

На правах рукописи

ПЕРВОВА
ЕВГЕНИЯ МИХАЙЛОВНА

ПРЕДИКТОРЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург
2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Шварцман Григорий Исаакович

Официальные оппоненты: Живолупов Сергей Анатольевич
доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

Чутко Леонид Семенович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией коррекции психического развития и адаптации Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой Российской академии наук

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «_»_____20__г. в_____ час на заседании диссертационного совета 21.1.028.03 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова:
<http://www.almazovcenter.ru>.

Автореферат разослан «_»_____20__г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Длительное время отмечается рост цереброваскулярных заболеваний, что связано с неуклонным увеличением основных факторов риска развития цереброваскулярной болезни (ЦВБ), тенденцией к «старению» общества, а также омоложением хронической недостаточности мозгового кровообращения (Манвелов Л.С. и соавт., 2019; Гоголева А. Г. и соавт., 2020; Емелин А.Ю., 2020; Захаров В.В. и соавт., 2021; Юсупов Ф.А. и соавт., 2021; Одинак М.М. и соавт., 2022).

Известно, что органическое поражение головного мозга вызывает развитие целого ряда неврологических симптомов, среди которых особое место занимают нарушения когнитивных функций (КФ) (Помников В.Г. и соавт., 2017; Емелин А.Ю., 2020; Захаров В.В. и соавт., 2021). Частота встречаемости сосудистой деменции в различных странах варьирует от 5% до 25% от всех случаев деменций (Левин О.С., 2019; Vir S.C. et al., 2021), а сосудистые когнитивные нарушения (КН), не достигшие стадии деменции, встречаются в 2 раза чаще, чем сосудистая деменция (Скворцова В.И. и соавт., 2018).

Актуальность и целесообразность данного исследования определяют неуклонный рост цереброваскулярной болезни, отсутствие общепринятой классификации и критериев для выявления сосудистых когнитивных нарушений, широкая распространенность сосудистых когнитивных нарушений, не достигших стадии деменции, а также перспективность лечения когнитивных нарушений на ранних стадиях.

Степень разработанности темы исследования

Вопросы сосудистых когнитивных нарушений изучаются длительное время, однако большинство опубликованных трудов отражают изучение пациентов с выраженными когнитивными нарушениями (Остроумова О.Д. и соавт., 2019; Саидова Д.П. и соавт., 2020). Известно, что ранняя, точная и быстрая диагностика когнитивных нарушений на додементных стадиях дает возможность адекватного своевременного лечения (Гаврилова С.И. и соавт., 2018).

В отечественной и мировой литературе существуют противоречивые публикации, посвященные изучению взаимосвязи уровня 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) с высокочувствительным С-реактивным белком (hs-CRP), интерлейкином-6 (IL-6) в сыворотке крови, когнитивными функциями, уровнями депрессии и тревоги (Мальцев С.В., 2020; Салухов В.В. и соавт., 2020; Изможерова Н. В. и соавт., 2022; Byrn M. A. et al., 2019; Lu Y. et al., 2021).

В доступной литературе мы не встретили публикаций, которые бы давали комплексное представление о взаимосвязи уровня витамина D с содержанием маркеров воспаления (высокочувствительным С-реактивным белком, интерлейкином-6) в сыворотке крови, когнитивными функциями, уровнем эмоциональных нарушений, а также качеством жизни (КЖ) у пациентов с цереброваскулярной болезнью.

Кроме того, несмотря на многочисленные исследования, до сих пор не разработаны единые международные критерии для назначения оптимальной дозы холекальциферола с целью коррекции дефицита витамина D (Коденцова В.М. и соавт., 2020).

Таким образом, при выборе темы диссертационного исследования мы основывались на актуальности проблемы, противоречивости взглядов исследователей.

Цель исследования

Усовершенствовать раннюю диагностику когнитивных нарушений у пациентов с сосудистым поражением головного мозга на базе комплекса современных методов исследования для подбора эффективного лечения и улучшения качества жизни.

Задачи исследования

1. Оценить неврологические проявления и структуру когнитивных нарушений у пациентов с цереброваскулярной болезнью.
2. Изучить взаимосвязь эмоциональных и когнитивных нарушений с показателями качества жизни у пациентов с цереброваскулярной болезнью, используя общий опросник здоровья SF-36.

3. Оценить прогностическое значение дефицита витамина D с учетом концентрации интерлейкина-6, высокочувствительного С-реактивного белка и результатов экспериментально-психологического исследования.

4. Определить оптимальные дозы холекальциферола с целью коррекции когнитивных и эмоциональных нарушений, нормализации уровней интерлейкина-6, высокочувствительного С-реактивного белка для улучшения качества жизни у пациентов с цереброваскулярной болезнью.

Научная новизна исследования

На основании комплексного лабораторного, клинического и экспериментально-психологического исследования выявлена взаимосвязь между уровнем 25-гидроксивитамина D и интерлейкина-6, высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови, когнитивными и эмоциональными нарушениями, а также качеством жизни у пациентов с цереброваскулярной болезнью.

Доказано, что чем выше уровень витамина D и ниже значения маркеров воспаления, тем лучше когнитивные функции, ниже уровни тревоги и депрессии и выше качество жизни.

Получены приоритетные данные о том, что применение холекальциферола именно в дозировке не менее 8000 МЕ/сутки приводило к статистически значимому повышению уровня 25-гидроксивитамина D, значительному улучшению когнитивных функций, повышению качества жизни и снижению уровней интерлейкина-6 и высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови.

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основании собственного исследования выявлено, что нормализация уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови приводит к улучшению когнитивных функций, повышению качества жизни, уменьшению эмоциональных нарушений, а также снижению концентрации маркеров общего воспаления у пациентов с цереброваскулярной болезнью.

Доказана эффективность назначения холекальциферола в дозе 8000 МЕ/сутки в течение трех месяцев для коррекции статуса витамина D, что позволяет значительно улучшить когнитивные функции.

Разработаны практические рекомендации по использованию витамина D для коррекции когнитивных нарушений у пациентов с цереброваскулярной болезнью для врачей неврологов, психиатров и терапевтов.

В результате диссертационного исследования установлено, что применение витамина D для профилактики и коррекции когнитивных нарушений у пациентов с цереброваскулярной патологией позволит улучшить качество жизни пациентов с данной патологией в Российской Федерации.

Методология и методы исследования

В основе методологии научного исследования лежит анализ отечественных и зарубежных работ, изучающих проблемы сосудистых когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с цереброваскулярной болезнью. Проведена оценка взаимосвязи уровня 25-гидроксивитамина D с маркерами воспаления, результатами экспериментально-психологических исследований и качества жизни у данной группы пациентов.

С целью решения задач, поставленных в диссертационном исследовании, было проведено комплексное исследование, включавшее в себя: сбор и анализ жалоб, оценку неврологического статуса, уровней 25-гидроксивитамина D, интерлейкина-6, высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови, результатов экспериментально-психологического исследования, оценку качества жизни.

Полученные в ходе исследования результаты подвергались статистическому анализу.

Объект исследования – 146 пациентов с цереброваскулярной патологией. Предмет исследования – динамика и степень выраженности нарушения когнитивных функций в зависимости от уровня витамина D.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с цереброваскулярной болезнью выявлено снижение уровня 25-гидроксивитамина D и увеличение уровня маркеров воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6) в сыворотке крови, что при-

водит к когнитивным нарушениям, повышению уровня тревоги и депрессии, снижению качества жизни.

2. Комплексная диагностика – определение уровня 25-гидроксивитамина D, маркеров воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6) в сыворотке крови, проведение нейропсихологического тестирования – позволяет своевременно выявить и лечить когнитивные нарушения на додементной стадии.

3. Применение холекальциферола в дозировке 8000МЕ/сутки в течение трех месяцев статистически значимо увеличивает уровень 25-гидроксивитамина D, снижает концентрацию маркеров воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка и интерлейкина-6), уменьшает уровень тревоги и депрессии, улучшает когнитивные функции и качество жизни у пациентов с цереброваскулярной болезнью.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется обеспечением репрезентативного объема исследуемой совокупности данных, основанных на открытых проверяемых источниках. Анализ подлежали следующие показатели: жалобы пациентов, неврологические синдромы, уровни 25-гидроксивитамина D, высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6 в сыворотке крови, показатели когнитивных функций, уровни тревоги и депрессии, показатели качества жизни. Использованные современные методы исследования и статистического анализа адекватны поставленным задачам. Задачи и дизайн исследования обеспечивают достижение намеченной цели. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логично вытекают из системного анализа результатов выполненного исследования.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на международных конгрессах и ежегодных научно-практических конференциях: 8-ая научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» (Санкт-Петербург, 2020), Ежегодный Конгресс неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального округа Россий-

ской Федерации с международным участием «Инновации в клинической неврологии и нейрохирургии» совместно с выездным заседанием Президиума Всероссийского общества неврологов (Санкт-Петербург, 2020), Межрегиональная научно-практическая конференция неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации (XIX Северная школа) (Санкт-Петербург, 2021), Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2021), Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 10-летию образования ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России «Профилактическая и клиническая медицина 2021» (Санкт-Петербург, 2021), «Заседание Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (Санкт-Петербург, 2021).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертации внедрены в лечебный процесс неврологического отделения №2 (12-3) больницы им. Петра Великого клиники ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 16 общеневрологического отделения Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн», ООО «ПитерКлиника» и в учебный процесс кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Научные публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 статья – в журнале, индексируемом в международной базе Scopus.

Личный вклад автора

Автором лично сформулированы цель, задачи исследования, основные результаты и выводы, разработаны практические рекомендации. Автором лично осуществлялся анализ отечественных и зарубежных источников, набор в исследование пациентов, оценка неврологического статуса, проведение экспериментально-психологического исследования и оценка качества жизни по опроснику SF-36,

организация повторных визитов, обобщение и статистическая обработка результатов исследования. Текст диссертации и автореферат написаны лично автором. Личное участие автора подтверждено актами проверки первичного материала и актами внедрения.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 142 страницах машинописного текста, содержит введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 297 источников, из них 134 отечественных и 163 зарубежных и приложения. Работа содержит 17 таблиц и иллюстрирована 14 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В диссертационное исследование входили наблюдения за пациентами, находившимися на обследовании и лечении на базах ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России за период 2018-2021годы. В исследование были включены 146 пациентов с ЦВБ в возрасте $59,8 \pm 12,7$ лет – основная группа. Группу сравнения составили 40 пациентов без клинических признаков ЦВБ в возрасте $56,20 \pm 9,36$ лет. Статистически значимого различия по возрасту ($p=0,097$) и полу ($p=0,78$) у пациентов основной группы и лиц группы сравнения не было.

Согласно «Международной классификации болезней»10-го пересмотра, в основную группу были включены пациенты со следующими диагнозами: церебральный атеросклероз (I67.2) – 12,3%; гипертензивная энцефалопатия (I67.4) – 15,1%; другие уточненные поражения сосудов мозга (I67.8) – 56,2%; цереброваскулярная болезнь неуточненная (I67.9) – 16,4%.

У пациентов основной группы артериальная гипертензия I степени была диагностирована в 24,0% случаев, а II степени – 64,4%, нарушение когнитивных функций – 80,1%, ангиопатия сетчатки – 64,4%, ишемическая болезнь сердца – 34,9%, дислипидемия – 43,2%, наличие признаков атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий по данным дуплексного сканирования – 47,9%,

наличие признаков морфологических изменений мозгового вещества по данным магнитно-резонансной томографии – 58,9%.

В исследование не включались пациенты: в возрасте младше 31 года и старше 80 лет; отказавшиеся от дальнейшего участия в исследовании; принимающие витамин D; с болезнью Альцгеймера и другими нейродегенеративными заболеваниями; энцефалопатией, возникшей на фоне соматических заболеваний; демиелинизирующими заболеваниями; эпилепсией; нейроинфекциями; сахарным диабетом 1 или 2 типов; инсультом (любой давности); инфарктом (любой давности); черепно-мозговой травмой (любой давности); первичными или метастатическими опухолями головного мозга; гидроцефалией (нормотензивной); невротическими, поведенческими или эмоциональными нарушениями, которые способны имитировать когнитивные нарушения; заболеваниями системы крови; анемией; иммунологическими нарушениями; воспалительными заболеваниями (острые или обострение хронических); с поражением стратегически важных для когнитивных функций зон головного мозга; принимающие медикаменты, негативно влияющие на когнитивные функции; злоупотребляющие алкоголем; с интоксикациями бытовыми и/или промышленными веществами; с значением IL-6 >7 пг/мл и значением hs-CRP >10 мг/л.

Согласно поставленным задачам, исследование включало в себя два этапа.

I этап – случай-контроль. Выполнялся сбор жалоб, оценка неврологического статуса, проведение экспериментально-психологического исследования, оценка показателей КЖ. Также осуществлялся забор крови для определения концентрации 25(OH)D, IL-6 и hs-CRP в сыворотке крови.

На первом этапе пациентов основной группы разделили методом случайной выборки на три подгруппы, что зависело от дозы назначения холекальциферола: первая подгруппа – холекальциферол не назначался, вторая подгруппа – холекальциферол назначался в дозировке 4000 МЕ/сутки, третья подгруппа – холекальциферол назначался в дозировке 8000 МЕ/сутки. Терапия холекальциферолом продолжалась в течение трех месяцев. Подгруппы были сопоставимы по основным показателям.

II этап (через 3 месяца) – проспективное когортное исследование. Осуществлялось повторное обследование пациентов основной группы, которое было идентично обследованию при первом визите.

Всем пациентам ($n = 186$) выполнялась МРТ головного мозга с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла с применением режимов T1, T2, FLAIR, DWI и T2-GRE.

Уровень витамина D и маркеров воспаления определялся путем забора венозной крови, проводилось измерение концентрации 25(OH)D, IL-6 и hs-CRP в сыворотке крови.

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов нормальному уровню витамина D соответствует концентрация 25(OH)D ≥ 30 нг/мл, недостаточность ≥ 20 и < 30 нг/мл, дефицит ≥ 10 и < 20 нг/мл, выраженный дефицит 25(OH)D < 10 нг/мл (Дедов И.И. и соавт., 2020).

Определение уровня С-реактивного белка высокочувствительным методом (hs-CRP) проводилось с применением латексных микрочастиц с адсорбированными на их поверхности моноклональными антителами к человеческому СРБ методом иммунотурбидиметрии.

С целью оценки КФ использовали следующие нейропсихологические шкалы: Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE – Mini-Mental State Examination), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA – Montreal Cognitive Assessment), Батарея лобной дисфункции (FAB – Frontal Assessment Battery), тест рисования часов, таблицы Шульте.

Для оценки степени выраженности депрессии и тревоги у пациентов использовались следующие шкалы: Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS-A и HADS-D – Hospital Anxiety and Depression scale), шкалы тревоги и депрессии Гамильтона (HAM-A – Hamilton Anxiety Rating Scale и HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale).

Качество жизни оценивалось по опроснику SF-36 (SF-36 – The Short Form).

При обработке материала, собранного в рамках данного исследования, была создана база данных в Microsoft Excel 2010. Статистический анализ данных был

проведен с помощью пакета статистических программ STATISTICA for Windows (StatSoft Inc, версия 10 – США).

Полученные статистически обработанные результаты, в зависимости от вида распределения переменных, представлены 95% доверительным интервалом (ДИ), средними значениями со стандартными отклонениями ($M \pm \sigma$), или медианой с указанием верхнего и нижнего квартилей ($Me [Q25; Q75]$).

Для проверки гипотезы равенства групп были использованы параметрические (критерий Фишера, t-критерий для независимых выборок, t-критерий для связанных выборок), и непараметрические критерии (критерий Краскела–Уоллиса, критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона).

Для корреляционного анализа, в зависимости от вида распределения переменных, применялся коэффициент корреляции (r) Пирсона или коэффициент корреляции (r) Спирмена.

Темп прироста рассчитывался по формуле:

Темп прироста = (Текущее значение – базовое значение)/базовое значение*100%

Связи и различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Клинико-неврологическое обследование при первом визите

Наиболее часто пациенты основной группы предъявляли жалобы на повышенную утомляемость в 65,8 % случаев и головокружение – 64,4 %.

У пациентов с ЦВБ статистически значимо чаще наблюдался пирамидный и вестибуломозжечковый синдромы (Рисунок 1).

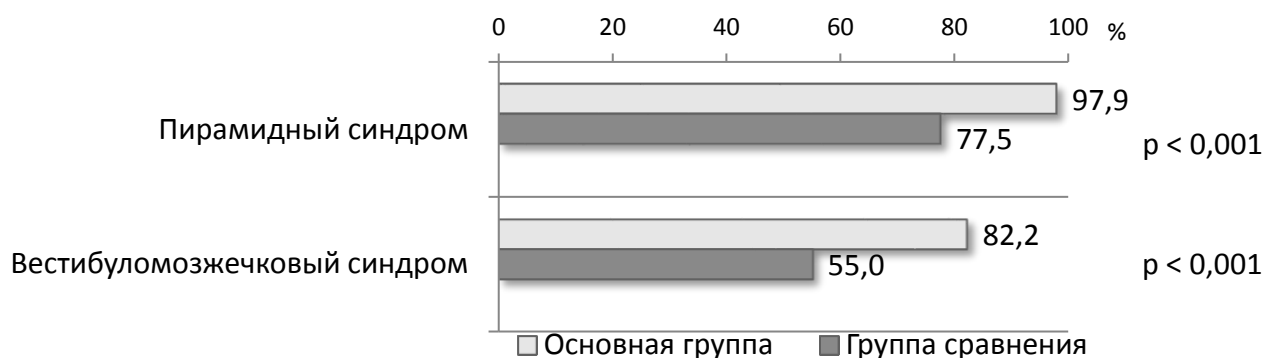


Рисунок 1 – Распределение основных неврологических синдромов в группах в %

Лабораторное обследование при первом визите

У пациентов с ЦВБ отмечался статистически значимо более низкий уровень 25(ОН)D $16,66 \pm 8,70$ нг/мл при сопоставлении с группой сравнения – $20,05 \pm 11,70$ нг/мл ($p=0,045$). Пациенты обеих групп были разделены на 4 подгруппы, в зависимости от уровня 25(ОН)D в сыворотке крови. У пациентов основной группы, в сравнении с пациентами группы сравнения, на 4,7% чаще наблюдался выраженный дефицит витамина D, на 2,5% – дефицит, на 7,2% – недостаточность, и на 14,3% реже наблюдался его нормальный уровень.

У пациентов в основной группе средний уровень hs-CRP и IL-6 составили $3,2 \pm 1,5$ мг/л и $2,5 \pm 1,5$ пг/мл соответственно, а в группе сравнения – $2,7 \pm 1,4$ мг/л ($p=0,04$) и $1,7 \pm 0,9$ пг/мл ($p=0,0012$) соответственно.

Экспериментально-психологическое обследование при первом визите

У пациентов с ЦВБ были статистически значимо худшие значения при оценке по шкалам: MMSE, MoCA, FAB, в разделе «эффективность работы» таблиц Шульте (Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительная оценка КФ у пациентов обеих исследуемых групп
($M \pm \sigma$)

Показатель	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 40)	p*
MMSE	$26,0 \pm 2,3$	$27,5 \pm 2,7$	0,0010
MoCA	$25,3 \pm 2,9$	$27,4 \pm 2,9$	< 0,001
FAB	$16,6 \pm 1,3$	$17,3 \pm 1,3$	0,0019
тест рисования часов	$9,0 \pm 1,0$	$8,8 \pm 2,3$	0,38
таблицы Шульте (эффективность работы)	$42,5 \pm 12,5$	$38,5 \pm 7,4$	0,012
таблицы Шульте (степень вработываемости)	$0,97 \pm 0,12$	$0,93 \pm 0,18$	0,14
таблицы Шульте (психическая устойчивость)	$1,03 \pm 0,13$	$1,03 \pm 0,15$	0,93

Примечание: * – значимость критерия Стьюдента; при значимых различиях дисперсий в группах (тест Левена) использовался вариант критерия Стьюдента с отдельным анализом дисперсий

Использованные шкалы были объединены в 9 блоков, каждый из которых оценивал степень нарушения определенной КФ. В основной группе отсроченное воспроизведение было нарушено в 89,0%, внимание – 51,4%, концептуализация – 34,2%, память – 32,8%, беглость речи – 25,3%, динамический праксис – 25,3%, последовательность действий – 19,2%, зрительно-пространственная функция – 15,8%, ориентировка в месте и времени – 12,3%. У пациентов основной группы при сопоставлении с группой сравнения статистически значимо наблюдались более высокие результаты при оценке по шкалам: HAM-D ($p=0,012$), HAM-A ($p<0,001$), однако при оценке по шкалам HADS тревога ($p=0,25$) и депрессия ($p=0,42$) статистически значимых различий выявить не удалось.

Нами была изучена степень выраженности КН у пациентов с ЦВБ при оценке по шкале MMSE в зависимости от уровня 25 (ОН)D. Было выявлено, что у пациентов с выраженным дефицитом витамина D в 30,6% случаев была выявлена деменция легкой или умеренной степени выраженности, а в 44,4% – додементные КН (Рисунок 2).

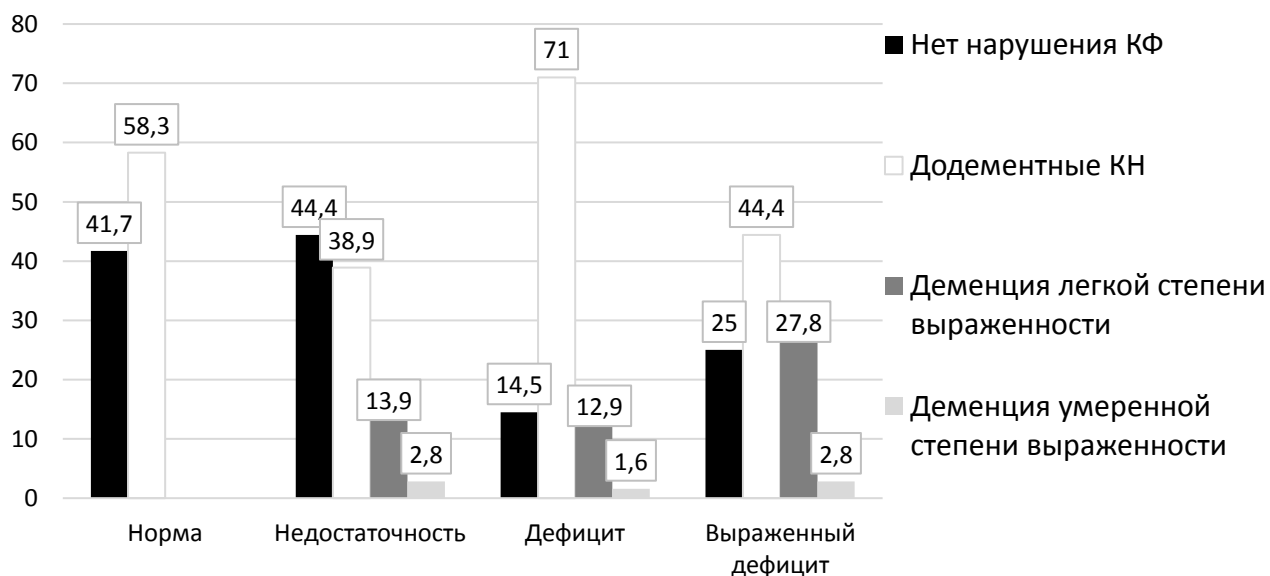


Рисунок 2 – Степень выраженности КН у пациентов с ЦВБ при оценке по шкале MMSE в зависимости от уровня 25(ОН)D в сыворотке крови

При проведении корреляционного анализа между уровнем 25(OH)D и показателями маркеров воспаления у пациентов основной группы были получены статистически значимые взаимосвязи (hs-CRP $r=-0,31$, $p<0,001$; IL-6 $r=-0,37$, $p<0,001$). Корреляционный анализ между уровнем 25(OH)D и результатами экспериментально-психологического исследования у пациентов основной группы выявил статистически значимые корреляции практически со всеми показателями (Таблица 2).

Таблица 2 – Взаимосвязи уровня 25(OH)D с результатами экспериментально-психологического исследования у пациентов основной группы (r Пирсона)

Показатель	25 (OH)D	
	r	p
MMSE	0,24*	0,003
MoCA	0,19*	0,019
FAB	0,22*	0,007
Тест рисования часов	0,01	0,87
Таблицы Шульте (эффективность работы)	-0,32*	<0,001
Таблицы Шульте (степень вработываемости)	-0,12	0,14
Таблицы Шульте (психическая устойчивость)	0,02	0,79
HAM-D	-0,35*	<0,001
HAM-A	-0,21*	0,011
HADS-A	-0,17*	0,035
HADS-D	-0,25*	0,002

Примечание: *-статистически значимые корреляционные связи

При оценке взаимосвязей между уровнем маркеров воспаления и результатов экспериментально-психологического исследования у пациентов основной группы были получены статистически значимые корреляции между уровнем hs-CRP, IL- 6 с показателями MMSE, MoCA, таблиц Шульте (раздел эффективность работы), HADS-A, HADS-D (Рисунок 3).

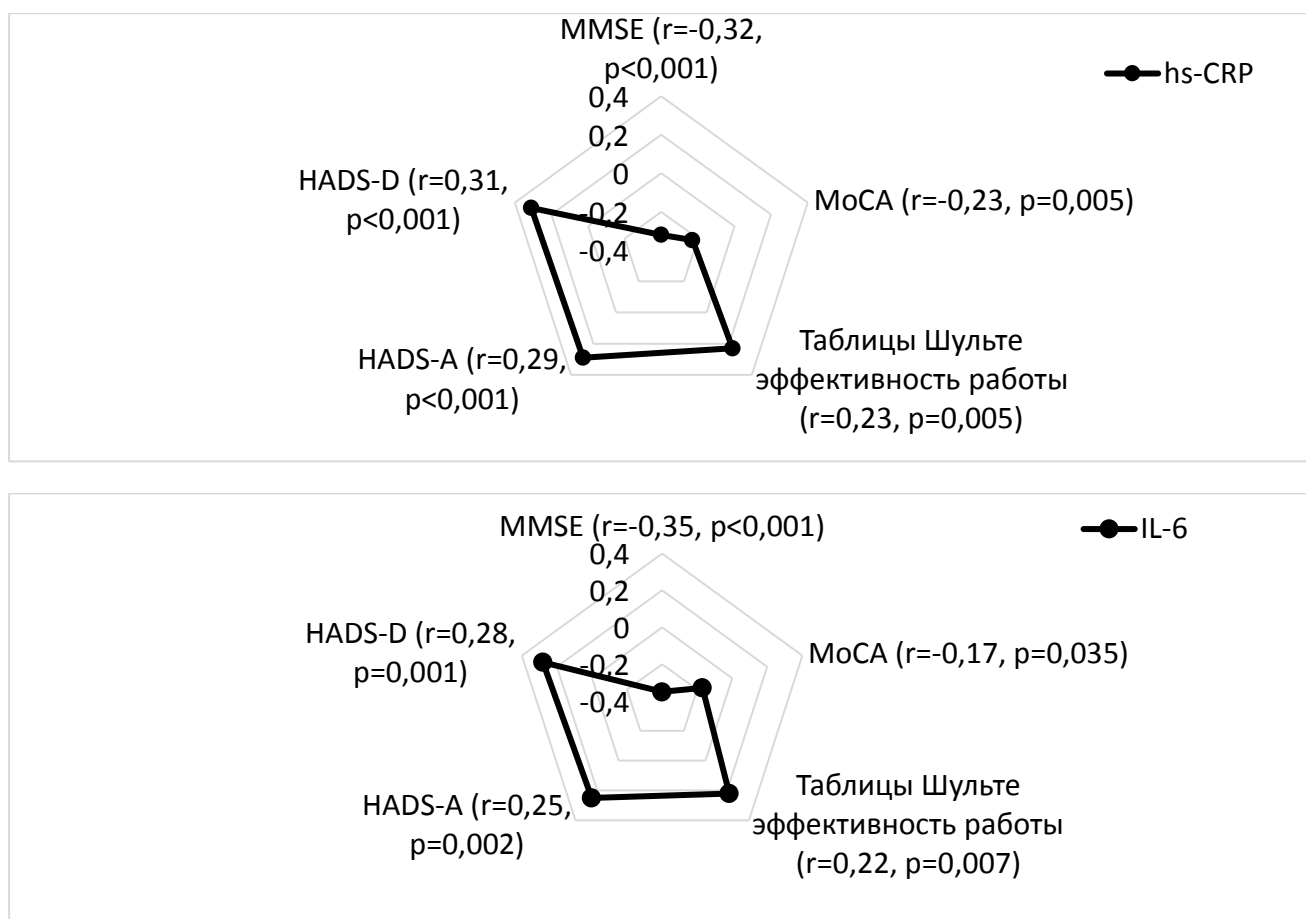


Рисунок 3 – Статистически значимые взаимосвязи маркеров воспаления с результатами экспериментально-психологического исследования у пациентов основной группы

Оценка качества жизни с использованием стандартизованных показателей опросника SF-36 при первом визите

Пациенты основной группы при сопоставлении с группой сравнения имели статистически значимо худшие результаты при оценке по показателям: физическое функционирование ($p = 0,0029$), ролевое (физическое) функционирование ($p < 0,001$), ролевое эмоциональное функционирование ($p < 0,001$) и психическое здоровье ($p = 0,046$). У пациентов основной группы был проведен корреляционный анализ между показателями КЖ и уровнем КН. Статистически значимые корреляции были выявлены между такими показателями КЖ, как – физическое функционирование, социальное функционирование, ролевое (эмоциональное) функционирование и психическое здоровье – с большинством шкал, оценивающих КФ. Следует отметить, что большинство показателей КЖ, имеющих статистически значимые корреляционные связи, оценивают психологический компонент здоро-

вья. В основной группе были выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи слабой или средней степени выраженности между уровнем тревоги, при оценке по шкалам HAM-A и HADS-A практически со всеми показателями опросника SF-36.

Клинико-неврологическое обследование при повторном визите

При повторном визите у пациентов с ЦВБ, принимавших холекальциферол в дозировке 4000 МЕ/сутки и 8000 МЕ/сутки наиболее часто встречалась жалоба на головную боль – 62,0% и 60,9% соответственно. При повторном визите у пациентов сохранялась неврологическая симптоматика без статистически значимой динамики.

Лабораторное обследование при повторном визите

У пациентов, получавших холекальциферол, отмечались статистически значимо более высокие значения витамина D и более низкие показатели маркеров воспаления (hs-CRP и IL-6) в сыворотке крови при сопоставлении с подгруппой, не принимавшей холекальциферол (Таблица 3).

Таблица 3 – Уровни 25(OH)D, hs-CRP и IL-6 в подгруппах (M±σ)

Показатель	Подгруппа			p#	Значимость различий p* при сравнении групп:		
	I (n = 50)	II (n = 50)	III (n = 46)		I–II	I–III	II–III
25 (OH)D	17,74±9,49	26,31±10,63	34,37±11,22	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
hs-CRP	3,1±1,1	2,6±1,3	2,0±1,2	< 0,001	0,04	< 0,001	0,025
IL-6	2,5±1,4	2,0±1,2	1,8±1,3	0,014	0,036	0,0079	0,44

Примечание: p# – значимость критерия Фишера при выполнении параметрического дисперсионного анализа (ДА); в случае неоднородности дисперсий вычислялся критерий Фишера в модификации Уэлча; p* – значимость критерия Стьюдента; при значимых различиях дисперсий в группах (тест Левена) использовался вариант критерия с отдельным анализом дисперсий

Следует отметить, что у пациентов с ЦВБ адекватный средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови (34,37±11,22 нг/мл) был достигнут только при приеме холекальциферола в дозировке 8000 МЕ/сутки в течение трех месяцев. В начале исследования планировалось назначать пациентам холекальциферол в дозировке 4000 МЕ/сутки на протяжении трех месяцев, но, при проведении предварительно-

го анализа полученных данных, мы обратили внимание на то, что среднее значение 25(OH)D у таких пациентов не достигало адекватного уровня. Поэтому нами было принято решение о добавлении в исследование третьей подгруппы, которой назначалась удвоенная доза – 8000 МЕ/сутки холекальциферола. У пациентов с ЦВБ, принимавших холекальциферол в дозировке 8000 МЕ/сутки в течение трех месяцев, уровень 25(OH)D статистически значимо увеличился на 131,8% [24,9; 298,4]% ($p < 0,001$), при приеме 4000 МЕ/сутки – на 64,4% [12,5; 124,7]% ($p < 0,001$), а у пациентов, не получавших холекальциферол, статистически значимых различий не наблюдалось 1,5% [-17,1; 35,9]% ($p = 0,60$) (Рисунок 4).

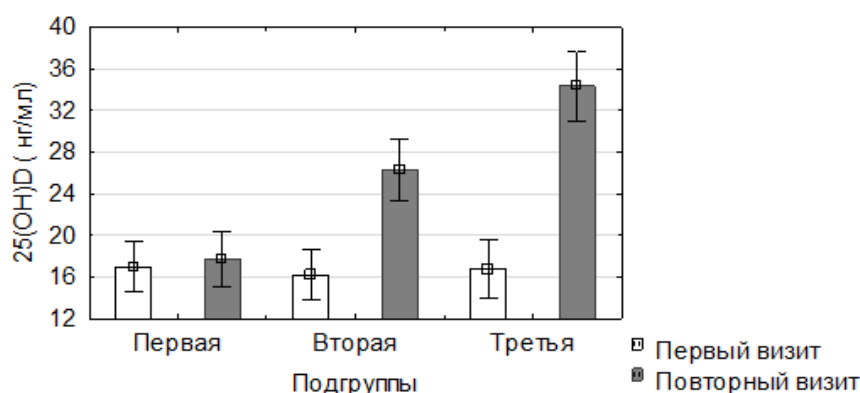


Рисунок 4 – Динамика изменения концентрации уровня 25 (OH)D в подгруппах ($M \pm 95\%$ ДИ)

На фоне приема холекальциферола в дозировке 8000 МЕ/сутки уровень hs-CRP статистически значимо снизился на -33,3% [-50,0; -25,0]% ($p < 0,001$), у пациентов, получавших по 4000 МЕ/сутки, этот уровень статистически значимо изменился на -19,0% [-31,6; -12,5]% ($p < 0,001$), а у пациентов, не принимавших холекальциферол, статистически значимой динамики не выявлялось -7,4% [-18,8; 18,8]% ($p = 0,089$). Похожая динамика наблюдалась и с уровнем IL-6. Так на фоне приема холекальциферола в дозировке 8000 МЕ/сутки уровень IL-6 статистически значимо снизился на -26,3% [-42,9; -16,7]% ($p < 0,001$), у пациентов, получавших по 4000 МЕ/сутки, этот уровень статистически значимо снизился на -24,5% [-39,6; -4,3] % ($p < 0,001$), а у пациентов, не принимавших холекальциферол, статистически значимой динамики не наблюдалось -1,1% [-45,7; 72,0] % ($p = 0,86$) (Рисунок 5).

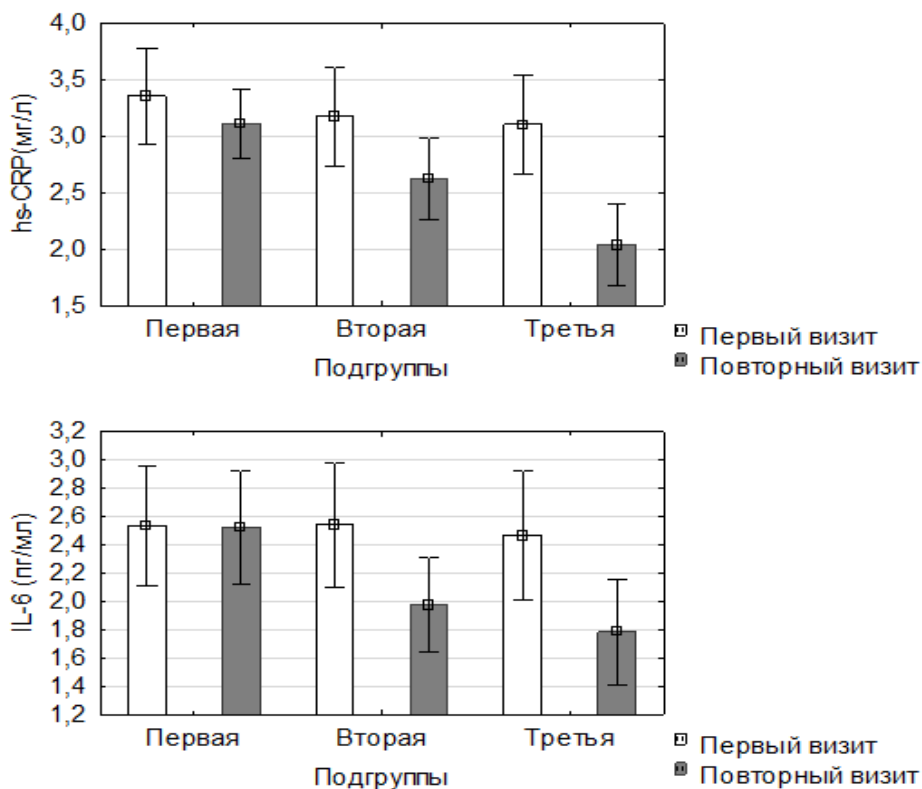


Рисунок 5 – Динамика изменения концентрации уровня hs-CRP и IL-6 в подгруппах ($M \pm 95\%$ ДИ)

Экспериментально-психологическое обследование при повторном визите

У пациентов с ЦВБ, принимавших холекальциферол в дозировке 4000 МЕ/сутки и 8000 МЕ/сутки в течение трех месяцев, отмечалось статистически значимое улучшение КФ при оценке по шкалам: MMSE 3,7% [3,4; 4,3]% ($p < 0,001$) и 7,7% [3,6; 16,7]% ($p < 0,001$), MoCA 7,7% [3,6; 12,0]% ($p < 0,001$) и 11,1% [7,1; 16,7]% ($p < 0,001$), FAB 5,9% [0,0; 6,3]% ($p < 0,001$) и 5,9% [0,0; 12,5]% ($p < 0,001$), тест рисования часов 5,6% [0,0; 12,5]% ($p = 0,031$) и 5,6% [0,0; 12,5]% ($p < 0,001$), таблицы Шульте раздел эффективность работы -16,2% [-31,0; 4,4]% ($p < 0,001$) и -11,9% [-30,6; 6,5]% ($p = 0,0020$) соответственно.

У пациентов с ЦВБ, принимавших холекальциферол в дозировке 4000 МЕ/сутки и 8000 МЕ/сутки в течение трех месяцев, отмечалось статистически значимое уменьшение уровня тревоги и депрессии при оценке по шкалам: HADS-A -26,8% [-50,0; -16,7]% ($p = 0,0045$) и -42,9% [-57,1; -20,0]% ($p < 0,001$), HADS-D -20,0% [-44,4; -10,0]% ($p = 0,014$) и -50,0% [-60,0; -25,0]% ($p = 0,0033$), HAM-A -

16,2% [-40,0; -6,3]% ($p=0,046$) и -33,3% [-41,7; -16,7]% ($p<0,001$), НАМ-D -30,0% [-42,9; -11,1] % ($p<0,001$) и -40,0% [-57,1; -25,0]% ($p<0,001$) соответственно. У пациентов, не принимавших холекальциферол, статистически значимой динамики при оценке по используемым шкалам не наблюдалось.

Оценка качества жизни с использованием стандартизованных показателей SF-36 при повторном визите

У пациентов с ЦВБ, принимавших холекальциферол в дозировке 4000 МЕ/сутки и 8000 МЕ/сутки в течение трех месяцев, отмечалось статистически значимое улучшение КЖ в разделах: физическое функционирование 12,5% [5,3; 58,3]% ($p<0,001$) и 33,33% [5,3; 66,7]% ($p<0,001$), ролевое функционирование 33,3% [33,3; 100,0]% ($p=0,013$) и 33,3% [33,3; 100,0]% ($p<0,001$), ролевое эмоциональное функционирование 49,99% [33,3; 100,0]% ($p<0,001$) и 49,99% [33,3; 100,0]% ($p=0,0023$) соответственно. На фоне приема холекальциферола в дозировке 8000 МЕ/сутки также отмечалось статистически значимое улучшение показателей в разделах: боль 22,7% [16,1; 38,9]% ($p=0,036$), жизнеспособность 27,5% [14,3; 50,0]% ($p<0,001$), социальное функционирование 25,0% [14,3; 75,0]% ($p=0,0065$), психическое здоровье 20,2% [6,25; 56,3]% ($p=0,0084$).

У пациентов, не принимавших холекальциферол, статистически значимое улучшение КЖ отмечалось в разделах: физическое функционирование 14,3% [-5,0; 40,0]% ($p=0,0021$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика когнитивных нарушений у пациентов с цереброваскулярной болезнью является одной из актуальнейших проблем современного здравоохранения во всем мире. Однако до сих пор нет общепринятых маркеров, позволяющих выделять пациентов с высоким риском развития сосудистых когнитивных нарушений.

В качестве возможного маркера в нашем исследовании выступал витамин D. Результаты выполненной работы показали, что пациенты с цереброваскулярной патологией имеют более низкий уровень витамина D по сравнению с пациентами без данной патологии. Кроме того, известно, что активизация нейровоспаления

тельного процесса способствует развитию когнитивных нарушений (Левин О.С. и соавт., 2019; Lova A. et al., 2019).

Проведенное исследование свидетельствует о том, что развитию когнитивных нарушений способствует низкий уровень витамина D. Это можно объяснить тем, что рецепторы к витамину D найдены во многих участках головного мозга, но наибольшее их количество обнаружено в отделах мозга, отвечающих за когнитивные функции (Коденцова В.М. и соавт., 2017).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с цереброваскулярной болезнью неврологические расстройства представлены преимущественно пирамидным синдромом в 97,9% и вестибуломозжечковыми нарушениями в 82,2%. Уровень когнитивных функций был статистически значимо ниже (MMSE ($p=0,0010$), MoCA ($p<0,001$), FAB ($p=0,0019$), таблицы Шульте ($p=0,012$)), и преимущественно нарушалось отсроченное восприятие в 89,0% случаев и внимание в 51,4%.

2. У пациентов основной группы были получены наиболее выраженные статистически значимые взаимосвязи между когнитивными нарушениями, уровнями тревоги и депрессии с такими показателями качества жизни, как: внимание (МОСА)/физическое функционирование ($r=0,37$, $p<0,001$), HAM-D/ психическое здоровье ($r=-0,50$, $p<0,001$).

3. Предикторами когнитивных нарушений у пациентов с цереброваскулярной болезнью являются низкая концентрация витамина D в сочетании с повышением уровней высокочувствительного С-реактивного белка и интерлейкина-6 в сыворотке крови. При дефиците ($25(\text{ОН})\text{D} \geq 10 - < 20$ нг/мл) и выраженным дефиците ($25(\text{ОН})\text{D} < 10$ нг/мл) витамина D деменция умеренной степени выраженности выявлена в 1,6% и 2,8% случаев, в 12,9% и 27,8% – деменция легкой степени выраженности, а в 71,0 % и 44,4% соответственно – додементные когнитивные нарушения.

4. Назначение холекальциферола в дозировке 8000 МЕ/сутки в течение трех месяцев позволило достигнуть адекватного среднего уровня 25-гидроксивитамина

D в сыворотке крови – $34,37 \pm 11,22$ нг/мл ($p < 0,001$), что способствовало выраженному снижению показателей воспалительного ответа, уменьшению степени выраженности эмоциональных нарушений, улучшению когнитивных функций (MMSE 7,7% [3,6; 16,7]% ($p < 0,001$), MoCA 11,1% [7,1; 16,7]% ($p < 0,001$)) и качества жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дополнительно к комплексному экспериментально-психологическому обследованию и оценке качества жизни пациентам с ЦВБ необходимо проводить изучение сывороточной концентрации 25- гидроксивитамина D, интерлейкина-6, высокочувствительного С-реактивного белка.

2. С целью улучшения когнитивных функций у пациентов с ЦВБ и недостаточным уровнем витамина D рекомендуется назначение холекальциферола в дозировке 8000 МЕ/сутки в течение трех месяцев.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В ходе планируемых научных исследований по настоящей теме является перспективным дальнейшее изучение факторов, которые могут привести к КН при ЦВБ. Другим перспективным направлением является оценка влияния различных дозировок холекальциферола на когнитивные функции и продолжительность его приема у пациентов с ЦВБ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Первова, Е.М. Оценка эффективности применения витамина D₃ (холекальциферола) в коррекции когнитивных расстройств у пациентов с цереброваскулярной болезнью / Г.И. Шварцман, Е.М. Первова, И.В. Чистова, Е.А. Юркина // **Лечащий врач.** – 2019. – №12. – С. 59–63.

2. Первова, Е.М. Витамин D и когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / Г.И. Шварцман, Е.М. Первова, Е.А. Юркина // Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и VI конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. – СПб., 2019. – Т.119, №5 – С.177.

3. Первова, Е.М. Корреляция уровня 25-гидроксивитамина D [25 (ОН)D] в це-

реброспинальной жидкости и сыворотке крови при цереброваскулярных, нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваниях / Г.И. Шварцман, Е.М. Первова, Е.А. Юркина, Л.М. Мирзаева // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Давиденковские чтения»*. – СПб., 2019. – С.359.

4. Первова, Е.М. Влияние уровня витамина D3 (холекальциферола) на развитие когнитивных и психоэмоциональных расстройств у пациентов с цереброваскулярной болезнью / С.В. Лобзин, Г.И. Шварцман, Е.М. Первова и соавт. // **Медицинский академический журнал**. – 2020. – Т. 20, №1. – С. 93–100.

5. Первова, Е.М. Влияние уровня витамина D на развитие психоэмоциональных расстройств и показателей качества жизни больных с цереброваскулярной болезнью / Г.И. Шварцман, Е.М. Первова // *Opinion Leader*. – 2020. – №8(37). – С. 80–85.

6. Первова, Е.М. Особенности когнитивных расстройств при недостаточности витамина D у больных с цереброваскулярной болезнью / Е.М. Первова // *Трансляционная медицина: от теории к практике: сборник научных трудов 8-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов / под ред. А.В. Силина*. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2020. – С. 153–158.

7. Первова, Е.М. Влияние противовоспалительного эффекта витамина D на липидный обмен у пациентов с цереброваскулярной болезнью / Г.И. Шварцман, Е.М. Первова, И.В. Чистова, Е.А. Юркина // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Давиденковские чтения»*. – СПб., 2020. – С. 416–418.

8. Первова, Е.М. Степень выраженности и структура когнитивных расстройств у пациентов с цереброваскулярной болезнью в зависимости от уровня 25-гидроксикальциферола / Г.И. Шварцман, Е.М. Первова, В.В. Голдобин, Н.М. Тertyшная // **Медицинский академический журнал**. – 2021. – Т. 21, №2. – С. 53–61.

9. Первова, Е.М. Оценка влияние внимания и отсроченного воспроизведения на качество жизни у пациентов с цереброваскулярной болезнью / Е.М. Первова, Г.И. Шварцман, Е.В. Ерашева // **Медицинский алфавит**. – 2021. – №22. – С. 37–

41.

10. Первова, Е.М. Профилактика когнитивных расстройств у пациентов пожилого и старческого возраста / Г.И. Шварцман, Е.М. Первова, С.В. Лобзин и соавт. // Успехи геронтологии. – 2021. – Т. 34, №5. – С. 721–726.

11. Первова, Е.М. Влияние депрессии на развитие когнитивных нарушений при цереброваскулярной болезни / Г.И. Шварцман, Е.М. Первова, И.В. Чистова, Е.А. Юркина // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Давиденковские чтения». – СПб., 2021. – С. 377–379.

12. Первова, Е.М. Влияние дефицита витамина D на электрофизиологические данные и когнитивные нарушения, психоэмоциональный статус у пациентов с хронической ишемией мозга / И.В. Чистова, Г.И. Шварцман, Е.М. Первова и соавт. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Давиденковские чтения». – СПб., 2021. – С. 370–371.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КЖ – качество жизни

КН – когнитивные нарушения

КФ – когнитивные функции

ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

25(OH)D – 25-гидроксивитамин D

FAB – батарея лобной дисфункции (англ. – Frontal assessment battery)

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии (англ. – Hospital Anxiety and Depression scale)

НАМ-А – шкала оценки тревоги Гамильтона (англ. – Hamilton Anxiety Rating Scale)

НАМ-D – шкала оценки депрессии Гамильтона (англ. – Hamilton Depression Rating Scale)

hs-CRP – высокочувствительный С-реактивный белок (англ. – high sensitive C-reactive protein)

IL-6 – интерлейкин-6 (англ. – interleukin-6)

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса (англ. – Mini-mental state examination)

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций (англ. – Montreal Cognitive Assessment)

SF-36 – Краткий опросник оценки общего состояния здоровья, включающий 36 вопросов (англ. – The Short Form-36 – SF-36)