени (например, 5–20 минут). Показано, что этот метод вызывает зависящие от полярности изменения корковой возбудимости в зависимости от ориентации стимулирующих электродов [87]. В моторной коре анодная стимуляция увеличивает возбудимость нейронов, тогда как катодная стимуляция уменьшает возбудимость [88–90]. Кроме того, ряд данных свидетельствует о том, что эффекты ТКСПТ могут сохраняться и после периода стимуляции [91, 92]. Хотя ТКМС и ТКСПТ являются формами неинвазивной стимуляции головного мозга, следует иметь в виду, что эти методы нельзя считать одинаковыми и необходимы дальнейшие исследования для определения механизмов, лежащих в основе воздействия на мозг каждого из этих методов. Например, в отличие от ТКМС, ТКСПТ не «стимулирует» нейроны. Эффект вызван скорее изменением текущей деятельности нейронов, в то время как импульсы ТКМС деполяризуют аксоны и генерируют потенциалы действия. Эффекты ТКСПТ являются субпороговыми и вызываются через поляризацию мембраны, находящейся в покое. Анодная ТКСПТ обычно оказывает возбуждающий эффект на нейроны, вызванный сдвигом деполяризации нейронов, в то время как катодная стимуляция вызывает гиперполяризацию мембраны посредством модуляции натрий- и кальций-опосредованных каналов и активности NMDA-рецепторов [87]. Кроме того, было выявлено, что повышенная секреция нейротрофического фактора мозга – белка, необходимого для познавательной деятельности, была связана с анодной стимуляцией [92]. Еще одной привлекательной особенностью метода ТКСПТ является очевидное отсутствие каких-либо значительных побочных эффектов. В крупномасштабных когортных исследованиях из разных исследовательских центров сообщалось, что наиболее частым нежелательным ощущением являлось легкое ощущение зуда под электродом и редко встречающиеся головная боль, усталость и тошнота [93]. Кроме того, не отмечалось развития судорожных проявлений при хронических неврологических дефицитах, что свидетельствует о величине стимулов ниже порога повреждения ткани [94]. Поэтому, по сравнению с ТКМС, ТКСПТ может быть более приемлемым вариантом для стимуляции поврежденной коры, где порог для индуцирования судорожной активности ниже. В клиническом контексте это делает ТКСПТ привлекательным методом нейростимуляции у пациентов

с последствиями инсульта [94]. Технология ТКСПТ проста в использовании, относительно недорога и мобильна, что позволяет проводить лечение не только в клинических условиях, но и на дому пациента. ТКСПТ также хорошо подходит для онлайн-приложений; т.е. возможно проведение стимуляции головного мозга одновременно с когнитивной терапией. Напротив, ТКМС может стимулировать тройничные и лицевые нервы, вызывающие судорожные сведения мышц лица или болезненные ощущения, которые затрудняют выполнение определенных онлайн-задач, таких как устное название изображений.

Необходимо принять некоторые дополнительные меры предосторожности для безопасного использования ТКСПТ: у пациентов не должно быть металлических имплантатов вблизи электродов, персонал, проводящий ТКСПТ, должен быть надлежащим образом подготовлен к применению техники, поскольку опыт применения этого метода все еще ограничен и профиль риска стимуляции еще не полностью известен [95]. В будущем, в случае успеха, можно было бы предусмотреть программу домашнего лечения, которую будет разрабатывать логопед, эта стратегия лечения будет дополнительно включать программу ТКСПТ, составленную компьютером.

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ

Было проведено несколько серьезных исследований пациентов с инсультом с использованием терапии на основе стволовых клеток или факторов роста, и ни одно из этих исследований не изучало пациентов с афазией. В настоящее время существует по меньшей мере 5 исследований, которые изучали влияние внутривенной инфузии нескольких типов аутологичных источников стволовых клеток при ишемическом инсульте, и по меньшей мере 5 исследований, в которых исследовалось введение эритропоэтина, а также по крайней мере два исследования, изучавших введение аналогов фактора, стимулирующего колонии макрофагов-гранулоцитов при остром ишемическом инсульте. Ранние клинические исследования, в которых изучалась возможность прямой трансплантации либо человеческих иммортализованных (клетки, которые могут делиться неограниченно долго, не проявляя признаков старения) нервных клеток [96], аутосомных мезенхимальных стволовых клеток [97], фетальных свиных клеток [98], либо введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, который является главным гемопоэтическим фактором роста, регулирующим гранулоцитопоез [99], включали небольшое количество пациентов, но установили осуществимость этого подхода. В более поздней работе основное внимание уделялось менее иммунологически активным типам клеток и менее инвазивным методам введения. Было показано, что аутологично полученные

мезенхимальные клетки или клетки мембранного белка, играющие роль на ранних этапах кроветворения и опосредующие связывание стволовых клеток с внеклеточным матриксом костного мозга или напрямую со стромальными клетками периферической крови, способствуют минимизации проявлений инсульта как в острой фазе [100], так и в подострой/хронической фазе [101]. Примечательно, что, подобно молекулярной терапии, выявлено положительное взаимодействие между физической активностью и биологической терапией [102].

Очевидно, что в ближайшие несколько лет будет представлено множество новых данных о возможности стимулирования регенерации нарушенных нейрональных связей с помощью терапии на основе стволовых клеток или факторов роста. К сожалению, ни одно из текущих исследований не набирает пациентов, перенесших инсульт. Следует отметить, что биологические проблемы в остром и резидуальном периодах инсульта совершенно разные и не следует полагать, что эффективность или ее отсутствие в нынешней когорте исследований обязательно будет предиктором эффективности у пациентов, перенесших инсульт.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важно отметить, что, несмотря на некоторые обнадеживающие данные в исследованиях афазии, эффективность, как правило, небольшая и очень мало данных, демонстрирующих влияние лекарственной терапии на качество жизни или функциональную активность. Кроме того, несмотря на распространенную практику мультилекарственной терапии большинства хронических заболеваний, не было проведено рандомизированных исследований комбинированной терапии для терапии ПИНР. Нужно учитывать, что различные этиологические формы афазии, вероятно, имеют разную природу развития и, следовательно, различную чувствительность к фармакотерапии, и это еще не изучено. В большинстве случаев эффективность препарата наблюдалась только в сочетании с активной логопедической терапией, которая, вероятно, является «поведенческим двигателем», управляющим фармакологическими ответами [83]. Поэтому ни фармакотерапия, ни методы стимуляции не должны использоваться в качестве замены речевой и логопедической терапии. Вполне вероятно, что различные формы лекарственной терапии могут оптимально взаимодействовать с различными формами логопедической терапии, и это нуждается в изучении. Возможно, что препараты фармакотерапии и стимуляции в конечном итоге сыграют важную роль в качестве дополнения к поведенческой реабилитации для ускорения выздоровления, улучшения обучения, снижения вариабельности показателей и улучшения средней производительности у пациентов с легкой и умеренной речевой дисфункцией вследствие церебральных инфарктов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pulvermuller F., Berthier M.L. Aphasia therapy on a neuroscience basis. *Aphasiol.* 2008; 22(6): 563–599.
2. Elman R.J., Ogar J., & Elman S.H. Aphasia: Awareness, advocacy, and activism. *Aphasiology.* 2000; 14(5–6): 455–459.
3. Simmons-Mackie N., Code C., Armstrong E., Stiegler L., & Elman R.J. What is aphasia? Results of an international survey. *Aphasiology.* 2002; 16(8): 837–848.
4. Artola A., Singer W. Long-term depression of excitatory synaptic transmission and its relationship to long-term potentiation. *Trends in Neurosciences.* 1993; 16: 480–487.
5. Pulvermuller F., Neininger B., Elbert T. et al. Constraint-induced therapy of chronic aphasia following stroke. *Stroke.* 2004; 32(7): 1621–1626.
6. Wepman, J.N. (1953). *Recovery from aphasia.* New York.
7. Лурия А.П. Травматическая афазия: клиника, семиотика и восстановительная терапия. Изд. академии медицинских наук СССР. 1947. — 367 с.
8. Lincoln N.B., McGuirk E., Muller G.P., Lendrem W., Jones A.C., & Mitchell J.R.A. Effectiveness of speech therapy for aphasic stroke patients: A randomized controlled trial. *Lancet.* 1984; 1: 1197–1200.
9. Basso A., & Caporali A. Aphasia therapy or the importance of being earnest. *Aphasiology.* 2004; 15(4): 307–332.
10. Bhogal S.K., Teasell R., & Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke.* 2003; 34(4): 987–993.
11. Hinckley J.J., & Carr T.H. Comparing the outcomes of intensive and non-intensive context-based aphasia treatment. *Aphasiology.* 2005; 19(10–11): 965–974.
12. Raymer A.M. Treatment of adynamia in aphasia. *Frontiers in Bioscience.* 2003; 8: S845–S851.
13. Raymer A.M., Kohen F.P., & Saffell D. Computerised training for impairments of word comprehension and retrieval in aphasia. *Aphasiology.* 2006; 20(2–4): 257–268.
14. Hauk O., Johnsrude I., Pulvermuller F. Somatotopic representation of action words in the motor and premotor cortex. *Neuron.* 2004; 41: 301–307.
15. Taub E., Ellman S.J., & Berman A.J. Deafferentation in monkeys: Effect on conditioned grasp response. *Science.* 1966; 151(710): 593–594.
16. Taub E., Heitmann R.D., & Barro G. Alertness, level of activity, and purposive movement following somatosensory deafferentation in monkeys. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1977; 290: 348–365.
17. Taub E., Miller N.E., Novack T.A., Cook E.W., Fleming W.C., & Nepomuceno C.S. et al. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 1993; 74: 347–354.

18. Taub E., Perrella P.N., & Barro G. Behavioural development following forelimb deafferentation on day of birth in monkeys with and without blinding. *Science*. 1973; 181: 959–960.
19. Taub E., Uswatte G., & Elbert T. New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nature Reviews Neuroscience*. 2002; 3(3): 228–236.
20. Caplan D. (1982). Syntactic competence in agrammatism: A lexical hypothesis. In M. Studdert-Kennedy (Ed.), *The neurobiology of language*. Cambridge, MA: MIT Press.
21. Caplan D. (1987). *Neurolinguistics and linguistic aphasiology. An introduction*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
22. Goodglass H. Agrammatism in aphasiology. *Clinical Neuroscience*. 1997; 4(2): 51–56.
23. Code C., Müller N., Tree J.T., & Ball M.J. Syntactic impairments can emerge later: Progressive agrammatic agraphia and syntactic comprehension impairment. *Aphasiology*. 2006; 20(9–11): 1035–1058.
24. Garagnani M., Wennekers T., & Pulvermuller F. A neuronal model of the language cortex. *Neurocomputing*. 2007; 70: 1914–1919.
25. Pulvermuller F., Preissl H. A cell assembly model of language. *Network: Computation in Neural Systems*. 1991; 2: 455–468.
26. Rosenbek J.C., LaPointe L.L., & Wertz R. (1995). *Aphasia: A clinical approach*. Boston: College-Hill Press.
27. Boulenger V., Roy A.C., Paulignan Y., Deprez V., Jeannerod M., & Nazir T.A. Cross-talk between language processes and overt motor behavior in the first 200 msec of processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2006; 1607–1615.
28. Jeannerod M. (2006). *Motor cognition: What actions tell to the self*. Oxford: Oxford University Press.
29. Pulvermuller F. Brain mechanisms linking language and action. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005; 6(7): 576–582.
30. Ross E.D., & Mesulam M.M. Dominant language functions of the right hemisphere? Prosody and emotional gesturing. *Archives of Neurology*. 1979; 36(3): 144–148.
31. Joanette Y., Goulet P., & Hannequin D. (1990). *Right hemisphere and verbal communication*. New York: Springer-Verlag.
32. Kasher A., Batori G., Soroker N., Graves D., & Zaidel E. Effects of right- and left-hemisphere damage on understanding conversational implicatures. *Brain and Language*. 1999; 68(3): 566–590.
33. Day J. Right-hemisphere language processing in normal right-handers. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 1977; 3(3): 518–528.
34. Zaidel E. Auditory vocabulary of the right hemisphere following brain bisection or hemidecortication. *Cortex*. 1976; 12: 191–211.
35. Endrass T., Mohr B., Pulvermuller F. (2004). Enhanced mismatch negativity brain response after binaural word presentation. *European Journal of Neuroscience*. 2004; 19(6): 1653–1660.
36. Mohr B., Pulvermuller F., Zaidel E. Lexical decision after left, right and bilateral presentation of content words, function words and non-words: Evidence for interhemispheric interaction. *Neuropsychologia*. 1994; 32: 105–124.
37. Neininger B., Pulvermuller F. Word-category specific deficits after lesions in the right hemisphere. *Neuropsychologia*. 2003; 41(1): 53–70.
38. Tranel D., Damasio H., & Damasio A.R. A neural substrate for the retrieval of conceptual knowledge. *Neuropsychologia*. 1997; 35: 1319–1327.
39. Tranel D., Logan C.G., Frank R.J., & Damasio A.R. Explaining category-related effects in the retrieval of conceptual and lexical knowledge for concrete entities: Operationalization and analysis of factors. *Neuropsychologia*. 1997; 35: 1329–1339.
40. Price C.J., & Crinion J. The latest on functional imaging studies of aphasic stroke. *Current Opinion in Neurology*. 2005; 18(4): 429–434.
41. Heiss W.D., Kessler J., Thiel A., Ghaemi M., & Karbe H. Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Annals of Neurology*. 1999; 45: 430–438.
42. Abo M., Senoo A., Watanabe S., Miyano S., Doseki K., & Sasaki N. et al. Language-related brain function during word repetition in post-stroke aphasics. *Neuroreport*. 2004; 15(12): 1891–1894.
43. Blank S.C., Bird H., Turkheimer F., & Wise R.J. Speech production after stroke: The role of the right pars opercularis. *Annals of Neurology*. 2003; 54(3): 310–320.
44. Musso M., Weiller C., Kiebel S., Muller S.P., Bulau P., & Rijntjes M. Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain*. 1999; 122(Pt 9): 1781–1790.
45. Cardebat D., Demonet J.F., De Boissezon X., Marie N., Marie R.M., & Lambert J. et al. Behavioural and neurofunctional changes over time in healthy and aphasic subjects: A PET Language Activation Study. *Stroke*. 2003; 34(12): 2900–2906.
46. Crosson B., Moore A.B., Gopinath K., White K.D., Wierenga C.E., & Gaiefsky M.E. et al. Role of the right and left hemispheres in recovery of function during treatment of intention in aphasia. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2005; 17(3): 392–406.
47. Dobel C., Pulvermuller F., Harle M., Cohen R., Koppel P., & Schönle P.W. et al. Syntactic and semantic processing in the healthy and aphasic human brain. *Experimental Brain Research*. 2001; 140(1): 77–85.
48. Pulvermuller F., Hauk O. Category-specific processing of color and form words in left frontotemporal cortex. *Cerebral Cortex*. 2006; 16(8): 1193–1201.
49. Pulvermuller F., Hauk O., Nikulin V.V., Ilmoniemi R.J. Functional links between motor and language systems. *European Journal of Neuroscience*. 2005a; 21(3): 793–797.

50. Pulvermuller F., Hauk O., Zohsel K., Neiningen B., & Mohr B. Therapy-related reorganisation of language in both hemispheres of patients with chronic aphasia. *Neuroimage*. 2005b; 28(2): 481–489.
51. Pulvermuller F., Roth V.M. Communicative aphasia treatment as a further development of PACE therapy. *Aphasiology*. 1991; 5: 39–50.
52. Pulvermuller F., Schonle P.W. Behavioural and neuronal changes during treatment of mixed transcortical aphasia: A case study. *Cognition*. 1993; 48: 139–161.
53. Miltner W.H., Bauder H., Sommer M., Dettmers C., & Taub E. Effects of Constraint-Induced Movement Therapy on patients with chronic motor deficits after stroke: A replication. *Stroke*. 1999; 30: 586–592.
54. Neiningen B., Pulvermuller F., Elbert T., Rockstroh B., & Mohr B. Intensivierung, Fokussierung und Verhaltensrelevanz als Prinzipien der neuropsychologischen Rehabilitation und ihre Implementation in der Therapie chronischer Aphasie. *Zeitschrift für Neuropsychologie*. 2004; 15(3): 219–232.
55. Salter K., Teasell R., Bhogal S.K., Foley N., Orange J.B., & Speechley M. (2005). Evidence-based review of stroke rehabilitation: Aphasia. London, Ontario: Canadian Stroke Network.
56. Aten J.L., Caligiuri M.P., & Holland A.L. (1982). The efficacy of functional communication therapy for chronic aphasic patients. *Journal of Speech and Hearing Disorders*. 1982; 47(1): 93–96.
57. Bollinger R.L., Musson N.D., & Holland A.L. A study of group communication intervention with chronically aphasic persons. *Aphasiology*. 1993; 7(3): 301–313.
58. Katz R.C., & Wertz R.T. The efficacy of computer-provided reading treatment for chronic aphasic adults. *Journal of Speech Language and Hearing Research*. 1997; 40(3): 493–507.
59. Wertz R., & Katz R. Outcomes of computer-provided treatment for aphasia. *Aphasiology*. 2004; 18(3): 229–244.
60. Bakheit A.M. Drug treatment of poststroke aphasia // *Expert Rev Neurother.* –2004. — Vol. 4, №2. — P. 211–218.
61. Berthier M.L. Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment // *Drugs Aging*. — 2005. — Vol. 22, №2. — P. 163–245.
62. Kessler J., Thiel A., Karbe H., Heiss W. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients. *Stroke*. 2000; 31: 2112–2116.
63. Berthier M.L., Green C., Higuera C. et al. A Randomized, placebo-controlled study of donepezil in poststroke aphasia // *Neurology*. — 2006. — Vol. 67. — P. 1687–1689.
64. Kasa P., Papp H., Kasa P.Jr., Torok I. Donepezil dose-dependently inhibits acetylcholinesterase activity in various areas and in the presynaptic cholinergic and the postsynaptic cholinergic enzyme-positive structures in the human and rat brain. *Neuroscience*. 2000; 101: 89–100.
65. Walker-Batson D., Curtis S., Natarajan R.A. et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Use of Amphetamine in the Treatment of Aphasia // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32. — P. 2093–2098.
66. Ashtary F., Janghorbani M., Chitsaz A. et al. A Randomized, double-blind trial of bromocriptine efficacy in nonfluent aphasia after stroke // *Neurology*. — 2006. — Vol. 66. — P. 914–916.
67. Wilcock G.K. Memantine for the treatment of dementia. *Lancet Neurol*. 2003; 2: 503–505.
68. Wilcock G., Möbius H.J., Stöfler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM 500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002; 17: 297–305.
69. Laska A.C., von Arbin M., Kahan T., Hellblom A., & Murray V. Long-term antidepressant treatment with moclobemide for aphasia in acute stroke patients: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Cerebrovascular Disorders*. 2005; 19(2): 125–132.
70. Walker-Batson D., Curtis S., Natarajan R., Ford J., Dronkers N., & Salmeron E. et al. A double-blind, placebo-controlled study of the use of amphetamine in the treatment of aphasia. *Stroke*. 2001; 32(9): 2093–2098.
71. Tanaka Y., Albert M.L., Yokoyama E., Nonaka C., Aketa S., & Hujita K. et al. Cholinergic therapy for anomia in fluent aphasia. *Annals of Neurology*, 2001; 50(3): S61–S62.
72. Breitenstein C., Floel A., Korsukewitz C., Wailke S., Bushuven S., & Knecht S. A shift of paradigm: From noradrenergic to dopaminergic modulation of learning? *Journal of the Neurological Sciences*. 2006; 248(1–2): 42–47.
73. Breitenstein C., Wailke S., Bushuven S., Kamping S., Zwitterlood P., & Ringelstein E.B. et al. (2004). D-amphetamine boosts language learning independent of its cardiovascular and motor arousing effects. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29(9): 1704–1714.
74. Berthier M.L., Green C., Lara J.P., Higuera C., Barbancho M.A., Davila G. and Pulvermuller F. Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia. *Ann. Neurol*. 2009; 65: 577–585.
75. Jain K.K. (ed.) *The Handbook of Neuroprotection*. Springer Science+Business Media: Switzerland (2011).
76. Dogan A., Eras M.A., Rao V.L. and Dempsey R.J. Protective effects of memantine against ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats. *Acta. Neurochir. (Wien)*. 1999; 141: 1107–1113.
77. Volbracht C., van Beek J., Zhu C., Blomgren K. and Leist M. Neuroprotective properties of memantine in different *in-vitro* and *in-vivo* models of excitotoxicity. *Eur. J. Neurosci*. 2006; 23: 2611–2622.

78. Коберская Н.Н. Коррекция постинсультных речевых нарушений у пациента с кардиальной и цереброваскулярной патологией. // Эффективная фармакотерапия. Неврология №4 (35). 2016 — С.20–29.
79. Gil R., Neau J.P. Rapid aggravation of aphasia by vigabatrin. *J Neurol*. 1995; 242: 251–2
80. Kennedy G., Lhatoo S. CNS adverse events associated with antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2008; 22: 739–60.
81. Mula M., et al. Topiramate and word-finding difficulties in patients with epilepsy. *Neurology*. 2003; 60: 1104–7.
82. Monti A., Cogiamanian F., Marceglia S., et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79: 451–453.
83. Cotelli M., Manenti R., Cappa S.F., et al. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *Eur J Neurol*. 2008; 15: 1286–1292.
84. Naeser M.A., Martin P.I., Nicholas M., et al. Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient case report. *Neurocase*. 2005; 11: 182–193.
85. Naeser M.A., Martin P.I., Nicholas M., et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain Lang*. 2005; 93: 95–105.
86. Floël A., Rosser N., Mißha O., Knecht S., & Breitenstein C. Noninvasive brain stimulation improves language learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2008; 20(8): 1415–1422.
87. Nitsche M.A., & Paulus W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology*. 2000; 527(Pt 3): 633–639.
88. Nadeau S., Wu S. CIMT as a behavioral engine in research on physiological adjuvants toneurorehabilitation: the challenge of merging animal and human research. *Neurorehabilitation*. 2006; 21: 107–30.
89. Antal A., Nitsche M.A., Kruse W., Kincses T.Z., Hoffmann K.P., & Paulus W. Direct current stimulation over V5 enhances visuomotor coordination by improving motion perception in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2004; 16(4): 521–527.
90. Antal A., Nitsche M.A., Kincses T.Z., Kruse W., Hoffmann K.P., & Paulus W. Facilitation of visuomotor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *European Journal of Neuroscience*. 2004; 19(10): 2888–2892.
91. Nitsche M.A., & Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001; 57(10): 1899–1901.
92. Nitsche M.A., Schauenburg A., Lang N., Liebetanz D., Exner C., Paulus W., et al. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2003; 15(4): 619–626.
93. Fritsch B., Reis J., Martinowich K., Schambra H.M., Ji Y., Cohen L.G., et al. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: Potential implications for motor learning. *Neuron*. 2010, 66(2): 198–204.
94. Nitsche M.A., Cohen L.G., Wassermann E.M., Priori A., Lang N., Antal A., et al. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*. 2008; 1(3): 206–223.
95. Priori A., Hallett M., & Rothwell J.C. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimulation*. 2009; 2(4): 241–245.
96. Kondziolka D., et al. Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke. *Neurology*. 2000; 55: 565–9.
97. Bang O., et al. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. *Annals of Neurology*. 2005; 57: 874–882.
98. Savitz S.I., et al. Neurotransplantation of Fetal Porcine Cells in Patients with Basal Ganglia Infarcts: A Preliminary Safety and Feasibility Study. *Cerebrovascular Diseases*. 2005; 20: 101–107.
99. Sprigg N., et al. Granulocyte-Colony-Stimulating Factor Mobilizes Bone Marrow Stem Cells in Patients With Subacute Ischemic Stroke: The Stem Cell Trial of Recovery EnhanceMent After Stroke (STEMS) Pilot Randomized, Controlled Trial (ISRCTN 16784092). *Stroke*. 2006; 37: 2979–2983.
100. Liu Y.P., et al. Neuroprotective effects of mesenchymal stem cells derived from human embryonic stem cells in transient focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009; 29: 780–791.
101. Shyu W.C., et al. Intracerebral Peripheral Blood Stem Cell (CD34+) Implantation Induces Neuroplasticity by Enhancing beta1 Integrin-Mediated Angiogenesis in Chronic Stroke Rats. *J Neurosci*. 2006; 26: 3444–3453.
102. Hicks A.U., et al. Enriched environment enhances transplanted subventricular zone stem cell migration and functional recovery after stroke. *Neuroscience*. 2007; 146: 31–40.

СМЕШАННАЯ ДЕМЕНЦИЯ У ПАЦИЕНТА, ПЕРЕНЕСШЕГО ИНСУЛЬТ

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-236-242

УДК: 616-831

Чердак М.А.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра болезней старения
ФДПО, Москва, Россия

Резюме

Развитие инсульта сопряжено с высоким риском последующих когнитивных расстройств. Длительное наблюдение за больными, перенесшими инсульт, свидетельствует о том, что в значительной части случаев в развитии постинсультных когнитивных нарушений играют роль нейродегенеративные изменения, характерные для болезни Альцгеймера. Взаимосвязь между сосудистым и нейродегенеративным компонентами сложна, а прижизненная диагностика болезни Альцгеймера у лиц, перенесших инсульт, сопряжена с выраженными сложностями. Учитывая аддитивные и синергические эффекты сосудистого и нейродегенеративного компонентов, способствующие более злокачественному течению заболевания, различную эффективность и переносимость базисных противодementных средств, дифференциальная диагностика «чистой» сосудистой и смешанной деменции может иметь принципиальное значение. Приведен клинический случай, наглядно демонстрирующий проблемы, связанные с дифференциальной диагностикой и ведением пациента с КР после перенесенного инсульта. Описаны современные возможности лабораторной и инструментальной диагностики, повышающей точность прижизненного выявления сопутствующего нейродегенеративного процесса альцгеймеровского типа. Показана корреляция параклинических данных с особенностями нейропсихологического статуса, позволяющими заподозрить сопутствующую болезнь Альцгеймера. Продемонстрирована тесная взаимосвязь когнитивных и других нервно-психических расстройств у пациента, перенесшего инсульт.

Ключевые слова: инсульт; когнитивные нарушения; нервно-психические расстройства; болезнь Альцгеймера; маркеры нейродегенерации; смешанная деменция

Для цитирования: Чердак М.А. СМЕШАННАЯ ДЕМЕНЦИЯ У ПАЦИЕНТА, ПЕРЕНЕСШЕГО ИНСУЛЬТ. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 3: 236–242.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-236-242

MIXED DEMENTIA IN STROKE PATIENT

Cherdak M.A.

Pirogov Russian National Research Medical University, Faculty of Additional Professional Education, Department of Aging Diseases, Moscow, Russia

Abstract

The stroke is linked to the high risk of the subsequent cognitive impairment. At the same time results of longitudinal studies suggest that in many patients main factor of post-stroke cognitive impairment is neurodegenerative changes, typical for Alzheimer's disease. Relationship of vascular and neurodegenerative components of post-stroke dementia is very complex and diagnostic of co-occurring Alzheimer's disease in stroke survivors is associated with severe difficulties. Differentiation of pure vascular and mixed dementia after stroke may be critical due to the additive and synergistic effects of vascular and neurodegenerative components associated with poorer prognosis and possible differences in effectiveness and tolerability of basic

anti-dementia drugs. Presented clinical case illustrates modern methods of laboratory and instrumental diagnostics that facilitates the identification of concomitant Alzheimer's disease. Correlation of non-clinic data with specific neuropsychological pattern of possible concomitant Alzheimer's disease is shown. A close relationship of cognitive and other neuropsychiatric disorders in a patient who had a stroke is noted.

Key words: stroke; neuropsychiatric disorders; cognitive impairment; Alzheimer's disease; neurodegeneration biomarkers; mixed dementia

For citation: Cherdak M.A. MIXED DEMENTIA IN STROKE PATIENT. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 3: 236–242.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-236-242

ВВЕДЕНИЕ

В структуре различных когнитивных расстройств (КР) смешанная деменция занимает особое место. Данный термин подразумевает одновременное наличие у пациента нескольких заболеваний головного мозга, каждое из которых само по себе может являться причиной КР. В то же время в клинической практике чаще всего под смешанной деменцией подразумевается сочетание болезни Альцгеймера (БА) и цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ). БА считается самым распространенным нейродегенеративным заболеванием, приводящим к формированию синдрома деменции у пожилых. Тем не менее результаты патоморфологических исследований показывают, что изолированные гистологические изменения, типичные для БА, относительно редко являются самостоятельной причиной деменции [1, 2]. В большинстве случаев им сопутствуют те или иные признаки сосудистой патологии, такие как лейкоареоз, микроангиопатия, «немые» лакунарные инфаркты, а также микрокровоизлияния [3]. Кроме того, данные недавнего мета-анализа лонгитудинальных исследований с оценкой взаимосвязи между посмертной выраженностью патоморфологических изменений, характерных для БА, и прижизненным клиническим фенотипом и выраженностью КР показали, что у значительного числа лиц пожилого возраста с наличием умеренной или даже выраженной альцгеймеровской патологии головного мозга деменция не развивается [4]. В зависимости от преобладания того или иного компонента в клинической картине КР смешанного генеза могут быть выражены типичные признаки БА, которым сопутствуют те или иные симптомы и диагностические находки, указывающие на сопутствующее ЦВЗ; либо фенотипически на первый план могут выходить сосудистые когнитивные нарушения, которые сочетаются с различными признаками текущего нейродегенеративного процесса, зачастую ускользающего из поля зрения клиницистов. Совершенствование как клинических, так и параклинических методов прижизненной диагностики БА позволило достоверно выявлять пациентов с сопутствующей патологией альцгеймеровского типа. Наиболее актуальным

это становится при ведении больных с постинсультными КР.

Инсульт является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации. Из 15–20 миллионов новых случаев инсультов в год четверть заканчиваются стойкой инвалидизацией, которая, помимо физического дефекта, может быть связана с формированием КР [5]. Показатели распространенности КР у лиц, перенесших инсульт, существенно варьируют в зависимости от используемых критериев диагностики и по различным оценкам составляют от 19 до 96% [6]. Развитие инсульта в 50 раз повышает риск формирования деменции в течение следующего года по сравнению с общей популяцией [7].

При этом у части больных с когнитивными нарушениями, наблюдающихся в постинсультном периоде, несомненный вклад в формирование таких нарушений вносит БА. Длительное динамическое наблюдение за больными, перенесшими инсульт, показывает, что о возможном смешанном характере постинсультной деменции можно думать у 30–60% больных [8, 9]. Точный прижизненный нозологический диагноз у пациентов с постинсультной деменцией нередко вызывает сложности [10]. В то же время комплексный подход к диагностике с использованием как клинических, так и параклинических методов, позволяет с высокой достоверностью выявлять пациентов с сопутствующим нейродегенеративным процессом. Клиническая диагностика базируется на тщательном анализе нейропсихологического статуса и анамнестических сведений, отражающих динамику развития КР, а параклиническая — на оценке биомаркеров нейродегенерации, включая структурные и функциональные методы нейровизуализации, а также иммунохимические и генетические исследования. Показано, что комбинирование различных методов диагностики позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью выявлять сопутствующий нейродегенеративный процесс альцгеймеровского типа, в том числе после перенесенного инсульта [11].

Взвешенный подход с оценкой роли различных компонентов, имеющих значение в развитии постинсультных КР, представляется крайне важным

для успешного ведения подобных пациентов, что хорошо иллюстрирует следующий клинический случай деменции после перенесенного ишемического инсульта.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка Ф., 80 лет, имеет высшее техническое образование, на пенсии в течение 15 лет. В неврологический стационар была доставлена в связи с остро развившимися речевыми нарушениями по типу моторной афазии и общей слабостью. Речевые нарушения в стационаре сохранялись около 2 суток, а затем регрессировали. Сбор анамнеза при первичном нейропсихологическом обследовании был затруднен преимущественно из-за выраженных мнестических нарушений. Со слов сына, до развития инсульта проживала одна, нуждалась в минимальной посторонней помощи, связанной с общим физическим состоянием. В анамнезе у пациентки уже отмечался эпизод острого нарушения мозгового кровообращения с хорошим восстановлением, однако медицинская документация о проведенном стационарном обследовании и лечении была утрачена, в поликлинике по месту жительства после перенесенного инсульта регулярно не наблюдалась. Со слов сына, после выписки из больницы окружающие впервые стали замечать появление у больной нарушений памяти, преимущественно на недавние события, сопровождавшихся изменениями поведения, связанными с формированием бредовых идей по типу «малого ущерба» — больная стала прятать вещи, забывая о том, куда именно их убрала, и обвинять соседей в том, что это «они приходят по ночам и воруют». За специализированной помощью родственники не обращались, считая имеющиеся симптомы проявлениями, «нормальными для старения». Из сопутствующих заболеваний у пациентки Ф. отмечались гипертоническая болезнь с эпизодическим повышением АД до 180/100 мм рт.ст., ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, гиперлипидемия, распространенный атеросклероз, пароксизмальная мерцательная аритмия. Приверженность медикаментозной терапии до текущей госпитализации оценить невозможно, постороннего контроля за приемом лекарственных препаратов не было. При осмотре на третьей неделе от развития последнего эпизода нарушения мозгового кровообращения объективно в неврологическом статусе отмечались: псевдобульбарный синдром в виде легкой дизартрофонии, рефлексов орального автоматизма, элементов насильственного плача; пирамидный синдром в виде гиперрефлексии с акцентом в правых конечностях и симптома Бабинского справа, легкая дисбазия, представленная ходьбой мелкими шагами на расширенной базе. При проведении нейропсихологического обследования пациентка была

в сознании, однако не полностью ориентирована в месте и времени (путала год, число, день недели, не могла запомнить номер палаты и этаж, на котором находится). На первое место при осмотре выходил дисмнестический синдром, отличительными чертами которого были недостаточная активность и избирательность воспроизведения, сочетающиеся с признаками нарушения формирования следа памяти, что подтверждалось в тесте с контролируемым заучиванием и отсроченным воспроизведением списка из 12 слов (непосредственное воспроизведение: 5 слов самостоятельно + 5 по подсказке, отсроченное воспроизведение: 3 слова самостоятельно + 3 слова по подсказке). Помимо этого, нейропсихологическая картина дополнялась зрительно-пространственными расстройствами в виде нарушений зрительного предметного гнозиса и конструктивного праксиса, а также речевыми нарушениями в виде низкой речевой активности с преобладанием дефекта семантической речевой активности в пробе с литеральными и категориальными ассоциациями (за 1 минуту больная назвала 7 слов на букву «с» при норме >12 и только 2 слова, обозначающих животных, при норме >15) и недостаточности номинативной функции речи в Бостонском тесте называния при отсутствии признаков моторной афазии, доминировавшей в клинической картине на момент госпитализации. Кроме того, на результаты тестирования оказывали влияние умеренно выраженные дисрегуляторные и нейродинамические нарушения в виде дефекта планирования и контроля произвольной деятельности с формированием признаков лобной импульсивности, тенденции к двигательным персеверациям, что подтверждалось результатами выполнения батареи тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД, англ. Frontal Assessment Battery), общий балл которой составил 12 из 18. По Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС, англ. Mini mental state examination) пациентка набрала 15 из 30 баллов, что могло соответствовать деменции умеренной степени тяжести. Оценка сопутствующих некогнитивных невропсихических нарушений при помощи опросника NPI (англ. Neuropsychiatric Inventory) указывала на клинически значимые сопутствующие эмоциональную лабильность (4 б.), тревогу (4 б.), импульсивность (6 б.), бредовую симптоматику (6 б.) и нарушения сна (8 б.). По данным МРТ головного мозга выявлялись выраженный лейкоареоз (рис. 1) с расширением периваскулярных пространств; последствия повторных лакунарных инфарктов в виде кист в мозолистом теле, мосту, лобных долях головного мозга; атрофия вещества головного мозга с расширением корковых борозд, максимально выраженная в височных долях — атрофия гиппокампов 3-4 ст. по шкале Шелтенса (рис. 2). Помимо стандартного лабораторного и инструментального обследования в рамках перенесенного

ишемического инсульта, пациентке Ф. было выполнено иммунохимическое исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с оценкой концентрации β -амилоида-42 (А β 42) (479 пг/мл при N>683 пг/мл) и фосфорилированного по серину-181 τ -протеина (Ф-тау) (79 пг/мл при N<68 пг/мл) с последующим расчетом индекса Фтау/А β 42, который составил 165 (N<86,7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, приведенный клинический случай служит хорошей иллюстрацией различных проблем, связанных с диагностикой и ведением пациентов с постинсультными КР и смешанной деменцией в частности.

Известно, что среди лиц, перенесших инсульт, у каждого десятого деменция предшествует развитию инсульта, еще у одного из 10 деменция развивается уже после первого инсульта, а у каждого третьего — при повторных эпизодах острого нарушения мозгового кровообращения [12]. Инсульт является одним из основных предикторов прогрессирования КР у пожилых пациентов с умеренными когнитивными расстройствами, с двукратным увеличением риска формирования деменции при развитии инсульта [13]. При этом риск КР сопряжен не только с клинически значимыми эпизодами нарушения мозгового кровообращения, но и с «немыми» инфарктами, которые, по данным популяционных исследований, встречаются у 5–62% пациентов пожилого возраста [14]. Таким образом, у пациентов, перенесших инсульт, проведение мероприятий по его вторичной профилактике также имеет кардинальное значение с позиции предотвращения прогрессирования КР. В приведенном случае первый эпизод острого нарушения мозгового кровообращения послужил триггером для манифестации нервно-психических расстройств, как когнитивных, так и некогнитивных. Несмотря на то, что больная продолжала проживать независимо, можно предполагать, что уже до текущей госпитализации выраженность КР у нее достигала степени легкой деменции. На это указывает формирование достаточно грубых нарушений памяти, сопровождавшихся возникновением поведенческих и психических нарушений в виде бреда «малого ущерба», а также неспособность больной самостоятельно контролировать прием медикаментозной терапии, что во многом могло стать причиной рецидива инсульта.

В представленном клиническом случае дебют КР и усугубление его тяжести имели очевидную связь с повторными эпизодами нарушения мозгового кровообращения, однако, несмотря на это, тщательный анализ совокупности клинических и параклинических данных позволил говорить о наличии у пациентки Ф. деменции смешанного генеза в виде сочетания вероятной болезни Альцгеймера и цереброваскулярного заболевания

с формированием микро- и макроангиопатии на фоне артериальной гипертензии, церебрального атеросклероза, мерцательной аритмии. Примечательно, что при проведении МРТ головного мозга были диагностированы множественные «асимптомные» лакунарные инфаркты головного мозга, хотя клинически значимых эпизодов нарушения мозгового кровообращения было только два. Ранее было показано, что лакунарные инфаркты являются независимыми предикторами когнитивного снижения [15]. «Стратегическими» для развития когнитивных и некогнитивных нервно-психических расстройств зонами являются префронтальная кора, цингулярная извилина, медиальные отделы височных долей, таламус, структуры лимбической системы, базальные ганглии, в первую очередь хвостатое ядро, угловая извилина [16]. Сосудистый компонент КР в виде умеренно-выраженных дизрегуляторно-нейродинамических нарушений при нейропсихологическом обследовании дополнялся характерными данными общеневрологического осмотра в виде пирамидного и псевдобульбарного синдрома, признаков лобной дисбазии, что указывает на длительное течение ЦВЗ у обсуждаемой пациентки.

Наличие сопутствующей БА было подтверждено комплексным клиническим, а также лабораторно-инструментальным обследованием, что стало возможным с учетом разработанной в последние десятилетия концепции различных биологических маркеров БА, оценка которых, особенно в комбинации, позволяет диагностировать наличие типичного нейродегенеративного процесса уже на стадии недементных КР [17]. Клиническими признаками БА у пациентки Ф. являлись постепенное нарастание мнестического дефекта в период между двумя госпитализациями в связи с повторными инсультами, а также характерные нейропсихологические изменения, особое значение среди которых имеют типичный «гиппокампальный» характер мнестического дефицита в виде дефекта отсроченного воспроизведения заученного материала и низкой эффективности стратегий запоминания и подсказок, а также нарушение номинативной функции и семантической активности речи (в отсутствие признаков очагового сосудистого поражения левой височной доли по данным нейровизуализационного обследования). Дополнительными клиническими симптомами, свидетельствующими в пользу БА, являются отмечавшиеся уже после первого инсульта нейропсихиатрические нарушения в виде бреда «малого ущерба». Анализ клинической картины и динамики прогрессирования КР у пациентки Ф. указывали на то, что именно БА, при несомненно значительной выраженности ЦВЗ, играла ведущую роль в формировании нервно-психических, в том числе когнитивных, нарушений у обсуждаемой больной. Окончательно диагноз БА подтверждают результаты иммунохимического исследования

ЦСЖ, показавшего наличие типичных изменений в виде снижения концентрации $A\beta_{12}$ и повышения уровня Φ -тау с увеличением индекса $A\beta_{12}/\Phi$ -тау (использование различных коэффициентов в виде отношения отдельных показателей амилоидогенеза и нейродегенерации позволяет лимитировать ограничения, связанные, например, с эффектом самого инсульта, на уровень биомаркеров в ЦСЖ). Также высоко патогномичным признаком БА по данным МРТ головного мозга является выраженная избирательная атрофия гиппокампов, несвязанная с локальными ишемическими изменениями вещества медиальных отделов височных долей [18].

Вообще, связь сосудистого и нейродегенеративного компонентов у пациентов со смешанной деменцией крайне сложна. Установленная общность факторов риска БА и сосудистых когнитивных нарушений, таких как артериальная гипертензия, нарушения липидного и сахарного обмена, мерцательная аритмия, генотип АПОЕ, гипергомоцистемия и сердечная недостаточность, может свидетельствовать об общих патогенетических звеньях двух патологических процессов [19, 20]. Известно, что для БА характерно развитие амилоидной микроангиопатии, что само по себе может стать причиной цереброваскулярных расстройств. Развитие инсульта более чем в 2 раза ускоряет прогрессирование БА, что подчеркивает аддитивные и синергические эффекты БА и ЦВЗ [21].

Клиническая оценка КР после перенесенного инсульта сопряжена с рядом сложностей. Как правило, в период госпитализации внимание медицинского персонала акцентируется на общем состоянии и выраженности очаговых неврологических симптомов, что может способствовать недооценке тяжести сопутствующих когнитивных нарушений. Кроме того, на оценку выраженности КР могут оказывать влияние и другие некогнитивные, в частности эмоционально-аффективные и поведенческие, нервно-психические, расстройства, которые могут отражать психологическую реакцию на болезнь, быть проявлением базовых личностных особенностей пациента или сопутствующих психических нарушений, в том числе вследствие сосудистого поражения головного мозга. Наиболее часто у пациентов, перенесших инсульт, выявляются сопутствующие депрессия (30–40% случаев), апатия (20–25%), тревога (20–25%) и нарушения сна (30–70%) [22–24]. В их формировании участвуют как сосудистый, так и нейродегенеративный патогенетический компоненты. При ЦВЗ в основе эмоциональных и поведенческих нарушений лежит разобщение подкорковых образований и коры лобных долей, отражающее диффузное поражение белого вещества головного мозга, что на ранних стадиях проявляется в виде эмоциональной лабильности, недержания аффекта и по мере прогрессирования приводит к ослаблению влечений, апатии.

Дополнительно причиной острых расстройств в виде апатико-абулического синдрома, агрессии, депрессии, бредовых проявлений, делирия может быть развитие «стратегических» инфарктов головного мозга в области таламуса и других подкорковых ядер [24–28]. Для БА также весьма характерно сочетание когнитивных и других психических нарушений. В популяционных исследованиях большая депрессия имела место у четверти больных БА, бредовые расстройства выявлялись у 16%, галлюцинации — у 17%, мания — у 3,5%, агрессия — у 20%, буждение — у 19%, апатия — у 41% больных [29]. Таким образом, у обсуждаемой больной некогнитивные нервно-психические расстройства отражали как длительно существующее ЦВЗ (эмоциональная лабильность, импульсивность), так и БА (бредовые нарушения). Нарушения сна и тревога, вероятнее всего, являлись полиэтиологичными и, в том числе, имели ситуационный характер.

Безусловно, у всех пациентов, перенесших инсульт, вне зависимости от наличия сопутствующего нейродегенеративного процесса, требуется проведение адекватной вторичной профилактики инсульта с коррекцией артериальной гипертензии, назначением статинов, дезагрегантов или, при наличии мерцательной аритмии (как и в обсуждаемом случае), антикоагулянтов. В обсервационном исследовании [30] было показано, что полноценная вторичная профилактика ишемического инсульта ассоциирована с более низкой частотой КР. Однако необходимо понимать, что адекватная профилактика инсульта невозможна без своевременной диагностики и полноценной коррекции сопутствующих нервно-психических нарушений, включая не только когнитивные, но и эмоциональные и поведенческие расстройства, поскольку это повышает приверженность терапии, а также улучшает качество жизни как самого пациента, так и лиц, ухаживающих за ним. Стоит учитывать, что самостоятельный прием лекарственных препаратов у пациентов с деменцией невозможен и требует обязательного постороннего контроля, что указывает на необходимость организации тщательного ухода за такими больными в постинсультном периоде. С практической точки зрения определение подтипа КР после инсульта является важным для выбора оптимальной терапии и прогноза дальнейшего течения заболевания, поскольку смешанная деменция, как правило, имеет более злокачественный характер по сравнению с «чистыми» постинсультной деменцией и болезнью Альцгеймера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для постинсультных когнитивных расстройств характерна высокая клиническая и патогенетическая гетерогенность. Клинические проявления у конкретного пациента могут существенно варьировать в зависимости от морфологической основы КР, включая сочетания очагового или диффузного

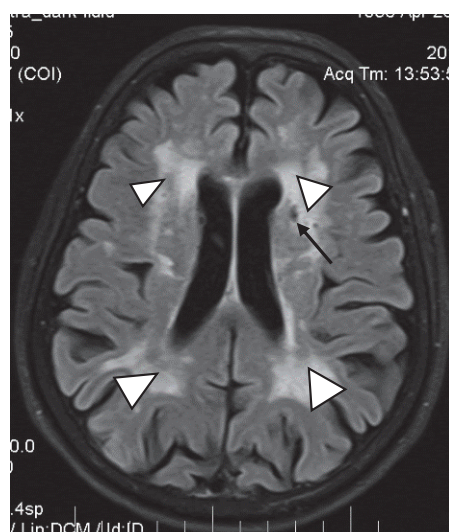


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки Ф., режим FLAIR, аксиальный срез, черной стрелкой обозначена зона одного из лакунарных инфарктов, белые треугольники соответствуют зонам лейкоареоза

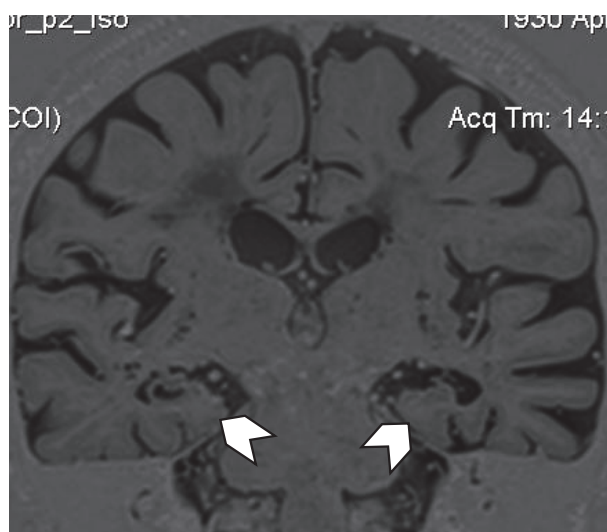


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Ф., T1-взвешенное изображение, коронарный срез через область гиппокампов (обозначены белыми стрелками)

сосудистого поражения головного мозга, а также возможных атрофических изменений нейродегенеративного характера с формированием смешанной деменции. В остром периоде инсульта тяжесть КР может недооцениваться, что может приводить к тяжелым последствиям с развитием рецидивов нарушения мозгового кровообращения и усугубления тяжести КР и других нервно-психических нарушений. Приведенный клинический случай также отражает и важный социальный аспект проблемы КР у пожилых, когда развитие подобных нарушений после инсульта игнорируется не только пациентами и их родными, но также и медицинским персоналом, что приводит к более позднему их выявлению и началу терапии. Своевременная диагностика и коррекция нервно-психических нарушений после инсульта, включая лекарственные и нелекарственные меры, позволяет оптимизировать ведение подобных пациентов и улучшить общий прогноз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mok V., Leung E., Chu W. et al. Pittsburgh compound B binding in poststroke dementia. *J Neurol Sci.* 2010; 290(1–2): 135–137. DOI: 10.1016/j.jns.2009.12.014.
2. Cai Z., Wang C., He W., et al. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging.* 2015; 10: 1695–1704. DOI: 10.2147/CIA.S90871.
3. Attems J., Jellinger K.A. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease — lessons from pathology. *BMC Med.* 2014; 12: 206. DOI: 10.1186/s12916-014-0206-2.
4. Azarpazhooh M.R., Avan A., Cipriano L.E., et al. A third of community-dwelling elderly with intermediate and high level of Alzheimer's neuropathologic changes are not demented: A meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2020; 58: 101002. DOI: 10.1016/j.arr.2019.101002.
5. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135(10): e146-e603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
6. Sun J.H., Tan L., Yu J.T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med.* 2014; 2(8): 80. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.05.
7. Pendlebury S.T., Rothwell P.M.; Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 248–258. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30442-3.
8. Barba R., Castro M.D., del Mar Morín M., et al. Prestroke dementia. *Cerebrovasc Dis.* 2001; 11(3): 21–224. DOI: 10.1159/000047642.
9. Kavirajan H., Schneider L.S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007; 6(9): 782–792. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70195-3.
10. McAleese K.E., Alafuzoff I., Charidimou A., et al. Post-mortem assessment in vascular dementia: advances and aspirations. *BMC Med.* 2016; 14(1): 129. DOI: 10.1186/s12916-016-0676-5.
11. Reitz C. Toward precision medicine in Alzheimer's disease. *Annals of Translational Medicine.* 2016; 4(6): 107. DOI: 10.21037/atm.2016.03.05.
12. Brainin M., Tuomilehto J., Heiss W.D., et al. Post-stroke cognitive decline: an update and

- perspectives for clinical research. *Eur J Neurol*. 2015; 22(2): 229–e16. DOI: 10.1111/ene.12626.
13. Savva G.M., Stephan B.C.; Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review. *Stroke*. 2010; 41(1): e41–e46. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.559880.
14. Fanning J.P., Wong A.A., Fraser J.F. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Medicine*. 2014; 12: 119. DOI: 10.1186/s12916-014-0119-0.
15. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010; 9(7): 689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
16. Дамулина А.И., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С. Постинсультные когнитивные нарушения. Неврологический журнал. 2015; 20(4): 12–19. [Damulina A.I., Konovalov R.N., Kadykov A.S. Poststroke cognitive impairments. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2015; 20(4): 12–19. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9545-2015-20-4-12-19.
17. Jack C.R. Jr, Albert M.S., Knopman D.S., et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(3): 257–262. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.004.
18. Csukly G., Sirály E., Fodor Z., et al. The Differentiation of Amnesic Type MCI from the Non-Amnesic Types by Structural MRI. *Front Aging Neurosci*. 2016; 8: 52. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00052.
19. Matsui T., Nemoto M., Maruyama M., et al. Plasma homocysteine and risk of coexisting silent brain infarction in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*. 2005; 2(6): 299–304. DOI: 10.1159/000092316.
20. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. Неврологический журнал. 2006; 11(4): 31–36. [Mkhitaryan E.A., Preobrazhenskaya I.S. Alzheimer's disease and cerebrovascular disorders. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006; 11(4): 31–36. (In Russ.)].
21. Kimberly W.T., Gilson A., Rost N.S., et al. Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2009; 72(14): 1230–1235. DOI: 10.1212/01.wnl.0000345666.83318.03.
22. Концевой В.А., Скворцова В.И., Петрова У.А., Савина М.А. Депрессия и парадепрессивные расстройства при церебральном инсульте: эпидемиология, патогенез и факторы риска. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2009; 109(8): 4–10. [Kontsevoi V.A., Skvortsova V.I., Petrova E.A., Savina M.A. Depression and Paradepressive Disorders in Cerebral Stroke: Epidemiology, Pathogenesis and Risk Factors. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2009; 109(8): 4–10. (In Russ.)].
23. Скворцова В.И., Концевой В.А., Савина М.А., Петрова Е.А., Серпуховитина И.А., Шанина Т.В. Постинсультное генерализованное тревожное расстройство: эпидемиология, диагностика, клиническая типология. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2010; 110(9): 4–7. [Skvortsova V.I., Kontsevoi V.A., Savina M.A., Petrova E.A., Serpukhovitina I.A., Shanina T.V. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2010; 110(9): 4–7. (In Russ.)].
24. Jorge R.E., Starkstein S.E., Robinson R.G. Apathy following stroke. *Can J Psychiatry*. 2010; 55(6): 350–354. DOI: 10.1177/070674371005500603.
25. Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S., Kashina E.M. Disorders of higher mental function due to single infarctions in the thalamus and in the area of the thalamofrontal tracts. *Neurosci Behav Physiol*. 1999; 29(4): 397–403. DOI: 10.1007/BF02464075.
26. Kumral E., Eyyapan D., Balkir K. Acute caudate vascular lesions. *Stroke*. 1999; 30(1): 100–108. DOI: 10.1161/01.str.30.1.100.
27. Rahme R., Moussa R., Awada A., et al. Acute Korsakoff-like amnesic syndrome resulting from left thalamic infarction following a right hippocampal hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28(4): 759–760.
28. Кутлубаев М.А., Менделевич В.Д., Ахмадеева Л.Р. Проблема агрессивного поведения после инсульта. Неврологический журнал. 2017; 22(3): 142–147. [Kutlubaev M.A., Mendelevich V.D., Akhmadeeva L.R. The problem of aggressive behavior after stroke. *Nevrologicheskiy Zhurnal*. 2017; 22(3): 142–147. (In Russ.)].
29. Burns A. Neuropsychiatric phenomena in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 71(6): 715. DOI: 10.1136/jnnp.71.6.715.
30. Douiri A., McKevitt C., Emmett E.S., Rudd A.G., Wolfe C.D. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients. *Circulation*. 2013; 128(12): 341–1348. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002236.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-243-24

УДК: 616-08-035

Маневич Т.М., Мхитарян Э.А.

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

Резюме

Нарушения когнитивных функций являются одним из наиболее частых расстройств у людей пожилого и старческого возраста. В данной статье обсуждаются современные методы немедикаментозной терапии когнитивных расстройств на додементной стадии и стадии лёгкой деменции. Особое внимание уделено методам когнитивной реабилитации пациентов с нейродегенеративными и постинсультными нарушениями. Обсуждаются различные влияния нейропластичности головного мозга и церебрального когнитивного резерва. Анализируется взаимосвязь эффективности сочетанного применения физических упражнений и когнитивного тренинга, а также влияние особенностей кровоснабжения гиппокампа на когнитивный резерв.

Ключевые слова: немедикаментозное лечение; когнитивная реабилитация; нейропластичность; когнитивный резерв; компьютерный тренинг; физическая активность

Для цитирования: Маневич Т.М., Мхитарян Э.А.. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 3: 243–249.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-243-24

NON-PHARMACOLOGICAL THERAPIES OF COGNITIVE IMPAIRMENT

Manevich T.M., Mkhitaryan E.A.

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

Abstract

Cognitive disturbances are very frequent problems of the aged people. The review is dedicated to the modern methods of nonpharmacologic treatment of the predementia stage and mild dementia. There are data of reviews and meta-analysis of cognitive rehabilitation of the neurodegenerative and post-stroke cognitive disturbances. The mechanisms of brain neuroplasticity and the phenomenon of cognitive cerebral reserve are discussed. The relationship between effectiveness of the aerobic exercises and cognitive training is analysed and the influence of the hippocamp blood supply on the cognitive reserve is also discussed.

Keywords: nonpharmacological treatment; cognitive rehabilitation; cognitive reserve; computer training; physical activity

For citation: Manevich T.M., Mkhitaryan E.A. NON-PHARMACOLOGICAL THERAPIES OF COGNITIVE IMPAIRMENT. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 3: 243–249.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-243-24

Нарушения когнитивных функций являются одним из наиболее частых расстройств у людей пожилого и старческого возраста. Учитывая старение населения во всём мире, с каждым годом растёт и количество пациентов с когнитивными нарушениями. По степени выраженности когнитивных расстройств выделяют недементные нарушения и деменцию. Наиболее тяжёлая форма когнитивных расстройств — деменция. При деменции люди теряют трудоспособность, социальную и бытовую самостоятельность, вследствие чего начинают нуждаться в посторонней помощи. В связи с этим важное значение имеет своевременное выявление когнитивных нарушений на ранних недементных стадиях. При надлежащей поддержке многие пациенты могут сохранять самообслуживание, принимать участие в жизни семьи, иметь достойное качество жизни. Для снижения количества пациентов с деменцией необходимо выявление когнитивных расстройств на ранней недементной стадии и своевременная их коррекция [4]. По данным различных исследований, на специализированном неврологическом приеме недементные когнитивные расстройства встречаются более чем в 70% случаев [2, 3]. При лечении недементных нарушений в первую очередь применяют немедикаментозные методы, среди которых особое место занимает нейропсихологическая реабилитация. Учитывая нарастание с возрастом когнитивных расстройств, все более значимой становится нейропсихологическая реабилитация в пожилом возрасте.

Считается, что эффективность когнитивной реабилитации пациента напрямую зависит от когнитивного резерва, который включает структурно-функциональные особенности головного мозга, уровень образования и активность интеллектуальной деятельности [4]. Было показано, что когнитивный тренинг в виде развивающих игр эффективен не только в детском возрасте, но и в пожилом может влиять на процессы нейропластичности [5].

В одном из исследований когнитивно здоровых пожилых старше 65 лет, проведенном в Великобритании, было показано, что сохранению когнитивных функций и увеличению когнитивного резерва способствует изменение образа жизни, включающее правильное питание, умственную, физическую и социальную активность, снижение употребления алкоголя и отказ от курения [6].

Недавно было проведено интересное исследование, которое изучало влияние кровоснабжения гиппокампа на когнитивный резерв. Используя ангиографию с высоким разрешением (7T), исследователи определяли паттерны васкуляризации гиппокампа у пожилых людей и сопоставляли с их когнитивным статусом. Как оказалось, гиппокамп имеет два разных вида кровоснабжения:

- смешанный — из задней мозговой артерии и передней хориоидальной артерии,

- односторонний — только из задней мозговой артерией.

По мнению авторов, паттерн васкуляризации гиппокампа может быть важным показателем сосудистого резерва. Было показано, что у людей со смешанным типом кровоснабжения гиппокампа были более высокие когнитивные показатели. Также у пациентов со смешанным типом васкуляризации отмечен больший объем серого вещества в передней части гиппокампа по сравнению с односторонним типом. Таким образом, смешанный тип кровоснабжения гиппокампа может обеспечивать дополнительный сосудистый резерв, который защищает от когнитивных нарушений [7].

При проведении когнитивной реабилитации применяют методики, направленные на восстановление когнитивных функций, включающих внимание, речевые навыки, оперативную память, пространственные функции, целенаправленную двигательную активность, управляющие функции [8]. Когнитивная реабилитация с воздействием на отдельные когнитивные функции применяется в основном при постинсультных расстройствах в более молодом возрасте, при условии нормального функционирования остальных областей головного мозга, которые смогут взять на себя функции погибших клеток [9].

Несмотря на процесс гибели нейронов и дегенерацию синапсов, возникающих в пожилом и старческом возрасте, концепция нейропластичности позволяет предположить возможность восстановления когнитивных функций. Имеющиеся данные свидетельствуют, что высокая экспрессия мозгового нейротрофического фактора, обладающего нейропротективными свойствами, у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями позволяет дольше сохранять когнитивные функции. При этом отсутствует прямая зависимость между выраженностью атрофического процесса по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и когнитивным дефицитом [10].

Важная роль уделяется также коррекции эмоциональных (тревожных и депрессивных) расстройств, так как показана прямая взаимосвязь между выраженностью аффективных и когнитивных нарушений. В некоторых случаях в качестве нелекарственной коррекции когнитивных и эмоциональных расстройств применяется терапия домашними животными [11].

При нейродегенеративных заболеваниях происходит постепенная гибель нервных клеток. Считается, что когнитивный резерв и механизмы нейропластичности, даже при уже имеющихся нейродегенеративных заболеваниях, позволяют определенное время компенсировать функцию погибших нейронов за счет других сохранных структур головного мозга [12].

Анализ влияния когнитивного тренинга на способности управления финансами, пользования

телефоном, вождения автомобилем и приема лекарств было проведен в США в мультицентровом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании ACTIVE. В данном исследовании приняли участие 3000 пожилых людей, средний возраст которых составил 74 года. В течение 5 лет оценивались когнитивные функции, качество жизни и инструментальная активность в повседневной жизни [13]. Когнитивный тренинг, включающий задания на память, внимание и управляющие функции, состоял из 10 сеансов продолжительностью 60–75 минут, проводимых через каждые 5–6 недель. Проведенный через два года анализ результатов подгруппы пациентов с умеренными когнитивными расстройствами выявил положительное влияние когнитивных тренингов на внимание и управляющие функции в отсутствие воздействия на память [13]. Данное обстоятельство указывает на необходимость разработки специфических когнитивных тренингов, направленных на улучшение именно оперативной памяти.

Было показано, что при проведении когнитивного стимуляционного компьютеризированного тренинга у пациентов с БА нарастают показатели краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и качества жизни. В Австралийском исследовании показали положительное влияние 30-минутных ежедневных занятий в течение месяца компьютеризированным когнитивным тренингом на внимание, скорость когнитивных функций, зрительную память и управляющие функции у пожилых пациентов с умеренными когнитивными расстройствами [14]. Также статистически значимое улучшение когнитивных функций у пациентов с начальной стадией БА было показано в рандомизированном контролируемом исследовании компьютеризированного когнитивного тренинга, применяемого три раза в неделю в течение 12 недель [15]. Однако в Кохрейновском обзоре данных за 2012 г. было показано, что когнитивная стимуляция оказывает лишь небольшое положительное влияние на когнитивные функции у пациентов с БА [12], что требует дальнейших исследований.

Проведенное в Италии рандомизированное проспективное интервенционное контролируемое исследование пожилых пациентов с БА на стадии умеренных когнитивных расстройств показало, что проведение когнитивного тренинга на протяжении двух месяцев приводит к достоверному улучшению когнитивных функций и повседневной активности. Занятия продолжительностью 90 минут проводились 1 раз в неделю в группах по 10 человек с последующими домашними заданиями (всего 10 сеансов). При этом улучшение памяти и повседневной активности было отмечено также у пожилых участников контрольной группы без когнитивных нарушений [16, 17].

Много исследований посвящено влиянию количества и качества умственной активности на риск развития умеренных когнитивных расстройств. В одной из таких работ анализировалось влияние пяти видов умственной активности (чтение книг, использование компьютера, социальная активность, игры, рукоделие) на 2000 человек без когнитивных жалоб в возрасте 70 лет и выше в течение 5 лет наблюдения. Было показано, что в целом удалось снизить риск развития когнитивных расстройств на 20%. При активном занятии тремя видами активностей риск развития снижался на 45%, а четырьмя — даже на 56% [18].

По мнению некоторых исследователей, лучшие результаты достигаются при сочетанном применении когнитивного тренинга и физической активности [19]. Корейскими и японскими учёными в рандомизированном контролируемом 6-месячном исследовании пациентов с БА было показано, что сочетанное применение когнитивного тренинга и физической активности в течение полугодя улучшает показатели Когнитивной подшкалы оценки БА (ADAS-cog), краткой шкалы оценки психического статуса и теста рисования часов [19]. На выраженность когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями также влияют 12-недельные занятия йогой [20]. Было показано положительное влияние на прогрессирование деменции при БА и сосудистом поражении головного мозга регулярных сердечно-сосудистых тренировок, которые включали плавание, занятия на тренажерах, скандинавскую ходьбу и даже обычные регулярные прогулки на свежем воздухе [21].

Данные мета-анализа исследования концентрации нейротрофического фактора у пациентов с лёгкой деменцией, занимающихся аэробными физическими упражнениями, показывают увеличение его концентрации в крови одновременно с улучшением показателей когнитивных тестов [21]. В финском рандомизированном контролируемом исследовании пациентов с БА было показано, что часовые физические упражнения частотой 2 раза в неделю не оказывают значительного положительного влияния на когнитивные функции, что вероятнее всего связано с недостаточной частотой занятий [22]. Однако другое шестимесячное рандомизированное контролируемое исследование 86 женщин в возрасте 70–80 лет с умеренными когнитивными расстройствами, занимающихся аэробными физическими упражнениями дважды в неделю, выявило достоверное увеличение объема гиппокампа по данным МРТ головного мозга (мощность томографа составляла 3 Тесла) [23].

Проспективное исследование когнитивных функций в течение 5 лет с включением 1249 пожилых женщин с додементными когнитивными расстройствами (средний возраст $82,2 \pm 2,8$ лет) показало, что даже дозированные физические нагрузки

(например, обычная ходьба) снижают вероятность их перехода в деменцию [24].

По данным последних исследований и рекомендаций Всемирной организации здравоохранения пожилые люди в возрасте 65 лет и старше должны уделять аэробной физической активности средней интенсивности не менее 150 минут в неделю, или выполнять аэробные упражнения высокой интенсивности как минимум в течение 75 минут в неделю, или использовать эквивалентную комбинацию физических нагрузок средней и высокой интенсивности. При этом аэробные упражнения необходимо выполнять подходами продолжительностью не менее 10 минут. Для получения дополнительных преимуществ для здоровья пожилые люди должны увеличивать продолжительность аэробных нагрузок средней интенсивности до 300 минут в неделю или аэробных нагрузок высокой интенсивности до 150 минут в неделю [25].

Проведенное в Тайланде рандомизированное контролируемое исследование применения гимнастики Тай Чи (медленные плавные упражнения на растяжение мышц и улучшение подвижности суставов конечностей и позвоночника в сочетании с дыхательной гимнастикой и медитацией) у 60 пожилых пациентов с умеренными когнитивными расстройствами амнестического генеза выявило достоверное улучшение показателей когнитивных тестов, также было отмечено значимое снижение риска падений [26].

Недавно был проведен мета-анализ 41 исследования (количество участников = 3551) влияния медитации и упражнения «Mind-Body» на когнитивные функции у пожилых. Было показано, что в целом медитация и упражнения «Mind-Body» улучшают когнитивные способности у пожилых людей (SMD=0,34, 95% CI: 0,19–0,48), но эффект, усиливающий когнитивные способности, зависит от типа упражнений (лучшие показатели были достигнуты при медитации и цигун). Кроме того, когнитивные показатели улучшаются только тогда, когда продолжительность занятий превышает 12 недель, с частотой 3–7 раз в неделю или сеанс составляет 45–60 мин. Данное исследование предполагает, что медитация и упражнения «Mind-Body» эффективны для улучшения когнитивных способностей пожилых людей в возрасте 60 лет и старше [27].

На прогрессирование когнитивной дисфункции оказывает также большое влияние социальная изоляция пожилых пациентов. В Японии было проведено 53-месячное когортное исследование влияния социальной хрупкости на риск развития болезни Альцгеймера [28]. Под социальной хрупкостью подразумевались пациенты, которые нечасто выходили из дома, редко навещали друзей, чувствовали себя бесполезным для знакомых, жили в одиночестве и не имели возможности ежедневного общения. Исследовав 3720 пожилых людей (средний

возраст 71,7 лет) было показано, что у социально хрупких пациентов БА развивалась в 2,5 раза чаще, чем у социально активных пожилых.

Среди нелекарственных методов когнитивной реабилитации применяется также транскраниальная магнитная стимуляция. Метаанализ 7 исследований эффективности повторной транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов, страдающих легкой и умеренной БА, показал, что высокочастотная магнитная стимуляция (>1.0Hz), а также стимуляция правой дорсолатеральной префронтальной коры и билатеральная стимуляция дорсолатеральной префронтальной коры достоверно ($p < 0.05$) улучшает когнитивные функции [29]. Но для окончательных выводов и рекомендаций относительно эффективности данного метода при БА необходимо проведение дальнейших дополнительных исследований.

Учитывая нарастающую компьютерную грамотность пожилого населения, все более актуальной становится разработка онлайн-тренингов когнитивных функций.

Современные когнитивные тренинги — компьютерные игры для пациентов, позволяющие в игровой форме тренировать внимание, двигательные навыки, память и управляющие функции. Исследование результатов подобных компьютерных тренингов может помочь в ранней диагностике когнитивных расстройств у пожилых людей.

Мета-анализ 17 контролируемых исследований когнитивных компьютерных тренингов [30], проведенный американскими психиатрами, показал их достоверную эффективность в отношении как общих когнитивных способностей, так и отдельных когнитивных функций (внимание, память), а также эмоционального статуса. Компьютерные тренинги продемонстрировали наибольший положительный эффект у больных с умеренными когнитивными расстройствами. Достоверность эффективности компьютерных тренингов у больных с деменцией была ниже и проявлялась в улучшении общего когнитивного функционирования и зрительно-пространственных функций. Причем в трёх исследованиях оценивалась эффективность тренингов виртуальной реальности с помощью приставки Wii Nintendo [30].

Анализ когнитивных способностей больных, страдающих БА и болезнью Паркинсона, показал, что применение когнитивной стимуляции на стадии недементных когнитивных расстройств, а также на ранних стадиях болезни Паркинсона способствует улучшению общего когнитивного статуса, социального функционирования, качества жизни и повышает самооценку пациентов. Положительная динамика когнитивного статуса через 20–25 занятий когнитивным тренингом коррелировала с улучшением метаболизма в лобной и теменных долях головного мозга, а также

с повышением экспрессии гена переносчика дофамина DAT1 9/10 повторов [31].

Мета-анализ пяти рандомизированных контролируемых исследований эффективности когнитивных тренингов у пациентов с болезнью Паркинсона продемонстрировал статистически значимое улучшение в отношении оперативной памяти, скорости реакций и управляющих функций [32].

В проведенном в Швеции слепом рандомизированном исследовании 123 пожилых пациентов с последствиями перенесенного инсульта (давность инсульта составляла от 10 месяцев до 5 лет) была показана эффективность мультимодального подхода к реабилитации когнитивных и двигательных функций у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами [33]. Проводилось сравнительное исследование эффективности занятий музыкой и ритмикой, верховой ездой по сравнению с контрольной группой. В группы пациентов собирали по 41 человек. В течение 12 недель пациенты посещали занятия дважды в неделю. Было выявлено улучшение когнитивных функций, которое сохранялось и через 3, и через 6 месяцев после проведенной мультимодальной терапии. Также у пациентов было отмечено статистически значимое улучшение показателей силы мышц, походки и равновесия. Данное исследование демонстрирует взаимосвязь двигательной и когнитивной реабилитации и возможности сохранения полученного результата даже через полгода после её окончания.

Исследование образа жизни и когнитивного резерва более 2000 когнитивно здоровых пожилых людей старше 65 лет показало, что здоровый образ жизни, включающий определённую диету, занятия фитнесом, умеренное употребление алкоголя и отказ от курения в сочетании с социальной и интеллектуальной активностью способствуют сохранению когнитивных функций в пожилом возрасте [34].

К нелекарственным методам терапии когнитивных расстройств также относится психотерапия, которая включает поведенческую терапию, ориентацию в реальности, поддерживающую терапию, терапию воспоминаниями, альтернативные виды психотерапии — музыкотерапию, арт-терапию, а также дополнительные виды психотерапии, такие как ароматерапия, светотерапия, мультисенсорный подход, когнитивно-поведенческая и межличностная психотерапии [35]. Данные методы направлены на улучшение бытовой и социальной адаптации пожилых людей, коррекцию эмоциональных и поведенческих расстройств.

Все описанные исследования указывают на необходимость разработки современных компьютерных программ, направленных на раннее выявление когнитивного дефицита и создания индивидуальных заданий в зависимости от выявленных нарушений.

Когнитивная реабилитация в пожилом возрасте должна быть комплексной. Необходимо сочетание когнитивных тренингов, направленных на улучшение когнитивных функций (внимание, память, речь, праксис, гнозис, управляющие функции), с двигательной реабилитацией и одновременной коррекцией психо-эмоционального статуса. Также необходима борьба с социальной изоляцией пожилых людей, которая негативно сказывается на качестве их жизни.

Чем раньше диагностировано наличие когнитивных нарушений и начато комплексное нейро-реабилитационное лечение, тем больше вероятности, что удастся замедлить нейродегенеративный процесс и улучшить когнитивные функции, способствовав активному долголетию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: Медпресс-информ; 2011. https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencia_Jahno.pdf
2. Захаров В.В. Распространенность и лечение когнитивных нарушений в неврологической клинике (Результаты Всероссийского исследования «ПРОМЕТЕЙ») / Consilium medicum, 2008; №10(2); стр. 25–29.
3. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2006; 11(1): 4–12.
4. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. Journal of the International Neuropsychological Society. 2002; (8): 448–460. DOI: 10.1017/S1355617702813248.
5. Ball K., Berch D.B., Helmers K.F. et al. Effects of Cognitive Training Interventions With Older Adults. A Randomized Controlled Trial. JAMA 2002; (288): 2271–2281. DOI: 10.1001/jama.288.18.2271.
6. Clare L., Wu Y-T, Teale J.C. et al. Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: A cross-sectional study. PLoS Med. 2017; 14(3): 1549–1676. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002259>
7. Perosa V.R.J. et al. Hippocampal vascular reserve associated with cognitive performance and hippocampal volume. Brain. 2020; 143 (3): 622–634. DOI: 10.1093/brain/awz383.
8. Waldron-Perrine B., Axelrod B.N. Determining an appropriate cutting score for indication of impairment on the Montreal Cognitive Assessment. Int J Geriatr Psychiatry. 2012; 27(11): 1189–94. DOI: 10.1002/gps.3768.
9. Coen R.F., Cahill R., Lawlor B.A. Things to watch out for when using the Montreal cognitive assessment (MoCA). Int J Geriatr Psychiatry. 2014; 26(1): 107–8. DOI: 10.1002/gps.2471.
10. Beeri M.S., Sonnen J. Brain BDNF expression as a biomarker for cognitive reserve against Alzheimer

- disease progression /Neurology. 2016, 86(8): 702–703. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002389.
11. Vevoda J., Vevoda S., Souskova A. Influence of canistherapy against anxiety and depression of alder adults. 2nd International Multidisciplinary Scientific Conference on Social Sciences and Arts SGEM2015 Conference Proceedings, ISBN 978-619-7105-44-5 / ISSN 2367-5659 , Aug 26–Sept 01; Book 1, (1): 101–108. DOI: 10.5593/SGEMSOCIAL2015/B11/S1.014.
12. Woods B., Aguirre E., Spector A.E., Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2012; (2): CD005562. DOI: 10.1002/14651858.CD005562.pub2.
13. Unverzagt F.W., Smith D.M., Rebok G.W. et al. The Indiana Alzheimer Disease Center's Symposium on Mild Cognitive Impairment. Cognitive Training in Older Adults: Lessons from the ACTIVE Study. Current Alzheimer Research. 2009; (6): 375–383. DOI: 10.2174/156720509788929345.
14. Finn M., McDonald S. Computerized cognitive training for older persons with mild cognitive impairment: A pilot study using a randomised controlled trial design. Brain Impairment. 2011; 12(3): 187–199. DOI: 10.1375/brim.12.3.187.
15. Cavallo M., Hunter E.M., van der Hiele K., Angilletta C. Computerized Structured Cognitive Training in Patients Affected by Early-Stage Alzheimer's Disease is Feasible and Effective: A Randomized Controlled Study. Arch Clin Neuropsychol. 2016; 1–9. DOI: 10.1093/arclin/acw072.
16. Giuli C., Fattoretti P., Gagliardi C. et al. My Mind Project: the effects of cognitive training for elderly—the study protocol of a prospective randomized intervention study/Aging Clin Exp Res., 2017; (29): 353–360. DOI: 10.1007/s40520-016-0570-1.
17. Giuli C., Papa R., Lattanzio F., Postacchini D. The Effects of Cognitive Training for Elderly: Results from My Mind Project. Rejuvenation res. 2016; V.19(6): 485–494. DOI: 10.1089/rej.2015.1791.
18. Krell-Roesch J. Quantity and quality of mental activities and the risk of incident mild cognitive impairment/Neurology., 2019; 93 (6): p.548–558. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007897.
19. Min-Ji Kim, Chang-Wan Han, Kyoung-Youn Min et al. Physical Exercise with Multicomponent Cognitive Intervention for Older Adults with Alzheimer's Disease: A 6-Month Randomized Controlled Trial. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2016 May–Aug; 6(2): 222–232. DOI: 10.1159/000446508.
20. Eyre H.A., Acevedo B., Yang H. et al. Changes in Neural Connectivity and Memory Following a Yoga Intervention for Older Adults: A Pilot Study. J Alzheimers Dis. 2016; 52(2): 673–84. DOI: 10.3233/JAD-150653.
21. Dinoff A., Herrmann N., Swardfager W. et al. The Effect of Exercise Training on Resting Concentrations of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Meta-Analysis. PLoS One. 2016; 11(9). DOI: 10.1371/journal.pone.0163037.
22. Öhman H., Savikko N., Strandberg T.E., Kautiainen et al. Effects of Exercise on Cognition: The Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial: A Randomized, Controlled Trial. J Am Geriatr Soc. 2016; 64(4): 731–8. DOI: 10.1111/jgs.14059.
23. Brinke L.F., Bolandzadeh N., Nagamatsu L.S. et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial.Br J Sports Med. 2015; 49(4): 248–254. DOI: 10.1136/bjsports-2013-093184.
24. Wang S., Luo X., Barnes D., Sano M., Yaffe K. Physical activity and risk of cognitive impairment among oldest-old women. Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2014; 22(11): 1149–57. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.03.002.
25. https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/guidelines_risk_reduction/en/
26. Sungkarat S., Boripuntakul S., Chattipakorn N. et al. Effects of Tai Chi on Cognition and Fall Risk in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. J Am Geriatr Soc. 2017; 65(4): 721–727. DOI: 10.1111/jgs.14594.
27. Chan, J., Deng, K., Wu, J., & Yan, J. Effects of Meditation and Mind–Body Exercises on Older Adults' Cognitive Performance: A Meta-analysis. The Gerontologist. 2019; 59(6), e782–e790. DOI: 10.1093/geront/gnz022.
28. Tsutsumimoto K., Doi T., Nakakubo S. Impact of Social Frailty on Alzheimer's Disease Onset/ Journal of Alzheimer's Disease. 2019; 70(2): 587–595. DOI: 10.3233/JAD-181178.
29. Liao X., Li G., Wang A., Liu T. et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as an Alternative Therapy for Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. J. Alzheimers Dis. 2015; 48(2): 463–472. DOI: 10.3233/JAD-150346.
30. Hill N., Mowszowski L., Naismith S. et al. Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. The American Journal of Psychiatry. 2017; 174(4): 329–340. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16030360.
31. Vemuri P., Fields J., Peter J., Klöppel S. Cognitive interventions in Alzheimer's and Parkinson's diseases: emerging mechanisms and role of imaging. Current Opinion in Neurology. 2016; 29(4): 405–411. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000346.
32. Leung I.H.K., Walton C.C., Hallock H., Lewis S.J.G., Valenzuela M., Lampit A. Cognitive training in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. Neurology 2015; (85): 1843–1851. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002145.
33. Bunketorp-Käll L., Lundgren-Nilsson Å., Samuelsson H. et al. Long-Term Improvements After Multimodal Rehabilitation in Late Phase After Stroke A Randomized Controlled Trial. Stroke. 2017; (48). DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016433.

34. Clare L., Wu Y-T., Teale J.C. et al. Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: A cross-sectional study. PLoS Med 2017; 14(3): e1002259. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002259.

35. Douglas S., James I., Ballard C. Non-pharmacological interventions in dementia. Advances in Psychiatric Treatment. 2004; (10): 171–179. DOI: 10.1192/apt.10.3.171.

ГЕРИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-250-259

УДК: 616-039

Ахундова Х.Р.¹, Дудинская Е.Н.², Ткачева О.Н.²

¹Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Резюме

В XXI веке сахарный диабет 2 типа рассматривается в числе пандемий и имеет серьезную медико-социальную значимость как в развитых, так и в развивающихся странах мира. Увеличение продолжительности жизни населения ассоциируется и с нарастанием частоты сахарного диабета среди пожилых людей. В связи с этим требуются новые подходы в диагностике и лечении сахарного диабета в этой возрастной категории. Клиническая картина и лечение сахарного диабета у пожилых пациентов имеют свои особенности и специфику по ряду причин. В настоящем обзоре представлены результаты российских и международных рекомендаций и исследований по освещению проблемы диагностики и лечения сахарного диабета 2 типа у лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: сахарный диабет; гипергликемия; контроль гликемии; пожилой возраст; когнитивные нарушения; старческая астения

Для цитирования: Ахундова Х.Р., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. ГЕРИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 3: 250–259.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-250-259

GERIATRIC ASPECTS OF DIABETES MELLITUS

Akhundova K.R.¹, Dudinskaya E.N.², Tkacheva O.N.²

¹Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

²Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Abstract

In the 21st century, diabetes mellitus type 2 is considered among pandemics and has a serious medical and social significance in both developed and developing countries of the world. The increase in life expectancy of the population is also associated with an increase in the frequency of diabetes among the elderly. In this regard, new approaches are needed in the diagnosis and treatment of diabetes in this age group. The clinical picture and treatment of diabetes in elderly patients has its own characteristics and specifics for a number of reasons. This review presents the results of Russian and international recommendations and research on the coverage of the problem of diagnosis and treatment of type 2 diabetes in the elderly.

Keywords: diabetes mellitus; hyperglycemia; glycemic control; advanced age; cognitive impairment; frailty

For citation: Akhundova K.R., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. GERIATRIC ASPECTS OF DIABETES MELLITUS. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 3: 250–259.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-250-259

ВВЕДЕНИЕ

В связи с увеличением продолжительности жизни и прогрессирующим старением населения планеты проблема хронических неинфекционных заболеваний, в частности сахарного диабета (СД), а также вопросы их лечения и профилактики осложнений в пожилом возрасте становятся актуальными. Известно, что СД 2 типа является хроническим заболеванием, при котором нарушается гликемический обмен с системными осложнениями. Согласно статистике Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) 2016 г., на сегодняшний день во всем мире более 415 млн людей в возрасте 20–79 лет страдают СД, к 2045 году количество больных увеличится до 629 млн, предположительно частота увеличится в возрастной группе от 60 до 79 лет [2]. По данным статистики большинство пациентов с СД 2 типа — люди в возрасте старше 65 лет. В России по данным Государственного регистра больных СД на 31 декабря 2016 г. зарегистрировано 4,348 млн больных СД, что составляет 2,97% всего населения страны, из которых 92% (4 млн) страдают СД 2 типа [1].

Основные факторы риска СД 2 типа и его осложнений наблюдаются и в пожилом возрасте. Среди них можно особо отметить избыточную массу тела/ожирение, нарушение баланса питания, включая пищевое поведение, малоподвижный образ жизни и дисбаланс психосоматического статуса.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СД В СТАРЧЕСКОМ И ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

К клиническим особенностям СД в пожилом возрасте относятся: бессимптомное течение заболевания, преобладание неспецифических жалоб, наличие коморбидной патологии, снижение клубочковой фильтрации, наличие макро- и микро-сосудистых осложнений на момент выявления СД, снижение когнитивных функций, депрессия, социальная изоляция и связанное с этими нарушениями снижение качества жизни. В связи с отсутствием классических жалоб, характерных для данного заболевания, существует большая вероятность скрытого протекания сахарного диабета 2 типа, с развившимися осложнениями в этом возрастном диапазоне. По данным клинических исследований не диагностированный СД часто выявляется у пожилых пациентов с острым инфарктом миокарда (до 34% у больных старше 80 лет) и у больных с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая острый ишемический инсульт (46% у пациентов в возрасте 70 лет и старше) [11]. Необходимо подчеркнуть, что СД 2 типа в пожилом

возрасте также опасен гипогликемическими состояниями, которые встречаются довольно часто. Так, в возрасте от 60 до 69 лет их испытывают более 30%, а в возрасте старше 85 лет — более 50% пациентов [8].

При возрастных изменениях нарушается секреция инсулина и в большинстве случаев на пострецепторном уровне происходит постепенное снижение чувствительности тканей к инсулину, наряду с этим отмечается инволюция бета-клеток, снижение секреции инсулина и чувствительности бета-клеток поджелудочной железы к инкретинам [4]. У лиц пожилого и старческого возраста существуют дополнительные факторы, способствующие повышению инсулинорезистентности. Среди них можно перечислить низкую физическую активность, калорийное и рафинированное питание, снижение активности транспортеров глюкозы, саркопеническое ожирение, лекарственные средства с негативным метаболическим эффектом. У данной категории людей чаще наблюдается постпрандиальная гипергликемия, преобладает изолированная гипергликемия после приема пищи, а также повышается почечный порог для глюкозы (при гликемии $>12\text{--}13$ ммоль/л). У больных пожилого возраста имеет место снижение мышечной массы и развитие саркопении, что вносит значительный вклад в развитие инсулинорезистентности и приводит к ухудшению гликемического контроля за счет снижения поглощения глюкозы мышцами [6]. Все чаще в литературе обсуждается роль инкретиновых гормонов, которые вырабатываются в желудочно-кишечном тракте в ответ на прием глюкозы и оказывают стимулирующее действие на секрецию инсулина. Исследования показали, что у пожилых людей уровень выработки инкретиновых гормонов существенно не меняется, но чувствительность бета-клеток поджелудочной железы с возрастом снижается [7].

Нарушение обмена глюкозы у лиц пожилого возраста может сопровождаться нарушением кислотно-основного равновесия, что в свою очередь может явиться причиной повреждения мозга, метаболических нарушений сердечной мышцы и почек. Все перечисленные факторы влияют на несвоевременное диагностирование и лечение заболевания. Наличие сопутствующих соматических заболеваний (сердечно-сосудистых и легочных), патологий опорно-двигательного аппарата, когнитивных расстройств, полипрагмазия, нарушение тазовых функций, в частности недержание мочи, а также опасные падения, снижение зрения, персистирующий болевой синдром уменьшают компенсаторные механизмы углеводного обмена [5].

СТАРЧЕСКАЯ АСТЕНИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

У категории лиц старше 60 лет течение диабета может усугубляться гериатрическим синдромом, а точнее говоря, старческой астенией (СА) [10]. Старческая астения (англ. frailty — хрупкость) — это ассоциированный с возрастом физиологический синдром, при котором основными клиническими проявлениями являются общая слабость, медлительность и/или непреднамеренная потеря веса. Данный синдром сопровождается снижением физической и функциональной активности многих систем, адаптационного и восстановительного резерва, способствует развитию зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни, утрате способности к самообслуживанию, ухудшает прогноз состояния здоровья. Другими словами, синдром СА представляет собой характеристику состояния здоровья пациента пожилого и старческого возраста, которая отражает потребность в уходе. Распространенность синдрома СА имеет широкий диапазон и колеблется от 6,9% до 73,4% [3].

Синдром СА включает сочетанное повреждение следующих систем организма: костно-мышечной, иммунной и нейроэндокринной. В связи с этим развивается синдром мальнутриции, то есть пониженное питание, синдром саркопении, который характеризуется развивающейся мышечной слабостью и возникновением синдрома падений, снижением интенсивности метаболических процессов и физической активности.

Все эти процессы также приводят к снижению когнитивных функций, нарушению морального состояния и развитию зависимости в повседневной жизни от других людей, что в свою очередь приводит к накоплению инволютивных повреждений, поражению многих органов и систем на фоне полиморбидности, к снижению резервных возможностей организма, постепенному снижению функционирования организма и наступлению инвалидности или смерти вследствие минимальных внутренних или внешних воздействий [9].

Когнитивная функция является составляющей поддержания высокого качества повседневной жизни человека. Известно, что центральная нервная система является органом мишени при гипергликемии, которая приводит к когнитивным нарушениям, депрессии у лиц пожилого возраста. При СД нарушается также гомеостаз, в частности метаболизм калия. Развивающаяся дегидратация на фоне внутриклеточного дефицита калия, которая характерна для лиц пожилого возраста, приводит к появлению и усугублению дисциркуляторной энцефалопатии. Все эти нарушения способствуют развитию расстройств памяти и интеллекта, вплоть до старческой деменции и болезни Альцгеймера. Деменция затрагивает до 16% пациентов с диабетом в возрасте >65 лет и 24%

в возрасте >75 лет [14]. Эпидемиологические исследования деменций позднего возраста, опубликованные в англоязычной литературе, по данным обзора [12], позволяют сделать заключение о том, что наличие диагноза СД 2 типа у представителей исследуемой группы в 2 раза повышает риск развития болезни Альцгеймера с поздним началом по сравнению с лицами того же возраста, не страдающими СД 2 типа. Инсулинорезистентность, как и частые эпизоды тяжелых гипогликемий, у пожилых лиц с СД 2 типа также являются факторами риска когнитивных нарушений. Хотя механизмы влияния СД на мозг не ясны, они могут включать следующие изменения в сосудах головного мозга: нарушения сигнальной системы инсулина в головном мозге, резистентность к инсулину, токсичность глюкозы, окислительный стресс, накопление конечных продуктов гликозилирования, эпизоды гипогликемии и изменения в метаболизме амилоида. Когнитивные нарушения и деменция, связанные с СД, также могут быть опосредованы сосудистыми факторами риска, в частности ишемией головного мозга, которая обладает синергизмом с сопутствующими нейродегенеративными процессами. Исходя из этого можно предположить, что клинически значимые когнитивные нарушения и цереброваскулярные заболевания существенно снижают способность к адекватному контролю гликемии, качество жизни и уровень трудовой и социальной адаптации больных СД 2 типа [13].

Саркопения — атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, ассоциированное с возрастом и приводящее к постепенной потере мышечной массы и ее силы (росту травматизма, падениям и переломам, низкому качеству жизни, СД 2 типа, остеопорозу, сердечно-сосудистым заболеваниям и др.). Саркопения затрудняет и снижает двигательную активность, чем способствует развитию наиболее распространенных неинфекционных заболеваний: диабета, атеросклероза, гипертонической болезни, остеопороза, деменции [15]. К факторам риска, усугубляющим течение саркопении у лиц с СД 2 типа, относятся: гипергликемия, осложнения диабета, ожирение, инсулинорезистентность. Из-за ускоренного снижения мышечной массы и силы у пациентов с СД 2 типа риск развития саркопении в 3 раза выше, чем у пациентов без диабета [35]. Существует ряд исследований, где доказана роль скелетной мускулатуры в поддержании гомеостаза глюкозы и важность физической нагрузки в профилактике сахарного диабета [34].

Синдром мальнутриции или недостаточности питания, который встречается в пожилом возрасте, по данным зарубежных исследований, выявляется у 20% людей старше 60 лет и почти у 40% пациентов старческого возраста, госпитализируемых в связи с разными заболеваниями, причем не менее чем у 3–4% пациентов именно мальнутриция приводит к смертельному исходу [16]. Данный синдром

характеризуется количественной и качественной недостаточностью поступления питательных веществ: белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ. Опасность синдрома мальнутриции при СД 2 типа заключается в том, что он может вызывать гипогликемию, при которой многократно увеличивается риск, прежде всего, падений, нарушений походки и сознания [17].

Инконтиненция (недержание мочи) у пожилых пациентов занимает важное место в гериатрической патологии. *Это патология, характеризующаяся произвольным выделением мочи, которая не поддается волевому усилию и вызывает у больного психологический и физический дискомфорт.* Изменения в мышцах малого таза и предстательной железе у мужчин, связанные с возрастом, побочные эффекты хирургического вмешательства, потеря контроля над функцией мочевого пузыря из-за повреждения головного или спинного мозга, инфекции нижних мочевыводящих путей, стрессы, неврологические заболевания, включая рассеянный склероз и болезнь Паркинсона, гормональные нарушения в период климакса, инфекции органов малого таза способствуют развитию патологии [18]. У больных СД 2 типа в пожилом возрасте повышается вероятность развития недержания мочи, что может быть связано с автономной полинейропатией. С возрастом число пациентов с СД увеличивается, а после 75 лет это заболевание наблюдается почти в 25% случаев [19]. Вероятность недержания мочи повышается с увеличением длительности СД; выраженное недержание мочи встречается при СД почти в 2 раза чаще, чем в остальной популяции [20].

Полипрагмазия («poly» — много и греч. «pragma» — предмет, вещь) — нередко неоправданное и нерациональное одновременное назначение больному множества лекарств или лечебных процедур врачами разных специальностей. Основной причиной полипрагмазии в гериатрической практике является коморбидность, то есть у пациента одновременно имеются признаки поражения нескольких органов и систем. Именно такое состояние, как правило, развивается у больных с осложненным течением СД 2 типа. Установлено, что даже при первом обращении больного к эндокринологу у пациента уже можно выявить многообразие симптомов и синдромов: ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию, ишемическую болезнь сердца, поражение сосудов мозга, нижних конечностей, глаз, поражение почек, нервной системы [21]. Исходя из факта, что больные СД 2 типа главным образом пожилые люди, к перечисленным синдромам присоединяются еще и многочисленные сопутствующие заболевания (инфекция мочевыводящих путей, хронические обструктивные заболевания легких, хронические холециститы, панкреатиты и др.). В большинстве случаев такое бесконтрольное назначение препаратов не только

не способствует выздоровлению больного, но и наносит ему существенный вред [22].

Учитывая, что полипрагмазия снижает приверженность пациентов к терапии и, с другой стороны, вызывает метаболические нарушения, наиболее рациональным подходом к лечению любого заболевания является этиологическая или патогенетическая терапия, т.е. воздействие на саму причину заболевания или на патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития болезни [22]. При таком обоснованном подходе можно избавить больного от многих проявлений недуга и тем самым устранить необходимость назначения большого количества лекарств. Это необходимо учесть и в лечении больных сахарным диабетом 2 типа, в частности у лиц пожилого и старческого возраста.

Как было упомянуто, наличие СД в пожилом возрасте опасно также и гипогликемическими состояниями, так как зачастую у пожилых пациентов нарушается своевременное распознавание данного состояния, что может привести к непредсказуемым последствиям. По данным разных авторов, гипогликемические состояния при СД 2 типа встречаются довольно часто: в возрасте от 65 до 69 лет их испытывают около 20–30% людей, а в возрасте старше 85 лет — 50% [23]. Причинами гипогликемических состояний у пациентов с СД 2 типа могут являться недоедание, длительное течение заболевания, неконтролируемый прием гипогликемических лекарственных средств (особенно препаратов сульфонилмочевины I генерации), неверно подсчитанные дозы инсулина, прогрессирование полинейропатии, особенности обмена глюкозы, прием алкоголя, дисфункция почек, когнитивные расстройства и др. Вследствие преобладания когнитивных расстройств (слабость, сонливость, спутанность сознания), связанных со снижением активации контррегуляторных систем (адреналин, кортизол), наблюдаются появления дрожи, сердцебиения и потливости. Тяжелые эпизоды гипогликемии могут привести к потере сознания, падениям, вывихам суставов, вследствие наличия синильного остеопороза — переломам длинных трубчатых костей и явиться причиной увеличения смертности пожилых больных [24]. Гипогликемия у пожилых больных может стать причиной ишемии миокарда, аритмии и усугубить неврологический статус, также у пациентов с деменцией может способствовать развитию поведенческих нарушений [25].

СКРИНИНГ И ЦЕЛИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СД 2 ТИПА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Среди лиц старше 60 лет следует активно проводить скрининг для выявления СД. Ниже приведены общие рекомендации по скринингу диабета у пожилых людей [27].

- Всем пожилым людям необходимо регулярно проходить скрининг сахарного диабета.

- Всем пожилым людям, поступившим в лечебно-реабилитационные центры для престарелых, необходимо пройти скрининг сахарного диабета.

- Диагноз сахарный диабет может быть поставлен на основании любого из нижеперечисленных критериев ВОЗ:

- глюкоза плазмы натощак (ГПН) $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл), или

- глюкоза через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл), или

- $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ /48 ммоль/моль, или

- глюкоза плазмы при случайном определении $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) при наличии классических симптомов сахарного диабета.

- Пациентам с положительным результатом скрининга диагноз всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии.

- Если концентрация глюкозы в плазме крови при случайном определении $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл), но $<11,1$ ммоль/л (<200 мг/дл), необходимо оценить глюкозу натощак или HbA_{1c} , либо провести ПГТТ.

- Исследование показателя HbA_{1c} должно быть выполнено с использованием метода определения HbA_{1c} , сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). При этом должны отсутствовать любые состояния, которые искажают результаты измерения.

Пациентам с диагностированным по результатам скрининга сахарным диабетом необходимо назначить лечение с минимальным риском побочных эффектов и развития состояний, усугубляющих течение данного заболевания, выбрать целевые показатели гликемического контроля и обеспечить надлежащий уход нуждающимся в нем.

В таблицах 1 и 2 приведены целевые показатели гликемического контроля для лиц пожилого возраста с СД 2 типа, рекомендуемые ведущими отечественными и зарубежными руководствами.

Таблица 1

Рекомендуемые цели гликемического контроля для лиц пожилого возраста [33]

Руководство	Характеристика пациентов	Целевое значение гликированного гемоглобина, %
Российская ассоциация эндокринологов (2017) [13]	Пожилые (и/или ОПЖ менее 5–10 лет)	До 7,5
	Пожилые (и/или ОПЖ <5 лет) с тяжелыми осложнениями, риском гипогликемии	До 8,0
ADA и EASD (2012) [27]	Относительно здоровые, с длительной ОПЖ	$<6,5-7,0$
	С анамнезом тяжелой гипогликемии, ограниченной продолжительностью жизни, с осложнениями, обширной сопутствующей патологией	7,5–8,0
IAGG, EDWPOP and International Task Force of Experts for Diabetes position statement (2012) [28]	Индивидуальная цель с учетом совокупности сопутствующих заболеваний, когнитивных нарушений и функционального статуса	7–7,5
IDF (2013) [29]	Функционально независимые	7,0–7,5
	Функционально зависимые	7,0–8,0
	С деменцией или со слабостью (хрупкие)	До 8,5
	С ОПЖ менее 1 года	Избегать симптомов гипергликемии
Diabetes Canada (DC) (2018) [30]	Функционально независимые	$\leq 7,0$
	Функционально зависимые	7,1–8,0
	С деменцией или со слабостью (хрупкие)	7,1–8,5
	С ОПЖ менее 1 года	Избегать симптомов гипергликемии

Окончание табл.

Руководство	Характеристика пациентов	Целевое значение гликированного гемоглобина, %
American Diabetes Association (ADA) [31]	Относительно здоровые: несколько сопутствующих заболеваний, нет когнитивных и функциональных нарушений	<7,5
	Сложные/средние: несколько сосуществующих хронических заболеваний либо 2 или больше нарушений повседневной активности с мягкими или умеренными когнитивными нарушениями	<8,0-8,5

Примечание. ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни; DA — American Diabetes Association (Американская диабетическая ассоциация); EASD — European Association for the Study of Diabetes (Европейская ассоциация по изучению диабета); EDWPOP — European Diabetes Working Party for Older People (Европейская рабочая группа по диабету для пожилых людей); IAGG — International Association of Gerontology and Geriatric (Международная ассоциация геронтологии и гериатрии); IDF — International Diabetes Federation (Международная диабетическая федерация); DC - Diabetes Canada (Канадская диабетическая ассоциация).

Таблица 2

Индивидуальные целевые показатели глюкозы при сахарном диабете 2 типа в пожилом возрасте

	Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	Тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии
Глюкоза плазмы натощак/перед едой (ммоль/л)	<7,5	<8,0
Глюкоза плазмы через 2 часа после еды (ммоль/л)	<10,0	<14,0

Примечание. Источник — «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 8-ой выпуск, 2017 г.

Лечение пожилых больных с СД типа 2 является важной задачей и требует индивидуального подхода, учитывающего сопутствующие заболевания, социальный статус пациента, полипрагмазию, низкую обучаемость и приверженность к терапии. При фармакологическом лечении СД 2 типа у пожилых следует выбирать оптимальную сахароснижающую терапию с наименьшим риском развития гипогликемических состояний [26]. Во всех руководствах, несмотря на современные принципы лечения СД 2 типа в пожилом возрасте, важность соблюдения диеты, физической активности и обучения пациентов является основополагающим звеном контроля гликемии.

При соблюдении диеты нужно учесть факт снижения суточной потребности в энергии пожилых больных, но придерживаться сбалансированного приема белков, жиров и углеводов. Гипокалорийное питание оказывает потенциально неблагоприятное влияние на костную ткань, поступление витаминов, минералов и другие аспекты питания. Нет необходимости рассчитывать калорийность пищи и определять хлебные единицы при нормальной

массе тела или небольшом ее избытке. Снижать массу тела у данной категории больных надо с осторожностью. Рекомендации по физической нагрузке строго индивидуальны с учетом наличия лишнего веса, ожирения, сопутствующих заболеваний и осложнений СД. Рекомендуются прогулки 30–60 мин ежедневно или через день. Длительные физические нагрузки могут спровоцировать гипогликемию или создать опасность ухудшения течения сердечно-сосудистых заболеваний.

САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Пероральная сахароснижающая терапия у пожилых больных с СД требует минимального риска гипогликемии, отсутствия нефро-, гепато- и кардиотоксичности, удобства кратности применения и отсутствия взаимодействия с другими лекарственными средствами.

В качестве лечения первой линии рекомендуется использование метформина, из-за

минимального риска гипогликемии, за исключением наличия противопоказаний. Метформин показан пациентам с выраженной гипергликемией и страдающим избыточной массой тела натошак. Противопоказаниями к применению метформина являются острые или хронические заболевания, вызывающие тканевую гипоксию, например ХСН, инфаркт миокарда, легочная недостаточность, облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, анемия, почечная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм, СКФ < 45 мл/мин, развитие лактат-ацидоза, острые состояния, которые могут нарушить функцию почек (обезвоживание, острая инфекция, шок, внутрисосудистое введение рентгеноконтрастных средств). У данного препарата нет ограничения по возрасту, в случае непереносимости в первые недели важно титровать дозы и мониторировать функцию почек. Длительное применение метформина может способствовать дефициту витамина В₁₂, усугубляющему когнитивные расстройства и полинейропатию. При непереносимости или наличии противопоказаний к метформину, наиболее безопасными в отношении развития гипогликемии и возможности применения при любой стадии ХБП считаются препараты из группы инкретинов (аГПП-1 или иДПП-4).

Агонисты ГПП-1 могут назначаться при ожирении, они, являясь безопасными с точки зрения гипогликемии, в то же время способствуют уменьшению веса, что опасно для пациентов с саркопенией. Ингибиторы ДПП-4 нейтральны по отношению к снижению веса и рассматриваются в качестве препаратов первой линии в дополнение к назначению метформина или при высоком риске использования препаратов сульфонилмочевины [30].

Ингибиторы НГЛТ-2 (новый класс сахароснижающих препаратов) позволяют снизить уровень глюкозы крови и оказывают симптоматический эффект, в качестве дополнения терапии можно назначить их относительно здоровым пожилым пациентам с сахарным диабетом 2 типа, имеющим избыточный вес и неконтролируемую АГ. Пациентам старше 75 лет показан представитель данной группы препаратов — дапаглифлозин, а пациентам старше 85 лет — эмпаглифлозин при низком риске дегидратации [28]. Противопоказаниями к их применению являются СД 1 типа, наличие кетоацидоза, сниженный ОЦК, например вследствие острых заболеваний, таких, как желудочно-кишечные заболевания. При применении препаратов данной группы могут обостриться урогенитальные инфекции, а также они противопоказаны при применении петлевых диуретиков, инсулина или производных сульфаниламидов [29].

Препараты сульфонилмочевины рассматриваются в качестве терапии второй линии как дополнение к препаратам первой линии, так как

ассоциируются с высоким риском гипогликемии. В этом плане приоритет в гериатрической практике отдается гликлазиду, глимепириду, гликвидону и глипизиду, которые имеют наименьший риск гипогликемии и по данным ряда исследований являются кардиологически безопасными [31].

Применение тиазалидиндионов у пожилых больных с СД 2 типа считается безопасным с точки зрения гипогликемии, однако они весьма ограничены в применении из-за высокого риска задержки натрия и воды, что является риском застойной сердечной недостаточности. Исходя из факта увеличения частоты переломов и риска остеопороза на фоне приема препаратов группы тиазалидиндионов в пожилом возрасте, применение их носит ограниченный характер [30].

При наличии противопоказаний к применению пероральных сахароснижающих препаратов и при неадекватном контроле и невозможности достижения целевых уровней гликемии в качестве альтернативы назначение базальных инсулинов является целесообразным. Наименьшим риском гипогликемии обладают беспиковые аналоги инсулина с пролонгированным действием, которые применяются в качестве безопасных и эффективных препаратов у пожилых больных с СД 2 типа [32]. Пациентам с выраженной постпрандиальной гипергликемией необходимо применение инсулинов короткого и ультракороткого действия. Комбинированные смеси инсулинов, вводимые с помощью шприц-ручек, считаются безопасными и удобными в применении для пациентов 65 лет и старше, так как вероятность обеспечения поддержания базального и прандиального уровня гликемии высока.

Интенсифицированная инсулинотерапия возможна только при сохранении когнитивных функций, после обучения основным правилам инсулинотерапии и самоконтроля.

Пожилые больные СД 2 типа — это большая когорта пациентов, которые нуждаются в индивидуальном подходе к текущей болезни, ее осложнениям и сопутствующим заболеваниям. В этом контексте основной стратегической задачей гериатрии является обеспечение и поддержание качества жизни пожилого больного. Владея информацией правильной диагностики, назначением четкой медикаментозной терапии, избегая полипрагмазии у таких больных, число которых увеличивается из года в год, можно достичь четких и безошибочных результатов с наименьшими рисками осложнений и добиться увеличения продолжительности жизни у рассматриваемой категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, клинические проявления сахарного диабета 2 типа у лиц пожилого возраста, аспекты коморбидности с гериатрическими синдромами являются актуальной и малоизученной

Таблица 3

Характеристика и особенности сахароснижающих препаратов, применимых для лиц пожилого и старческого возраста

Препарат	Риск гипогликемий	Преимущества	Недостатки	Результаты ИССИ	Корректировка дозы при нарушении функции почек	Стоимость
Метформин	Низкий	Клиническое при- менение в течение 60 лет	Побочные эффекты со стороны ЖКТ (тош- нота, диарея) Применяется с осторожностью при СКФ<45 мл/мин Противопоказан при СКФ<30 мл/мин Риск ацидоза (очень редко)	Нет данных	Да	Очень низ- кая
Производные сульфонил мочевины	Высокий (самый высокий у глибен- кламида, самый низкий — у гли- клазида)		Набор веса Спорная СС безопасность	Нет данных	Да	Очень низ- кая
Пиоглитазон	Низкий	Антиатерогенное действие	Задержка воды Сердечная недостаточность Переломы костей Падения	Положительные	Да	Низкая
Ингибиторы ДПП-4	Низкий	Глюкозависимое действие Хорошо перено- сятся	Повышенный риск госпитализации в свя- зи с сердечной недостаточностью (сакса- глиптин) Несколько повышенный риск панкреатита	Нейтральные ре- зультаты (ситаглип- тин, алоглиптин, саксаглиптин)	Да (исключение линаглиптин)	Высокая
Агонисты ре- цептора ГПП-1	Низкий	Глюкозависимое действие Хорошо перено- сятся	Побочные эффекты со стороны ЖКТ (тош- нота, анорексия) Подкожное введение	Положительные для лираглутида Нейтральные для ликсисенатида и эксенатида	С осторожностью	Очень высо- кая
Ингибиторы НГЛТ-2	Низкий	Действие не зави- сит от бета-клеток Могут сочетаться со всеми другими классами сахарос- нижающих препа- ратов	Обезвоживание Мочеполовые инфекции Сообщение о случаях эуликемического кетоза Переломы костей и ампутация стопы (палец ноги) (канаглиф- лозин)	Положительные для эмпаглифлози- на и канаглифло- зина	Да Противопока- заны при СКФ<45 мл/мин	Высокая
Инсулин/ана- логи инсулина	Очень высокий	Высокая эффектив- ность	Проблемное применение у старых пациентов со сложным заболеванием, нарушением функции почек или деменцией	Нейтральные	Да	Высокая (очень вы- сокая при СУГК)

проблемой. Рассмотрев выше отмеченные некоторые гериатрические синдромы и различные состояния, которые могут возникать в пожилом возрасте, и их связь с СД 2 типа, можно с уверенностью констатировать следующее. Наличие синдрома старческой астении, гипогликемические состояния и полипрагмазия могут ухудшать качество и продолжительность жизни пациентов с СД 2 типа и оказаться следствием или причиной социально-значимых заболеваний у лиц пожилого возраста. Подбор терапии и профилактика осложнений у лиц пожилого возраста с сахарным диабетом подразумевает не только эффективность, направленную на улучшение качества жизни пациентов, но и безопасность с учетом полипрагмазии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов не заявляется. Рукопись не находится на рассмотрении в другом издании, не была ранее опубликована, все авторы ее читали и одобрили и несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета [Электронный ресурс] // Профессиональный всероссийский ресурс по нозологиям диабета под эгидой Эндокринологического научного центра. URL: <http://diaregistry.ru/assets/files/pdf/Epidemiologiya-saharnogo-diabeta-v-Rossijskoj-Federacii-kliniko-statisticheskij-analiz-po-dannim-Federalnogo-registra-saharnogo-diabeta.pdf> (дата обращения: 5.01.2018).
2. IDF Diabetes Atlas 8th Edition 2017 [Electronic resource]. URL: <http://www.diabetesatlas.org/> (date of access: 3.01.2018).
3. Morley J.E., Vellas B., van Kan G.A., et al. Frailty consensus: a call to action // J. Am. Med. Dir. Assoc. 2013. Vol. 14, № 6. P. 392–397.
4. Cryer P.E. The barrier of hypoglycemia in diabetes // Diabetes. 2008. Vol. 57, № 12. P. 1369–1376.
5. Саприна Т.В., Файзулина Н.М. Сахарный диабет 2 типа у лиц пожилого возраста — решенные и нерешенные вопросы // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, № 4. С. 322–330.
6. Шарашкина Н.В., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н. и др. Распространенность, методы диагностики и коррекция саркопении у пожилых // Клиническая геронтология. 2016. Т. 22, № 3–4. С. 46–51.
7. Geloneze B., de Oliveira Mda S., Vasques A.C. et al. Impaired incretin secretion and pancreatic dysfunction with older age and diabetes // Metabolism. 2014. Vol. 63, № 7. P. 922–929.
8. Ткачева О.Н., Фролова Е.В., Яхно Н.Н. Гериатрия: национальное руководство. // издательство ГЭОТАР-Медиа, Москва. 2018. С. 401.
9. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Мхитарян Э.А., Каштанова Д.А. Методические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией для врачей первичного звена здравоохранения // Москва. 2016.
10. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Ведение пациентов со старческой астенией в первичном звене здравоохранения: учебное пособие для врачей. М.: издательство РАМН, 2016. 56 с.
11. Терехова А.А., Зилов А.В., Верткин А.А. и др. Основные причины смерти и сопутствующая патология у больных сахарным диабетом 2 типа по результатам аутопсий // Сахарный диабет. 2011. Т. 14, № 4. С. 61–64.
12. Blazquez E. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease // Front Endocrinol (Lausanne). 2014. Vol. 10, № 5. P. 161–165.
13. Сосина В.Б. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2010. 30 с.
14. Diagnosis and statistical manual of mental diseases. 5th ed. London: American Psychiatric Association, 2013. P. 970
15. Burton L.A., Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia // Clinical interventions in aging. 2010. 5. P. 217–218.
16. Boirie Y., Morio B., Caumon E. et al. Nutrition and protein energy homeostasis in elderly // Mechanism of Ageing and Development 2014. Vol. 136–137. P. 76–84.
17. Прядко Л., Бахмутова Ю., Кривецкий В., Варавина Л. Синдром падений — важная гериатрическая проблема общеврачебной практики. Врач. 2014; 6: 25–26.
18. Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. М.: Мед Пресс Информ, 2003. 160 с.
19. Wernecke J., Dreyer M. Patienten mit Diabetes mellitus im Altenpflegeheim. Eur J Geriatr. 2003; 5: 123–27.
20. Lifford K.L., Curham G.C., Hu F.R. et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of developing urinary incontinence. J Am Geriatr Soc. 2005; 53: 1851–7.
21. Geoffrey V. In: Textbook of diabetes. Pickup J., Williams G., eds. Blackwell Scientific Publications. 1991, P. 24–29.
22. Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая фармакология в гериатрии // Medix. Antiaging. 2012. Т. 25, № 25. С. 50–55.
23. Зубкова Н.А., Тихонович Ю.В., Тюльпачов А.Н. Моногенные формы сахарного диабета // Фарматека. 2012. № 16. С. 66–70.
24. Bremer J.P. et al. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2009. Vol. 32, № 8. P. 1513–1517.
25. Bonds D.E., Miller M.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Byington R.P., Cutler J.A., Dudl R.J., Ismail-Beigi F., Kimel A.R., Hoogwerf B., Horowitz K.R.,

Savage P.J., Seaquist E.R., Simmons D.L., Sivitz W.I., Speril-Hillen J.M., Sweeney M.E. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2009; 339: b4909.

26. Wong C.W. Avoiding hypoglycaemia: a new target of care for elderly diabetic patients // *Hong Kong Med J*. 2015. 21(5): 444–54.

27. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Клинические рекомендации под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 8-ой выпуск, 2017 г.

28. Fitchett D., Zinman B., Wanner C. et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial // *Eur. Heart J*. 2016. Vol. 37, № 49. P. 1526–1534.

29. Mikhail N. Use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in older adults with type 2 DM // *South Med. J* 2015. Vol. 108, № 2. P. 91–96.

30. Mathur S., Zammitt N.N., Frier B.N. Optimal glycaemic control in elderly people with type 2 diabetes: what does the evidence say? // *Drug Saf*. 2015. Vol. 38, № 1. P. 17–32.

31. Glyburide, Gliclazide or Glimepiride for Elderly Patients with Type 2 Diabetes: An Updated Review of the Clinical Effectiveness and Safety. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.

32. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 358, № 24. P. 2545–2559.

33. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: диагностика, клиника, лечение: практическое руководство для врачей / ФГУ Эндокринологический науч. центр М-ва здравоохранения и социального развития Российской Федерации. М.: Дипак, 2011. 79 с.

34. Vasina A.Y., Didur M.D., Yygi A.A. et al. Muscular tissue as endocrine regulator and the problem of physical inactivity. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11. Meditsina*. 2014; 2: 5–15. (in Russian).

35. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., Boirie Y., Cederholm T., Landi F., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39(4): 412–423. PMID: 20392703. DOI: 10.1093/ageing/afq034.

МАТЕРИАЛЫ СЕССИИ ОБЩЕСТВА МОЛОДЫХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ ПРОБЛЕМ СТАРЕНИЯ В РАМКАХ IV ВСЕРОССИЙСКОГО КОНГРЕССА ПО ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

23 мая 2020 года состоялся конкурс Общества молодых исследователей проблем старения, который традиционно проходит во время Всероссийского конгресса по геронтологии и гериатрии. Несмотря на то, что сессия в этом году была перенесена в онлайн-формат, она получилась насыщенной и интересной. Программным комитетом было отобрано 8 лучших работ, авторы которых получили возможность побороться за звание лучшего молодого исследователя. По результатам конкурса были отмечены 4 лучших презентации, которые будут представлены на Форуме «Россия — территория заботы» в октябре 2020 года.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ХРУПКОСТИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Амири Е.И., Мясоедова С.Е.

Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Россия

Цель исследования. У пациентов с ревматоидным артритом (РА) выявить синдром хрупкости и особенности его проявления у больных в возрасте до и после 60 лет.

Материалы и методы. В исследование включены 70 пациентов (59 женщин и 11 мужчин) с достоверным РА, 33–81 года (средний возраст $58,2 \pm 10,3$ лет), длительностью заболевания от 0,5 до 39 лет ($9,4 \pm 9,2$ лет), проходивших лечение в ОБУЗ «ГКБ №4». 82,9% больных имели серопозитивный РА умеренной активности; 47 получали базисную терапию метотрексатом. Диагностику синдрома хрупкости проводили по модели L.P. Fried (2001). Рассчитывали индексы коморбидности Чарльсона и HAQ. Данные обрабатывали в Statistica 6.0. Достоверность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Пациентов с синдромом хрупкости разделили на группы. В 1-ю группу вошли 31 человек ≥ 60 лет ($66,8 \pm 5,8$ лет), во 2-ю — 36 человек моложе 60 лет ($50,6 \pm 6,9$ лет). В 1-й группе было больше хрупких (20 и 9 соответственно, $p < 0,05$), во 2-й — преобладали прехрупкие. Трое пациентов относились к «крепким». По длительности РА и частоте встречаемости раннего РА больные в группах не отличались. Пациенты 1-й группы получали более низкие дозы метотрексата ($14,0 \pm 4,1$ мг

и $18,0 \pm 5,0$ мг, $p < 0,05$) и имели более высокую активность РА по сравнению с пациентами 2-й группы (DAS28 по СОЭ $4,9 \pm 1,2$ и $4,3 \pm 1,1$, $p < 0,05$). Больные 1-й группы имели более низкие показатели динамометрии ($5,8 \pm 4,6$ кр и $8,8 \pm 6,0$ кр, $p < 0,05$), чаще страдали гиподинамией (11 и 5 человек, $p < 0,05$) и немотивированной потерей веса (18 и 10 человек, $p < 0,05$), чаще имели выраженные функциональные нарушения по индексу HAQ (16 и 6 человек, $p < 0,05$). Индекс Чарльсона был выше в 1-ой группе ($6,3 \pm 2,0$ и $3,3 \pm 1,4$, $p < 0,05$) за счет возраста и коморбидности.

Выводы. РА предрасполагает к развитию синдрома хрупкости, в том числе у молодых пациентов и на ранней стадии болезни. Наличие хрупкости ассоциировано с более старшим возрастом, более высокой активностью РА, меньшей дозой метотрексата и коморбидностью, что приводит к функциональным нарушениям и инвалидизации больных.

ПРОФИЛАКТИКА СНИЖЕНИЯ МЫШЕЧНОЙ СИЛЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ КИНЕЗИОТЕРАПИИ

Васильева В.А., Марченкова Л.А.

Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования. Оценка влияния комплексного 3-х недельного лечения с использованием 4-х методов кинезиотерапии на снижение массы тела и мышечную силу у пациентов с ожирением.

Материалы и методы. В исследование были включены 80 человек с алиментарным ожирением (средний возраст $52,4 \pm 11$ лет, вес $111,3 \pm 24,5$ кг, ИМТ $40,3 \pm 8,1$ кг/м², окружность талии (ОТ) $113,4 \pm 16$ см, окружность бедер (ОБ) $124,2 \pm 16$ см). Комплексная кинезиотерапия проводилась ежедневно в течение 3-х недель и включала интерактивные сенсомоторные тренировки на платформе Стабилан, гидрокинезиотерапию в бассейне, специальный комплекс физических упражнений в зале и занятия на велотренажере. Вес, ОТ, ОБ, число падений за 3 месяца измерялись в начале лечения и после завершения лечения. Оценка результатов функциональных тестов мышечной силы и скорости ходьбы (тест 10-метровой ходьбы, тест

«Встань и иди», 4 специальных теста на выносливость мышц спины и живота к статической и динамической нагрузке) также проводилась в начале лечения и через 3 недели.

Результаты. Наблюдалось значительное снижение массы тела ($111,3 \pm 24,4$ кг исходно против $107,9 \pm 23,1$ кг за 3 недели; $p=0,000$), ИМТ ($40,3 \pm 8,1$ против $39,1 \pm 7,7$ кг/м²; $p=0,000$), ОТ ($113,4 \pm 15,9$ против $109,2 \pm 15,1$ см; $p=0,000$), ОБ ($124,1 \pm 15,5$ против $119,7 \pm 14,1$ см; $p=0,000$) у пациентов с ожирением. Скорость ходьбы на 10 метров увеличилась с $0,84 \pm 0,15$ м/с исходно до $0,88 \pm 0,17$ м/с за 3 недели ($p=0,000$). Результаты теста «Встань и иди» улучшились с $8,4 \pm 2,1$ соответственно $7,9 \pm 2,09$ с ($p=0,000$). Мы выявили статически значимое повышение выносливости к статической нагрузке мышц живота с $13,1 \pm 9,7$ до $16,49 \pm 12,8$ с ($p=0,000$), а также в мышцах спины с $14,8 \pm 11,9$ до $18,6 \pm 14,9$ с ($p=0,000$). Выносливость к динамической нагрузке увеличилась в мышцах живота с $29,9 \pm 11,2$ до $34,84 \pm 11,93$ раз ($p=0,000$), а также в мышцах спины с $9,1 \pm 7,4$ до $12,2 \pm 9,2$ раза ($p=0,000$). Значительно уменьшилось число падений с $0,14 \pm 0,34$ исходно до 0,0 (95% ДИ: 0,02; 0,25) после окончания лечения.

Выводы. Современные методы профилактики снижения мышечной силы с помощью 4 методов кинезиотерапии способствует снижению массы тела, уменьшению ОТ, ОБ при ожирении. Специальная трехнедельная тренировка для пациентов с ожирением связана с увеличением скорости ходьбы, улучшением выносливости к статической и динамической нагрузке мышц спины и живота. Эти изменения улучшают функцию баланса, снижают риск падений у пациентов с ожирением и являются профилактикой снижения мышечной силы у пациентов с ожирением.

ЭЛЕКТРОННЫЕ ПРОГРАММЫ КАК СИНХРОНИЯ ОСМОТРА И ДИАГНОСТИКИ ПАЦИЕНТА

Злобина И.А.

Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

Остеопороз, остеоартрит и саркопении — междисциплинарная проблема, представляющая собой важную медико-социальную проблему в связи с их высокой распространенностью и частыми осложнениями.

Цель исследования. Оптимизация приема врача для повышения качества лечения, реабилитации и обеспечения профилактики прогрессирования остеопороза, остеоартрита и саркопении для пациентов старших возрастных групп.

Материалы и методы. Проведенное исследование состояло из двух этапов: 1) выявление факторов риска снижения функциональности при остеопорозе, остеоартрите и саркопении и разработка электронной унифицированной шкалы-калькулятора оценки прогрессирования остеопороза в сочетании с остеоартритом в старшей возрастной группе; 2) изучение особенностей гериатрического и полиморбидного статуса при коморбидном комплексе и разработка электронной шкалы прогнозирования риска осложнений гериатрического статуса у пациентов с остеопорозом и остеоартритом.

Результаты. Наряду с изучением коморбидного комплекса, была исследована распространенность сопутствующей патологии пациентов, которая и явилась фактором риска прогрессирования изучаемых нозологий.

На основе выявленных факторов риска прогрессирования коморбидного комплекса — остеопороза, остеоартрита и саркопении — нами была разработана унифицированная шкала-калькулятор оценки прогрессирования остеопороза в сочетании с остеоартритом в старшей возрастной группе. Для быстроты и удобства в использовании специалистами шкала-калькулятор была преобразована в электронный вариант для рабочего стола персональных компьютеров, планшетов и телефонов.

В ходе исследования нами был изучен гериатрический статус остеопороза, остеоартрита и саркопении, включающий в себя синдром нарушения передвижений, синдром падений с последующими переломами, синдром полипрагмазии с определением уровня комплаенса, психоневрологические нарушения, качество жизни.

На основе изученных гериатрических синдромов и их влияния на снижение функциональной способности пациентов старшей возрастной группы с коморбидным комплексом, составлена электронная программа, прогнозирующая риск осложнений гериатрического статуса у пациентов с остеопорозом, остеоартритом и саркопенией.

Разработанная электронная программа включает в себя исследование гериатрического статуса пациента с остеопорозом, остеоартритом и саркопенией, а интерпретация результатов носит балльный характер, что позволяет в совокупности получить конечный результат о прогнозировании риска осложнений для разработки либо коррекции плана медико-реабилитационных мероприятий.

Выводы. Таким образом, электронные программы позволяют одновременно проводить осмотр пациента и его диагностику на приеме у врача.

АНАЛИЗ ПРИЧИН НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА БИСФОСФОНАТОВ

Зоткина К.Е., Лесняк О.М.

Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург, Россия

Бисфосфонаты (БФ) широко используются при лечении остеопороза. По данным литературы неэффективность терапии БФ встречается с частотой от 9.5 до 53 % (Diez-Pérez, 2014).

Цель исследования. Оценить возможные причины неэффективности длительного лечения БФ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 59 женщин с постменопаузным остеопорозом, которые соответствовали критериям неэффективности (возникновение низкоэнергетического перелома на фоне терапии или отсутствие положительной динамики на фоне терапии или сохранение МПК в зоне остеопороза хотя бы в одной точке по данным денситометрии после лечения пероральными БФ в течение 5 лет и более или в/в БФ в течение 3 лет и более).

Результаты. Возраст пациенток — от 61 до 84 лет (средний возраст 73 г). Длительность лечения БФ составила от 3 до 12 лет. С момента установки диагноза 20 (33.9%) пациенток получали в/в БФ, 23 (38.9%) — пероральные БФ, 16 (27.1%) получали и пероральные, и в/в БФ. У 9 (15.2%) пациенток были переломы на фоне лечения БФ. У 25 (42.3%) наблюдалась положительная динамика МПК, однако к концу лечения МПК оставалась в зоне остеопороза, у 25 (42.3%) человек отсутствовала или отмечалась отрицательная динамика МПК по данным денситометрии.

Анализ причин неэффективности показал, что 4 человека (6.8%) были некомплаентны, 12 человек (20.3%) имели вторичный остеопороз: 6 (10.2%) пациенток — синдром мальабсорбции; 3 (5.1%) — принимали ингибиторы ароматазы; у 1 человека выявлена болезнь Иценко–Кушинга; у 2 (3.3%) — первичный гиперпаратиреоз.

У 9 (15.2%) выявлен вторичный гиперпаратиреоз, у 20 (33.9%) — указания на дефицит витамина D. У 22 (37.2%) пациенток причины неэффективности при стандартном клиническом исследовании не выявлены.

Выводы. Наиболее частыми находками у пациенток с постменопаузным остеопорозом, у которых длительное лечение бисфосфонатами было неэффективным, были не выявленные и не леченные ранее хронические заболевания, способные вызывать вторичный остеопороз, а также недостаточность витамина D.

ГРАМОТНОСТЬ В ВОПРОСАХ ЗДОРОВЬЯ ЛЮДЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА: ПОДХОДЫ К ИЗМЕРЕНИЮ

Лопатина М.В., Концевая А.В.

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

Грамотность в вопросах здоровья (ГЗ) является одной из важнейших детерминант здоровья и представляет совокупность личных навыков и социальных ресурсов, необходимых людям для получения доступа к информации, ее понимания, оценки и применения для принятия решений в отношении здоровья. Сравнительные европейские исследования с применением единого инструмента измерения отмечают низкий уровень ГЗ среди 50% населения, из них люди в возрасте от 65 лет чаще имеют проблемы с доступом к информации, ее пониманием, оценкой и применением, чем люди среднего возраста или молодежь, а люди старше 76 лет представляют самую уязвимую группу населения в этом отношении. Низкий уровень ГЗ приводит к большей распространенности хронических заболеваний и других проблем со здоровьем, связанных с большими трудностями в коммуникации и ориентировании в системе здравоохранения, более частыми случаями госпитализации и использования неотложной медицинской помощи.

Цель исследования. Представить инструмент и подходы к измерению ГЗ среди населения старшего возраста

Материалы и методы. Проводимые исследования используют инструмент Европейского исследования по измерению ГЗ European Health Literacy Survey Questionnaire (HLS-EU-Q), измеряющий навыки поиска, понимания, оценки и применения информации в области медицинской помощи, профилактики заболеваний и укрепления здоровья. Инструмент позволяет изучать взаимосвязь ГЗ с демографическими, социально-экономическими детерминантами здоровья, а также последствия для здоровья.

При изучении ГЗ людей старшего возраста важно дифференцировать этапы жизни в рамках данной возрастной группы. Требуется более тщательное изучение ГЗ людей на более поздних этапах жизни с тем, чтобы выявлять их проблемы и потребности. Также необходимо изучать навыки коммуникации медицинских работников, подходы медицинских организаций в отношении ГЗ, доступность и простоту в понимании предоставляемой информации.

Выводы. Люди старшего возраста имеют более низкий уровень ГЗ по сравнению с населением в целом. Большая доля низкой ГЗ указывает на сложности, вызванные предъявляемыми требованиями, избытком информации, а также проблемами общения с медицинскими работниками

и ориентированием в системе здравоохранения. Изучение ГЗ людей старшего возраста требует учитывать социальный градиент и различия между этапами жизни людей данной возрастной группы.

АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И СЛУЧАЙНЫМИ ПАДЕНИЯМИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Петросян Ю.М., Думбадзе Р.Д.

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Определить влияние фибрилляции предсердий (ФП) на частоту падений у лиц пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы. Путем сплошного отбора был включен 131 пациент, находившийся на лечении в Городском гериатрическом медико-социальном центре в период с 23.09.2019 по 26.01.2020. Средний возраст пациентов составил $77,8 \pm 7,8$ лет. Обследуемым проводилась регистрация сердечной деятельности с помощью портативного устройства MyDiagnostick 1001R 5–8 раз в сутки. За эпизод ФП считали пароксизм, длившийся более 30 секунд.

Результаты. По полученным результатам было сформировано две группы. В первую группу включили 31 (23,7%) пациента (средний возраст — $80,0 \pm 5,8$ лет), у которых портативное устройство обнаружило пароксизмы ФП, во вторую группу — 100 (76,3%) обследуемых (средний возраст — $77,2 \pm 7,7$ лет), у которых прибор не выявил ФП. С помощью портативного устройства MyDiagnostick 1001R пароксизмы ФП были обнаружены у 31 (23,7%) пациента. Из них о своем диагнозе знали 16 (51,6%) человек, у 15 (48,4%) участников исследования ФП была зарегистрирована впервые. У 2 человек с ФП в анамнезе во время обследования не было обнаружено пароксизмов. Во время проведения опроса было выявлено, что 59 человек падали в течение прошлого года от момента обследования. При анализе полученных данных было обнаружено, что 25 (75,8%) участников исследования с ФП и 35 (35,0%) обследуемых без ФП падали в течение последнего года. Связь между ФП и падениями оказалась статистически значимой ($p < 0,05$). Также у участников исследования были проанализированы факторы риска падений. Для этого было сформировано 2 группы. В первую группу включены 59 человек, которые падали в течение последнего года, во вторую — 72 обследуемых, которые отрицали наличие падений в течение последнего года. Группы сравнивались по таким факторам риска, как пол, инфаркт и инсульт в анамнезе, сахарный диабет, ожирение, курение, наличие ФП. Статистически значимыми

факторами риска падений в данном исследовании оказались инсульт и ФП в анамнезе.

Выводы. ФП ассоциирована со случайными падениями в пожилом возрасте, что позволяет заподозрить влияние такого нарушения сердечного ритма на частоту падений у пожилых лиц.

ПОИСК ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ БИОМАРКЕРАМИ НАКОПЛЕНИЯ СЕНЕСЦЕНТНЫХ КЛЕТОК В РАЗНЫХ ТКАНЯХ

Сорокина А.Г., Григорьева О.А., Басалова Н.А.,

*Александровская Н.А., Новоселецкая Е.С.,
Кириллова К.И., Балацкий А.В., Данилова Н.В.,
Дыйканов Д.Т., Орлова Я.А., Ефименко А.Ю.*

Медицинский научно-образовательный центр
МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Одним из ключевых свойств живого организма является способность поддерживать гомеостаз тканей за счет сложно регулируемого баланса между гибелью и обновлением клеток. Хорошо установлено участие в этих процессах мезенхимных стромальных клеток (МСК) как важного клеточного компонента ниш практически всех типов резидентных стволовых клеток и одного из ключевых регуляторов баланса между репарацией и регенерацией тканей. Существенные нарушения этих процессов происходят при старении, что связано, в первую очередь, с накоплением в различных тканях сенесцентных клеток. Несмотря на то, что процесс клеточного старения является необходимым для обновления тканей и их заживления после повреждений, избыточное накопление сенесцентных клеток приводит к активации хронического асептического воспаления, дисфункции тканей и развитию возраст-ассоциированных заболеваний. Для оценки вклада сенесцентных клеток в развитие организменного старения и патогенез возраст-ассоциированных заболеваний необходимы релевантные и надежные биомаркеры таких клеток, а также понимание взаимосвязей между ними на клеточном, тканевом и системном уровнях.

Цель исследования. Установить наличие взаимосвязей между различными биомаркерами накопления сенесцентных клеток на клеточном, тканевом и системном уровнях.

Материалы и методы. В исследование включено 48 пациентов (соотношение муж/жен — 9/39) в возрасте от 65 до 85 лет. У всех пациентов проведен забор периферической крови (для выделения CD34+ и CD3+ субпопуляций клеток и оценки системных маркеров), выполнено измерение жесткости артериальной стенки (СРПВ, ЦАД, индекс интима-медиа), в рамках планового оперативного вмешательства осуществлен забор кожи и подкожно-жировой клетчатки, проведено выделение МСК и фибробластов и подготовка срезов для гистологического анализа (экспрессия p16/INK4a).

Результаты. В полученных образцах биоматериала определены различные показатели накопления сенесцентных клеток. Системные маркеры включали уровень отдельных цитокинов и факторов роста (IL-6, MCP-1, IGF1, FGF-21, остеопогтерин) и CD34+ клеток в крови и экспрессию ингибиторов клеточного цикла (p16, p21) в CD3+ лейкоцитах. Показано, что МСК и фибробласты могут приобретать признаки сенесцентных клеток, характеризующихся остановкой клеточного цикла, снижением длины теломера, изменениями структуры хроматина, снижением эффективности системы репарации ДНК и специфическим секретомом, ассоциированным со старением (SASP), включая повышенную продукцию провоспалительных и просенесцентных факторов (IL-6, MCP-1, PAI-1, остеоонектин). Проведён анализ связей между жёсткостью сосудистой стенки, традиционными факторами риска ССЗ, биомаркерами воспаления и накопления сенесцентных клеток в тканях и клеточных популяциях.

Выводы. В работе выявлены новые взаимосвязи между установленными клиническими биомаркерами старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний, включая различные параметры состояния сосудистой стенки, системными показателями старения и биомаркерами накопления сенесцентных клеток на тканевом и клеточном уровнях. Учитывая критическую роль МСК в регуляции процессов заживления тканей после повреждения, длительная персистенция в тканях сенесцентных МСК может приводить к ухудшению регенераторного потенциала тканей и являться важной составляющей патогенеза многих возраст-ассоциированных заболеваний.

Работа по оценке накопления маркеров сенесцентных клеток в популяции МСК выполняется в рамках государственного задания МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова и с использованием оборудования, закупленного по Программе развития МГУ имени М.В. Ломоносова, работа по оценке функциональных свойств и секрета МСК подержана грантом РФФИ №19-29-04172.

САРКОПЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Сулейманова А.К., Баранова И.А.

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

Цель исследования. Оценка частоты саркопении у больных ХОБЛ и определение взаимосвязей между характеристиками саркопении и клиническими, функциональными параметрами ХОБЛ.

Материалы и методы. Одномоментное (поперечное) исследование включало 132 больных вне обострения ХОБЛ (102 мужчин и 30 женщин, средний возраст $67,6 \pm 8,2$ лет). Пациенты оценивались в соответствии с критериями GOLD 2019 г. Саркопения определялась согласно алгоритму европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей 2018 г. (EWGSOP2). Мышечную массу анализировали при помощи двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). Диагностику компрессионных переломов тел позвонков проводили при помощи полуколичественной рентгеновской морфометрии по Дженанту в рамках рутинной ДРА по программе VFA — vertebral fracture assessment. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 (США). Основные факторы риска оценивали при множественном логистическом регрессионном анализе.

Результаты. Саркопения выявлена у 41,7% больных ХОБЛ (n=55). Тяжелая саркопения, характеризующаяся снижением всех параметров скелетной мускулатуры (сила, масса, функции/работа), была диагностирована у 33,3% больных (n=44). Саркопения встречалась у пациентов с различной степенью тяжести бронхообструкции и течения ХОБЛ. Однако основными факторами риска являлись крайне тяжелая обструкция дыхательных путей, прием системных глюкокортикоидов (СГК), низкий ИМТ, группа D по GOLD 2019 г. (выраженные симптомы и частые обострения ХОБЛ) ($p < 0,05$). Низкотравматические переломы различных локализаций были диагностированы у 26,5% (n=35) пациентов. Из них впервые компрессионные переломы тел позвонков были обнаружены у 17 больных (12,9%) при полуколичественной рентгеноморфометрии, причем более половины этих пациентов (n=10) имели множественные компрессионные переломы. У больных ХОБЛ с установленной саркопенией частота переломов была существенно выше, чем у пациентов без саркопении (ОШ 3,3 (95% ДИ 1,5–7,5) $p < 0,01$).

Выводы. Саркопения является частой коморбидной патологией при ХОБЛ (41,7%) и ассоциирована с тяжелым течением заболевания, крайне выраженной бронхообструкцией, применением СГК и дефицитом массы тела. Саркопения сопряжена с высоким риском низкотравматических переломов, таких как множественные компрессионные переломы тел позвонков, которые часто протекают бессимптомно и становятся случайной находкой при рентгеноморфометрии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахундова Хумра Рамиз кызы, ассистент кафедры семейной медицины Азербайджанского медицинского университета

K.R. Akhundova, assistant to the Family Medicine Department of Azerbaijan Medical University

E-mail: xumra_akhundova@mail.ru

телефон +7(994) 557-410-516

Воробьева Наталья Михайловна, д-р мед. наук, заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр

N.M. Vorobyeva, MD, PhD, Head of Laboratory of Cardiovascular Aging, Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre

E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru

телефон: +7(915) 192-22-78

ORCID ID: 0000-0002-6021-7864

Гришина Динара Александровна, канд. мед. наук, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); врач-невролог, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр

D.A. Grishina, MD, PhD, Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); neurologist, Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre

E-mail: dstepkina@mail.ru

телефон: +7(985) 304-72-39

ORCID: 0000-0003-2424-3245

Гусева Александра Леонидовна, канд. мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии им. акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

A.L. Guseva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology named after B.S. Preobrazhensky, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

E-mail: alexandra.guseva@gmail.com

телефон: + 7 (910) 422-56-22

ORCID ID: 0000-0002-7988-4229

Дудинская Екатерина Наильевна, канд. мед. наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр

E.N. Dudinskaya, MD, PhD, Head of age-related endocrine and metabolic disorders laboratory, Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre

E-mail: katharina.gin@gmail.com

телефон: +7(903) 191-46-90

ORCID ID: 0000-0001-7891-6850

Замерград Максим Валерьевич, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

M.V. Zamergad, MD, PhD, professor, Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation

E-mail: zamergrad@gmail.com

телефон: + 7 (916) 605-25-63

ORCID ID: 0000-0002-0193-2243

Коберская Надежда Николаевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), ст. научный сотрудник ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр

N.N. Koberskaya, MD, PhD, Associate Professor of Chair for Nervous Diseases and Neurosurgery Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

E-mail: koberskaya_n_n@mail.ru

телефон: +7 (985) 222-02-63

ORCID ID: 0000-0002-3110-4764

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.

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

E-mail: kotovskaya_yv@rgnkc.ru
 телефон: +7(499) 187-78-09
 ORCID ID: 0000-0002-1628-5093

Локшина Анастасия Борисовна, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр

A.B. Lokshina, assistant to the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University); Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre
 E-mail: aloksh@mail.ru
 тел. +7(916) 243-00-28
 ORCID ID: 0000-0001-9467-6244

Маневич Татьяна Михайловна, канд. мед. наук, заведующая отделением гериатрической неврологии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр

T.M. Manevich, MD, PhD, Head of the Neurology department Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre
 E-mail: Nadezda5775@yandex.ru
 телефон: +7(903) 675-88-02
 ORCID ID: 0000-0002-2196-1068

Мхитарян Элен Араиковна, канд. мед. наук, доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории общей гериатрии Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

E.A. Mkhitaryan, MD, PhD of the Department of Aging Diseases, Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre
 E-mail: melen99@mail.ru
 телефон: +7(916) 653-36-78
 ORCID ID: 0000-0003-2597-981X

Нодель Марина Романовна, д-р мед. наук, профессор, Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

M.R. Nodel, MD, PhD, professor, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University)

E-mail: nodel_m@yahoo.com
 тел. + 7(915) 480-41-81
 ORCID ID: 0000-0003-2511-5560
 Scopus Author ID: 24464053000

Онучина Юлия Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории возрастных метаболических эндокринных нарушений, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр

Yu.S. Onuchina, junior research fellow, laboratory of age-related endocrina and metabolic diseases, Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre
 E-mail: onuchina90@list.ru
 телефон: +7(985) 436-69-31
 ORCID ID: 0000-0002-0556-1697

Рунихина Надежда Константиновна, д-р мед. наук, заместитель директора по гериатрической работе, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр

N.K. Runikhina, MD, PhD, Deputy Director, Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre
 E-mail: nkrunihina@rgnkc.ru
 телефон: +7(499) 187-78-09
 ORCID ID: 0000-0001-5272-0454

Ткачева Ольга Николаевна, д-р мед. наук, профессор, директор ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр

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

Тюхменев Евгений Александрович, канд. мед. наук, заведующий консультативно-диагностическим отделением, старший научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр

E.A. Tyukhmenev, MD, PhD, head of outpatient department, senior research fellow, laboratory of the cardiovascular aging, Pirogov National Research

Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre

E-mail: etyukhmenev@gmail.com

eLibrary SPIN: 7746-8110

Researcher ID Web of Science: S-1048-2016

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

M.A. Cherdak, MD, PhD, Assistant Professor of Department of aging diseases, Faculty of additional professional education, Pirogov Russian National Research Medical University

E-mail: maria.cherdak@yandex.ru

телефон: +7(926)5604289

ORCID ID: 0000-0002-9054-0881

Шаповалова Мария Васильевна, аспирант Кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

M.V. Shapovalova, Postgraduate student Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation

E-mail: mariasubbotina@yandex.ru

телефон: + 7(963) 682-39-36

ORCID ID: 0000-0001-5888-2323

Шарашкина Наталья Викторовна, канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории общей гериатрии и нейрогериатрии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр

N.V. Sharashkina, MD, PhD, head of Geriatrics and neurogeriatrics laboratory, Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre

E-mail: sharashkina_nv@rgnkc.ru

тел. +7(903) 244-27-50

ORCID ID: 0000-0002-6465-4842

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

1. Титульный лист должен содержать: ФИО автора(ов); название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; полное название учреждения и отдела (кафедры, отделения, лаборатории), в котором выполнена работа, город. Фамилии иностранных авторов следует писать в оригинальной транскрипции.

2. Сведения о каждом авторе:

- фамилию, имя отчество;
- должность, учёную степень, учёное звание;
- полный почтовый служебный адрес (с шестизначным индексом) и e-mail;
- номер служебного телефона;
- ORCID – желательно (При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/ORCID> – это реестр уникальных идентификаторов ученых и вместе с тем соответствующий метод, связывающий исследовательскую деятельность с этими идентификаторами. На сегодняшний день это единственный способ однозначно идентифицировать личность ученого, особенно в ситуациях с полным совпадением ФИО авторов); (всё это на русском и английском языках).

Для корректности предоставляемых сведений мы рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>

Если авторов несколько и работают они в разных учреждениях (городах), то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению.

3. Размер статей, включая рисунки, таблицы, схемы, литературу, резюме и ключевые слова, не должен превышать 25 страниц.

Все компоненты статьи должны быть в одном файле, в формате Word.

Печать стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервала с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Статья должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) материалы и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) конфликт интересов; 9) библиографию; 10) таблицы; 11) подписи к рисункам; 12) иллюстрации; 13) Код УДК (универсальной десятичной классификации), выбрать который можно в справочнике по ссылке <https://www.teacode.com/online/udc/>.

4. Отдельным вложением (в формате PDF или JPEG) в электронное письмо прикрепляется официальное направление учреждения, первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а также последняя страница с подписью всех авторов.

5. Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: краткое введение, материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждение, заключение или выводы.

6. К статье должны быть приложены резюме и ключевые слова на русском и английском языках, объемом от 200 до 250 слов, включающее рубрики: цель исследования, материалы и методы, результаты, заключение.

К заметкам из практики, лекциям и обзорным статьям необходимо приложить неструктурированную аннотацию.

После резюме или аннотации приводятся «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

7. Таблицы должны иметь название и соответствующую ссылку в тексте в круглых скобках. В графах таблиц не должно быть пустот или прочерков без комментариев. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте, обязательна их статистическая обработка. При использовании в таблице сокращений, не упомянутых в статье, или символов (*, ** и т.п.) смысл их объясняется в примечании под таблицей.

8. Рисунки должны иметь название и соответствующую ссылку на них в тексте в круглых скобках.

Рисунки (графики, диаграммы), представленные в электронном виде, должны быть в отдельных файлах с расширением TIFF, BMP, JPEG, PPT. Разрешение фотографий – от 300 dpi.

9. Список литературы должен включать работы отечественных и зарубежных авторов за последние 5–7 лет.

Библиографические ссылки в тексте должны даваться номерами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, который формируется в порядке цитирования. Ответственность за правильность данных, приведённых в указателе литературы, несёт автор.

10. Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>

Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое написание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года, зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

11. Пример оформления российских и зарубежных источников литературы (списки авторов приводятся полностью):

1. *Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению субклинического гипотиреоза у беременных*

женщин и детей. Клиническая и экспериментальная тиреологическая. 2014; 10(3): 20–26.

2. Li C., Shan Z., Mao J., Wang W., Xie X., Zhou W., Li C., Xu B., Bi L., Meng T., Du J., Zhang S., Gao Z., Zhang X., Yang L., Fan C., Teng W. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(4): 73–9.

3. Bestwick J.P., John R., Maina A., Guaraldo V., Joomun M., Wald N.J., Lazarus J.H. Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy: expressing concentrations as multiples of the median (MoMs). *Clin Chim Acta.* 2014; 430: 33–7.

4. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C., Grobman W.A., Laurberg P., Lazarus J.H., Mandel S.J., Peeters R.P., Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. 2017; 27(3): 315–89.

12. Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для загрузки в международные индексы цитирования.

1. Журнальные статьи. Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации (транслитерация – передача русского слова буквами латинского алфавита) в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на страничке <http://ru.translit.net/?account=bsi>, далее следуют выходные данные – год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания за квадратными скобками помещают DOI статьи, если таковой имеется. Например: ... [Belaia Z., Rozhinskaia L., Mel'nichenko G., Sitkin I., Dzeranova L., Marova E., Vaks V., Vorontsov A., Il'in A., Kolesnikova G., Dedov I. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. *Problemy endokrinologii.* 2013; 59(4): 3–10. (In Russ.).] DOI: 10.14344/probl20135943-10.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

Не допускаются ссылки на диссертации, авторефераты и материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т.д.

2. Все остальные источники приводятся на латинице с использованием транслитерации в стандарте BSI с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). Например: Gilyarevskii S.R. *Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu.* M.: Media Sfera; 2008. (In Russ.).

13. Если источник был переведен на английский язык, то указывается перевод, а не транслитерация.

14. При наличии URL источник оформляется следующим образом:

Авров М.В. Качество жизни пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117(4): 56–58. Ссылка активна на 06.06.2017. [Avrov M.V. Quality of life of patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017; 117(4): 56–58. Accessed June 6, 2017. (In Russ.).] <https://mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2017/4/1199772982017041056>

15. Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>).

Статьи принимаются только при соблюдении требований по оформлению списка литературы.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, присылать нельзя.

Статьи следует направлять почтой по адресу:

129226, г. Москва, 1-я ул. Леонова, д. 16, редакция журнала «Российский журнал гериатрической медицины».

E-mail: info@geriatr-news.com.

Тел. + 7 (916) 115-53-28.

