

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.И.  
МЕЧНИКОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПЕРВОВА  
ЕВГЕНИЯ МИХАЙЛОВНА

ПРЕДИКТОРЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ  
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Шварцман Григорий Исаакович

Санкт-Петербург

2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	16
1.1 Современные взгляды на проблему когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии .....	16
1.2 Влияние дефицита витамина D на когнитивные функции .....	19
1.3 Диагностическая и прогностическая роль маркеров воспалительной реакции (высокочувствительного С-реактивного белка и интерлейкина-6) при сосудистых когнитивных нарушениях .....	27
1.4 Депрессивные и тревожные нарушения у пациентов с цереброваскулярной болезнью .....	30
1.5 Взаимосвязь когнитивных и эмоциональных нарушений с показателями качества жизни у пациентов с цереброваскулярной болезнью .....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	36
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений .....	36
2.2 Методы исследования .....	40
2.2.1 Клинические методы оценки состояния пациентов .....	40
2.2.2 Методы нейровизуализации .....	40
2.2.3 Лабораторная диагностика .....	41
2.2.4 Экспериментально-психологическое обследование .....	42
2.2.5 Оценка качества жизни .....	45
2.3 Статистическая обработка результатов выполненного исследования .....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ .....	48
3.1 Результаты обследования пациентов при первом визите .....	48

3.1.1 Клинико-неврологическое обследование.....	48
3.1.2 Лабораторное обследование .....	50
3.1.3 Экспериментально-психологическое обследование .....	53
3.1.4 Оценка качества жизни с использованием опросника SF-36.....	61
3.2 Результаты обследования пациентов с цереброваскулярной болезнью при повторном визите .....	65
3.2.1 Клинико-неврологическое обследование.....	65
3.2.2 Лабораторное обследование .....	68
3.2.3 Экспериментально-психологическое обследование .....	72
3.2.4 Оценка качества жизни с использованием опросника SF-36.....	76
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	93
ВЫВОДЫ .....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	131

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Б – боль

Ж – жизнеспособность

КЖ – качество жизни

КН – когнитивные нарушения

КФ – когнитивные функции

МЕ – международная единица

ОЗ – общее состояние здоровья

ПЗ – психическое здоровье

РФФ – ролевое физическое функционирование

РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование

СоД – сосудистая деменция

СРБ – С-реактивный белок

СФ – социальное функционирование

УКН – умеренные когнитивные нарушения

ФФ – физическое функционирование

ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D

EQ-5D – Опросник качества жизни Европейской группы оценки качества жизни (англ. – European Quality of life Questionnaire – EuroQoL)

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. – Short Form Medical Outcomes Study–SF-36)

## ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы

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, которая стала выявляться у лиц 30-40 лет (Манвелов Л.С. и соавт., 2019; Гоголева А.Г. и соавт., 2020; Емелин А.Ю., 2020; Захаров В.В. и соавт., 2021; Ломова И.П. и соавт., 2021; Юсупов Ф.А. и соавт., 2021; Одинак М.М. и соавт., 2022).

В последние годы сосудистые заболевания головного мозга стали рассматривать, как «эпидемию XXI века» (Емелин А.Ю. и соавт., 2019). На сегодняшний день более 9 млн. человек в мире страдают ЦВБ (Virani S. S. et al., 2021). Известно, что в Российской Федерации крупных эпидемиологических исследований, показывающих частоту встречаемости хронических форм цереброваскулярной болезни, не проводилось, что связано с разночтениями в определении форм хронического нарушения мозгового кровообращения (Скворцова В.И. и соавт., 2018).

В соответствии с Международной классификацией болезней X-пересмотра (МКБ-10) цереброваскулярные заболевания выделены в одноименный блок в классе «Цереброваскулярные болезни (I60-I69)», где подразделяются на острые (I60-I64) и хронические формы (I65-I69). Необходимо помнить о преходящем нарушении мозгового кровообращения, которое кодируется в рубрике G45 и сосудистой деменции – рубрика F01.

В структуре сосудистых заболеваний головного мозга существенное место занимает хроническая недостаточность мозгового кровообращения. Согласно эпидемиологическим данным, сегодня в мире у каждого девятого человека имеется хотя бы один фактор риска хронической ишемии головного мозга (Virani S. S. et al., 2021).

Поздняя диагностика, неадекватное и несвоевременное лечение, а также отсутствие должной профилактики хронических форм цереброваскулярной болезни способствуют прогрессированию нарушений функций головного мозга, что приводит к дезадаптации пациентов (Захаров В.В. и соавт., 2020).

Известно, что органическое поражение головного мозга вызывает развитие целого ряда неврологических синдромов, среди которых особое место занимают когнитивные нарушения, оказывающие негативное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов (Помников В.Г. и соавт., 2017; Гусев Е.И. и соавт., 2018; Захаров В.В. и соавт., 2020; Парфенов В.А., 2020).

Частота встречаемости сосудистой деменции в различных странах варьирует и составляет от 5% до 25% от всех случаев деменций (Левин О.С., 2019; Bir S.C. et al., 2021). Согласно результатам популяционно-территориального регистра, деменция выявляется у 5-20% населения старше 60 лет, а сосудистые когнитивные нарушения (КН), не достигшие стадии деменции, встречаются в 2 раза чаще, чем сосудистая деменция (Скворцова В.И. и соавт., 2018).

Выявление пациентов с когнитивными нарушениями на ранних стадиях и их своевременное лечение, является перспективным направлением и позволит более длительно поддерживать работоспособность и качество жизни пациентов (Кулеш А. А. и соавт., 2021).

Для выявления и уточнения степени выраженности и характера когнитивных нарушений в настоящее время широко применяются методы нейропсихологического тестирования. Однако необходимо помнить и о других показателях, имеющих как диагностическое, так и прогностическое значение при определении риска развития той или иной патологии. Здесь целесообразно вспомнить о биомаркерах (Абрамычева М.Ю. и соавт., 2015).

Неуклонный раст 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 определили целесообразность проведения данной работы.

## Степень разработанности темы

Вопросы сосудистых когнитивных нарушений изучаются длительное время, однако большинство опубликованных трудов отражают изучение пациентов с выраженными когнитивными нарушениями (Остроумова О.Д. и соавт., 2019; Киличев И.А. и соавт., 2020; Саидова Д.П. и соавт., 2020). Известно, что ранняя, точная и быстрая диагностика когнитивных нарушений на додементных стадиях дает возможность адекватного раннего лечения (Гаврилова С.И. и соавт., 2018; Емелин А. Ю. и соавт., 2019; Кулеш А.А. и соавт., 2021).

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 (Снопов С.А., 2014; Каронова Т.Л. и соавт., 2015; Шлейкин А.Г. и соавт., 2018; Костинов М.П. и соавт., 2019; Мальцев С.В., 2020; Салухов В.В. и соавт., 2020; Исаев Р. И. и соавт., 2021; Изможерова Н. В. и соавт., 2022; Bartali V. et al., 2014; Olsson E. et al., 2017; Belzeaux R. et al., 2018; Byrn M.A. et al., 2019; Duchaine C.S. et al., 2020; Sultan S. et al., 2020; Liu W. et al., 2021; 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 (высокочувствительного С-реактивного белка и интерлейкина-6) в сыворотке крови, когнитивными функциями, уровнем эмоциональных нарушений, а также качеством жизни у пациентов с цереброваскулярной болезнью.

Кроме того, несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени 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 нарушений и эмоциональных нарушений у пациентов с цереброваскулярной болезнью. Проведена оценка взаимосвязи уровня 25-гидроксивитамина D с маркерами воспаления, результатами экспериментально-психологических исследований и качеством 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 приводит 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 обоснованность результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется обеспечением репрезентативного объема исследуемой совокупности данных, основанных на открытых проверяемых источниках. Анализу 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. Используемые 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.

#### Апробация результатов исследования

Материалы диссертационного исследования обсуждены и доложены на ежегодных научно-практических конференциях и международных конгрессах: 8-

ая научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории и практике» (Санкт-Петербург, 2020), Ежегодный Конгресс неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального округа Российской 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).

Официальная апробация полученных результатов диссертационного исследования прошла на заседании проблемной комиссии «Нервные и психические болезни» №9 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от 04.02.2022 г.).

#### Личное участие автора в выполнении исследования

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.

### 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.

### 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.

### Заключение этической комиссии

Диссертационное исследование одобрено на заседании Локального Этического комитета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, протокол №10 от 07.11.2018 г.

## 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.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Современные взгляды на проблему когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии

В настоящее время ЦВБ играет ведущую роль в структуре заболеваемости населения, что связано с ее высокой частотой встречаемости в экономически развитых странах (Скоромец А.А. и соавт., 2018; Манвелов Л.С. и соавт., 2019; Гоголева А.Г. и соавт., 2020; Емелин А.Ю., 2020; Янишевский С. Н. и соавт., 2020; Захаров В.В. и соавт., 2021; Ломова И.П. и соавт., 2021; Юсупов Ф.А. и соавт., 2021; Одинак М.М. и соавт., 2022).

Возникновение и прогрессирование когнитивного дефицита у пациентов с цереброваскулярной патологией является одной из важнейших причин инвалидизации. На сегодняшний день отсутствует единая точка зрения о распространенности КН сосудистой этиологии (Лобзин С.В. и соавт., 2013). По данным международных наблюдений нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви) являются наиболее частыми причинами деменции, причем на их долю приходится 25-70% и 5-15% случаев соответственно (Боголепова А.Н., 2019). Распространенность СоД в различных странах составляет 5 - 25% от всех случаев деменций. Необходимо отметить, что сосудистые факторы вносят значимую роль в развитие смешанной формы деменции, на долю которой приходится 10-25% наблюдений (Левин О.С., 2019; Борисов А. В. и соавт., 2021; Yu K.H. et al., 2013; Choi Y.J. et al., 2021). В разных странах частота встречаемости разных видов деменции переменна, что связано с целым рядом факторов. Так, американскими учеными были опубликованы данные, согласно которым на долю болезни Альцгеймера приходится всего лишь 3% случаев, СоД – 5%, болезнь Альцгеймера и СоД (смешанная форма) – 27%. Наибольший процент приходится на деменцию, в причине развития которой сочетаются болезнь Альцгеймера, СоД



и другие нейродегенеративные процессы – 47% и деменцию, возникшую в результате других причин – 18% (Karasi et al., 2017). По результатам мета-анализа Европейского исследования частота встречаемости СоД составляет 17,6% от всех видов деменции (Fratiglioni L. et al., 2000). В монографии М.Л. Чухловиной (2010) упоминается, что согласно эпидемиологическим данным в развивающихся государствах Азии соотношение деменции альцгеймеровского типа к СоД составляет 1:2, в Японии это соотношение равно 1:1 (Чухловина М.Л., 2010).

В.В. Захаровым (2016), а также О.С. Левиным с соавт. (2019) был проведен анализ результатов целого ряда зарубежных исследований и выявлено, что частота встречаемости деменции в различных странах колеблется от 5% до 12% (Захаров В.В., 2016; Левин О.С. и соавт., 2019). В Российской Федерации крупных популяционных исследований по оценке распространенности и нозологической структуре КН не проводилось (Захаров В.В. и соавт., 2018).

В 2015 году Всемирной организацией здравоохранения были опубликованы данные, согласно которым число лиц с деменцией составляет 47,5 млн. человек. Каждый год регистрируется 7,7 млн. новых случаев. Прогнозируется, что к 2030 году их количество удвоится (до 82 млн.) и до 152 миллионов к 2050 году.

В настоящее время известно по крайней мере три основных варианта КН сосудистого генеза: постинсультные, развивающиеся постепенно и связанные с прогрессивным течением цереброваскулярного процесса, который связан с преимущественным вовлечением в процесс мелких мозговых сосудов, осуществляющих кровоснабжение глубинных отделов белого вещества, а также возникающие при стенозирующем атеросклерозе магистральных артерий головного мозга (Левин О.С., 2019).

Известно несколько вариантов критериев для диагностики сосудистых КН, в том числе СоД. К ним относятся критерии СоД по данным Международной классификации болезней (МКБ-10), Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания (DSM-V – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition), ишемическая шкала Хачинского и шкала Розена (Белова А.Н., 2018; Гаврилова С.И., 2018; Емелин А.Ю. и соавт.,

2019; Левин О.С. и соавт., 2019; Путилина М.В. и соавт., 2019; Nachinski V. et al., 1974; Chui H.C. et al., 1992; Pohjasvaara T. et al., 2000). Известно, что эти критерии имеют различные уровни чувствительности и специфичности. Много лет наиболее используемыми были критерии, предложенные NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences).

В 2014 году были сформулированы новые диагностические критерии, которые учитывают как СоД, так и недементные сосудистые КН. Данные критерии были сформулированы Международным обществом по сосудистым поведенческим и когнитивным расстройствам (VASCOG). На первом этапе у пациента подтверждается «большое» (деменция) или «малое» (умеренные когнитивные нарушения) КН. На втором этапе подтверждается сосудистая причина КН (Sachdev P. et al., 2014).

Термин «сосудистая деменция» является дискуссионным, так как под деменцией понимается дефект памяти (что видно в критериях DSM-IV и МКБ-10) (Яхно Н.Н. и соавт., 2018), а при СоД данные нарушения далеко не всегда выходят на первый план (Вербицкая С.В. и соавт., 2008). Для данного вида КН характерны неустойчивость внимания, ригидность и замедленность мышления, однако относительно сохраняются все виды памяти (нарушение памяти происходит по типу недостаточности воспроизведения). Такие пациенты испытывают сложность при планировании и определении последовательности событий (Емелин А.Ю. и соавт., 2019).

V. Nachinski и соавт. в 1994 г. предложил термин «сосудистые когнитивные нарушения», в основу которого были положены КН, возникающие в рамках цереброваскулярных заболеваний (Nachinski V. et al., 1994).

Понятие умеренные когнитивные нарушения (УКН) применимо для характеристики сосудистых когнитивных нарушений, не достигающих стадии деменции. В 1999 году данное понятие и диагностические критерии предложил R. Petersen, однако в 2005 году они были пересмотрены. В основе УКН лежат КН, не достигшие стадии деменции, но отмеченные самим пациентом или третьими

лицами. Такие нарушения должны быть подтверждены результатами нейропсихологического тестирования и отсутствовать выраженные нарушения повседневной активности (Petersen R., 2005).

В 2005 году Н.Н. Яхно с соавт. предложили выделять синдром легких КН, для которых характерны субъективные жалобы и не выявляется грубых нарушений КФ при проведении сравнения с индивидуальной нормой. При проведении нейропсихологического тестирования результаты соответствуют среднестатистической возрастной норме или незначительно отклоняются от нее (Яхно Н.Н. и соавт, 2018).

В международной литературе широко распространен термин «субъективные когнитивные нарушения», под которым принято понимать активные жалобы на снижение КФ при отсутствии их объективного подтверждения с помощью нейропсихологических методов исследования. Многочисленные исследования подтверждают, что в части случаев «субъективные» КН являются предшественниками более выраженного когнитивного дефицита (Курапин Е.В. и соавт., 2017; Старчина ЮА., 2017; Захаров В.С. и соавт., 2018; Яхно Н.Н. и соавт, 2018).

Известно, что лечение на этапе додементных КН очень перспективно, что связано с хорошим ответом на раннее начало терапии и замедлением перехода додементных КН в деменцию (Кулеш А. А. и соавт., 2021). Следовательно, ранняя диагностика КН является важным процессом (Гаврилова С.И. и соавт., 2013).

## 1.2 Влияние дефицита витамина D на когнитивные функции

По данным эпидемиологических исследований, выполненных в различных странах, недостаточность или дефицит витамина D в популяции составляет не менее 30-50% (Lips P. et al., 2019; Despland C. et al., 2021).

Наиболее адекватный статус витамина D был выявлен в Скандинавских странах в связи с использованием рыбьего жира и пищевых добавок (Steingrimsdottir L. et al., 2005), а также в связи с обогащением витамином D

продуктов, что наиболее активно используется в Финляндии в течение последнего десятилетия (Jaaskelainen T. et al., 2017).

За последнее время в Российской Федерации провели целый ряд исследований, результаты которых продемонстрировали, что недостаточный уровень витамина D у населения является глобальной проблемой. Это согласуется с мировыми данными: уровни 25(OH)D менее 30 нг/мл выявляются в среднем у 70-95% взрослых лиц (Дедов И.И. и соавт., 2020). Причем, недостаток витамина D характерен для всех возрастных групп (Витебская А. В. и соавт., 2010; Маркова Т.Н. и соавт., 2012; Нурлыгаянов Р.З. и соавт., 2012; Дрыгина Л.Б. и соавт., 2013; Спасич Т.А. и соавт., 2014; Малявская С.И. и соавт., 2018; Наумов А.В., 2018; Петрушкина А.А. и соавт., 2018; Авдеева В.А., 2020; Сафонова Ю.А. и соавт., 2021).

В результате проведенного исследования, которое длилось пять лет с 2014 по 2018 гг., куда было включены пациенты из 105 городов Российской Федерации, дефицит витамина D был обнаружен у 35%, недостаточность – 30,9%. У лиц старше 45 лет дефицит выявили у 37,3%, а недостаток – 30,2% (Желтикова Т.М. и соавт., 2019). В городе Санкт-Петербург обследовали взрослых и детей общей сложностью 1011 человек. Среднее значение 25(OH)D у взрослых составило  $21,9 \pm 0,28$  нг/мл (Каронова Т.Л. и соавт. 2013).

Уровень витамина D в организме человека оценивают по концентрации 25(OH)D в плазме или сыворотке крови. Период полураспада 1,25-дигидроксивитамина D в кровотоке составляет всего 4 ч, а в случае 25(OH)D он длится от 2 до 3 недель. Следует отметить, что уровень 25(OH)D, циркулирующего в крови, в 1000 раз выше уровня 1,25-дигидроксивитамина D. В настоящее время еще не утверждены единые референсные значения для данного показателя. По данным Института медицины США дефицит витамина D выявляется при значении 25(OH)D менее 12 нг/мл, а оптимальному уровню витамина D соответствует значение 25(OH)D равное или больше 20 нг/мл (Holick M.F. et al., 2011). Такого же мнения придерживается Национальное общество остеопороза Великобритании (Aspray T.J. et al., 2014). По другим данным дефицит витамина D выставляется при

уровне 25(OH)D менее 10 нг/мл, значения 20-30 нг/мл соответствуют его нормальной концентрации (Rizzoli R. et al., 2013) – Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита при поддержке Международного фонда остеопороза. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, в основу которых положены данные Международного эндокринологического общества, нормальному уровню витамина D соответствует концентрация 25(OH)D, равная или более 30 нг/мл, а уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл расценивается, как дефицит (Дедов И.И. и соавт., 2020; Bischoff-Ferrari H.A. et al., 2010; Holick M.F. et al., 2011).

Существенный вклад в развитие дефицита витамина D в нашей стране вносит ее географическое расположение. Многие города Российской Федерации, такие как Санкт-Петербург и Пермь, расположены на 58-59° с.ш., Москва, Красноярск, Казань находятся на 55-56° с.ш., Воронеж, Саратов – 51° с.ш. При таком расположении солнечные лучи рассеиваются в атмосфере, и выработка кожей витамина D практически не происходит (Теплова А.И., 2016; Дедов И.И. и соавт., 2020). Следует отметить, что на территории нашей страны эндогенный синтез витамина D недостаточен, чтобы обеспечить адекватный его уровень в организме.

В организм человека витамин D поступает алиментарным путем в двух формах: холекальциферол и эргокальциферол, а также под воздействием солнечных лучей синтезируется кожей. Поэтому дефицит витамина D в организме человека обусловлен как недостаточным его поступлением с пищей, так и низким его синтезом в коже (Громова О.А. и соавт., 2018; Коденцова В.М. и соавт., 2020).

В настоящее время существуют разные способы коррекции недостаточного уровня витамина D в организме человека: использование пищевых добавок и адекватных пищевых рационов, адекватная инсоляция, однако фортификация продуктов питания является наиболее перспективной. Данная методика была широко введена в 1930-х и 1940-х годах в Соединенных Штатах и многих других промышленно развитых странах (Wacker M. et al., 2013). Однако в 1950-е гг. ввели запрет на фортификацию молока витамином D, что было обусловлено случаями интоксикации в большинстве стран Европы у маленьких детей. Эффект

передозировки витамина D связали с тем, что он поступал одновременно из различных источников (сухое молоко, обогащённое витамином D, плюс витаминизированные злаки, плюс суточная добавка 700-800 МЕ витамина D).

В 2003 и 2010 годах Финляндия осуществила политику в области питания в отношении потребления витамина D с помощью обогащения пищевых продуктов. В 2003 году было рекомендовано добавить витамин D в дозе 10 мкг / 100 г для всех жирных сред и в дозе 0,5 мкг / 100 г для всех жидких молочных продуктов. В 2010 году эти рекомендации по фортификации были пересмотрены и дозы удвоены (Helldán A. et al, 2013). У взрослых были исследованы изменения значения 25(ОН)D в сыворотке крови с 2000 по 2011 год (Jääskeläinen T. et al., 2017). Среднее значение 25(ОН)D в сыворотке крови увеличилось с 47,6 нмоль/л в 2000 году до 65,4 нмоль/л в 2011 году. Распространенность концентрации 25(ОН)D ниже 30, 40 и 50 нмоль/л соответственно составили 13,0, 32,0 и 55,7% в 2000 году, а в 2011 году снизились до 0,6, 3,2 и 9,1% соответственно. Необходимо отметить, что в 2011 году только у 8 из 4051 человек уровень 25(ОН)D составлял 125 нмоль/л, причем из этих 8 человек 7 использовали добавки с витамином D.

Во многих странах допускается добровольное обогащение пищевых продуктов витамином D, но только с недостаточной эффективностью на популяционном уровне (Hennessy Á. et al., 2013; Black L.J. et al., 2015).

В Российской Федерации нет законодательной практики по фортификации продуктов питания витамином D (Коденцова В.М. и соавт., 2017), поэтому в нашей стране наиболее адекватным способом восполнения уровня витамина D в организме является саплементация препаратами витамина D (Громова О. А. и соавт., 2018). Этот термин широко используется за рубежом и означает использование фармацевтических препаратов с целью поступления в организм человека недостающих микронутриентов (Шарманов Т. Ш., 2010).

Сегодня остается дискуссионным вопрос об оптимальной дозе назначения холекальциферола как для профилактики, так и для лечения недостаточности или дефицита витамина D (Коденцова В.М. и соавт., 2020).

В Российских клинических рекомендациях указано, что суточное потребление витамина D для взрослых в возрасте 18-50 лет составляет от 600 до 800 МЕ, а у лиц старше 50 лет он не должен быть ниже 800-1000 МЕ. На сегодняшний день не установлен уровень максимальной безопасной дозы для профилактического приема витамина D, но ряд исследователей остановились на дозе 4000 МЕ в сутки (Giustina A. et al., 2020). Необходимо отметить, что для поддержания нормального уровня 25(OH)D может потребоваться потребление витамина D в несколько раз выше возрастной нормы и достигать более, чем 6000-8000 МЕ в сутки (Захаров В.В. и соавт., 2018; Дедов И.И. и соавт., 2020; Holick M.F. et al., 2011).

Было проанализировано более 30 работ, в которых при концентрации 25(OH)D ниже 100 нг/мл в сыворотке крови не было выявлено его токсического действия (Дедов И.И. и соавт., 2020). По некоторым данным, его концентрация должна быть даже выше 200-250 нг/мл, чтобы развились токсические реакции (Jones G., 2008).

Согласно рекомендациям Института медицины США, верхний безопасный уровень потребления витамина D, не вызывающий побочных эффектов, для взрослых составляет 10 000 МЕ/сутки (Holick M.F. et al., 2011). К такому же заключению пришли в результате исследования, где здоровые взрослые ежедневно получали по 10 000 МЕ витамина D в течение 5 месяцев, при этом ни у одного исследуемого не наблюдались побочные эффекты от его приема (Bischoff-Ferrari H.A. et al., 2010).

По мнению P.J. Veugelers и соавт. (2015) для достижения в сыворотке крови уровня 25(OH)D  $\geq$  20 нг/мл у взрослых потребление витамина D в сутки должно быть не менее 600 МЕ (Veugelers P.J. et al., 2015). Однако по данным других авторов, потребление 600 МЕ/сутки витамина D может быть недостаточным (Heaney R. et al., 2014).

R. Vieth и соавт. (2001) считают, что назначение 4000 МЕ /сутки эффективно и безопасно (Vieth R. et al., 2001), к такому же заключению пришли и в другом исследовании (Ших Е. В., 2019).

В своем исследовании M.S. Putman и соавт. (2013) показали, что у здоровых подростков с недостатком витамина D прием холекальциферола в дозировке 200 МЕ/сутки или 1000 МЕ/сутки в течение 11 недель не увеличивали уровень 25(ОН)D в крови (Putman M.S. et al., 2013).

Результаты выполненного трехмесячного проспективного исследования, куда были включены 130 взрослых пациентов, показали, что наибольшее статистически значимое увеличение концентрации 25(ОН)D в крови наблюдалось при приеме холекальциферола в дозировке 2000 МЕ/сутки, по сравнению с 1000 МЕ/сутки и с 400 МЕ/сутки соответственно (Якубова Л.В. и соавт., 2018).

Согласно клиническим рекомендациям, уровень 25(ОН)D в крови 30-60 нг/мл соответствует целевым значениям при восполнении дефицита витамина D в организме человека (Дедов И.И. и соавт., 2020), однако, по мнению других авторов, это значение должно быть  $> 40$  нг/мл (Аполихина И. А. и соавт., 2018).

В последние годы наблюдается всплеск интереса исследователей к изучению внескелетных эффектов витамина D, к которым относятся: антипролиферативный (регуляция роста и развития клеток), нормогликемический, антиатеросклеротический, антигипертонический, антиоксидантный (за счет ингибирования образования свободных радикалов синтазой оксида азота и гамма-глутамилтранспептидазой), нейропротекторный и нейротрофический (является нейростероидом и неотъемлемым элементом нейроэндокринной регуляции развития нервной системы), а также оказывает иммуномодулирующее действие (за счет влияния на пролиферацию иммунокомпетентных клеток костного мозга, более того оказывает противовоспалительный эффект благодаря антицитокиновому действию) (Громова О. А. и соавт., 2018; Дедов И.И. и соавт., 2020).

Рецепторы к его биологически активной форме обнаружены в различных органах и тканях, включая различные отделы нервной системы. Следует отметить, что наибольшая их концентрация обнаружена в отделах головного мозга, ответственных за КФ: гиппокампе, гипоталамусе, таламусе, коре головного мозга (Коденцова В.М. и соавт., 2017).



В настоящее время недостаточно освящен вопрос влияния витамина D на работу нервной системы (Гусев Е.И. и соавт., 2018). Известно, что недостаток витамина D способствует нарушению КФ (Исаев Р. И. и соавт., 2021; Bartali V. et al., 2014; Annweiler C. et al., 2015; Liu W. et al., 2021; Lu Y. et al., 2021). Проведенные исследования продемонстрировали, что витамин D участвует в развитии мозга, поддержании КФ и памяти (Громова О.А. и соавт., 2018; Pettersen J.A. et al., 2014; Annweiler C. et al., 2015; Sultan S. et al., 2020).

Так в исследовании, где изучалась связь низких концентраций 25(ОН)D в крови с проблемами памяти, интерпретировали данные 1291 участника из исследования сердечно-сосудистых заболеваний США и 915 участников из Голландского исследования старения в Амстердаме, у которых не было деменции на исходном уровне, имели достоверные измерения уровня витамина D и последующие оценки памяти с использованием тестов, оценивающих зрительную и вербальную память соответственно. Результаты показали наличие связи между выраженным дефицитом витамина D и снижением зрительной памяти, но не выявили связи с ухудшением вербальной памяти. Однако влияние уровня витамина D на различные подтипы памяти требует дальнейшего изучения (Kuzma E. et al., 2016). В другом исследовании недостаточность уровня 25(ОН)D была ассоциирована с замедлением времени реакции, нарушениями исполнительной функции и зрительно-пространственной ориентации (Menant J.C. et al., 2012).

В литературе встречаются противоречивые результаты исследований о влиянии витамина D на КФ. В некоторых работах не было выявлено такого влияния (Olsson E. et al., 2017; Byrn M. A. et al., 2019; Duchaine C.S. et al., 2020). В одном из исследований, куда вошли 1652 участника, не удалось выявить статистически значимой связи между концентрацией 25(ОН)D и показателями когнитивных тестов. Уровень 25(ОН)D определяли в сыворотке крови, а КФ оценивали с помощью теста с задержанным возвратом слов, теста замещения цифровых символов и теста беглости слов (Schneider A.L. et al., 2014).

В систематическом обзоре и мета-анализе влияния низкого уровня витамина D на КФ у людей среднего и старшего возраста без диагноза деменции, куда были

включены поперечные и продольные когортные исследования, было показано, что низкая концентрация витамина D связана с ухудшением КФ. Однако проведенные исследования, включенные в обзор, не продемонстрировали явной пользы от приема добавок витамина D (Goodwill A. M. et al., 2017).

В исследование, проведенное в Кембриджском университете, были включены 82 здоровых взрослых человека с базовыми уровнями  $25(\text{OH})\text{D} \leq 100$  нмоль/л. Одной группе давали 4000 МЕ/сутки холекальциферола, а второй – 400 МЕ/сутки в течение 18 недель. Проводилась оценка уровня витамина D в сыворотке крови и когнитивных способностей исходно и спустя 18 недель. Было выявлено, что невербальная (зрительная) память становится лучше от более высоких доз холекальциферола, особенно среди тех, у кого уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  был  $<75$  нмоль/л в начале исследования, тогда как значимых изменений вербальной памяти и других КФ выявить не удалось (Pettersen J.A., 2017).

В другом исследовании прием 50 000 МЕ добавок витамина D каждые 2 недели в течение 24 недель показал благотворное влияние на КФ (Ghaderi A. et al., 2019).

Результаты проведенных клинико-эпидемиологических исследований по использованию витамина D для профилактики когнитивного снижения противоречивые (Sultan S. et al., 2020; Gáll Z. et al., 2021; Martínez V. G et al., 2022), что говорит о необходимости продолжения исследований в данном направлении.

Потенциальная роль витамина D в функционировании иммунной системы подтверждается выявлением рецепторов к витамину D на макрофагах, моноцитах, нейтрофилах, дендритных клетках и Т-лимфоцитах (Орлова С.В. и соавт., 2020; White J.H., 2008). Воздействуя на моноциты, витамин D способствует активации иммунного ответа: увеличению продукции интерлейкина-10, снижению синтеза интерлейкина-1 $\alpha$ , интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-2, интерлейкина-6, интерлейкина-12, фактора некроза опухоли (Дорофейков В. В. и соавт., 2014; Костинов М.П. и соавт., 2019; Мальцев С.В., 2020; Салухов В.В. и соавт., 2020; Калинченко С.Ю. и соавт., 2020; Kissa M. et al, 2013; Villamor E. et al., 2017).

Витамин D и воспаление тесно связаны, причем воспаление способствует снижению уровня витамина D, в то время как дефицит витамина D связан с хроническим воспалением (Jablonski K.L. et al., 2011; Reid D. et al., 2011). Считается, что статус витамина D является одним из ключевых параметров, способствующих здоровому функционированию иммунной системы, включая регуляцию цитокиновой среды (Снопов С.А., 2014; Потрохова Е.А. и соавт., 2017; van Etten E. et al., 2005).

Однако в некоторых исследованиях не удалось найти статистически значимую связь между уровнем витамина D и маркерами воспаления в сыворотке крови (Sun X. et al., 2014; Azizieh F. et al., 2016).

Такие расхождения в литературе побуждают проводить больше исследований как у здоровых, так и у больных людей, чтобы расширить круг знаний о возможной связи между уровнем витамина D и маркерами воспаления.

### 1.3 Диагностическая и прогностическая роль маркеров воспалительной реакции (высокочувствительного С-реактивного белка и интерлейкина-6) при сосудистых когнитивных нарушениях

В последнее время воспаление все чаще стали рассматривать в качестве фактора риска нарушения КФ, инсульта и заболеваний мелких сосудов (Gorelick P.V. et al., 2011; Lova A. et al., 2019; Evans L.E. et al., 2021). Рядом ученых были выявлены факторы, влияющие на патогенез деменции, где воспаление являлось одним из них (Андросова Л.В. и соавт., 2019; Тополянская С. В. и соавт., 2020; Koyama A. et al., 2013). Доказано, что воспаление принимает участие в процессе атеросклероза и атрофии головного мозга (Тополянская С. В. и соавт., 2020; Soehnlein O. et al., 2021; Satizabal C.L. et al., 2012).

В последние годы рядом исследователей было показано, что С-реактивный белок (СРБ) определяет как остроту воспаления, так и является надежным диагностическим маркером поражения сосудистой стенки и развития сосудистой деменции. Его увеличение наблюдается уже на ранних этапах заболевания

(Благодатских К.А. и соавт., 2011; Андросова Л.В. и соавт., 2013; Wang G. et al., 2017). Контроль над этим белком осуществляется провоспалительными цитокинами (в основном фактором некроза опухоли, интерлейкином-1 $\beta$  и интерлейкином-6) (Абрамычева Н.Ю. и соавт., 2015; Косматова О.В. и соавт., 2020; Kushner I. et al., 1995).

В одном из исследований, в котором проводили изучение старения, установили, что исходно высокий уровень СРБ влияет на развитие всех видов деменции, в том числе сосудистой (Schmidt R. et al., 2002). Однако причинно-следственную связь не удалось выявить.

Lewis N.A. и соавт. (2021) изучили СРБ и когнитивные функции у 3563 пожилых людей в возрасте от 65 лет до 101 года путем многократного измерения и оценки данных показателей в течение 10 лет. Повышенный уровень СРБ прогнозировал ухудшение когнитивных функций и повышенный риск развития деменции у когнитивно здоровых взрослых в возрасте до 80 лет. И наоборот, повышенный уровень СРБ оказывал защитное действие на когнитивные способности в продромальной стадии деменции (Lewis N.A. et al., 2021).

В ряде исследований связь между уровнем СРБ и деменцией не подтвердилась (Engelhart M.J. et al., 2004; van Oijen M. et al., 2005; Sundelof J. et al., 2009).

В девяностых годах прошлого века был разработан и введен в клиническую практику метод иммунотурбидиметрии с латексным усилением. Этот метод позволил получить новый клинико-лабораторный тест – hs-CRP, который имеет важное значение для клинической практики. Рядом авторов было доказано, что даже незначительное повышение hs-CRP увеличивает риск развития инсульта и КН (Снопов С.А., 2014; Marioni R.E. et al., 2009; Roberts R.O. et al., 2009). Однако в других исследованиях связи между уровнем hs-CRP и КН не найдены (Dik M.G. et al., 2005; Weuve J. et al., 2006).

В ряде экспериментальных работ было показано, что провоспалительные цитокины принимают участие в процессах памяти и обучения (Nanri A. et al., 2009; Pettersen J.A. et al., 2014).

IL-6 – один из основных провоспалительных цитокинов и индукторов системного воспаления, который продуцируется лимфоцитами, моноцитами, нейтрофилами, В клетками, фибробластами, тучными клетками, синовиальными фибробластами и макрофагами. Этот цитокин является маркером системного воспаления, способен стимулировать продукцию острофазовых белков (Mateen S. et al, 2016). Связанный со снижением КФ и изменениями в морфологии головного мозга (Marsland A.L. et al., 2015).

В ряде исследований показана связь IL-6 с атеросклерозом, атрофией головного мозга, УКН и деменцией (Wright C.B. et al., 2006; Satizabal C.L. et al., 2012; Ahmad M.A. et al., 2022). Однако существуют противоречивые данные о взаимосвязи IL-6 и КФ. Голландское продольное исследование старения в Амстердаме показало, что IL-6 не был связан со снижением КФ, и исследование Уайтхолла II показало противоречивую ассоциацию уровня IL-6 с КФ.

В работе A.J. Stevenson и соавт. (2021) уровень IL-6 в сыворотке крови не ассоциировался с когнитивными способностями (Stevenson A.J. et al., 2021).

В настоящее время окончательно не ясна роль IL-6 в развитии КН, однако ряд исследований доказали его влияние на мелкие сосуды, что способствует снижению КФ (Yaffe K. et al., 2004). В американском исследовании было выявлено, что участники с уровнем IL-6 выше медианы имели более высокую скорость когнитивного снижения, чем те, у которых этот уровень был ниже медианы (Economos A. et al., 2013).

По мнению целого ряда авторов, повышение уровня IL-6 и СРБ можно рассматривать в качестве молекулярных маркеров снижения КФ (Komulainen P. et al., 2007; Schram M.T. et al., 2007).

В проведенных исследованиях получены противоречивые данные относительно ассоциации СРБ со снижением КФ в сочетании с повышенным уровнем IL-6 (Yaffe K. et al., 2003; Singh-Manoux A. et al., 2014). Немногочисленные популяционные исследования показали, что высокие уровни IL-6 и СРБ связаны с плохим когнитивным статусом, в том числе с плохой производительностью в области памяти и скорости обработки данных (Wright et al., 2006; Vaune et al., 2008;

Gimeno et al., 2008). В Афро-Карибском исследовании повышение уровня IL-6 было связано со снижением КФ, однако с СРБ такой ассоциации выявить не получилось (Jordanova V. et al., 2007).

Таким образом, ассоциация между уровнем hs-CRP, IL-6 и снижением КФ требует дальнейшего уточнения.

Изменения в головном мозге людей, у которых развивается деменция, могут возникнуть за 20 лет до ее наступления. Многие эксперты считают, что будущие методы лечения для замедления или остановки прогрессирования деменции необходимо будет назначать на ранних стадиях заболевания, в частности доклинической или легкой стадии КН, чтобы они были наиболее эффективными. Биомаркеры очень важны для идентификации людей на ранних стадиях слабоумия (Sharma M. et al., 2016).

#### 1.4 Депрессивные и тревожные нарушения у пациентов с цереброваскулярной болезнью

Эмоциональные нарушения представляют серьезную проблему при цереброваскулярной патологии. Частота встречаемости депрессии у таких пациентов составляет 38-60% (Гусев Е.И. и соавт., 2017; Кулеш А. А. и соавт., 2021).

Впервые концепция сосудистой депрессии была предложена в 1997 году G. S. Alexopoulos и соавт., в которой говорилось о том, что ЦВБ может предрасполагать к развитию, вызывать и поддерживать ряд депрессивных симптомов. В ее основе лежала коморбидность депрессии, сосудистых заболеваний и сосудистых факторов риска, а также взаимосвязи ишемических очагов со специфическими поведенческими и эмоциональными симптомами. Сосудистой депрессии наиболее подвержены лица пожилого возраста (Krishnan K.R. et al., 1997). Для нее характерно позднее начало, отсутствие семейного анамнеза психических заболеваний, нарушения понимания, усталость, психомоторная заторможенность, инвалидизация и частичная нейропсихологическая дисфункция (Thuile J. et al., 2007).

Сосудистая депрессия имеет ряд клинических особенностей: отсутствие чувства удовольствия и повышенная утомляемость, но не характерны подавленность, тоска и чувство вины (Захаров В.В., 2019; Alexopoulos G.S. et al., 1997).

Достаточно часто сосудистая депрессия носит соматизированный характер, который выражается в жалобах на разнообразные неприятные ощущения в голове и других частях тела. Этот вид депрессии крайне редко бывает тяжелым, обычно он легкий или умеренный по выраженности (Захаров В.В., 2019; Alexopoulos G.S. et al., 1997). Однако необходимо отметить, что такая депрессия имеет тенденцию к длительному течению (Азимова Ю.Э. и соавт., 2016).

В настоящее время интересы ученых связаны с изучением влияния дефицита или недостаточности витамина D на возникновение и развитие эмоциональных нарушений. Известно, что рецепторы к витамину D расположены в областях мозга, отвечающих за эмоциональное состояние (Громова О.А. и соавт., 2018). Считается, что концентрация витамина D влияет на выраженность депрессии (Шлейкин А.Г. и соавт., 2018; Sherchand O. et al., 2018).

В настоящее время остается дискуссионным вопрос: низкий уровень витамина D – причина или следствие депрессии? (Bertone-Johnson E.R., 2009; Young S.N., 2009). Ряду ученых удалось выявить положительный терапевтический эффект витамина D при лечении депрессии, из чего напрашивается вывод, что дефицит витамина D является все же фактором риска развития депрессии (Khoraminy N. et al., 2013; Li G. et al., 2013; Smith B.A. et al., 2013; Vellekkatt F. et al., 2019). Однако Guzek D. и соавт. (2021) не подтвердили гипотезу о том, что добавки витамина D эффективно уменьшают проблемы психического здоровья (Guzek D. et al., 2021).

Результаты проведенных исследований, оценивающих связь между концентрацией витамина D в сыворотке крови и депрессией, остаются дискуссионными. По результатам исследования Т.Л. Кароновой и соавт. (2015) депрессивные проявления были обнаружены у 11% пациентов с недостаточностью 25(ОН)D. Однако ими не было выявлено отрицательной корреляции между

уровнем 25(OH)D и степенью выраженности депрессивных нарушений (Каронова Т.Л. и соавт., 2015).

Ряд исследований по поиску связей между значением 25(OH)D и проявлениями депрессии оказался безрезультатным (Kwasky A.N. et al., 2012; Can M.S. et al., 2017), однако другие показывали их значительную взаимосвязь (Дорофейков В.В. и соавт., 2018; Bertone-Johnson E.R. et al., 2011; Tolppanen A.M. et al., 2012; Anglin et al., 2013; Fazeli P.K. et al., 2013; Dogan-Sander E. et al., 2021; Zhang Z. et al., 2021). Рядом ученых был выявлен параллелизм между степенью снижения уровня 25(OH)D и выраженностью депрессии (Задорожная М.С. и соавт., 2017; Дорофейков В.В. и соавт., 2018; Kjærgaard M. et al., 2012).

Большинство исследований, оценивающих симптомы, связанные с тревогой, выявили связь между низким уровнем витамина D и тревогой (Pu D. et al., 2018; Nan B. et al., 2018; Zhang Z. et al., 2021), хотя есть данные и об отсутствии связи между симптомами тревоги и уровнем витамина D в сыворотке крови (de Koning E.J. et al., 2017).

Витамин D влияет на врожденный иммунитет и выработку провоспалительных цитокинов, которые оказывают влияние на настроение (Raison et al., 2006; Zhang et al., 2012).

В последние годы появилось мнение, что депрессия может способствовать развитию патологического процесса, ведущего к деменции, за счет активизации нейровоспалительного процесса (Левин О.С. и соавт., 2019). В 1991 году R. S. Smith была предложена «цитокиновая» гипотеза развития депрессии, которая в настоящее время является теоретически обоснованной. Согласно этой гипотезе дисрегуляция иммунной системы ведет к развитию поведенческих симптомов.

Накоплено достаточно данных, подтверждающих связь хронического воспаления и депрессии (Евстифеева С.Е. и соавт., 2016; Лисицына Т.А. и соавт., 2019; Шамрей В. К. и соавт., 2021). В 1993 году M. Maes и соавт. впервые выявили связь депрессии с повышенной выработкой IL-6 (Maes M. et al., 1993). Проведенный мета-анализ исследований показал выраженную связь между повышенным уровнем IL-6, СРБ и депрессии (Haapakoski R. et al., 2015). Мета-



анализы и целый ряд клинических исследований продемонстрировали не только повышение уровня IL-6 в крови у пациентов с депрессией, но и его связь с выраженностью и длительностью депрессивных эпизодов, а также с КН (Gimeno D. et al., 2009).

При хронических формах сосудистых когнитивных нарушений депрессия наблюдается, по разным источникам, в 30-80% случаев. Еще в работах Esquirol (1838) были указания на возможность развития эмоциональных нарушений при деменции. В своем исследовании Y. Winter и соавт. (2011) показали, что распространенность депрессии при деменциях сосудистого и нейродегенеративного генеза достигает 87% (Winter Y. et al., 2011). Однако в других исследованиях этот уровень был значительно меньше (Гусев Е.И. и соавт., 2018).

По мнению авторов, высокая частота встречаемости депрессии при деменции может быть объяснена поражением одних и тех же структур головного мозга: лимбической, белого вещества, а также церебральная атрофия, приводящим к данным патологиям. Данное состояние в литературе определяют, как своего рода «депрессию-плюс» (Левин О.С. и соавт., 2019; Schweitzer I. et al., 2002).

Ученые предполагают о наличии двухсторонней связи между депрессией и сосудистыми КН (Колоколов О.В. и соавт., 2018; Карпухин И. Б. и соавт., 2021; Thomas A.J. et al., 2004; Holmquist S. et al., 2020; Tetsuka S., 2021). А. Jajodia и соавт. (2011) считают, что КН, в частности нарушения памяти, можно рассматривать как предикторы депрессивных нарушений (Jajodia A. et al., 2011), в то время, как наличие у пациента депрессивных нарушений является предиктором КН (Левин О.С. и соавт., 2019; Byers A. L. et al., 2011; Rubin R. et al., 2018).

В Маастрихтском исследовании старения, которое длилось 9 лет, наблюдали за 771 пациентом старше 55 лет. Ученые пришли к выводу, что депрессия увеличивает риск развития СоД (Köhler S. et al., 2011).

Однако общность механизмов, развивающихся при СоД и депрессии, а также высокая их коморбидность является косвенным подтверждением актуальности проблемы взаимосвязи СоД и депрессии и необходимости дальнейших исследований в этой области.

## 1.5 Взаимосвязь когнитивных и эмоциональных нарушений с показателями качества жизни у пациентов с цереброваскулярной болезнью

Наличие у пациентов с ЦВБ нарушения КФ (Суслина З.А. и соавт., 2017; Черевашенко Л. А. и соавт., 2018), тревоги и /или депрессии (Кадыков А.С. и соавт., 2018; Арсюхин Н.А., 2019) и их прогрессирование приводит к нарастанию снижения КЖ (Емелин К.Э. и соавт., 2018; Яковчук Е. Д. и соавт., 2021).

Так, О. С. Левин с соавт. (2006) в своем исследовании выявили факторы, оказывающие влияние на КЖ, у 66 пациентов с I и II стадиями дисциркуляторной энцефалопатии, причем их состояние соответствовало критериям УКР. С целью оценки КЖ использовался Опросник качества жизни Европейской группы оценки качества жизни (EuroQoL, EQ-5D – European Quality of life Questionnaire). В своем исследовании они получили статистически значимые связи между показателями, оценивающими КЖ, и результатами экспериментально-психологических исследований (Левин О. С. и соавт., 2006).

М.М. Сагова (2013) в своем исследовании показала, что статистически значимое влияние на КЖ у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией оказывают регуляторные и зрительно-пространственные функции (Сагова М.М., 2013). Однако в другом исследовании таких связей выявить не удалось, что возможно было связано с менее выраженными нарушениями КФ у исследуемых пациентов. Нарушение внимания имело статистически значимую корреляцию с более низким показателем психологического здоровья, что было связано с наличием тревожных и депрессивных состояний у данных пациентов, определяющие их психологическое неблагополучие. Данное исследование продемонстрировало влияние степени нарушения КФ и профиля УКН на показатели КЖ у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (Стурова Ю.В., 2015).

По результатам исследования М.С. Шарпу и соавт. (1997), в которое было включено 243 пациента в возрасте от 65 лет, был сделан вывод, что КН, депрессия и другие психические проблемы наряду с болезнью негативно влияют на КЖ пациентов (Charpu M.C. et al., 1997).

В другом исследовании не удалось выявить статистически значимого влияния нарушения КФ на КЖ у пациентов с недементными КН сосудистой этиологии, хотя нарушения КФ были у них ведущей жалобой, а снижение КЖ было связано с нарушениями в эмоциональной сфере (Вознесенская Т.Г., 2009).

Согласно данным целого ряда исследований, наиболее отрицательное влияние на КЖ оказывают тревога, депрессия, раздражительность и апатия (Сальникова Г.С., 2003; Левин О.С. и соавт., 2006; Вознесенская Т.Г., 2009; Сагова М.М., 2013; Стурова Ю.В., 2015; Barker-Collo S., 2010).

Известно, что КН и деменция значительно ухудшают КЖ пациентов, поэтому смертность у пациентов с деменцией значительно выше среднестатистической (Захаров В.В. и соавт., 2018).

Систематический обзор исследований, изучающих связь между тревогой, депрессией и КЖ показал, что КЖ было снижено до начала появления эмоциональных нарушений, еще больше снизилось во время их проявления и улучшилось с наступлением ремиссии (Hohls J.K. et al., 2021).

Анализ литературы продемонстрировал, что вопросы взаимосвязи КН, уровня тревоги и депрессии с показателями КЖ у пациентов с ЦВБ изучены не в полном объеме, что говорит о необходимости продолжения исследований в данном направлении.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1 Общая характеристика клинических наблюдений

В диссертационное исследование входили наблюдения за пациентами, находившимися на обследовании и лечении на базах федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 данной патологии в возрасте  $56,20 \pm 9,36$  лет. Статистически значимого различия по возрасту ( $p=0,097$ ), полу ( $p=0,78$ ) (Рисунок 1) и основным показателям у пациентов основной группы и лиц группы сравнения не было.

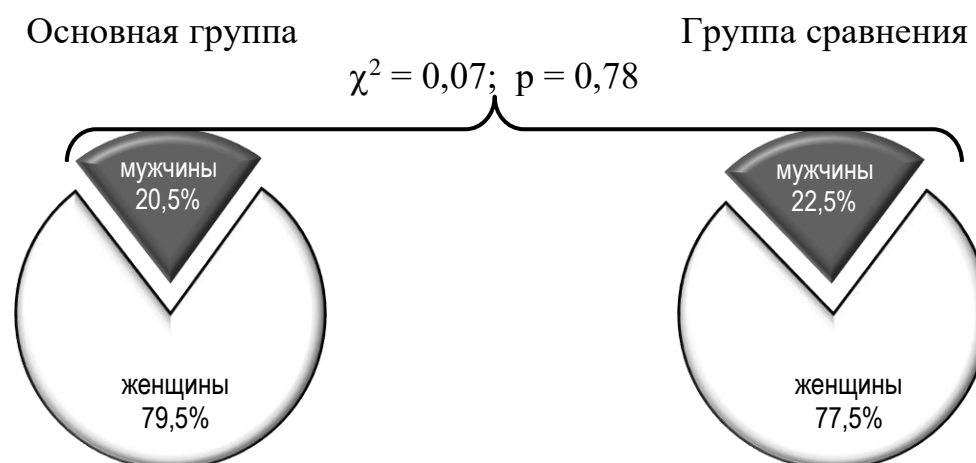


Рисунок 1 – Гендерная структура пациентов обеих групп

В исследование не включались пациенты:

1. в возрасте младше 31 года и старше 80 лет;
2. отказавшиеся от дальнейшего участия в исследовании;
3. принимающие витамин D;

4. 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);
5. с поражением стратегически важных для когнитивных функций зон головного мозга;
6. принимающие медикаменты, негативно влияющие на когнитивные функции;
7. злоупотребляющие алкоголем;
8. с интоксикациями бытовыми и/или промышленными веществами;
9. с значением IL-6 выше 7 пг/мл и значением hs-CRP выше 10 мг/л.

Согласно «Международной классификации болезней» 10-го пересмотра, в основную группу были включены пациенты со следующими диагнозами:

1. церебральный атеросклероз (I67.2) – 12,3%;
2. гипертензивная энцефалопатия (I67.4) – 15,1%;
3. другие уточненные поражения сосудов мозга (I67.8) – 56,2%;
4. цереброваскулярная болезнь неуточненная (I67.9) – 16,4%.

У пациентов основной группы проводилась оценка частоты встречаемости целого ряда нозологических форм (Таблица 1).

Таблица 1 – Частота встречаемости нозологических форм у пациентов основной группы

Нозологическая форма	Число пациентов (%)
Артериальная гипертензия I степени	24,0
Артериальная гипертензия II степени	64,4
Ангиопатия сетчатки	64,4
Наличие признаков атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (дуплексное сканирование)	47,9
Наличие признаков морфологических изменений мозгового вещества (магнитно-резонансная томография)	58,9
Ишемическая болезнь сердца	34,9
Дислипидемия	43,2
Нарушение когнитивных функций	80,1

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 возрасту, полу, уровню 25(OH)D, IL-6, hs-CRP в сыворотке крови, КФ, уровню тревоги, депрессии и показателям КЖ (Рисунок 2).

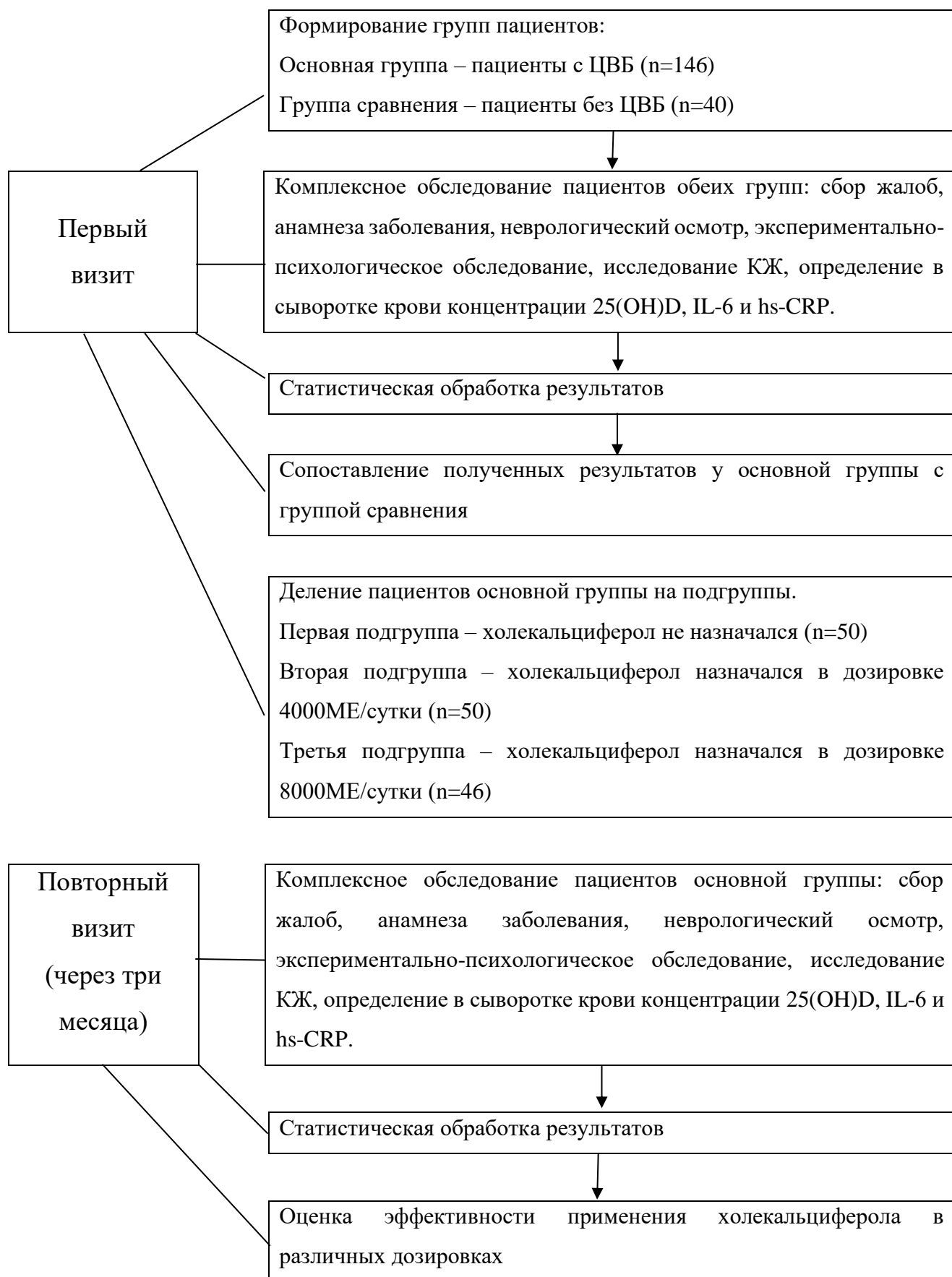


Рисунок 2 – Дизайн исследования

II этап. (через 3 месяца) Проспективное когортное исследование.

Осуществлялся повторный осмотр пациентов основной группы. Проводилась оценка жалоб, неврологического статуса, экспериментально-психологическое исследование, оценка показателей КЖ, взятие крови для оценки уровня 25(OH)D, IL-6, hs-CRP в динамике.

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1 Клинические методы оценки состояния пациентов

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое и неврологическое обследование. Во время сбора анамнеза особое внимание обращалось на симптомы нарушения КФ, сроки их появления и динамику, наличие заболеваний, способных вызывать КН.

Согласно стандарту проведения неврологического осмотра, осуществлялась оценка клинической картины и неврологического статуса (Яхно Н.Н. и соавт., 2003; Скоромец А.А. и соавт., 2007; Триумфов А.В., 2007; Михайленко А.А., 2012).

Все пациенты были осмотрены офтальмологом и терапевтом.

### 2.2.2 Методы нейровизуализации

Всем 186 пациентам для уточнения характера патологического процесса и исключения инсульта или объемного образования была выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга на магнитно-резонансном томографе «GE-HDi» (США) или «Signa Infinity» General Electric (США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Исследование проводилось в T1- и T2-взвешенных режимах, режимах FLAIR, DWI и T2-GRE. Следует отметить, что современная диагностика КН не может считаться адекватной, если она не включает применение методов нейровизуализационного исследования головного мозга (Лобзин В.Ю. и соавт., 2019). При анализе результатов обращалось внимание на наличие признаков



морфологических изменений мозгового вещества и поражение стратегически важных для когнитивных функций зон головного мозга.

Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий проводилось всем пациентам (n=186) на ультразвуковом сканере «Sonoline G50» с многочастотным датчиком для трехмерной реконструкции RSP5-12 с центральной частотой 7,5 МГц или «Vivid-9». Лоцирование экстра- и интракраниальных сосудов проводилось по стандартной методике (Куликов В.П. и соавт., 2012).

### 2.2.3 Лабораторная диагностика

С целью анализа уровня витамина D и маркеров воспаления при первом и повторном визитах (через 3 месяца) путем забора венозной крови проводилось измерение концентрации 25(OH)D, IL-6 и hs-CRP.

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови оценивалась количественно с помощью автоматического анализатора (Италия – Liaison, Dia Sorin). При этом был использован метод хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах. Согласно действующим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, значение 25(OH)D  $\geq 30$  нг/мл – нормальный уровень витамина D, недостаточность  $\geq 20$  и  $< 30$  нг/мл, дефицит  $\geq 10$  и  $< 20$  нг/мл, а выраженный дефицит 25(OH)D  $< 10$  нг/мл (Дедов И.И. и соавт., 2020). Известен целый ряд методов определения уровня 25(OH)D, которые имеют разные единицы измерения.

При определении уровня СРБ высокочувствительным методом (hs-CRP), с применением латексных микрочастиц с адсорбированными на их поверхности моноклональными антителами к человеческому СРБ, использовался анализатор AU5800 (США – Beckman Coulter), оценка проводилась методом иммунотурбидиметрии. Интерпретация результатов: минимальный риск сосудистых осложнений – 0,5-1 мг/л, низкий – 1,1-1,9 мг/л, умеренный – 2-2,9 мг/л, высокий – 3 мг/л и более.

Значение IL-6 оценивалось методом хемилюминесцентного иммуноанализа на оборудовании IMMULITE 2000 XPi. Референсные значения – 0,0-7,0 пг/мл.

Для выявления дислипидемии всем пациентам проводился биохимический анализ крови с исследованием уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, расчетом коэффициента атерогенности.

#### 2.2.4 Экспериментально-психологическое обследование

Всем пациентам основной группы и группы сравнения лично автором проводилось экспериментально-психологическое обследование.

С целью оценки КФ использовали следующие шкалы:

1) Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE – Mini-Mental State Examination). MMSE – шкала, которая наиболее широко используется для скрининговой оценки КФ. Однако данная шкала обладает низкой чувствительностью и неспособностью выявлять нарушения исполнительной функции. Интерпретация теста осуществляется по общей сумме баллов. Для данной шкалы 30 баллов являются максимальными, 28-30 баллов свидетельствуют об отсутствии КН. При сумме в 24-27 балла устанавливают наличие додементных когнитивных нарушений. Для диагностики деменции считается пограничным 24 балла (Кадыков А.С. и соавт., 2016; Белова А.Н., 2018; Захаров В.В. и соавт., 2018).

2) Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA – Montreal Cognitive Assessment). По сравнению с MMSE, она лучше выявляет додементные когнитивные нарушения и включает тесты для оценки регуляторных функций, что особенно важно для раннего выявления когнитивной дисфункции при сосудистой патологии головного мозга и других заболеваниях, первично нарушающих функционирование лобных долей. Максимальным количеством баллов является 30, а нормой считается их значение в диапазоне от 26 до 30 (Nasreddine Z. et al., 2004).

3) Батарея лобной дисфункции (FAB – Frontal Assessment Battery). FAB – шкала, выявляющая КН, связанные с нарушениями в работе лобных долей. При интерпретации результатов норме соответствует 18 баллов, легким нарушениям –

16-17 баллов, умеренным – 12-15 баллов, выраженным – 11 баллов или менее (Dubois B. et al., 2014).

4) Тест рисования часов – является одним из простейших тестов для определения нарушения памяти. Пациенту необходимо самостоятельно, по памяти, без подсказок нарисовать круглый циферблат часов с цифрами и стрелками обозначить время, без пятнадцати два. Обычно данный тест не вызывает затруднений. Однако пациент допускает неточности и ошибки при наличии КН. Результат данного теста оценивается по десятибалльной шкале (Белова А. Н., 2018).

5) Таблицы Шульте – тест, позволяющий оценить скорость переключения внимания и темп сенсомоторных реакций. Для исследования используется пять специальных таблиц с цифрами от 1 до 25, которые расположены в случайном порядке. Затраченное время фиксируется по секундомеру, которое в норме составляет 30-40 с (Блейхер В. М. и соавт., 2002; Кадыков А.С. и соавт., 2016).

С помощью данной методики были вычислены показатели эффективности работы, степени вработываемости и психической устойчивости.

Эффективность работы вычислялась по формуле (1):

$$ЭР = \frac{T1 + T2 + T3 + T4 + T5}{5} \quad (1)$$

где

ЭР – эффективность работы

Tx – время, затраченное на работу с x таблицей

Эффективность работы отображает среднюю продолжительность работы с одной таблицей пробы Шульте.

Степень вработываемости (2):

$$CB = \frac{T1}{ЭР} \quad (2)$$

где

T1 – длительность работы с первой таблицей в секундах;

ЭР – эффективность работы;

CB – степень вработываемости.

Результат менее 1,0 свидетельствует о хорошем уровне вработываемости и возможности быстро начать выполнение поставленной задачи.

Психическая устойчивость (3):

$$ПУ = \frac{T4}{ЭР} \quad (3)$$

где

T4 – длительность работы с четвертой таблицей в секундах;

ЭР – эффективность работы;

ПУ – психическая устойчивость.

Показатель менее 1,0 говорит о высокой устойчивости внимания. Чем сложнее с течением времени пациенту поддерживать адекватный уровень внимания, тем выше показатель психической устойчивости.

Для оценки структуры изменения КФ использовались следующие шкалы: внимания – шкала MMSE и MoCA-тест; отсроченного воспроизведения – шкала MMSE, MoCA-тест; памяти – тест рисования часов, MoCA-тест, шкала MMSE; беглости речи – MoCA-тест, шкала FAB; концептуализации – шкала FAB, MoCA-тест; динамического праксиса – шкалы MMSE и FAB; последовательности действий – MoCA-тест, шкала MMSE; зрительно-пространственной функции –

MoCA-тест, шкала MMSE; ориентировки в месте и времени – шкала MMSE, MoCA-тест.

Для оценки степени выраженности депрессии и тревоги у пациентов при первичном и повторном визитах использовались следующие шкалы:

1) Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS – Hospital Anxiety and Depression scale). Это шкала, используемая при оценке степени выраженности депрессии и тревоги. Она включает в себя 14 пунктов, нечетные пункты показывают степень выраженность тревоги, а четные – депрессии. Результаты оцениваются отдельно по каждой подшкале. Полученные результаты интерпретируются следующим образом: 0-7 – нет достоверных признаков депрессии и тревоги, 8-10 – субклинически выраженная депрессия или тревога, при значении 11 или более – выраженная депрессия, тревога (Гусев Е.И. и соавт., 2017; Захаров В.В. и соавт., 2018; Zigmond A.S. et al., 1983).

2) Шкалы тревоги и депрессии Гамильтона.

– Шкала оценки депрессии Гамильтона (HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale) позволяет оценить уровень депрессии. Шкала содержит 21 пункт. Значение 8 баллов и выше характерно для депрессивного нарушения.

– Шкала оценки тревоги Гамильтона (HAM-A – Hamilton Anxiety Rating Scale) используется для оценки тревожного синдрома. Она содержит 14 показателей, каждый из которых оценивается по пятибалльной шкале. Значение в 14 баллов является пограничным (Кадыков А.С. и соавт., 2016; Захаров В.В. и соавт., 2018; Hamilton M., 1960).

## 2.2.5 Оценка качества жизни

Качество жизни оценивалось по опроснику SF-36 (SF-36 – The Short Form), который состоит из 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал. Каждая шкала оценивается по стобалльной системе, в которой 100 баллов отражает полное здоровье.

Шкала включает показатели, оценивающие:

1. физическое функционирование (ФФ);
2. ролевое физическое функционирование (РФФ);
3. боль (Б);
4. общее состояние здоровья (ОЗ);
5. жизнеспособность (Ж);
6. социальное функционирование (СФ);
7. ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ);
8. психическое здоровье (ПЗ).

Вышеперечисленные шкалы группируются в два показателя:

1. Физический компонент здоровья – составляющие шкалы: ФФ; РФФ; Б; ОЗ.
2. Психологический компонент здоровья – составляющие шкалы: ПЗ; РЭФ; СФ; Ж (Амирджанова В. Н. и соавт., 2008).

### 2.3 Статистическая обработка результатов выполненного исследования

Результаты диссертационного исследования вносились в индивидуальные регистрационные карты, а также в электронную базу данных программы Microsoft Excel 2010.

Статистическая обработка осуществлялась согласно рекомендациям по статистическому анализу для медико-биологических исследований (Мамаев А.Н. и соавт., 2021). Для проведения статистической обработки результатов использовалась программа STATISTICA for Windows (StatSoft Inc, версия 10 – США).

Проверка нормальности распределения значений проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка, проверка равенства дисперсий – по критерию Левина.

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). При значимых различиях дисперсий в группах (тест Левена) использовался вариант критерия Стьюдента с отдельным анализом дисперсий. В случае неоднородности дисперсий значимость критерия Фишера при выполнении параметрического дисперсионного анализа (ДА) вычислялась в модификации Уэлча.

Для корреляционного анализа (при нормальном распределении значений) применялся коэффициент корреляции (r) Пирсона. Если распределение отличалось от нормального, то использовался коэффициент корреляции (r) Спирмена.

Темп прироста рассчитывался по формуле:

$$\text{Темп прироста} = (\text{Текущее значение} - \text{базовое значение}) / \text{базовое значение} * 100\%$$

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

Визуализация полученных результатов и исходных данных проводилась с использованием системы STATISTICA for Windows (StatSoft Inc, версия 10 – США), а также графического модуля Microsoft Office. Для визуализации частных характеристик признаков строились гистограммы, гистограммы с накоплением, круговые диаграммы, лепестковые диаграммы с маркерами, диаграммы с доверительным интервалом и диаграммы рассеяния.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Проводился анализ жалоб, оценка неврологического статуса, анализ уровней 25(ОН)D, IL-6, hs-CRP в сыворотке крови, результатов экспериментально-психологического тестирования, оценка показателей КЖ. На основании полученных данных осуществлялся поиск статистически значимых корреляций между уровнем маркеров воспаления, выраженностью КН, уровнем тревоги и депрессии, с одной стороны, и уровнем витамина D, с другой, а также осуществлялся анализ корреляции между выраженностью нарушений КФ, степенью тревоги и депрессии, с одной стороны и показателями КЖ, с другой.

С целью оценки исходного уровня КФ, тревоги и депрессии, показателей КЖ и их динамики двукратно, при первом и повторном визитах, проводилось экспериментально-психологическое исследование и оценка показателей КЖ с использованием опросника SF-36.

Взятие крови для определения содержания 25(ОН)D, IL-6, hs-CRP проводилось двукратно: при первом и повторном визитах с целью оценки изменения уровня 25(ОН)D и маркеров воспалительной реакции в динамике.

#### 3.1 Результаты обследования пациентов при первом визите

##### 3.1.1 Клинико-неврологическое обследование

Основную группу исследования составили 146 пациентов с ЦВБ. Наиболее часто пациенты этой группы предъявляли жалобы на повышенную утомляемость, которая определялась у 65,8 % пациентов, на головокружение – 64,4 % пациентов, которое, как правило, носило несистемный характер.



На третьем месте была жалоба на головную боль, которая была выявлена у 63,0 % пациентов. Как правило, головная боль была диффузной и неинтенсивной. Шаткость при ходьбе отмечалась у 53,4 % пациентов (Таблица 2).

Таблица 2 – Частота и характеристика субъективных симптомов заболевания у пациентов обеих групп

Симптомы	Основная группа (n = 146)			Группа сравнения (n = 40)			$\chi^2$	p
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ		
Повышенная утомляемость	96	65,8	57,7-73,0	10	25,0	14,2-40,2	21,27	< 0,001
Головокружение	94	64,4	56,3-71,7	8	20,0	10,5-34,8	24,97	< 0,001
Шаткость при ходьбе	78	53,4	45,3-61,3	4	10,0	4,0-23,1	24,02	< 0,001
Шум в голове	55	37,7	30,2-45,8	5	12,5	5,5-26,1	9,01	0,0026
Головная боль	92	63,0	54,9-70,4	15	37,5	24,2-53,0	8,36	0,0038
Бессонница	63	43,2	35,4-51,3	10	25,0	14,2-40,2	4,34	0,037
Нарушение внимания	42	28,8	22,0-36,6	2	5,0	1,4-16,5	9,82	0,0017
Нарушение памяти	44	30,1	23,3-38,0	1	2,5	0,4-12,9	13,08	< 0,001
Нарушение речи	9	6,2	3,3-11,3	1	2,5	0,4-12,9		0,69*
Нарушение счета	6	4,1	1,9-8,7	0	0,0	0,0-8,8		0,34*
Чувство тревоги	48	32,9	25,8-40,9	8	20,0	10,5-34,8	2,74	0,12
Чувство страха	55	37,7	30,2-45,8	8	20,0	10,5-34,8	4,38	0,036

Примечание: \* – значимость точного критерия Фишера

У пациентов с цереброваскулярной патологией статистически значимо чаще наблюдались практически все жалобы, за исключением жалоб на нарушение речи и счета, а также чувства тревоги.

При оценке неврологического статуса у пациентов с ЦВБ статистически значимо чаще наблюдалось поражение пирамидной системы различной степени выраженности, и проявлялось анизорефлексией, патологическими рефлексам, изменением мышечного тонуса.

Вестибуломозжечковый (или вестибулоатактический) синдром занимал второе место по частоте у пациентов основной группы, выявлялся статистически

значимо чаще при сопоставлении с группой сравнения, и проявлялся атаксией (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение основных неврологических синдромов у пациентов обеих групп

Синдромы	Основная группа (n = 146)			Группа сравнения (n = 40)			$\chi^2$	P
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ		
Пирамидный синдром	143	97,9	94,1-99,3	31	77,5	62,5-87,7	21,76	< 0,001
Вестибуломозжечковый синдром	120	82,2	75,2-87,5	22	55,0	39,8-69,3	12,86	< 0,001

Результаты клинико-неврологического осмотра продемонстрировали многообразие субъективных симптомов заболевания у пациентов как основной группы, так и группы сравнения.

### 3.1.2 Лабораторное обследование

У пациентов с цереброваскулярной патологией в сыворотке крови наблюдался статистически значимо ниже уровень 25-гидроксивитамина D  $16,66 \pm 8,70$  нг/мл при сопоставлении с группой сравнения, где данный показатель составил  $20,05 \pm 11,70$  нг/мл ( $p=0,045$ ). Пациенты обеих групп были разделены на четыре подгруппы, в зависимости от уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови, в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов.

На рисунке 3 показано, что у пациентов основной группы при сопоставлении с группой 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.

Следует отметить, что только у 1,4% пациентов основной группы уровень 25(OH)D был  $> 40$  нг/мл, в то время как в группе сравнения данный показатель превышал этот уровень в 7,5% случаев.

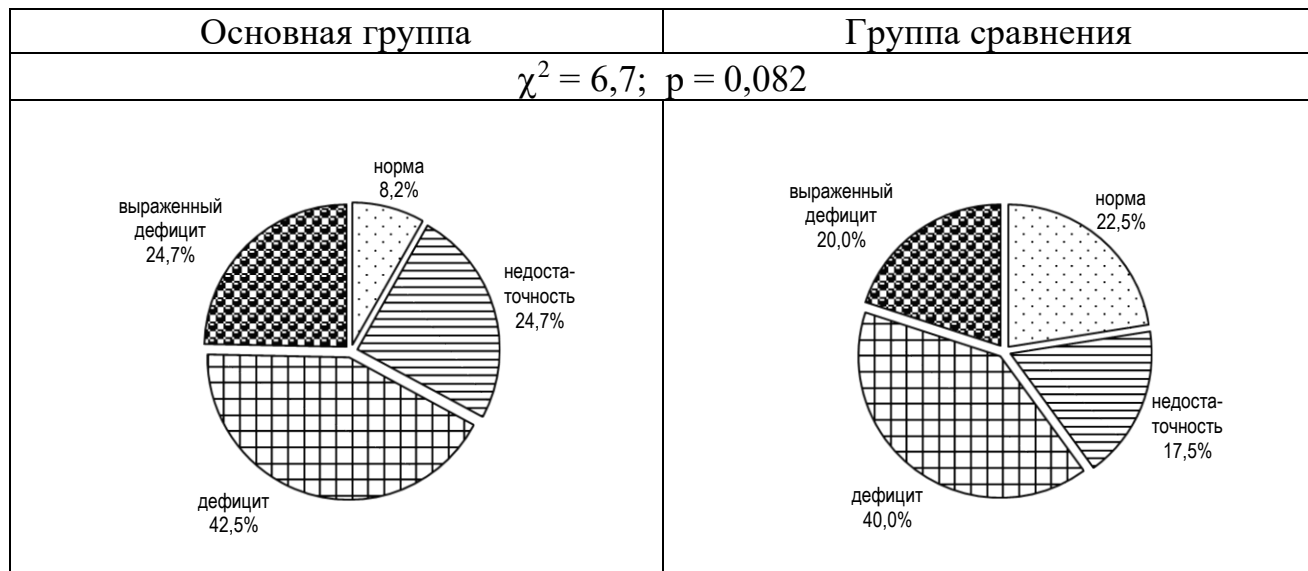


Рисунок 3 – Распределение пациентов по уровню 25(OH)D

У пациентов основной группы 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 ( $p=0,031$ ) и  $1,7 \pm 0,9$  пг/мл ( $p=0,0015$ ) соответственно.

Был проведен корреляционный анализ между уровнем 25(OH)D и показателями маркеров воспаления и выявлены обратные корреляции, имеющие среднюю силу между данными показателями у пациентов основной группы (Рисунок 4).

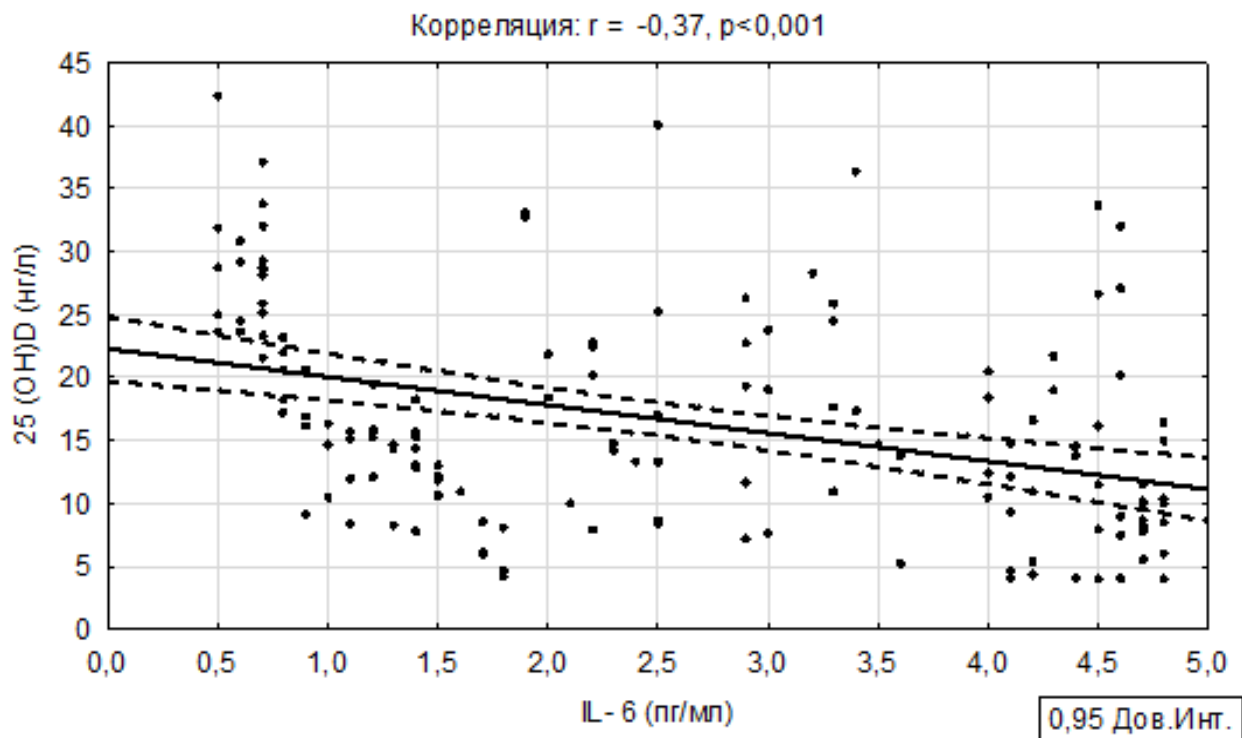
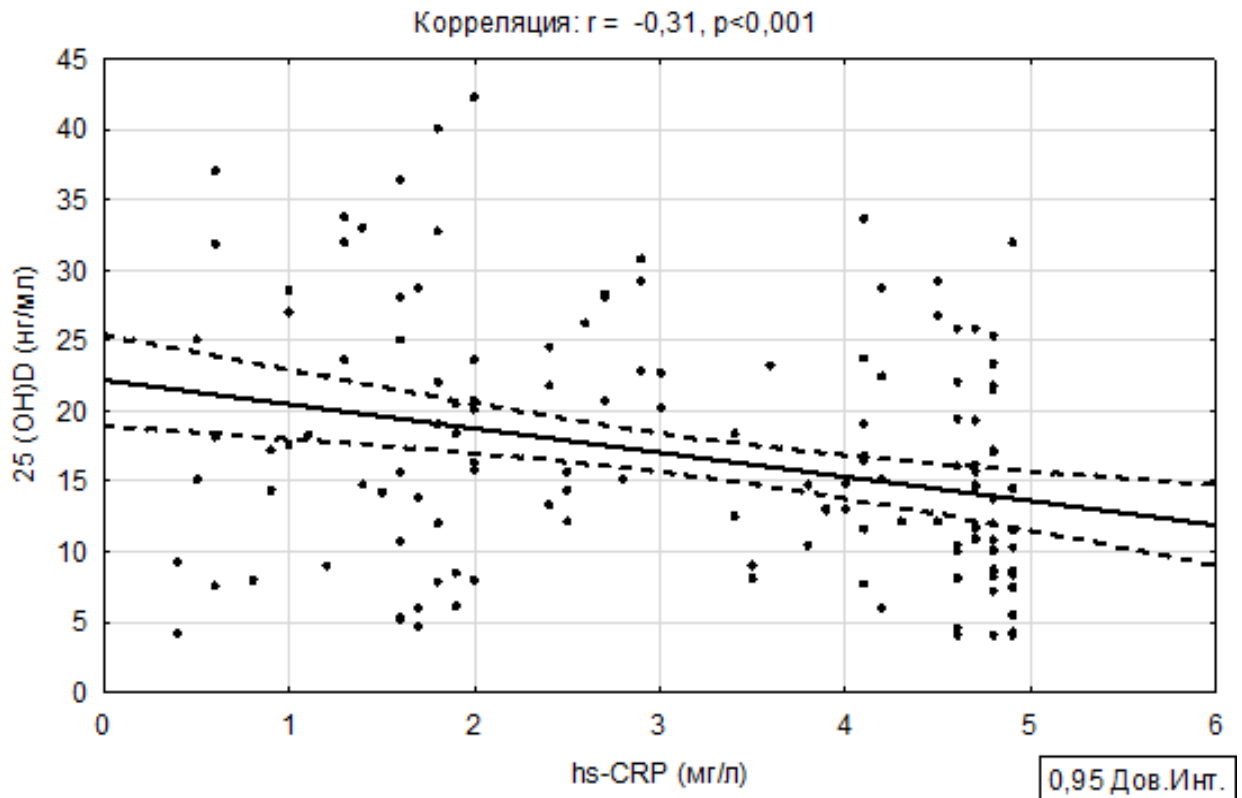


Рисунок 4 – Корреляция между уровнем 25(ОН)D и маркерами воспаления (hs-CRP и IL- 6) у пациентов основной группы

Был проведен корреляционный анализ между уровнем IL-6 и hs-CRP у пациентов основной группы. Удалось выявить прямую корреляционную связь, которая имела среднюю силу между исследуемыми показателями (Рисунок 5).

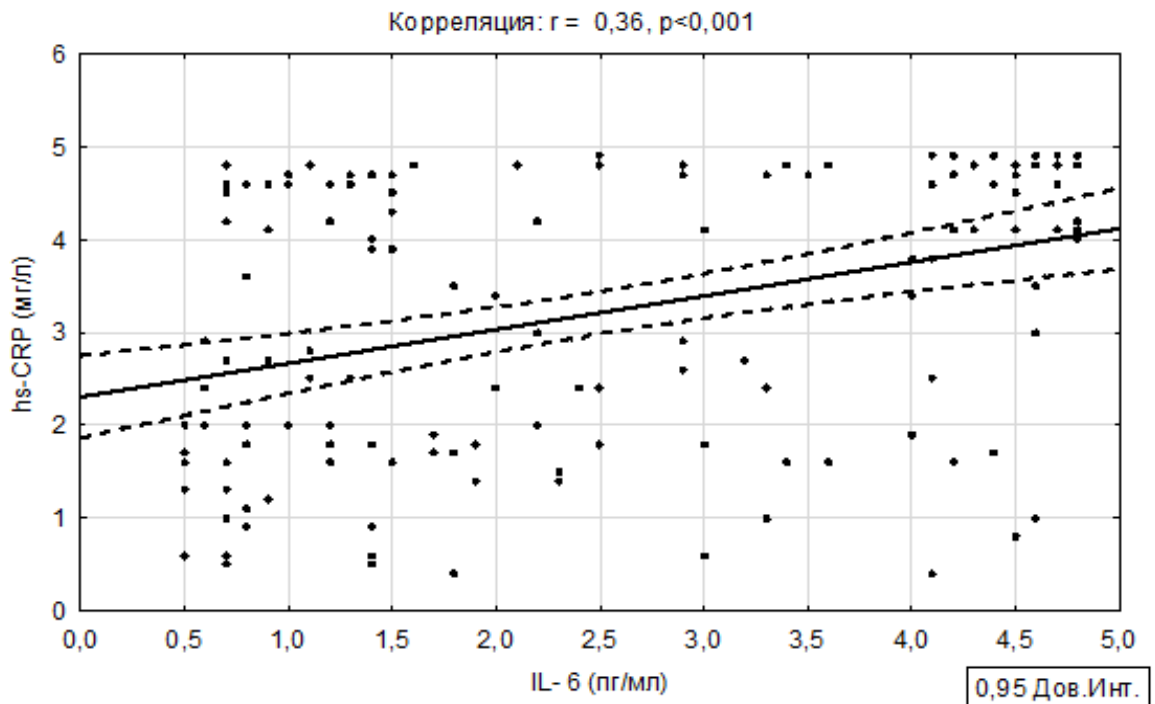


Рисунок 5 – Корреляция между уровнем IL- 6 и hs-CRP у пациентов основной группы

### 3.1.3 Экспериментально-психологическое обследование

Изучение состояния КФ, уровня тревоги и депрессии у пациентов как основной группы, так и группы сравнения проводили с применением экспериментально-психологического обследования. У пациентов с ЦВБ были статистически значимо худшие значения при оценке по шкале MMSE, MoCA, шкале FAB, в разделе «эффективность работы» таблиц Шульте (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительная оценка КФ у пациентов обеих исследуемых групп  
( $M \pm \sigma$ )

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

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

При оценке по шкале MMSE у пациентов с ЦВБ более чем в 50% случаев были выявлены додементные КН (Рисунок 6).

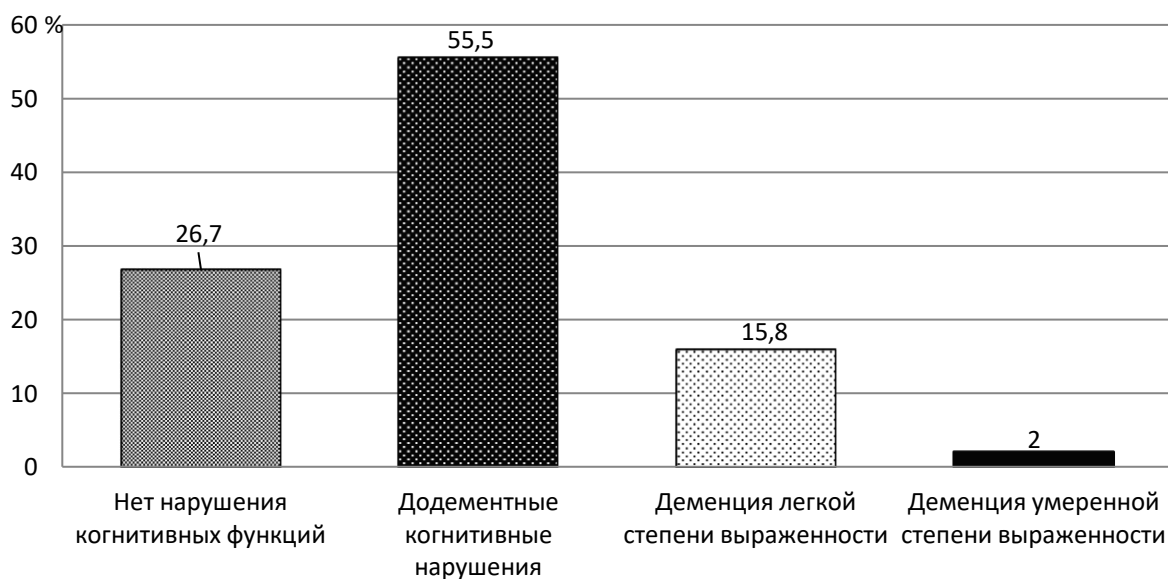


Рисунок 6 – Степень выраженности КН у пациентов основной группы при оценке по шкале MMSE

При оценке по шкале МоСА у 55,5% пациентов с цереброваскулярной болезнью отмечалось снижение когнитивных функций, в то время как у 44,5% пациентов баллы соответствовали нормальному уровню. При интерпретации результатов по шкале FAB у 19,2% пациентов наблюдалась умеренная лобная дисфункция, а у 80,8% пациентов полученные баллы соответствовали нормальной лобной функции или легким когнитивным нарушениям.

Использованные шкалы были объединены в 9 блоков, каждый из которых оценивал степень нарушения определенной КФ.

При оценке по шкале MMSE статистически значимые различия между группами удалось получить при оценке внимания, динамического праксиса и отсроченного воспроизведения; по шкале МоСА – в разделах внимание, отсроченное воспроизведение, концептуализация, последовательность действий; по шкале FAB – концептуализация; по тесту рисования часов – память (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительный анализ структуры КН у пациентов обеих исследуемых групп (Me [Q1; Q3])

Показатель КФ		Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 40)	p <sup>^</sup>
1	2	3	4	5
Внимание	МоСА-тест	5,0 [4,0; 6,0]	6,0 [6,0; 6,0]	0,0047
	шкала-MMSE	5,0 [3,0; 5,0]	5,0 [5,0; 5,0]	<0,001
Память	шкала-MMSE	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,30
	МоСА-тест	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,10
	тест рисования часов	9,0 [8,0; 10,0]	10,0 [9,0; 10,0]	0,048
Отсроченное воспроизведение	шкала-MMSE	2,0 [1,0; 2,0]	3,0 [1,5; 3,0]	<0,001
	МоСА-тест	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,0017
Концептуализация	шкала-FAB	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,035
	МоСА-тест	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]	0,025

1	2	3	4	5
Беглость речи	шкала-FAB	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,087
	MoCA-тест	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,44
Динамический праксис	шкала-MMSE	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,045
	шкала-FAB	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,069
Последовательность действий	шкала-MMSE	2,0 [2,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]	0,46
	MoCA-тест	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,031
Зрительно-пространственная функция	шкала-MMSE	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,18
	MoCA-тест	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,079
Ориентировка в месте и времени	шкала-MMSE	10,0 [10,0; 10,0]	10,0 [10,0; 10,0]	0,19
	MoCA-тест	6,0 [6,0; 6,0]	6,0 [6,0; 6,0]	0,097

Примечание:  $p^{\wedge}$  – значимость критерия Манна–Уитни.

У пациентов с ЦВБ чаще всего наблюдались нарушения отсроченного воспроизведения и внимания (Рисунок 7).

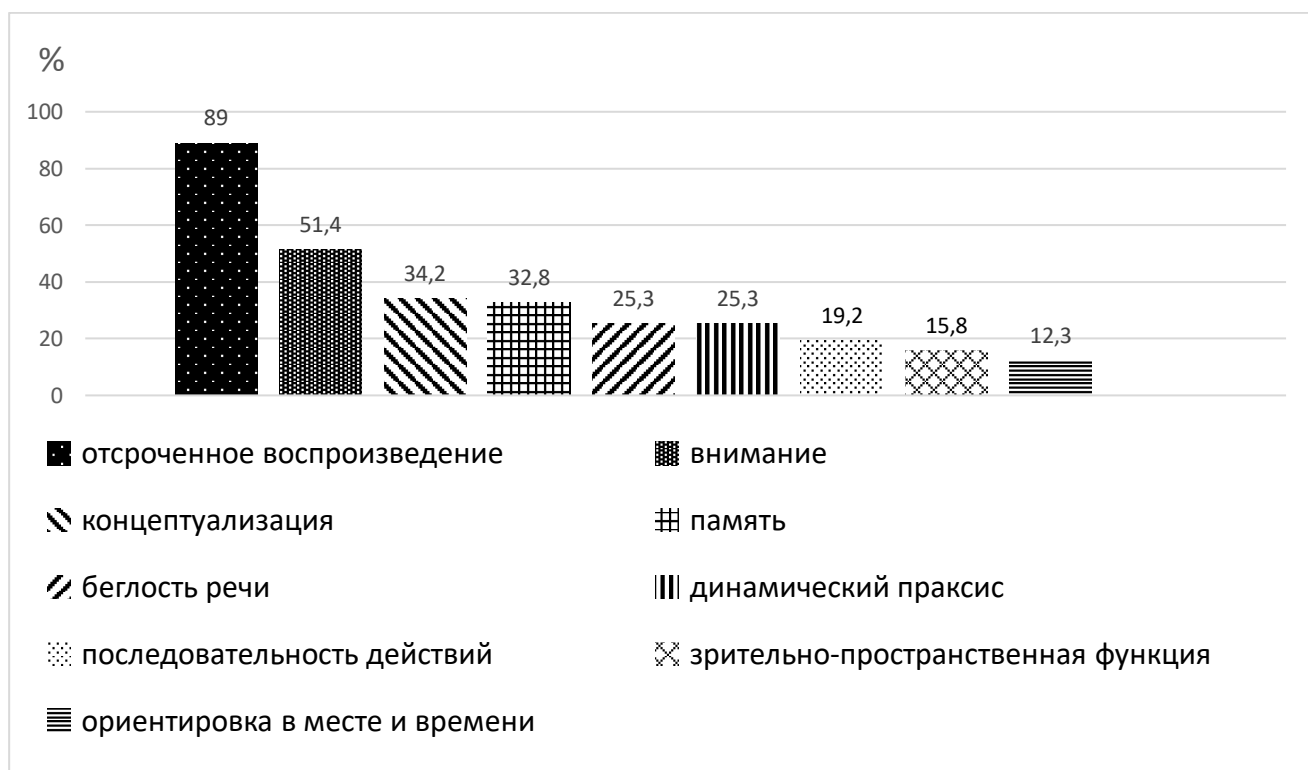


Рисунок 7 – Частота встречаемости КН у пациентов с ЦВБ



У пациентов основной группы при сопоставлении с группой сравнения наблюдались статистически значимо выше результаты при оценке по шкалам HAM-D, HAM-A, однако при оценке по шкалам HADS тревога и депрессия статистически значимых различий выявить не получилось (Таблица 6).

Таблица 6 – Результаты оценки уровня тревоги и депрессии у пациентов обеих исследуемых групп ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 40)	p*
HAM-D	8,3±4,0	6,4±5,1	0,012
HAM-A	8,8±4,3	6,4±3,9	< 0,001
HADS-A	6,4±3,9	5,7±3,7	0,25
HADS-D	5,3±3,5	4,8±3,7	0,42

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

У пациентов основной группы при сопоставлении степени выраженности нарушения КФ с уровнем тревоги и депрессии были получены статистически значимые корреляции между целым рядом показателей, причем наиболее сильные были получены между: таблицы Шульце (эффективность работы)/HAM-D и таблицы Шульце (эффективность работы)/HAM-A (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели взаимосвязей КФ с уровнем тревоги и депрессии у пациентов основной группы (r Пирсона)

Показатели КФ	Показатели тревоги и депрессии			
	HAM-D	HAM-A	HADS-A	HADS-D
1	2	3	4	5
шкала-MMSE	-0,27* p=0,0010	-0,15 p=0,074	-0,17* p=0,043	-0,028 p=0,74
MoCA-тест	-0,19* p=0,024	-0,15 p=0,063	-0,16 p=0,060	-0,04 p=0,60

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5
шкала-FAB	-0,17* p=0,038	-0,19* p=0,024	-0,15 p=0,070	-0,053 p=0,53
тест рисования часов	-0,10 p=0,23	-0,13 p=0,13	-0,0066 p=0,94	0,14 p=0,098
тест-таблицы Шульте: раздел-эффективность работы	0,35* p<0,001	0,31* p<0,001	0,24* p=0,0030	0,22* p=0,0090
тест-таблицы Шульте: раздел-степень вработываемости	0,12 p=0,15	0,0073 p=0,93	0,11 p=0,17	-0,066 p=0,43
тест-таблицы Шульте: раздел-психическая устойчивость	-0,092 p=0,27	0,0017 p=0,98	-0,08 p=0,31	0,06 p=0,48

Примечание: \* – статистически значимые корреляционные связи

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 8).

Таблица 8 – Взаимосвязи уровня 25(OH)D с результатами экспериментально-психологического исследования у пациентов основной группы (*r* Пирсона)

Показатель	25-гидроксивитамин D	
	R	P
шкала-MMSE	0,24*	0,003
MoCA-тест	0,19*	0,019
шкала-FAB	0,22*	0,007
тест рисования часов	0,01	0,87
тест-таблицы Шульте: раздел-эффективность работы	-0,32*	<0,001
тест-таблицы Шульте: раздел-степень вработываемости	-0,12	0,17
тест-таблицы Шульте: раздел-психическая устойчивость	0,02	0,79
НАМ-D	-0,35*	<0,001
НАМ-A	-0,21*	0,011
HADS-A	-0,17*	0,035
HADS-D	-0,25*	0,002

Примечание: \* – статистически значимые корреляционные связи

Нами изучена степень выраженности КН у пациентов с ЦВБ при оценке по шкале MMSE в зависимости от уровня 25(OH)D. Установлено, что у пациентов с нормальным уровнем 25(OH)D в 41,7% случаев не было выявлено КН, в 58,3% были выявлены додементные КН, а у пациентов с выраженным дефицитом витамина D в 2,8% случаев была выявлена деменция умеренной степени выраженности, в 27,8% – деменция легкой степени выраженности, в 44,4% – додементные КН, в 25,0% – не было выявлено нарушений КФ (Рисунок 8).

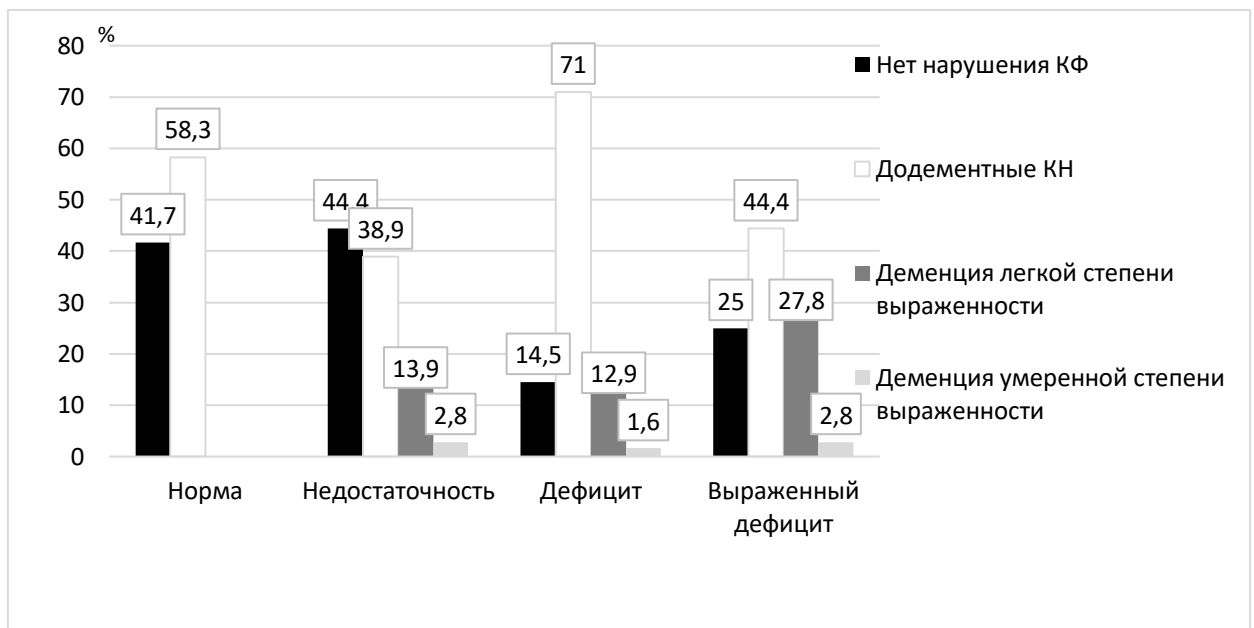


Рисунок 8 – Степень выраженности КН у пациентов с ЦВБ при оценке по шкале MMSE в зависимости от уровня 25(OH)D

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 9).

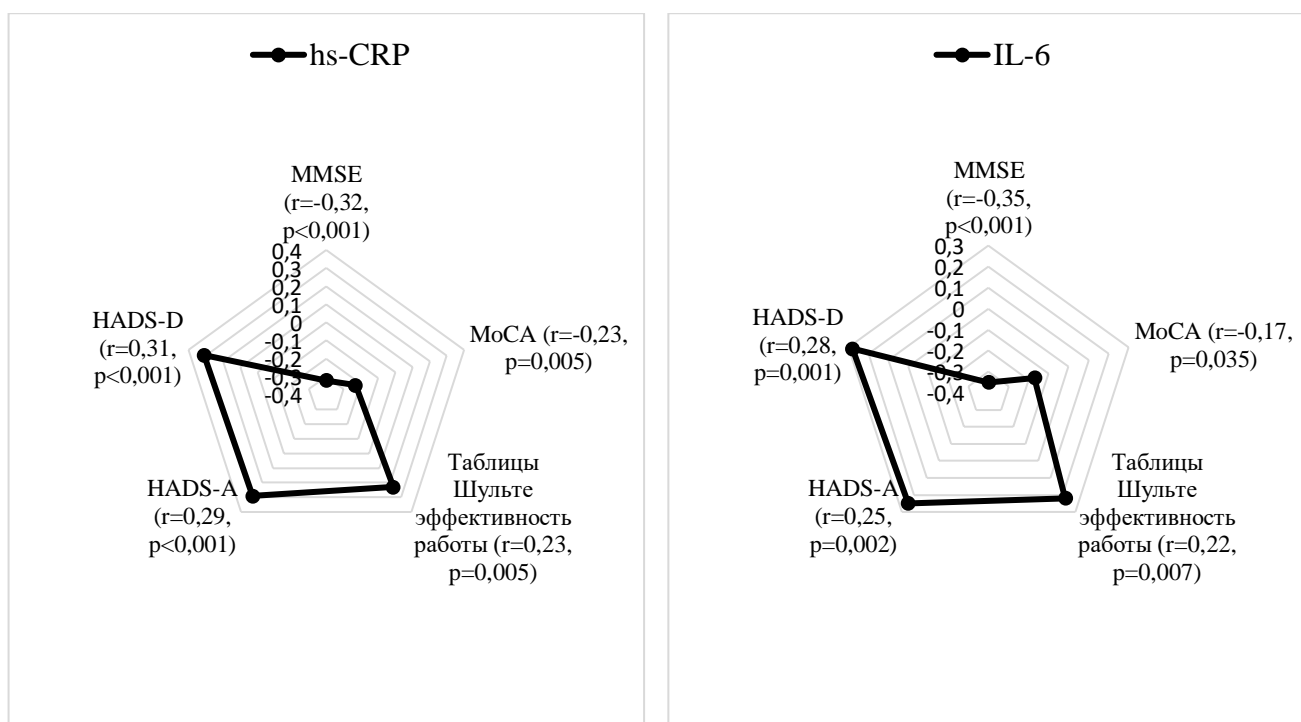


Рисунок 9 – Статистически значимые взаимосвязи маркеров воспаления с результатами экспериментально-психологического исследования у пациентов основной группы

Была проведена оценка уровня нарушения КФ у пациентов с ЦВБ с использованием шкалы MMSE в зависимости от концентрации 25(OH)D и маркеров воспалительной реакции (hs-CRP и IL-6) в сыворотке крови. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с недостаточным уровнем 25-гидроксивитамина D ( $25(\text{OH})\text{D} \geq 20$  и  $< 30$  нг/мл) или его дефицитом ( $25(\text{OH})\text{D} < 20$  нг/мл) при уровнях  $\text{IL-6} < 1,5$  пг/мл и  $\text{hs-CRP} \leq 1,9$  мг/л при оценке по шкале MMSE деменция не выявлялась, в то время как при уровнях  $\text{IL-6} \geq 1,5$  пг/мл,  $\text{hs-CRP} \geq 2$  мг/л и недостаточном уровне витамина D деменция выявлялась в 30,0% случаев, а при дефиците витамина D и таких же показателях маркера воспаления – в 32,7% случаев. Чаще, в 70,0% случаев, высокий балл при оценке по шкале MMSE (28-30 баллов) имели пациенты с недостаточным уровнем 25(OH)D,  $\text{IL-6} < 1,5$  пг/мл и  $\text{hs-CRP} \leq 1,9$  мг/л (Рисунок 10).

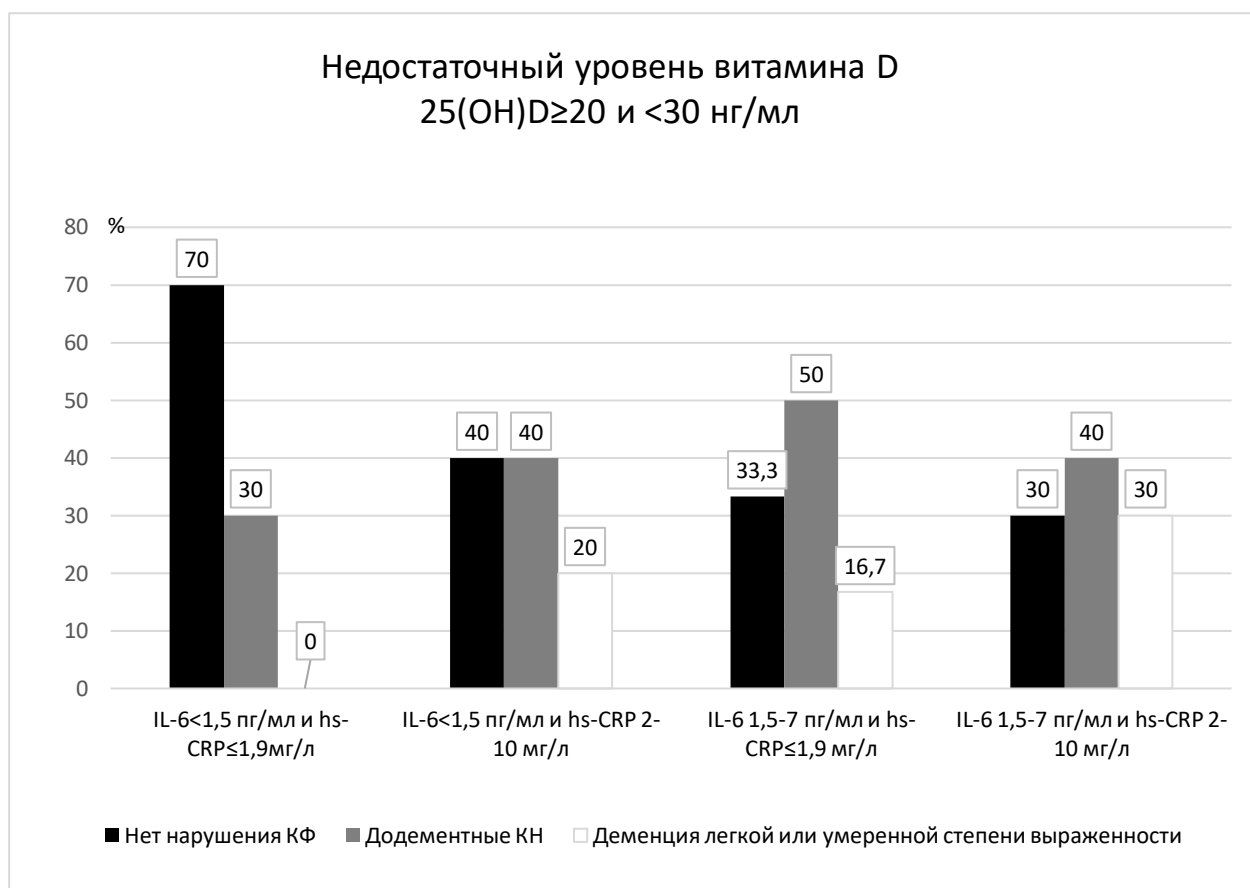


Рисунок 10 – Уровень нарушения КФ у пациентов основной группы с недостатком витамина D при оценке по шкале MMSE в зависимости от концентрации маркеров воспалительной реакции (hs-CRP и IL-6) в сыворотке крови

#### 3.1.4 Оценка качества жизни с использованием опросника SF-36

Оценка КЖ осуществлялась с применением опросника SF-36. Пациенты основной группы при сопоставлении с группой сравнения имели статистически значимо худшие результаты при оценке по показателям: физическое функционирование, ролевое (физическое) функционирование, ролевое (эмоциональное) функционирование и психическое здоровье (Рисунок 11).

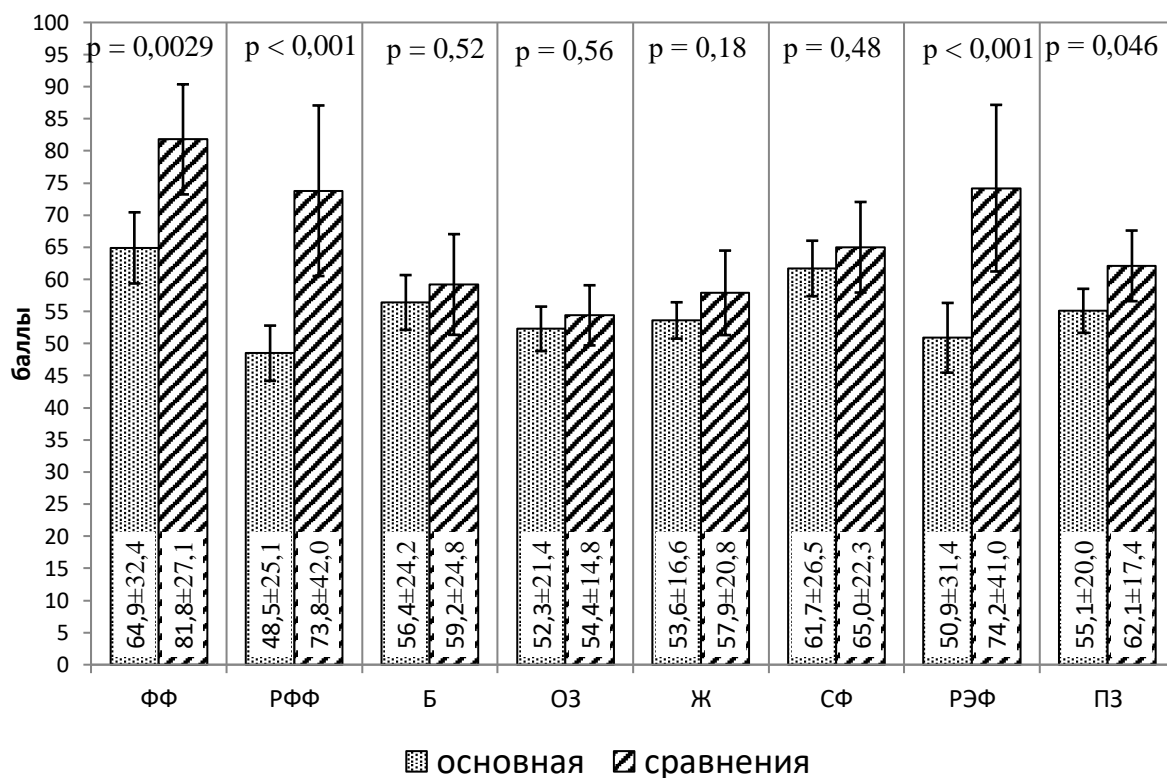


Рисунок 11 – Показатели КЖ у пациентов обеих исследуемых групп (M±σ)

У пациентов основной группы был проведен корреляционный анализ между показателями КЖ, с использованием стандартизованных показателей опросника SF-36, с 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 в то время, как между показателями ролевое (физическое) функционирование, общее здоровье, жизнеспособность и результатами проведенного тестирования, оценивающего КФ, статистически значимых корреляций выявить не получилось. При этом следует отметить, что большинство показателей КЖ, имеющих статистически значимые корреляционные связи, оценивают психологический компонент здоровья (Таблица 9).

Таблица 9 – Взаимосвязь КФ и КЖ у пациентов основной группы (r Пирсона)

Показатели по опроснику SF- 36	Показатели КФ						
	шкала MMSE	MoCA-тест	шкала FAB	тест-рисованные часы	тест-таблицы Шульце		
					эффективность работы	степень вработываемости	психическая устойчивость
ФФ	0,24* p=0,0030	0,24* p=0,0030	0,22* p=0,0070	0,11 p=0,17	-0,26* p=0,001	-0,093 p=0,26	0,070 p=0,40
РФФ	-0,013 p=0,87	-0,00070 p=0,99	-0,053 p=0,53	-0,033 p=0,70	-0,027 p=0,75	0,14 p=0,10	0,066 p=0,43
Б	0,12 p=0,14	0,080 p=0,34	0,030 p=0,72	0,10 p=0,21	-0,040 p=0,63	-0,070 p=0,40	0,16* p=0,049
ОЗ	0,13 p=0,12	0,13 p=0,13	0,062 p=0,45	0,040 p=0,63	-0,13 p=0,12	-0,021 p=0,80	-0,16 p=0,05
ЖЗ	-0,030 p=0,72	-0,024 p=0,77	-0,019 p=0,82	0,044 p=0,60	0,062 p=0,45	-0,066 p=0,43	0,060 p=0,47
СФ	0,29* p<0,001	0,20* p=0,016	0,088 p=0,29	0,13 p=0,11	-0,097 p=0,25	-0,056 p=0,50	0,046 p=0,58
РЭФ	0,31* p<0,001	0,19* p=0,023	0,18* p=0,031	0,053 p=0,53	-0,21* p=0,012	-0,038 p=0,65	-0,0003 p=1,0
ПЗ	0,29* p<0,001	0,26* p=0,0020	0,23* p=0,0060	0,016 p=0,85	0,123 p=0,13	-0,076 p=0,36	0,14 p=0,10

Примечание:\* – статистически значимые корреляционные связи

Оценивая взаимосвязь профиля КН с показателями КЖ у пациентов основной группы, статистически значимые корреляции средней силы были получены между показателями, оценивающими: внимание (МОСА)/физическое функционирование ( $r=0,37$ ,  $p<0,001$ ), внимание (MMSE)/физическое функционирование ( $r=0,36$ ,  $p<0,001$ ), внимание (MoCA)/социальное функционирование ( $r=0,30$ ,  $p<0,001$ ), внимание (MMSE)/социальное функционирование ( $r=0,30$ ,  $p<0,001$ ), внимание (MMSE)/ролевое эмоциональное функционирование ( $r=0,34$ ,  $p<0,001$ ), внимание (МОСА)/ психическое здоровье ( $r=0,30$ ,  $p<0,001$ ), внимание (MMSE)/ психическое здоровье ( $r=0,33$ ,  $p<0,001$ ).

У пациентов основной группы при выявлении взаимосвязей между уровнем тревоги и депрессии с показателями КЖ были получены статистически значимые

обратные корреляционные связи слабой или средней степени выраженности между уровнем депрессии при оценке по шкале HAM-D со всеми показателями опросника SF-36. При оценке степени выраженности депрессии с использованием шкалы HADS-D статистически значимых связей не наблюдалось лишь только с двумя показателями опросника SF-36: ролевое (физическое) функционирование и жизнеспособность.

В исследуемой 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, за исключением: HAM-A/жизнеспособность, HADS-A/ролевое (физическое) функционирование, HADS-A/общее здоровье, HADS-A/жизнеспособность (Таблица 10).

Таблица 10 – Показатели взаимосвязей результатов оценки уровня тревоги и депрессии с показателями КЖ у пациентов основной группы (r Пирсона)

Показатели по опроснику SF- 36	Показатели тревоги и депрессии			
	HAM-D	HAM-A	HADS-D	HADS-A
ФФ	-0,41* p <0,001	-0,46* p <0,001	-0,22* p=0,007	-0,33* p <0,001
РФФ	-0,19* p=0,022	-0,17* p=0,043	-0,09 p=0,26	-0,11 p=0,26
Б	-0,41* p <0,001	-0,32* p <0,001	-0,19* p=0,019	-0,34* p <0,001
ОЗ	-0,25* p=0,003	-0,35* p <0,001	-0,19* p=0,024	-0,15 p=0,074
ЖЗ	-0,27* p=0,001	-0,10 p=0,23	-0,083 p=0,32	0,028 p=0,74
СФ	-0,43* p <0,001	-0,38* p <0,001	-0,17* p=0,043	-0,26* p=0,002
РЭФ	-0,42* p <0,001	-0,37* p <0,001	-0,25* p=0,002	-0,29* p <0,001
ПЗ	-0,50* p <0,001	-0,43* p <0,001	-0,28* p=0,001	-0,45* p <0,001

Примечание: \* – статистически значимые корреляционные связи



### 3.2 Результаты обследования пациентов с цереброваскулярной болезнью при повторном визите

Комплексное обследование пациентов при повторном визите проводилось через 3 месяца от первого осмотра. При первом визите все пациенты с ЦВБ были поделены на три подгруппы, что зависело от дозы назначения холекальциферола (первая подгруппа – холекальциферол не назначался, вторая подгруппа – назначался по 4000 МЕ/сутки, третья подгруппа – назначался по 8000 МЕ/сутки).

При повторном визите анализировалась динамика изменений показателей маркеров воспаления, уровня 25(ОН)D, КН, тревоги, депрессии и показателей КЖ у пациентов с ЦВБ, а также оценивалась эффективность применения различных дозировок холекальциферола.

#### 3.2.1 Клинико-неврологическое обследование

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 (Таблица 11).

Наиболее стойкий характер у пациентов II и III подгруппы, в сравнении с первым осмотром, имели жалобы на шум в голове 2,0% ( $p=0,32$ ) и -4,4% ( $p=0,16$ ), головную боль 2,0% ( $p=0,62$ ) и 0,0% ( $p=1,0$ ), нарушение речи 4,0% ( $p=0,29$ ) и 2,2% ( $p=0,62$ ), нарушение счета 4,0% ( $p=0,29$ ) и 2,1% ( $p=0,62$ ) соответственно. Во второй подгруппе, также без статистически значимой динамики, сохранились жалобы на чувство тревоги 8,0% ( $p=0,10$ ), в то время как в третьей подгруппе отмечалось статистически значимое снижение данной жалобы 23,9% ( $p<0,001$ ). В первой подгруппе статистически значимых различий между жалобами при первом и повторном визитах не наблюдалось, кроме жалобы на шаткость, где она имела статистически значимое снижение 10,0% ( $p=0,026$ ).

Также во второй и третьей подгруппах отмечено статистически значимое снижение частоты встречаемости жалоб на повышенную утомляемость 16,0%

( $p=0,012$ ) и 41,3% ( $p<0,001$ ), головокружение 16,0% ( $p=0,005$ ) и 18,6% ( $p=0,003$ ), бессонницу 22,0% ( $p<0,001$ ) и 26,1% ( $p<0,001$ ), нарушение внимания 24,0% ( $p<0,001$ ) и 24,0% ( $p<0,001$ ), нарушение памяти 22,0% ( $p<0,001$ ) и 21,7% ( $p<0,001$ ), чувство страха 12,0% ( $p=0,015$ ) и 28,3% ( $p<0,001$ ).

Статистически значимые различия между пациентами II и III подгрупп определялись для жалоб на повышенную утомляемость 24,1% ( $p=0,014$ ), чувство тревоги 17,3% ( $p=0,027$ ), чувство страха 17,3% ( $p=0,027$ ).

Таблица 11 – Частота и характеристика субъективных симптомов заболевания у пациентов по подгруппам

Симпто- мы	Подгруппы									Значимость различий при попарном сравнении групп		
	I (n = 50)			II (n = 50)			III (n = 46)			I–II	I–III	II–III
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Повышенная утомляемость	30	60,0	46,2-72,4	24	48,0	34,8-61,5	11	23,9	13,9-37,9	0,23	<0,001	0,014
	$\chi^2 = 13,0; p = 0,0015$											
Головокружение	30	60,0	46,2-72,4	24	48,0	34,8-61,5	21	45,7	32,2-59,8	—	—	—
	$\chi^2 = 2,32; p = 0,31$											
Шаткость при ходьбе	27	54,0	40,4-67,0	19	38,0	25,9-51,8	19	41,3	28,3-55,7	—	—	—
	$\chi^2 = 2,87; p = 0,24$											
Шум в голове	21	42,0	29,4-55,8	19	38,0	25,9-51,8	16	34,8	22,7-49,2	—	—	—
	$\chi^2 = 0,53; p = 0,77$											
Головная боль	30	60,0	46,2-72,4	31	62,0	48,2-74,1	28	60,9	46,5-73,6	—	—	—
	$\chi^2 = 0,04; p = 0,98$											

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Бессонница	20	40,0	27,6-53,8	11	22,0	12,8-35,2	7	15,2	7,6-28,2	0,052	0,0070	0,40
	$\chi^2 = 8,28; p = 0,016$											
Нарушение внимания	15	30,0	19,1-43,8	2	4,0	1,1-13,5	2	4,3	1,2-14,5	<0,001	0,0010	0,93
	$\chi^2 = 19,38; p < 0,001$											
Нарушение памяти	15	30,0	19,1-43,8	4	8,0	3,2-18,8	4	8,7	3,4-20,3	0,0050	0,0089	0,90
	$\chi^2 = 11,64; p = 0,0030$											
Нарушение речи	3	6,0	2,1-16,2	1	2,0	0,4-10,5	2	4,3	1,2-14,5	0,62*	1,0*	0,60*
	$\chi^2 = 11,64; p = 0,0030$											
Нарушение счета	2	4,0	1,1-13,5	0	0,0	0,0-7,1	1	2,2	0,4-11,3	0,49*	1,0*	1,0*
	$\chi^2 = 11,64; p = 0,0030$											
Чувство тревоги	18	36,0	24,1-49,9	13	26,0	15,9-39,6	4	8,7	3,4-20,3	0,28	0,0015	0,027
	$\chi^2 = 9,97; p = 0,0068$											
Чувство страха	18	36,0	24,1-49,9	13	26,0	15,9-39,6	4	8,7	3,4-20,3	0,28	0,0015	0,027
	$\chi^2 = 9,97; p = 0,0068$											

Примечание. \* – значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях – значимость критерия  $\chi^2$ ; — ввиду отсутствия различий между всеми группами попарные сравнения не проводились

При повторном визите у пациентов сохранялась неврологическая симптоматика без статистически значимой динамики (Таблица 12).

Таблица 12 – Основные неврологические синдромы у пациентов по подгруппам

Синдромы	Подгруппы									$\chi^2$	p
	I (n=50)			II (n=50)			III (n=46)				
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ		
Пирамидный синдром	50	100,0	92,9-100,0	48	96,0	86,5-98,9	45	97,8	88,7-99,6		n.s.
Вестибуломозжечковый синдром	41	82,0	69,2-90,2	42	84,0	71,5-91,7	37	80,4	66,8-89,3	0,21	0,90*

Примечание: \* – ввиду отсутствия различий между всеми группами попарные сравнения не проводились; n.s. – критерий  $\chi^2$  неустойчив, при попарном сравнении групп по критерию Фишера  $p \gg 0,05$

### 3.2.2 Лабораторное обследование

У пациентов, получавших холекальциферол, отмечалось статистически значимо выше значение витамина D и ниже маркеров воспаления (hs-CRP и IL-6) в сыворотке крови при сопоставлении с подгруппой, не принимавшей холекальциферол (Таблица 13).

Таблица 13 – Содержание 25(OH)D, hs-CRP и IL-6 в подгруппах в зависимости от получаемой дозировки холекальциферола ( $M \pm \sigma$ )

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 только в третьей подгруппе, получавшей 8000 МЕ/сутки холекальциферола, удалось получить адекватный средний уровень 25(ОН)D в сыворотке крови ( $34,37 \pm 11,22$  нг/мл).

У пациентов с ЦВБ, принимавших холекальциферол в дозировке 8000 МЕ/сутки в течение трех месяцев, уровень 25(ОН)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 12).

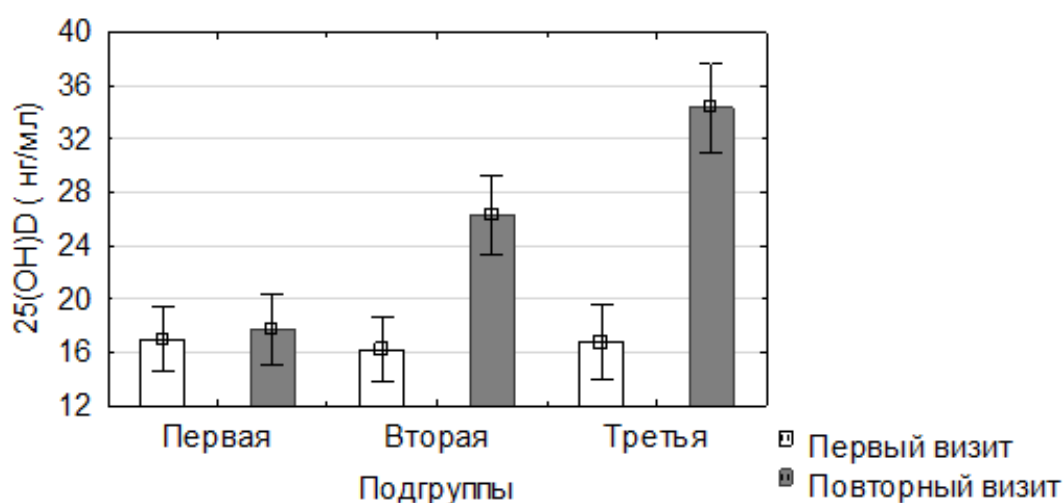


Рисунок 12 – Динамика изменения концентрации уровня 25(ОН)D в подгруппах ( $M \pm 95\%$ ДИ)

Нами также был проведен качественный анализ уровня 25(ОН)D у пациентов трех подгрупп при первичном и повторном визитах. Пациенты, в зависимости от уровня 25(ОН)D, были разделены на 4 группы. Так, в первой подгруппе при первом визите нормальный уровень 25(ОН)D был выявлен у 10,0% пациентов, недостаточность – 24,0%, дефицит – 38,0%, выраженный дефицит 28,0%. При повторном визите количество пациентов с нормальным уровнем и выраженным дефицитом остались на прежнем уровне, количество пациентов с недостаточным уровнем незначительно увеличилось и составило 26,0%, а с дефицитом незначительно уменьшилось и составило 36,0%. Во второй подгруппе при повторном визите количество пациентов с нормальным уровнем увеличилось на 20,0%, с

недостаточным – увеличилось на 22,0%, с дефицитом уменьшилось на 24,0%, с выраженным дефицитом уменьшилось на 18,0%. В третьей подгруппе при повторном визите количество пациентов с нормальным уровнем увеличилось на 58,7%, с недостаточным – увеличилось на 2,2%, с дефицитом уменьшилось на 37,0%, с выраженным дефицитом уменьшилось на 23,9% (Рисунок 13).

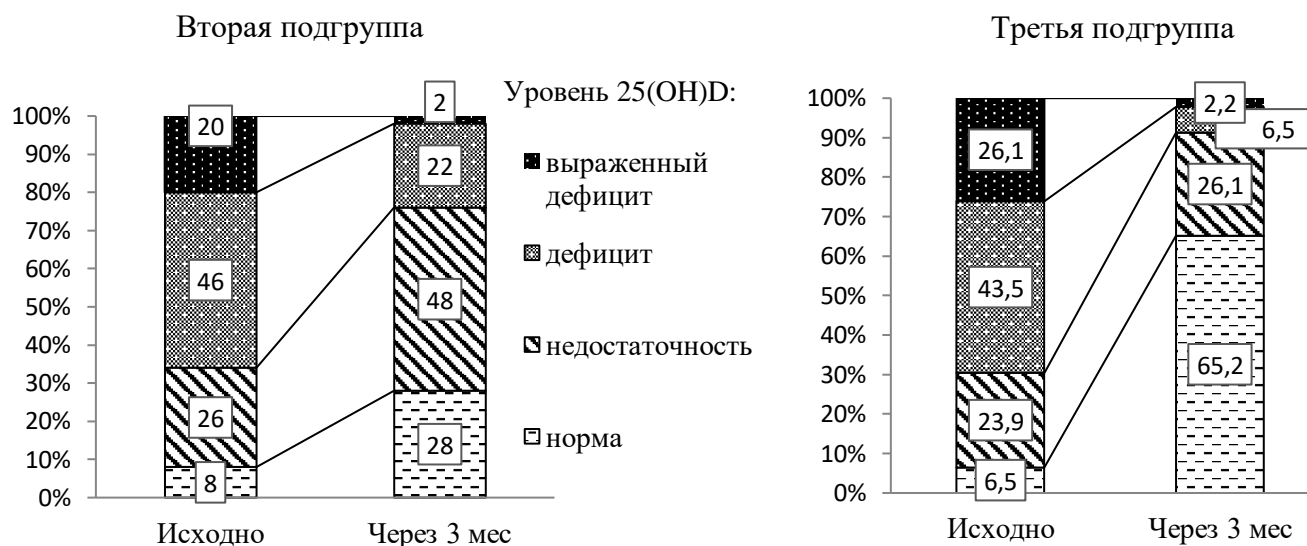


Рисунок 13 – Качественная оценка уровня 25(OH)D и его динамика во второй и третьей подгруппах

Следует отметить, что на фоне приема холекальциферола уровень 25(OH)D > 50 нг/мл выявлялся лишь в 4,2% случаев.

При оценке динамики показателей маркеров воспаления, нами были получены следующие результаты: 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 14).

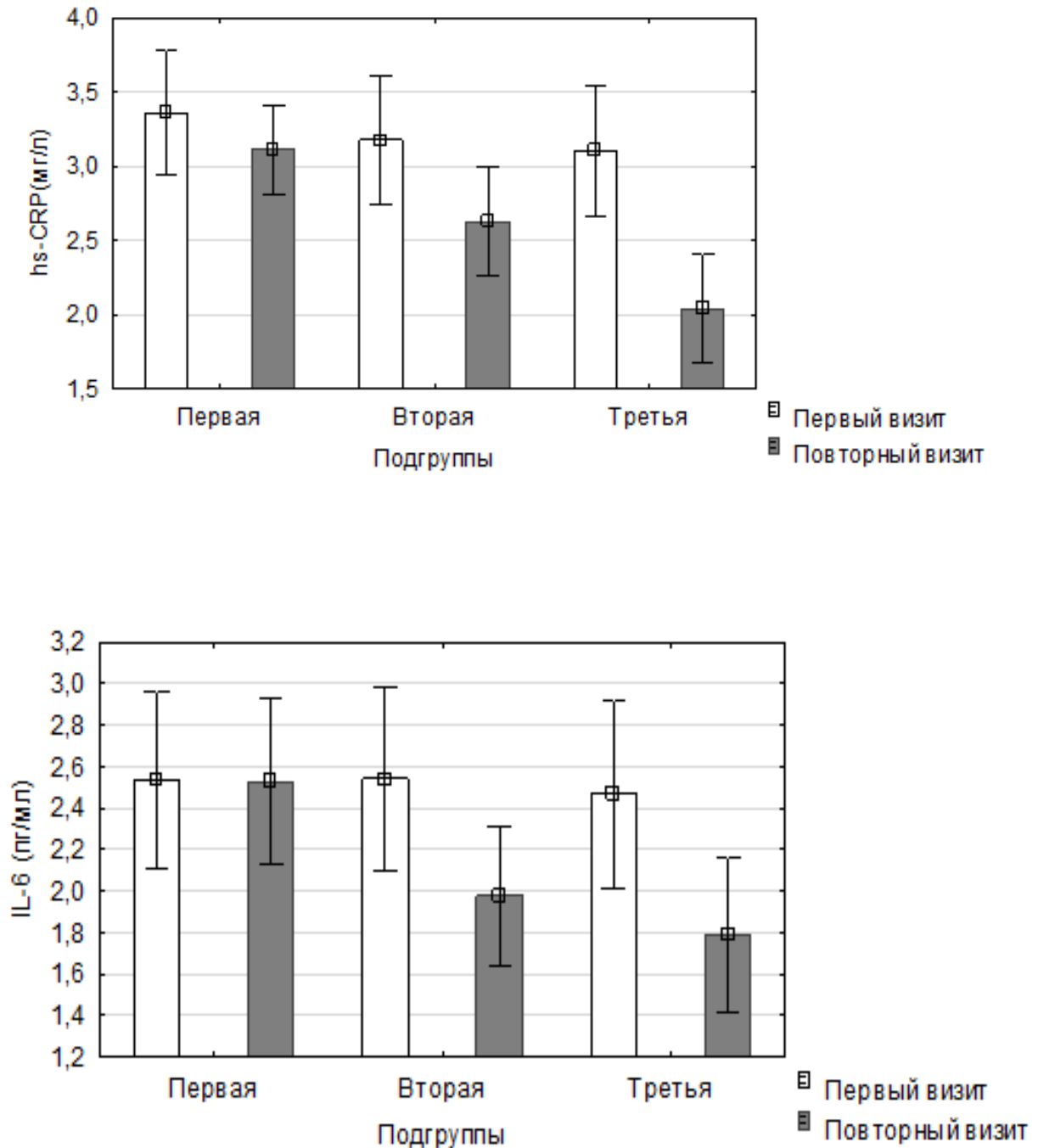


Рисунок 14 – Динамика изменения концентрации уровня hs-CRP и IL-6 в подгруппах ( $M \pm 95\% \text{ДИ}$ )

## 3.2.3 Экспериментально-психологическое обследование

При повторном визите, оценивая интеллектуально-мнестические функции у пациентов с ЦВБ в зависимости от дозы принимаемого холекальциферола, были выявлены статистически значимые различия при оценке по целому ряду шкал (Таблица 14).

Таблица 14 – Интеллектуально-мнестические функции по подгруппам ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Подгруппа			p#	Значимость различий p* при сравнении подгрупп:		
	I (n = 50)	II (n = 50)	III (n = 46)		I–II	I–III	II–III
шкала-MMSE	26,0±2,1	27,6±2,1	28,5±1,4	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,021
MoCA-тест	25,3±3,2	26,6±2,9	28,8±1,3	< 0,001	0,034	< 0,001	< 0,001
шкала-FAB	16,7±1,0	17,1±1,0	17,6±0,75	0,0029	0,98	< 0,001	0,0060
тест рисования часов	9,3±1,0	9,4±0,7	9,7±0,4	0,021	0,48	0,010	0,013
тест-таблицы Шульте: эффективность работы	41,1±12,6	35,4±9,4	34,4±7,7	0,0027	0,011	0,0026	0,60
тест-таблицы Шульте: степень вработываемости	0,99±0,11	1,00±0,11	0,97±0,08	0,51	—	—	—
тест-таблицы Шульте: психическая устойчивость	1,01±0,10	1,00±0,09	1,01±0,06	0,75	—	—	—

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; — ввиду отсутствия межгрупповых различий по данным ДА попарное сравнение групп не проводилось



У пациентов с ЦББ, 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, не принимавших холекальциферол, статистически значимых различий при оценке КФ по большинству использованных тестов не наблюдалось.

Был проведен сравнительный анализ структуры КН у пациентов по подгруппам (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительный анализ структуры КН у пациентов по подгруппам  
(Me [Q1; Q3])

Показатель	Подгруппа			$p^{\&}$	Значимость различий $p^{\wedge}$ при сравнении подгрупп:		
	I (n = 50)	II (n = 50)	III (n = 46)		I–II	I–III	II–III
1	2	3	4	5	6	7	8
Внимание MoCA-тест	6,0 [5,0; 6,0]	6,0 [5,0; 6,0]	6,0 [6,0; 6,0]	0,12	0,70	0,20	0,040
Внимание шкала-MMSE	5,0 [4,0; 5,0]	5,0 [5,0; 5,0]	5,0 [5,0; 5,0]	0,014	0,030	0,011	0,78
Память шкала-MMSE	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,89	—	—	—
Память MoCA-тест	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,79	—	—	—
Память тест рисования часов	10,0 [9,0; 10,0]	10,0 [9,0; 10,0]	10,0 [9,0; 10,0]	0,056	1,0	0,043	0,025
Отсроченное воспроизведение шкала-MMSE	1,5 [1,0; 2,0]	2,5 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,45

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5	6	7	8
Отсроченное воспроизведение МоСА-тест	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,42
Концептуализация шкала-FAB	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,12	0,68	0,045	0,20
Концептуализация МоСА-тест	2,0 [2,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]	0,42	—	—	—
Беглость речи шкала-FAB	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,36	—	—	—
Беглость речи МоСА-тест	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,55	—	—	—
Динамический праксис шкала-MMSE	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,15	—	—	—
Динамический праксис шкала-FAB	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,28	—	—	—
Последовательность действий шкала-MMSE	2,0 [2,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]	0,64	—	—	—
Последовательность действий МоСА-тест	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,34	—	—	—
Зрительно-пространственная функция шкала-MMSE	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,075	0,73	0,41	0,021
Зрительно-пространственная функция МоСА-тест	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,59	—	—	—
Ориентировка в месте и времени шкала-MMSE	10,0 [10,0; 10,0]	10,0 [10,0; 10,0]	10,0 [10,0; 10,0]	0,67	0,52	0,020	0,51
Ориентировка в месте и времени МоСА-тест	6,0 [6,0; 6,0]	6,0 [6,0; 6,0]	6,0 [6,0; 6,0]	0,78	—	—	—

Примечание:  $p^{\&}$  – значимость критерия Краскела–Уоллиса при выполнении рангового дисперсионного анализа (ДА);  $p^{\wedge}$  – значимость критерия Манна–Уитни; — ввиду отсутствия межгрупповых различий по данным ДА попарное сравнение групп не проводилось

При проведении сравнительного анализа структуры КН у пациентов первой и второй подгруппы наблюдались статистически значимые различия по следующим показателям: внимание MMSE, отсроченное воспроизведение MMSE, отсроченное воспроизведение MoCA. Между первой и третьей подгруппой такие отличия наблюдались при оценке внимания по шкале MMSE, отсроченного воспроизведения по шкале MMSE и MoCA, памяти по тесту рисования часов, концептуализации по шкале FAB, ориентировки в месте и времени по шкале MMSE. Между второй и третьей подгруппой такие отличия наблюдались при оценке внимания по тесту MoCA, памяти по тесту рисования часов, зрительно-пространственной функции по шкале MMSE.

При интерпретации используемых шкал статистически значимое улучшение КФ было выявлено в следующих разделах: во второй подгруппе при анализе шкалы MMSE в разделах внимание 33,3 [33,3; 66,7]% ( $p < 0,001$ ), отсроченное воспроизведение 50,0 [50,0; 100,0]% ( $p < 0,001$ ), MoCA – отсроченное воспроизведение 41,67 [25,0; 100,0]% ( $p < 0,001$ ), тест рисования часов – память 5,6 [5,6; 12,5]% ( $p = 0,031$ ).

В третьей подгруппе при анализе шкалы MMSE в разделах: внимание 25,0 [0,0; 66,67]% ( $p < 0,01$ ), отсроченное воспроизведение 50,0 [5,0; 100,0]% ( $p < 0,001$ ), MoCA – внимание 20,0 [0,0; 20,0]% ( $p = 0,027$ ), отсроченное воспроизведение 66,67 [25,0; 83,3]% ( $p < 0,001$ ), тест рисования часов – память 5,6 [5,6; 12,5]% ( $p < 0,001$ ).

У пациентов первой подгруппы при проведении сравнительного анализа структуры КН статистически значимой динамики не наблюдалось.

Анализ показателей, оценивающих уровень тревоги и депрессии, между подгруппами выявил статистически значимые различия при оценке по всем используемым шкалам, за исключением шкалы HADS-D при оценке, по которой между первой и второй подгруппами статистически значимых различий выявить не удалось (Таблица 16).

Таблица 16 – Сравнительный анализ показателей, оценивающих уровень тревоги и депрессии, у пациентов по подгруппам ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Подгруппа			p#	Значимость различий p* при сравнении подгрупп:		
	I (n = 50)	II (n = 50)	III (n = 46)		I–II	I–III	II–III
HAM-D	7,9±4,6	6,5±3,0	5,0±2,8	< 0,001	0,0051	< 0,001	0,017
HAM-A	8,7±3,5	7,5±4,8	6,8±2,6	0,049	0,035	0,0039	< 0,001
HADS-A	6,0±3,7	5,1±2,7	4,1±1,7	0,0058	0,023	0,0021	0,034
HADS - D	4,7±2,7	4,6±2,8	3,5±2,2	0,043	0,80	0,0163	0,037

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; — ввиду отсутствия межгрупповых различий по данным ДА попарное сравнение групп не проводилось

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), HAM-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 не наблюдалось.

### 3.2.4 Оценка качества жизни с использованием опросника SF-36

При сравнении показателей КЖ, полученных при использовании опросника SF-36, статистически значимые различия между тремя подгруппами были получены при оценке жизнеспособности и психического здоровья, между первой и

третьей подгруппами при оценке физического функционирования, жизнеспособности, социального функционирования, ролевого (эмоционального) функционирования и психического здоровья (Таблица 17).

Таблица 17 – Сравнительный анализ показателей КЖ с использованием опросника SF-36 у пациентов по подгруппам ( $M \pm \sigma$ )

Показатели по опроснику SF-36	Подгруппа			p#	Значимость различий p* при сравнении подгрупп:		
	I (n = 50)	II (n = 50)	III (n = 46)		I–II	I–III	II–III
ФФ	72,3±26,9	81,6±26,9	86,2±20,3	0,023	0,086	0,0056	0,35
РФФ	56,0±39,3	62,5±38,9	66,8±37,7	0,38	—	—	—
Б	57,7±23,3	61,7±14,7	62,9±20,7	0,41	—	—	—
ОЗ	53,3±15,8	52,9±16,2	55,2±21,3	0,79	—	—	—
Ж	52,6±16,2	56,6±10,9	67,3±13,2	< 0,001	0,0062	< 0,001	< 0,001
СФ	62,8±20,0	67,8±16,2	71,2±18,0	0,045	0,17	0,033	0,33
РЭФ	54,0±36,8	68,7±38,9	71,7±32,9	0,039	0,056	0,043	0,68
ПЗ	54,6±13,6	60,5±13,5	65,3±19,9	0,0047	0,032	0,0025	0,0090

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; — ввиду отсутствия межгрупповых различий по данным ДА попарное сравнение групп не проводилось

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]% ( $p=0,0021$ ).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На сегодняшний день более 9 млн. человек в мире страдают ЦВБ (Virani S. S. et al., 2021), причем значимую долю составляет хроническая недостаточность мозгового кровообращения.

Органическое поражение головного мозга вызывает развитие целого ряда неврологических синдромов, среди которых особое место отводится КН (Помников В.Г. и соавт., 2017; Гусев Е.И. и соавт., 2018; Захаров В.В. и соавт., 2020; Парфенов В.А., 2020).

Частота встречаемости сосудистой деменции в различных странах варьирует и составляет от 5% до 25% от всех случаев деменций (Левин О.С., 2019; Bir S.C. et al., 2021), а сосудистые КН, не достигшие стадии деменции, встречаются в 2 раза чаще, чем сосудистая деменция (Скворцова В.И. и соавт., 2018).

Известно, что лечение на этапе додементных КН перспективно, что связано с хорошим ответом на раннее начало терапии и замедлением перехода додементных КН в деменцию (Кулеш А. А. и соавт., 2021), поэтому ранняя диагностика крайне важна.

Нами было проведено комплексное обследование 186 пациентов (146 пациентов с цереброваскулярной болезнью и 40 – без клинических признаков данной патологии), которое включало: сбор и анализ жалоб, оценку выраженности неврологических синдромов, уровней 25(OH)D, IL-6, hs-CRP в сыворотке крови, результатов экспериментально-психологического исследования и показателей КЖ.

Наиболее частыми неспецифическими жалобами при ЦВБ были: повышенная утомляемость у 65,8% пациентов, на втором месте головокружение, которое выявлялось у 64,4%, на третьем месте головная боль – 63,0% и на четвертом – шаткость при ходьбе – 53,4%, что совпадает с результатами исследований других авторов (Шавловская О.А., 2013; Скворцова В.И. и соавт., 2018). Данные жалобы носят неспецифический характер (Парфенов В. А., 2020), что подтверждает ряд исследований.

М.В. Замерград показал, что хроническая ишемия головного мозга практически никогда не вызывает системное головокружение. В то же время им было установлено, что хроническая ишемия головного мозга может быть причиной неустойчивости, которую пациенты зачастую называют словом «головокружение» (так называемое «несистемное» головокружение), имея в виду пошатывание при ходьбе (Замерград М.В. и соавт., 2017).

В работе В.А. Парфенова, целью которой было совершенствование дифференциальной диагностики дисциркуляторной энцефалопатии на основании комплексного обследования пациентов, включая нейропсихологическое тестирование, провели обследование 50 пациентов, которые наблюдались в поликлинике с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия в среднем в течение 1,5 года. Только у 18% пациентов установлены признаки сосудистого поражения головного мозга по данным нейровизуализации и сосудистые КН, что было расценено как дисциркуляторная энцефалопатия. У 10% пациентов выявлены КН и изменения при нейровизуализации, более характерные для болезни Альцгеймера, чем для дисциркуляторной энцефалопатии. У оставшихся 72% пациентов установлены другие заболевания (первичная головная боль, периферическая вестибулопатия, первичные тревожные и депрессивные расстройства и др.) (Парфенов В.А. и соавт., 2015). Эти данные соотносятся и с наблюдениями в нашем исследовании.

В проведенном исследовании неврологические симптомы были представлены преимущественно пирамидным синдромом в 97,9% наблюдений и вестибуломозжечковыми нарушениями в 82,2%, что совпадает с данными других авторов (Скворцова В.И. и соавт., 2018; Чугунов А. В. и соавт., 2021). Согласно их мнению, у таких пациентов могут проявляться астенодепрессивные или тревожно-депрессивные расстройства, а КН могут быть, как легкими, так и достигать деменции различной степени выраженности.

Известно, что нарушение КФ является распространённым и ранним проявлением ЦВБ (Емелин А.Ю., 2020; Захаров В. В. и соавт., 2021). Особенностью сосудистых КН является их преимущественно подкорковый характер (Захаров В.В.



и соавт., 2021). В нашем исследовании у пациентов с ЦВБ были выявлены нарушения различных КФ. Причем наиболее часто наблюдались нарушения отсроченного воспроизведения и внимания, которые выявлялись в 89,0% и 51,4% случаев соответственно, что совпадает с данными других авторов (Парфенов В.А. и соавт., 2014; Andriuta D. et al., 2018). Менее характерными являются проблемы с памятью и зрительно-пространственные нарушения (Боголепова А.Н., 2020). В нашем исследовании частота их встречаемости составила 32,8% и 15,8%, соответственно.

В ходе нашего исследования было выявлено, что у пациентов с ЦВБ показатели уровней депрессии и тревоги, при оценке по шкалам, были статистически значимо выше при сопоставлении с группой сравнения. По данным литературы, частота сосудистой депрессии составляет от 40 до 60 % и может достигать даже до 70% (Гусев Е.И. и соавт., 2017; Боголепова А.Н., 2020).

В ходе проведенной работы нам удалось установить, что пациенты с более высоким уровнем тревоги и депрессии имели более выраженные нарушения интеллектуально-мнестических функций, что совпадает с мнением других авторов (Лобзин В. Ю. и соавт., 2020; Лурье А. Ж., 2021).

S. Holmquist провел широкомасштабное исследование в Швеции с целью изучения связи между депрессией и риском развития деменции. Обращает на себя внимание тот факт, что наличие депрессии достоверно повышало риск развития деменции в целом в 2,47 раза, а сосудистой деменции – в 2,68 раза (Holmquist S. et al., 2020). В нашей работе у пациентов с ЦВБ при сопоставлении степени выраженности нарушения КФ с уровнем тревоги и депрессии были получены статистически значимые корреляции между целым рядом показателей, причем наиболее сильные были между: таблицы Шульте (раздел «эффективность работы»)/шкала депрессии Гамильтона ( $r=0,35$ ,  $p<0,001$ ) и таблицы Шульте (раздел «эффективность работы»)/шкала тревоги Гамильтона ( $r=0,31$ ,  $p<0,001$ ).

Результаты нашего исследования совпадают с мнением целого ряда авторов, показывающих более низкий уровень КЖ у пациентов с более высоким уровнем

тревоги и/или депрессии (Левин О. С. и соавт. 2006; Вознесенская Т. Г., 2009; Сагова М. М., 2013; Стурова Ю.В., 2015; Barker-Collo S., 2010).

О.М. Разумниковой была изучена взаимосвязь между КЖ пожилых людей (средний возраст  $63,9 \pm 5,9$  лет) и когнитивным статусом. Более высокий результат при оценке разных видов памяти соответствовал лучшим показателям общего и психического здоровья (Разумникова О.М. и соавт., 2014), что подтверждается нашим исследованием, в котором наиболее сильная взаимосвязь была выявлена между вниманием с такими показателями КЖ, как физическое функционирование, социальное функционирование, психическое здоровье и ролевое эмоциональное функционирование.

В работе Ю. В. Стуровой выявлено, что наличие КН может значимо влиять на КЖ пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией различного генеза (Стурова Ю.В. и соавт., 2014), что совпадает с результатами нашей работы.

В 2021 году Е.Д. Яковчук провел анализ когнитивных функций, эмоциональных нарушений, качества жизни у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, дисциркуляторной энцефалопатией II стадии. При оценке функции памяти отсутствие проблем не было выявлено ни у одного из тестируемых пациентов, чаще выявлялись легкие и умеренные проблемы с памятью, тяжелых и абсолютных проблем, а именно деменции, у пациентов выявлено не было. Повседневная деятельность была снижена или на среднем уровне из-за нарушения физического состояния пациентов. По результату суммарной оценки состояния здоровья по шкале SF-36 физический и психический компонент здоровья страдал примерно с одинаковой частотой (Яковчук Е. Д. и соавт., 2021). В нашем исследовании статистически значимые корреляции были получены между такими показателями КЖ, как физическое функционирование, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование и психическое здоровье с большинством шкал, оценивающих КФ. Однако следует отметить, что большинство показателей КЖ, имеющих статистически значимые корреляционные связи, оценивают психологический компонент здоровья. Между

физическим компонентом КЖ и КН не было выявлено связи и в другой работе (Гвоздецкий А. Н. и соавт., 2019).

В своем исследовании нам удалось подтвердить гипотезу о том, что когнитивное снижение, тревога и депрессия являются одними из факторов снижения КЖ пациентов.

В ходе нашего исследования было выявлено, что пациенты с цереброваскулярной патологией имели статистически значимо ниже уровень витамина D при сопоставлении с группой сравнения ( $p=0,045$ ). К такому заключению пришли и другие авторы (Wang T.J. et al., 2008; Kienreich K. et al., 2013; Kim H. A. et al., 2020), что объясняется нейротропным действием витамина D. Известно, что витамин D стимулирует снижение воспаления эндотелия сосудов (иммуномодуляция), обладает ангиогипертоническим (в частности, воздействуя на ренин-ангиотензиновую систему) и антиатеросклеротическим (снижает дислипидемию) эффектами. Синергизм витамина D с такими важнейшими микронутриентами, как полиненасыщенные жирные кислоты, селен, фолаты и холин, в частности, обуславливают его цереброваскулярные эффекты (Громова О.А. и соавт., 2018).

Низкий уровень витамина D у пациентов с цереброваскулярной патологией в проведенном исследовании был взаимосвязан с выраженностью КН по результатам большинства используемых методик, что совпадает с мнением других авторов. Исследование S. Sultan подтвердило гипотезу о том, что недостаточный уровень витамина D приводит к когнитивным нарушениям, однако причинно-следственная связь еще недостаточно изучена (Sultan S. et al., 2020).

В работе, целью которой было изучение взаимосвязи между уровнем витамина D в сыворотке крови и когнитивными способностями, измеренными с помощью шкалы MoCA у здорового пожилого населения, выявили увеличение на 26% вероятности низкого показателя по тесту MoCA у лиц с низким уровнем витамина D в сыворотке крови (Pavlovic A. et al., 2018). В нашем исследовании корреляционный анализ между уровнем 25-гидроксивитамина D и результатами оценки КФ по шкале MoCA выявил статистически значимую корреляцию ( $r=0,19$ ,  $p=0,019$ ).

В 2021 году Р.И. Исаев изучил влияние содержания в крови 25(OH)D<sub>3</sub> на когнитивный статус институализированных долгожителей. Уровень 25(OH)D<sub>3</sub> был значительно снижен и прямо коррелировал с показателями, характеризующими КФ. У 82,9% обследуемых имелся выраженный дефицит витамина D<sub>3</sub>, наличие которого ассоциировалось с увеличением риска развития деменции в 2,9 раза (Исаев Р.И. и соавт., 2021). В нашей работе у пациентов основной группы с выраженным дефицитом витамина D, при оценке КФ по шкале MMSE, в 27,8% выявлялась деменция легкой степени выраженности, в 2,8% – деменция умеренной степени выраженности.

Исследование Y. Lu по изучению взаимосвязи уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови с когнитивными функциями у пожилых пациентов выявило, что результаты оценки КФ, с использованием шкал MMSE и MoCA, имели положительную связь с уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови ( $r = 0,173$  и  $0,243$ , оба  $p < 0,01$ ) (Lu Y. et al., 2021), что соответствует результатам нашего исследования, в котором были получены статистически значимые корреляции между уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови и результатами оценки КФ по шкалам MMSE и MoCA ( $r=0,24$ ,  $p=0,003$  и  $r=0,19$ ,  $p=0,019$ ).

W. Liu изучал взаимосвязь между уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови и когнитивными функциями. Участники с дефицитом витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови  $< 20,0$  нг/мл) были в 3 раза более склонны к развитию легких КН по сравнению с теми, у кого были адекватные концентрации витамина D (25(OH)D  $\geq 30$  нг/мл) (Liu W. et al., 2021), что подтверждают результаты выполненной работы. Нами изучена степень выраженности КН у пациентов с ЦВБ при оценке по шкале MMSE в зависимости от уровня 25(OH)D. Установлено, что у пациентов с нормальным уровнем 25-гидроксивитамина D (25(OH)D  $\geq 30$  нг/мл) в сыворотке крови при оценке КФ по шкале MMSE деменция не выявлялась, но в 58,3% были выявлены додементные КН. У пациентов с дефицитом витамина D (25(OH)D  $\geq 10 - < 20$  нг/мл) в 1,6% случаев была выявлена деменция умеренной степени выраженности, в 12,9% – деменция легкой степени выраженности, а у пациентов с выраженным дефицитом витамина D (25(OH)D  $< 10$  нг/мл) в 2,8%

случаев была выявлена деменция умеренной степени выраженности, в 27,8% – деменция легкой степени выраженности.

В ходе проведенного исследования нами была получена обратная ассоциация между уровнем 25(ОН)D и результатами оценки уровней тревоги и депрессии, что совпадает с данными других авторов.

В работе В.В. Дорофейкова была обнаружена низкая частота нормальной концентрации витамина D у пациентов с депрессивными нарушениями, причём все случаи крайне тяжелых депрессивных расстройств наблюдались у пациентов с выраженным дефицитом витамина D (Дорофейков В.В. и соавт., 2016). Были проанализированы эмпирические работы о связи недостатка витамина D и депрессии (с 2011 по 2017 годы), в которых была подтверждена их взаимосвязь (Parker G.V. et al., 2017). Однако в 2013г. G. Li был проведен мета-анализ, в котором были получены противоречивые результаты о влиянии витамина D на депрессию (Li G. et al., 2013). В работе М. Kjærgaard было установлено, что низкий уровень витамина D связан с депрессивными симптомами (Kjærgaard M. et al., 2012), что согласуется с результатами нашего исследования. При выявлении взаимосвязи между уровнем 25(ОН)D и результатами оценки уровня депрессии были получены статистически значимые корреляции: 25(ОН)D/HAM-D ( $r=-0,35$ ,  $p<0,001$ ), 25(ОН)D/HADS-D ( $r=-0,25$ ,  $p=0,002$ ). Присутствие рецепторов к витамину D в анатомических образованиях мозга, имеющих отношение к формированию психоэмоционального статуса человека, подтверждают наличие связи между недостаточностью витамина D и развитием депрессии (Шлейкин А.Г. и соавт., 2018).

В одном из проведенных поперечных исследований уровень 25(ОН)D определялся в группах мужчин и женщин с тревожными расстройствами, которые сравнивались с контрольной группой (без тревожных расстройств), сопоставимой по возрасту. Значительно ниже уровень 25(ОН)D был обнаружен у мужчин и женщин с тревожными расстройствами (Vicišková M. et al., 2015). В работе Т.Л. Кароновой тревожные расстройства были обнаружены у 32,5% пациентов с недостаточностью 25(ОН)D. При этом ей удалось обнаружить отрицательную

корреляцию между уровнем витамина D и степенью выраженности тревожных нарушений (Каронова Т.Л. и соавт., 2015), что совпадает с нашими результатами. При выявлении взаимосвязи между уровнем 25(OH)D и результатами оценки уровня тревоги были получены статистически значимые корреляции: 25(OH)D/HAM-A ( $r=-0,21$ ,  $p=0,011$ ), 25(OH)D/HADS-A ( $r=-0,17$ ,  $p=0,035$ ).

Существует также прямое исследование, хотя и ограниченное перекрестным анализом, предполагающее связь между низким уровнем витамина D и нейропсихологическими нарушениями при депрессивных расстройствах. R. Belzeaux обследовал 91 участника в возрасте 18-65 лет с диагнозом депрессивное расстройство. Результат показал, что у пациентов с дефицитом витамина D были плохие показатели по исполнительному функционированию (Belzeaux R. et al., 2018), что согласуется с проведенной нами работой. Наше исследование подтвердило взаимосвязь между КФ, уровнями витамина D и депрессии у пациентов с ЦВБ.

В нашей работе была подтверждена обратная ассоциация между уровнем 25(OH)D и маркерами воспаления: hs-CRP ( $r=-0,31$ ,  $p<0,001$ ) и IL-6 ( $r=-0,37$ ,  $p<0,001$ ). Считается, что низкий уровень витамина D и воспаление часто сосуществуют. В одном из кросс-секционных исследований была обнаружена обратная корреляция между уровнем 25(OH)D и IL-6 (de Vita F. et al., 2014). В другом исследовании, выполненном в городе Архангельске, проведен анализ значения 25(OH)D и hs-CRP в сыворотке крови. Результаты исследования показали, что уровень hs-CRP у лиц с концентрацией 25(OH)D ниже 30 нг/мл был статистически значимо выше, чем у лиц с нормальным его значением ( $p = 0,007$ ) (Малявская С.И. и соавт., 2018). В крупном исследовании была выявлена взаимосвязь между значениями 25(OH)D и маркерами воспаления (Amer M. et al., 2012).

В нашей работе выявлена прямая корреляция между уровнем IL-6 и hs-CRP ( $r=0,36$ ,  $p<0,001$ ) в сыворотке крови, что объясняется способностью IL-6 стимулировать продукцию острофазовых белков (Mateen S. et al, 2016).

Полученные нами данные выявили взаимосвязи между уровнем витамина D в сыворотке крови с КФ, уровнями тревоги и депрессии, что объясняется наличием рецепторов к витамину D в различных участках нервной системы, ответственных за КФ, уровень тревоги и депрессии (Коденцова В. М. и соавт., 2017; Громова О.А. и соавт., 2018).

Фундаментальные исследования установили, что нейропротекторные, нейротрофические, антигипертензивные свойства витамина D начинают работать с внутриутробного периода и раннего детства. На 20–22-й неделях внутриутробного развития в нейронах и глии мозга плода формируются рецепторы к витамину D. На этапе эмбрионального развития количество гормона-витамина D становится сопоставимо с количеством такого столь важного нейроспецифического фермента, как тирозин гидроксилаза, который регулирует биосинтез катехоламинов за счет синтеза дигидроксифенилаланина (ДОФА) из тирозина. Гены, кодирующие ферменты, участвующие в метаболизме витамина D, также экспрессируются в клетках головного мозга, осуществляют биосинтез активной формы витамина – 1,25-дигидроксивитамина D –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  с помощью 25-ОН- $\text{D}_3$ -1 $\alpha$ -ОН-синтетазы в нейронах и активированной микроглии. В астроцитах витамин D в форме  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  активирует синтез нейротрофинов NGF (фактор роста нервов), NT3 (нейротрофин-3) и GDNF (глиальный нейротрофический фактор). Вышеназванные факторы являются важнейшими факторами нейропластичности и развития мозга. Торможение синтеза iNOS (индуцируемая синтаза окиси азота) посредством  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  оказывает нейропротекторное действие, так как возникающие при ишемии высокие уровни оксида азота (NO) токсичны для нейронов и олигодендроцитов (миелинизирующих клеток) (Громова О.А. и соавт., 2018).

Другим эффектом витамина D в центральной нервной системе является иммуномодуляция (снижение воспаления и инфильтрации макрофагов). Витамин D регулирует уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли – альфа,  $\gamma$ -интерферона). Регуляция осуществляется посредством

воздействия на Toll-рецепторы TLR2, TLR4, дектин-1 и рецептор маннозы (Громова О.А. и соавт., 2018).

В работе Q. Wang уровень витамина D в сыворотке крови обратно связан с уровнем IL-6 и hs-CRP, что свидетельствует о потенциальной противовоспалительной роли витамина D (Wang Q. et al., 2018). Схожие результаты были получены в нашем исследовании, что подтверждается статистически значимыми корреляциями: 25(OH)D/ IL-6 ( $r=-0,37$ ,  $p<0,001$ ) и 25(OH)D/ hs-CRP ( $r=-0,31$ ,  $p<0,001$ ).

Известно, что активизация нейровоспалительного процесса способствует развитию КН, тревоги и депрессии (Левин О.С. и соавт., 2019; Gorelick P.B. et al., 2011; Lova A. et al., 2019), что подтверждается в нашем исследовании в виде выявления статистически значимых корреляционных связей между маркерами воспаления и результатами экспериментально-психологического исследования.

В нашем исследовании было выявлено, что у пациентов с ЦВБ, принимавших холекальциферол в дозировке 4000 МЕ/сутки и 8000 МЕ/сутки в течение трех месяцев, показатель 25(OH)D в сыворотке крови статистически значимо увеличился на 64,4% [12,5; 124,7]% ( $p<0,001$ ) и 131,8% [24,9; 298,4]% ( $p<0,001$ ) соответственно. Однако только в третьей подгруппе (на фоне приема 8000 МЕ/сутки холекальциферола) среднее значение показателя 25(OH)D в сыворотке крови достигло адекватного уровня ( $34,37 \pm 11,22$  нг/мл).

Согласно Российским клиническим рекомендациям, суточное потребление витамина D для взрослых в возрасте 18-50 лет должно составлять от 600 до 800 МЕ, а для лиц старше 50 лет – не должно быть ниже 800-1000 МЕ. На сегодняшний день не выявлен уровень максимальной безопасной дозы для профилактического приема витамина D, но ряд исследователей остановились на дозе 4000 МЕ в сутки (Giustina A. et al., 2020), однако для поддержания нормального уровня 25(OH)D может потребоваться потребление витамина D в несколько раз выше возрастной нормы и достигать более, чем 6000-8000 МЕ в сутки (Захаров В.В. и соавт., 2018; Дедов И.И. и соавт., 2020; Holick M.F. et al., 2011).



В ряде проведенных исследований выявили эффективность назначения холекальциферола в дозировке 4000 МЕ/сутки в течение трех месяцев. Было отмечено повышение показателя 25(OH)D с 66,3 нмоль/л (26,6 нг/мл) до 111,7 нмоль/л (44,8 нг/мл) (Aloia J. et al., 2010) и с 40 нмоль/л (16 нг/мл) до 81 нмоль/л (32,5 нг/мл) (Harris S.S. et al., 2012).

Другое исследование показало, что лечение дефицита витамина D в течение трех месяцев при пероральном приеме холекальциферола в дозе 5000 МЕ/сутки было эффективнее, чем 2000 МЕ в день. Увеличение данного показателя составило 82,7% в группе, получавшей 2000 МЕ и 219,5% в группе – 5000 МЕ (Diamond T. et al., 2013).

По мнению L. Wamberg прием холекальциферола в дозе 7000 МЕ/сутки в течение 26 недель увеличивает показатель 25(OH)D с 35 нмоль/л (14 нг/мл) до 110 (44,1 нг/мл) нмоль/л ( $p < 0,00001$ ) (Wamberg L. et al., 2013).

В исследовании L.A. Burt, проведенном в г. Калгари, наибольший прирост уровня 25(OH)D наблюдался при приеме холекальциферола в дозировке 10 000 МЕ/сутки, причем спустя три месяца от начала терапии.

По данным рекомендаций Института медицины США, верхний безопасный уровень потребления витамина D, не вызывающий побочных эффектов, для взрослых составляет 10 000 МЕ/сутки (Holick M.F. et al., 2011).

Результаты мета-анализа (Chen N. et al., 2014) продемонстрировали, что прием добавок витамина D приводит к снижению уровня СРБ. Проведенное нами исследование показало, что витамин D способствует снижению уровня показателей маркеров воспаления в сыворотке крови. На фоне приема холекальциферола в дозировке 4000 МЕ/сутки в течение трех месяцев уровень hs-CRP снизился на -19,0% [-31,6; -12,5]% ( $p < 0,001$ ), IL-6 – на -24,5% [-39,6; -4,3]% ( $p < 0,001$ ), а на фоне приема 8000 МЕ/сутки уровень hs-CRP снизился на -33,3% [-50,0; -25,0]% ( $p < 0,001$ ), IL-6 – на -26,3% [-42,9; -16,7]% ( $p < 0,001$ ).

Проведенное исследование показало, что прием витамина D оказывает положительное влияние на КФ, причем пациенты, получавшие 8000 МЕ/сутки холекальциферола, при сопоставлении с пациентами, получавшими 4000

МЕ/сутки, имели статистически значимо выше результаты при оценке по целому ряду нейропсихологических шкал (MMSE  $28,5 \pm 1,4$  и  $27,6 \pm 2,1$  ( $p=0,021$ ), MoCA  $28,8 \pm 1,3$  и  $26,6 \pm 2,9$  ( $p < 0,001$ ), FAB  $17,6 \pm 0,75$  и  $17,1 \pm 1,0$  ( $p=0,0060$ ), тест рисования часов  $9,7 \pm 0,4$  и  $9,4 \pm 0,7$  ( $p=0,013$ ) соответственно), что совпадает с мнением других авторов.

А. Jayedi изучил связь между дозой витамина D, изменением уровня сывороточного 25-гидроксивитамина D и КФ. Он пришел к выводу, что более высокие уровни 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови были связаны с более низким риском развития деменции (Jayedi A. et al., 2018).

О. Beauchet провел систематический поиск и анализ научных статей на английском и французском языках в центральных базах данных MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid, EMBASE), PsychINFO и Cochrane. Критериями включения были: рандомизированное контролируемое исследование, люди в возрасте  $\geq 18$  лет, прием добавок витамина D и оценка когнитивного статуса. В систематический обзор было включено 20 рандомизированных контролируемых исследований. Обзор дал неоднозначные результаты. Половина исследований показала смешанные результаты, четверть – отрицательные результаты и последняя четверть – положительный эффект от приема добавок витамина D при оценке их влияния на когнитивные функции. Вариабельность пороговых значений концентрации 25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови, используемые когнитивные тесты, дозы добавок и разнообразие участников (этническая принадлежность или количество обследованных) могут объяснить эти смешанные результаты (Beauchet O. et al., 2021).

Ряд исследований о роли добавок витамина D в профилактике и лечении когнитивных нарушений и деменции также дали противоречивые результаты, что, вероятно, связано с небольшим размером выборки, отсутствием консенсуса по дозе и возрасту начала приема добавок витамина D для предотвращения когнитивных нарушений (Sultan S. et al., 2020; Gáll Z. et al., 2021; Martínez V. G et al., 2022). Поэтому существует необходимость в дальнейших исследованиях для оценки

преимуществ добавок витамина D в профилактике и лечении когнитивных нарушений

Проведенное нами исследование показало, что у пациентов на фоне приема холекальциферола в дозировке 4000 МЕ/сутки и 8000 МЕ/сутки в течение трех месяцев отмечалось статистически значимо снижение уровней тревоги и депрессии: 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), HAM-D -30,0%[-42,9; -11,1] % (p<0,001) и -40,0%[-57,1; -25,0]% (p<0,001) соответственно. Наши результаты также совпадают с данными систематических обзоров и мета-анализов, в которых выявлены косвенные доказательства того, что добавки витамина D потенциально могут уменьшить уровни депрессии и тревоги (Shaffer et al., 2014; Tartagni M. et al., 2016; Narula N. et al., 2017; Raygan F. et al., 2018; Vellekkatt F. et al., 2019).

В исследовании по оценке влияния терапии низкими дозами холекальциферола на статус 25-гидроксивитамина D, клиничко-функциональные особенности и коморбидность пациенток поздней постменопаузы, проживающих в г. Екатеринбурге, участницы были разделены на две группы: принимавшие холекальциферол (400-2000 МЕ в сутки) в течение предшествующих 6 месяцев (n=32) и не принимавшие (n=113). Проведена оценка уровня 25(OH)D, тревоги и депрессии (по шкале HADS), качества жизни (SF36), краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE). Регулярный прием 400-2000 МЕ/сутки холекальциферола длительностью не менее 6 месяцев способствовал более высокой обеспеченности 25(OH)D (p<0,00001), но не позволил достигнуть адекватных концентраций в 46,7% случаев. Возможно, это связано с недостаточной дозой получаемого холекальциферола.

Наше исследование выявило положительное влияние витамина D на когнитивные функции, что подтверждалось статистически значимыми корреляциями между уровнем витамина D и результатами нейропсихологического тестирования. Прием холекальциферола способствовал повышению уровня 25-

гидроксивитамина D в сыворотке крови. Только при приеме холекальциферола в дозировке 8000 МЕ/сутки в течение трех месяцев был достигнут адекватный средний уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови ( $34,37 \pm 11,22$  нг/мл) у пациентов с цереброваскулярной болезнью. Назначение холекальциферола в дозировке 8000 МЕ/сутки статистически значимо улучшило результаты экспериментально-психологических исследований и показателей качества жизни.

## 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. Все это наводит на вопрос – есть ли маркеры для ранней диагностики когнитивных нарушений при сосудистой патологии?

В качестве возможного маркера в нашем исследовании использовался витамин D.

В проведенное исследование было включено 146 пациентов с цереброваскулярной патологией (основная группа). Согласно «Международной классификации болезней» 10-го пересмотра в данную группу вошли пациенты со следующими диагнозами: церебральный атеросклероз (I67.2); гипертензивная энцефалопатия (I67.4); другие уточненные поражения сосудов мозга (I67.8); цереброваскулярная болезнь неуточненная (I67.9). Группу сравнения составили 40 пациентов без клинических признаков данного заболевания.

Результаты выполненного исследования показали, что пациенты с цереброваскулярной патологией имеют более низкий уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови по сравнению с пациентами без данной патологии. У пациентов основной группы при сопоставлении с группой сравнения на 4,7% чаще наблюдался выраженный дефицит витамина D, на 2,5% – дефицит, на 7,2% – недостаточность.

Было выявлено, что пациенты с более высоким уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови имели более низкие показатели маркеров воспалительной реакции (высокочувствительный С-реактивный белок и интерлейкин-6). Данную закономерность можно объяснить противовоспалительным эффектом витамина D и наличием рецепторов к нему на большинстве клеток иммунной системы (Орлова С.В. и соавт., 2020; White J.H., 2008).

При проведении клинико-неврологического обследования пациенты основной группы наиболее часто предъявляли жалобы на повышенную утомляемость, которая определялась у 65,8% пациентов и головокружение – 64,4%. В данной группе пирамидный синдром наблюдался в 97,9% случаев, вестибуло-мозжечковый синдром в 82,2%.

По результатам экспериментально-психологического обследования и исследования качества жизни, их взаимосвязи с уровнями 25-гидроксивитамина D, интерлейкина-6, высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови были выявлены такие эмоциональные нарушения, как повышенные уровни тревоги и депрессии.

Пациенты основной группы, при сопоставлении с группой сравнения, имели наихудший результат при оценке когнитивных функций и уровней тревоги и депрессии практически по всем используемым экспериментально-психологическим шкалам.

У пациентов с цереброваскулярной болезнью чаще всего наблюдались нарушения отсроченного воспроизведения в 89,0% и внимания в 51,4%. Нарушение других когнитивных функций наблюдалось реже и составляло: 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%.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что развитию когнитивных нарушений способствует низкий уровень витамина D. Было выявлено, что у пациентов основной группы с дефицитом витамина D (25-гидроксивитамин D  $\geq 10$  -  $< 20$  нг/мл) деменция умеренной степени выраженности выявлена в 1,6% случаев, в 12,9% – деменция легкой степени выраженности, а в 71,0 % – додементные когнитивные нарушения. У пациентов с выраженным дефицитом витамина D (25-гидроксивитамин D  $< 10$  нг/мл) в 2,8% случаев выявлена деменция умеренной степени выраженности, деменция легкой степени выраженности в 27,8%, а в 44,4 % – додементные когнитивные нарушения. 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: гиппокампе, гипоталамусе, таламусе, коре головного мозга (Коденцова В.М. и соавт., 2017).

Согласно литературным данным, активизация нейровоспалительного процесса способствует развитию когнитивных нарушений (Левин О.С. и соавт., 2019; Lova A. et al., 2019).

В выполненной работе выявлена обратная корреляция между показателями маркеров воспаления с уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови и когнитивными функциями. У пациентов с недостаточным уровнем 25-гидроксивитамина D или его дефицитом при уровнях IL-6 < 1,5 пг/мл и hs-CRP ≤ 1,9 мг/л, оценивая по шкале MMSE, деменция не выявлялась, в то время как при уровнях IL-6 ≥ 1,5 пг/мл, hs-CRP > 2 мг/л и недостаточном уровне витамина D деменция выявлялась в 30,0% случаев, а при дефиците витамина D и таких же показателях маркера воспаления – в 32,7%.

У пациентов основной группы, при сопоставлении с группой сравнения, проводя оценку качества жизни с применением опросника SF-36, были получены статистически значимо худшие результаты по показателям: физическое функционирование ( $p=0,0029$ ), ролевое (физическое) функционирование ( $p<0,001$ ), ролевое (эмоциональное) функционирование ( $p<0,001$ ) и психическое здоровье ( $p=0,046$ ).

Наше исследование подтверждает гипотезу, что когнитивные нарушения приводят к снижению качества жизни пациентов. У пациентов основной группы был проведен корреляционный анализ между показателями качества жизни, используя стандартизованные показатели опросника SF-36, с уровнем когнитивных нарушений с применением комплекса нейропсихологических шкал.

Оценивая взаимосвязь профиля когнитивных нарушений с показателями качества жизни, наиболее сильные корреляции были получены преимущественно между вниманием и показателями качества жизни, оценивающими психологический компонент здоровья: внимание (MMSE)/ролевое эмоциональное

функционирование ( $r=0,34$ ,  $p<0,001$ ), внимание (MMSE)/ психическое здоровье ( $r=0,33$ ,  $p<0,001$ ).

В проведенном исследовании у пациентов на фоне приема холекальциферола отмечалась положительная динамика в виде увеличения уровня 25-гидроксивитамина D, снижения уровня маркеров воспаления, регресса когнитивных нарушений, уменьшения уровня тревоги и депрессии, а также улучшения качества жизни, причем на фоне приема холекальциферола в дозировке 8000 МЕ/сутки динамика была более выраженная.

У пациентов с цереброваскулярной болезнью адекватный средний уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови ( $34,37\pm 11,22$ 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 предварительного анализа полученных данных мы обратили внимание на то, что среднее значение 25-гидроксивитамина D у таких пациентов не достигало адекватного уровня, в связи с чем нами было принято решение о добавлении в исследование третьей подгруппы, которой назначалось 8000 МЕ/сутки холекальциферола.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у пациентов с цереброваскулярной болезнью чаще выявлялись такие нарушения когнитивных функций, как отсроченное воспроизведение и внимание. Назначение холекальциферола в дозировке 8000 МЕ/сутки статистически значимо улучшило результаты экспериментально-психологических исследований и показателей качества жизни, что позволило сделать вывод о положительном влиянии витамина D на когнитивные функции и качество жизни у пациентов с цереброваскулярной болезнью.



## 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 воспроизведение 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 ( $25(\text{OH})\text{D} \geq 10 - <20$  нг/мл) и выраженным дефиците ( $25(\text{OH})\text{D} < 10$  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 цереброваскулярной болезнью необходимо проводить изучение сывороточной концентрации 25- гидроксивитамина D, интерлейкина-6, высокочувствительного С-реактивного белка.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева, В. А. Оптимизация диагностического поиска и лечебной тактики у взрослых с дефицитом и недостаточностью витамина D: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Авдеева В. А. – Тюмень, 2020. – 22 с.
2. Азимова, Ю. Э. Депрессия и деменция: две стороны одной медали? / Ю. Э. Азимова, К. А. Ищенко, А. П. Рачин, М. Е. Гусева // РМЖ. Неврология. – 2016. – № 24. – С. 1616–1619.
3. Аллергия на холекальциферол: мифы и реальность (результаты общероссийских многоцентровых исследований) / И. Н. Захарова, Л. Я. Климов, В. А. Курьянинова [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2019. – № 1. – С. 21–28.
4. Анализ эффективности применения различных режимов дозирования и форм холекальциферола у пациентов с нарушением репродуктивной функции / Е. В. Ших, С. В. Тихомиров, Т. А. Зайцева [и др.] // Доктор.Ру. – 2019. – № 4(159). – С. 54–58.
5. Антитромботическая терапия в лечении и профилактике ишемического инсульта / С. Н. Янишевский, Н. В. Цыган, С. Ю. Голохвастов [и др.] // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39. – № S3-2. – С. 217-219.
6. Антоненко, Л.М. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение: современные подходы к диагностике и лечению / Л.М. Антоненко, Е.Н. Застенская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – № 11(4). – С. 136–140.
7. Аполихина, И.А. Влияние гормона D на здоровье женщин / И.А. Аполихина, И. А. Куликов // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 30. – С. 44–46.
8. Арсюхин, Н.А. Распространённость депрессии и тревоги среди амбулаторных пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией / Н. А. Арсюхин // Журнал поликлиника. – 2019. – № 5(2). – С. 60–62.
9. Ассоциация депрессии с С-реактивным белком (данные эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / С.Е. Евстифеева, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. – № 12(2). – С.129– 137.

10. Белова, А. Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / А. Н. Белова. – М.: Практическая медицина, 2018. – 696 с.
11. Блейхер, В. М. Клиническая патопсихология. Руководство для врачей и клинических психологов / В. М. Блейхер, И. В. Крук, С. Н. Боков – М.: Изд-во Московского психолого-социального института; Воронеж: Изд-во НПО «МОДЭК», 2002. – 512 с.
12. Боголепова, А. Н. Современный взгляд на возможности профилактики деменции / А. Н. Боголепова // Медицинский совет. – 2019. – №18. – С. 52–58.
13. Боголепова, А.Н. Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью / А. Н. Боголепова // Медицинский совет. – 2020. – № 8. – С. 27–35.
14. Болезни нервной системы: руководство для врачей: в 2 т. / под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. – М.: Медицина, 2003. – 1 т. – 744 с.
15. Венозные дисгемии и когнитивный дефицит у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. / С. В. Лобзин, И. Э. Ицкович, М. Д. Лунина [и др.] // Вестник СЗГМУ им. И. И. Мечникова. – 2013. – №5(2). – С. 12–18.
16. Вербицкая, С.В. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции / С. В. Вербицкая, В. А. Парфенов // Неврологический журнал. – 2008. – № 4. – С. 45–48.
17. Витамин D в регуляции иммунитета детей и подростков / С. В. Орлова, Л. И. Карушина, Е. А. Никитина [и др.] // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. – 2020. – №2 (68). – С. 41–46.
18. Витебская, А. В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России в период максимальной инсоляции / А. В. Витебская, Г. Е. Смирнова, А. В. Ильин //Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 2. – С. 2–6.
19. Влияние депрессивных и тревожных расстройств на когнитивные функции / И. Б. Карпухин, Е. В. Карпухина, А. Н. Байкина, А. С. Мюллер // Нижегородский психологический альманах. – 2021. – Т. 1. – № 1. – С. 1-9.

20. Возможности применения лабораторных биомаркеров для объективной диагностики депрессивных расстройств / В. К. Шамрей, Е. С. Курасов, Я. С. Зобин, Н. В. Цыган // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 2. – С. 34-39.
21. Вознесенская, Т.Г. Эмоционально-аффективные и поведенческие нарушения при лёгких и умеренных когнитивных расстройствах. Опыт применения мемантина / Т. Г. Вознесенская // Неврологический журнал. – 2009. – № 3. – С. 49–54.
22. Гаврилова, С. И. Болезнь Альцгеймера: современные представления о диагностике и терапии / С. И. Гаврилова. – М., 2018. – 136 с.
23. Гвоздецкий, А. Н. Влияние когнитивных функций на качество жизни при ремиссии рекуррентной депрессии / А. Н. Гвоздецкий, Н. Н. Петрова, И. М. Акулин // Вестник СУРГУ. Медицина. – 2019. – № 1(39). – С. 61–64.
24. Гигиеническое значение дефицита витамина D у населения Иркутской области и пути его профилактики / Т.А. Спасич, Е.П. Лемешевская, Л.А. Решетник [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2014. – № 6(100). – С. 44–47.
25. Гоголева, А.Г. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний / А.Г. Гоголева, В.В. Захаров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 84-91.
26. Громова, О.А. Витамин D - смена парадигмы / Громова, О. А., Торшин И. Ю.; под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. – М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 576 с.
27. Гусев, Е. И. Когнитивные нарушения и деменция / Е. И. Гусев, А. Н. Боголепова. – М.: ООО Группа Ремедиум, 2018. – 112 с.
28. Гусев, Е.И. Депрессивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями / Е.И. Гусев, А.Н. Боголепова. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 208 с.

29. Гусев, Е.И. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение) / Е. И. Гусев, Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова. – М.: ООО «АСТ 345», 2018. – 189 с.
30. Гусев, Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Неврология и психиатрия. – 2003. – №8. – С.4–9.
31. Дефицит витамина D у больных депрессивными расстройствами молодых лиц Санкт-Петербурга / В.В. Дорофейков, М.С. Задорожная, Н.Н. Петрова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Т.19, №2. – С. 43–44.
32. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Учебное пособие: Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Е.А. Пигарова [и др.] –Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2020. – 48 с.
33. Диагностика и лечение когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга: результаты Всероссийской неинтервенционной наблюдательной программы ДИАМАНТ / В. А. Парфенов, С. А. Живолупов, К. В. Никулина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – № 6. – С. 15-23.
34. Диагностика когнитивных нарушений сосудистого и посттравматического генеза и возможности их коррекции у пострадавших / В. Г. Помников, Н. Г. Магомедова, С. Н. Жулев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2017. – № 2. – С. 54-59.
35. Дорофейков, В. В. Депрессия и витамин D / В.В. Дорофейков, М. С. Задорожная, Н. Н. Петрова // Психиатрия. – 2014. – № 2 (62). – С. 84–90.
36. Дорофейков, В. В. Диагностическое и прогностическое значение определения витамина D(OH) в сыворотке крови при депрессии / В. В. Дорофейков, Н. Н. Петрова, М. С. Задорожная // Медицинский алфавит. – 2018. – Т.2, №17. – С. 47–52.
37. Дрыгина, Л. Б. Статус витамина D при формировании остеодефицита у пожарных МЧС России / Л. Б. Дрыгина, Н. А. Дорофейчик, О. В. Прохорова //

Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2013. – № 3. – С. 5–9.

38. Емелин, А. Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни – что между нормой и деменцией? / А. Ю. Емелин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № 1. – С.94–98.

39. Емелин, К. Э. Когнитивный профиль пациентов с депрессивными расстройствами и его значение для антидепрессивной терапии и социального функционирования / К. Э. Емелин, Р. В. Ахапкин, Ю. А. Александровский // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2018. – № 1. – С. 23-32.

40. Емелин, А. Ю. Когнитивные нарушения: руководство для врачей / А. Ю. Емелин, В. Ю. Лобзин, С.В. Воробьев. – Москва, 2019. – 416 с.

41. Желтикова, Т.М. Гендерные и возрастные особенности статуса витамина D (25(OH)D) в России / Т.М. Желтикова, Д.Г. Денисов, М.А. Мокроносова // РМЖ. – 2019. – № 12. – С.51–56.

42. Задорожная, М. С. Депрессия молодого возраста и витамин D(OH) крови / М.С. Задорожная, В.В. Дорофейков, Н.Н. Петрова // Психическое здоровье. – 2017. – Т. 15, №8(135) – С.19–26.

43. Захаров, В. В. Когнитивная неврология. Практикум / В. В. Захаров – М.: Медконгресс, 2019. – 188 с.

44. Захаров, В. В. Новые возможности профилактики и лечения раннего когнитивного дефицита / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Трудный пациент. – 2018. – Т.16, №7. – С. 28–33.

45. Захаров, В. В. Хроническая цереброваскулярная недостаточность / В. В. Захаров. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 112 с.

46. Захаров, В.В. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / В. В. Захаров, Т. Г. Вознесенская; под общ. ред. акад. РАН Н. Н. Яхно. – 6-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – 320 с.

47. Захаров, В. В. Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга / В. В. Захаров, Н. В. Вахнина, А. Г. Гоголева, С. К. Межмидинова // Медицинский совет. – 2020. – № 8. – С. 36-45.
48. Захаров, В.В. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века / В.В. Захаров, К.Б. Слепцова, О.О. Мартынова // Российский медицинский журнал. – 2021. – № 5. – С. 45–49.
49. Звонарева, Е. В. К вопросу о лабораторной диагностике витамина D / Е. В. Звонарева, Е. В. Лосева, Е. С. Чумакова // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2018. – № 4.– С. 30–32.
50. Значение повышения уровня высокочувствительного С-реактивного белка и гомоцистеина в развитии сосудистых когнитивных нарушений у мужчин / Н. И. Захарова, О. В. Тихомирова, Л. Б. Дрыгина [и др.] // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2010. – № 4–1. – С. 63–66.
51. Иммунобиохимические маркеры воспаления при деменциях, ассоциированных с возрастом / Л. В. Андросова, Н. М. Михайлова, С. А. Зозуля [и др.] // Российский психиатрический журнал. – 2017. – № 4. – С. 61–66.
52. Кадыков, А. С. Тесты и шкалы в неврологии / А. С. Кадыков, Л. С. Манвелова. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 224 с.
53. Кадыков, А.С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия / А. С. Кадыков, Л. С. Манвелов, Н. В. Шахпаронова. – М.: Гэотар – Медиа, 2018. – 288 с.
54. Калинин, С. Ю. Гнездная алопеция как клиническое проявление аутоиммунного воспаления на фоне дефицита витамина D / С. Ю. Калинин, Л. О. Ворслов, Р. А. Терушкин // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т.9, №2. – С. 99–105.
55. Киличев, И. А. Коррекция когнитивных нарушений при сосудистых заболеваниях головного мозга препаратом Цитиокс-п / И. А. Киличев, З. И. Адамбаев, Т. Р. Ходжанова // Евразийский союз ученых. – 2020. – № 5–6(74). – С. 31–33.



56. Клинико-функциональные особенности и коморбидность пациенток постменопаузального периода на фоне приёма низких доз холекальциферола / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, А. В. Рябина [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 48-56.
57. Клиническая эффективность и безопасность применения холина альфосцерата в лечении додементных когнитивных нарушений в позднем возрасте / С.И. Гаврилова, И.В. Колыхалов, Е.В. Пономарева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 5. – С. 45–53.
58. Клиническая эффективность цитофлавина при дисциркуляторной энцефалопатии – хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования / З. А. Суслина, С. А. Румянцева, А. И. Федин [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2005. – № 3. – С. 7–14.
59. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии / А. А. Кулеш, А. Ю. Емелин, А. Н. Боголепова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 1. – С. 4-12.
60. Когнитивные и нейровизуализационные маркеры церебральной болезни малых сосудов / А. Ю. Емелин, В. Ю. Лобзин, К.М. Наумов [и др.] // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39, №S3-2. – С.51–56.
61. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации / О. Н. Ткачева, Н. Н. Яхно, Н. Г. Незнанов [и др.] – 2020. – 317 с.
62. Коденцова, В. М. Способы коррекции недостаточности витамина D у населения / В. М. Коденцова, Д. В. Рисник // РМЖ. – 2020. – № 1. – С. 29–34.
63. Колоколов, О.В. Умеренное когнитивное расстройство при цереброваскулярных заболеваниях: возможности профилактики дальнейшего прогрессирования / О. В. Колоколов, А. Ю. Малеина, Е. В. Лукина // РМЖ. –2018. – № 12 (1). – С. 3–9.

64. Косматова, О.В. Влияние витамина D и кальция на сердечно-сосудистую систему: вопросы безопасности / О.В. Косматова, М.А. Мягкова, И.А. Скрипникова // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 140–148.
65. Куликов, В.П. Стандарты дуплексного сканирования сосудов. Третье издание / В.П. Куликов, Р.И. Кирсанов, С.В. Засорин [и др.]; под ред. В.П. Куликова. – Барнаул: Изд-во ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, 2012. – 72 с.
66. Курапин, Е. В. Деменция (клиника, диагностика, лечение) / Е. В. Курапин, Н. С. Баранова. – Ярославль: Ремдер, 2017. – 188 с.
67. Лашкова, Ю. С. Профилактика и лечение дефицита витамина D: современный взгляд на проблему / Ю. С. Лашкова // Педиатр. фармакол. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 46–52.
68. Левин, О. С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике / О. С. Левин – М.: МЕДпресс-информ, 2019. – 448 с.
69. Левин, О. С. Клинические шкалы в неврологии / О. С. Левин, Е. Е. Васенина, О. А. Ганькина, А. Ш. Чимагомедова. – М.: МЕДпресс-информ, 2019. – 192 с.
70. Левин, О.С. Депрессия и когнитивное снижение у пожилых: причины и следствия / О. С. Левин, Е. Е. Васенина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 7. – С. 87–94.
71. Левин, О.С. Качество жизни больных дисциркуляторной энцефалопатией с умеренными когнитивными расстройствами / О. С. Левин, М. М. Сагова, Л. В. Голубева // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 25–28.
72. Лисицына, Т. А. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств / Т. А. Лисицына, Д. Ю. Вельтищев, А. М. Лиля, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2019. – № 57(3). – С. 318–327.

73. Лобзин, В.Ю. Депрессия и деменция: дифференциация и коморбидность / В. Ю. Лобзин, А. Ю. Емелин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12. – № 4. – С. 100-106.
74. Лурье, А. Ж. Депрессия как симптом сосудистого поражения мозга / А. Ж. Лурье // Медицинские новости. – 2021. – № 1(316). – С. 63-64.
75. Мальцев, С. В. Современные данные о витамине D — метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача / С. В. Мальцев // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 8–22.
76. Малявская, С. И. Влияние полиморфизма С3872Т гена CRP и уровня 25-(ОН)-D на концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка / С. И. Малявская, Г. Н. Кострова, А. В. Лебедев, Н. И. Белова // Журн. мед.-биол. исследований. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 359–366.
77. Малявская, С.И. Уровни витамина D у представителей различных групп населения города Архангельска / С.И. Малявская, Г.Н. Кострова, А.В. Лебедев // Экология человека. – 2018. – Т. 356, № 1. – С. 60–64.
78. Мамаев, А.Н. Статистические методы в медицине / А.Н. Мамаев, Д.А. Кудлай. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с.
79. Манвелов, Л. С. Ранние клинические формы сосудистых заболеваний головного мозга / Л.С. Манвелов, А.С. Кадыков, А.В. Кадыков и др.; под. ред. Л.С. Манвелова, А.С. Кадыкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 336 с.
80. Маркеры воспаления при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции / Л. В. Андросова, Н. М. Михайлова, С. А. Зозуля [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии – 2013. – № 2. – С. 49–53.
81. Нарушение когнитивных функций / Н. Н. Яхно, А. Н. Боголепова, В. В. Захаров; под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой // Неврология: национальное руководство – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – Т.1. – С. 244– 257.
82. Наумов, А. В. Гормон D3 как витамин для коморбидных состояний: кому, когда и как? / А. В. Наумов // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 20–27.

83. Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей Т. I. / Н. Ю. Абрамычева, Е. А. Алексеева, П. Л. Ануфриев [и др.] // Современные технологии диагностики заболеваний нервной системы. – М.: ООО «АТМО», 2015. – 488 с.
84. Низкий уровень витамина D3 повышает риск деменции у институализированных долгожителей / Р. И. Исаев, И. Д. Стражеско, Н. М. Воробьева [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. – 2021. – № 2. – С. 262.
85. Нурлыгаянов, Р.З. Распространенность дефицита витамина D у лиц старше 50 лет, постоянно проживающих в Республике Башкортостан, в период минимальной инсоляции / Р.З. Нурлыгаянов, Э.Р. Сыртланова // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – Т. 15, № 3. – С. 7–9.
86. Одинак, М.М. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии / М. М. Одинак, А. Ю. Емелин, В. Ю. Лобзин. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – СПб.: Общество с ограниченной ответственностью Издательство «СпецЛит», 2022. – 229 с.
87. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью / В. А. Головачева, В. А. Парфенов, Г. Р. Табеева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017 – Т.117, №2. – С. 4–9.
88. Остроумова, О. Д. Сосудистые факторы в генезе деменции и оптимизация ведения пациентов / О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 106–114.
89. Периферические вестибулярные расстройства в амбулаторной практике / М.В. Замерград, В.А. Парфенов, С.В. Морозова [и др.] / Вестник оториноларингологии. – 2017. – №82(1). – С.30–33.
90. Парфенов, В. А. Когнитивные расстройства / В. А. Парфенов, В. В. Захаров, И. С. Преображенская // М.: ООО Группа Ремедиум, 2014. – 187 с.
91. Парфенов, В.А. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике / В. А. Парфенов Д. В. Неверовский // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т.7, №1. – С. 37–42.

92. Парфенов, В. А. Вопросы совершенствования ведения пациентов с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга» / В. А. Парфенов // Медицинский совет. – 2020. – № 8. – С. 11-17.
93. Петрушкина, А.А. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации / А. А. Петрушкина, Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – Т. 21. – № 3. – С. 15–20.
94. Платов, М. П. Головная боль у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга: диагностика и лечение на амбулаторно-поликлиническом этапе / М. П. Платов, О. В. Косивцова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т.10, №1. – С. 102–106.
95. Полиморфные маркеры G2667C, G3014A, C3872T, A5237G гена CRP и генетическая предрасположенность к неблагоприятному течению ишемической болезни сердца у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца / К. А. Благодатских, А. Г. Никитин, А. А. Пушков [и др.] // Медицинская генетика. – 2011. – № 4. – С. 3–9.
96. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 / В. Н. Амирджанова, Д. В. Горячев, Д. И. Коршунов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 1. – С. 36–48.
97. Потрохова, Е. А. Витамин D и аутоиммунные заболевания / Е. А. Потрохова, Н. В. Соболюк, С. В. Бочанцев, В. П. Гапоненко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т.62, №1. – С. 26–32.
98. Прогноз прогрессирования когнитивного дефицита у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения при длительном лечении (3-летнее наблюдение) / С.И. Гаврилова, И. В. Колыхалов, Я. Б. Федорова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т.113, №3. – С. 45–53.
99. Путилина, М. В. Рациональная фармакотерапия хронической ишемии головного мозга. Клинические рекомендации / М. В. Путилина, Н. В. Теплова. – М., 2019. – 472 с.

100. Разумникова, О.М. Взаимосвязь качества жизни и когнитивных функций лиц старшего возраста / О. М. Разумникова, Л. В. Прохорова // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2014. – Т. 56, №2. – С. 11–13.
101. Ранние маркеры и предикторы цереброваскулярных заболеваний в группе сотрудников МЧС России молодого и среднего возраста / И. П. Ломова, В. В. Кожевникова, И. М. Левашкина [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20. – № 2(78). – С. 27-36.
102. Распространенность дефицита витамина D и факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста / Т. Н. Маркова, Д. С. Марков, Т. Н. Маркелова [и др.] // Вестник Чувашского университета. – 2012. – № 3. – С. 441–446.
103. Руденко, Е. В. Эффективность применения холекальциферола для лечения гиповитаминоза D / Е. В. Руденко // Рецепт. – 2018. – Т. 21. – № 6. – С. 883–892.
104. Сагова, М. М. Влияние двигательных и нейропсихологических нарушений на качество жизни больных с дисциркуляторной энцефалопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / М. М. Сагова– М, 2013. – 24 с.
105. Саидова, Д. П. Когнитивные и депрессивные расстройства при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера / Д. П. Саидова, Ш. Б. к. Мухаммадсолих // Forcipe. – 2020. – Т. 3, № 5. – С. 721–722.
106. Салухов, В. В. Витамин D - стратегический удар по коронавирусной инфекции / В. В. Салухов, Е. А. Ковалевская // Медицинский совет. – 2020. – № 21. – С. 218–228.
107. Сальникова, Г. С. Факторы, определяющие качество жизни у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, и их коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Г. С. Сальникова– М, 2003. – 24 с.
108. Сафонова, Ю.А. Дефицит и недостаточность витамина D, факторы риска и его коррекция у людей пожилого возраста / Ю.А. Сафонова, Н.В. Торопцова // РМЖ. –2021, № 6. – С. 96–100.

109. Скоромец, А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: рук. для врачей / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. – СПб.: Политехника. – 2007. – 615 с.
110. Снопов, С. А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему / С.А. Снопов // Медицинская иммунология. – 2014. –Т. 16, № 6. – С. 499–530.
111. Сосудистые заболевания головного мозга / А. А. Скоромец, Г. Н. Пономаренко, В. Г. Помников [и др.] // Реабилитация инвалидов: национальное руководство / под редакцией Г.Н. Пономаренко. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2018. – С. 541-555.
112. Социально значимые заболевания в неврологии: состояние проблемы / Т. М. Алексеева, А. А. Скоромец, Л. А. Сайкова [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2011. – № 4. – С. 48–61.
113. Старчина, Ю. А. Недементные когнитивные нарушения: современный взгляд на проблему / Ю.А. Старчина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – № 9(2). – С. 71–76.
114. Стурова, Ю.В. Исследование нейропсихологического статуса и качества жизни у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / Ю.В. Стурова, Е.Р. Баранцевич, О.В. Посохина, Е.В. Вербицкая // Научный вестник здравоохранения Кубани. – 2014. – № 4(34). – С. 26–40.
115. Стурова, Ю.В. Когнитивные, эмоционально-аффективные расстройства и качество жизни у больных с дисциркуляторной энцефалопатией: автореф. дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.11 / Ю. В. Стурова– СПб, 2015. –151 с.
116. Суслина, З. А. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 352 с.
117. Теплова, А. И. Витамины и минералы для жизни и здоровья / А. И. Теплова. – СПб.: СпецЛит, 2016. – 111 с.

118. Тревожно-депрессивные расстройства у лиц с разным уровнем обеспеченности витамином D / Т. Л. Каронова, А. Т. Андреева, О. Д. Беляева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т.115, №10–2. – С. 55–58.
119. Триумфов, А. В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы / А. В. Триумфов - М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 264 с.
120. Уровень обеспеченности витамином D жителей Северо-Западного региона РФ (г. Санкт-Петербург и г. Петрозаводск) / Т. Л. Каронова, Е. Н. Гринева, И. Л. Никитина [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2013. – Т. 16. – № 3. – С. 3–7.
121. Уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и интерферонов у беременных с вагинальными инфекциями на фоне терапии препаратами витамина D / М. П. Костинов, М. А. Игнатьева, С. В. Новикова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 9. – С. 75–81.
122. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы / В. М. Коденцова, О. И. Мендель, С. А. Хотимченко [и др.] // Вопр. питания. – 2017. – Т. 86, № 2. – С. 47–62.
123. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения / В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская, В. В. Гудкова, А. В. Алехин // Неврология: национальное руководство – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – Т.1. – С. 338–350.
124. Хроническая ишемия головного мозга: от факторов риска до цереброваскулярных осложнений / Ф. А. Юсупов, Ш. Ж. Нурматов, Н. С. Абдыкалыкова [и др.] // Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т. 7. – № 6. – С. 279-295.
125. Черевашенко, Л. А. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения у пациентов с хронической ишемией головного мозга и их коррекция в условиях курорта / Л. А. Черевашенко, А. А. Серебряков // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2018. – Т. 24. – № 3. – С. 68-72.



126. Чугунов, А. В. Комплексная терапия пациента с хронической ишемией головного мозга / А. В. Чугунов, А. А. Кабанов, А. Ю. Казаков // Нервные болезни. – 2021. – № 3. – С. 25-31.
127. Чутко, Л. С. Тревожный пациент на приеме у невролога / Л. С. Чутко, С. Ю. Сурушкина // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4. – № 9. – С. 590-594.
128. Чухловина, М.Л. Деменция. Диагностика и лечение / М.Л. Чухловина – СПб.: Питер, 2010. – 272 с.
129. Шавловская, О.А. Нейропротективная терапия цереброваскулярных заболеваний в амбулаторно-поликлинических условиях/ О. А. Шавловская // Медицинский совет. – 2013. – №5. – С. 70–77.
130. Шарманов, Т. Ш. Питание – важнейший фактор здоровья человека / Т. Ш. Шарманов. – Алматы: Асем-Систем, 2010. – 480 с.
131. Шлейкин, А. Г. Витамин d и депрессивные состояния / А. Г. Шлейкин, Ю. О. Федотова, А. Н. Бландов // Медицина и образование. – 2018. – № 2(2). – С. 41–42.
132. Шмидт, Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е. В. Шмидт // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1985. – № 85(9). – С. 1281- 1288.
133. Яковчук, Е. Д. Когнитивные функции, качество жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии у северян с позиции МКФ / Е. Д. Яковчук, Г. О. Пенина // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27. – № 3. – С. 351-364.
134. Якубова, Л.В. Эффективность приема холекальциферола для оптимизации статуса витамина D в организме и его влияние на уровень липидов плазмы у лиц с ишемической болезнью сердца / Л. В. Якубова // Медицинские новости. – 2018. – №3 – С.73–76.
135. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults / K.L. Jablonski, M. Chonchol, G.L. Pierce [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 57, № 1. – P. 63–69.

136. A randomized clinical trial of vitamin D supplementation in healthy adolescents / M.S. Putman, S.A. Pitts, C.E. Milliren [et al.] // *J. Adolesc. Health Off. Publ. Soc. Adolesc. Med.* – 2013. – Vol. 52. – P. 592–598.
137. A Statistical Error in the Estimation of the Recommended Dietary Allowance for Vitamin D / R. Heaney, C. Garland, C. Baggerly [et al.] // *Nutrients.* – 2014. – Vol. 6. – P. 4472 – 4475.
138. Amer, M. Relation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and C-Reactive Protein in Asymptomatic Adults (from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006) / M. Amer, R. Qayyum // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109, № 2. – P. 226–230.
139. Analysis of the Correlation Between Adiponectin Gene Polymorphism and Metabolic Syndrome Incidence and Its Relationship with the Degree of Atherosclerosis in Patients / G. Wang, G. Song, L. Wang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2017. – Vol. 14, № 5. – P. 5002–5006.
140. Anglin, R.E. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis / R.E. Anglin, Z. Samaan, S.D. Walter, S.D. McDonald // *The British Journal of Psychiatry.* – 2013. – Vol. 202. – P. 100–107.
141. Association between IL-8 cytokine and cognitive performance in an elderly general population the MEMO-Study / B.T. Baune, G. Ponath, J. Golledge [et al.] // *Neurobiol. Aging.* – 2008. – Vol. 29. – P. 937–944.
142. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in Japanese: analysis by survey season / A. Nanri, T. Mizoue, Y. Matsushita, [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition.* – 2009. – Vol. 2. – P. 1444–1447.
143. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and inflammatory cytokines in healthy adults / X. Sun, Z.B. Cao, Y. Zhang [et al.] // *Nutrients.* – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 221–230.
144. Association between hypovitaminosis D and cognitive inhibition impairment during major depression episode / R. Belzeaux, C. Annweiler, J.A. Bertrand [et al.] // *J Affect Dis.* – 2018. – Vol. 225. – P. 302-305.

145. Association between Vitamin D Supplementation and Mental Health in Healthy Adults: A Systematic Review / D. Guzek, A. Kołota, K. Lachowicz [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, № 21. – P. 5156.
146. Association between vitamin D deficiency and depression in Nepalese population / O. Sherchand, N. Sapkota, R.K. Chaudhari [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2018. – Vol. 267. P. 266–271.
147. Association between vitamin D deficiency and cognitive function in the elderly Korean population / D. H. Lee, J. Chon, Y. Kim [et al.] // *Medicine.* – 2020. – Vol. – 99(8). – e19293.
148. Association of C-reactive protein with mild cognitive impairment / R.O. Roberts, Y.E. Geda, D. S. Knopman [et al.] // *Alzheimers Dement.* – 2009. – Vol. 5, № 5. – P. 398–405.
149. Association of serum vitamin D with symptoms of depression and anxiety in early pregnancy / J.Y. Huang, D. Arnold, C.F. Qiu [et al.] // *J Women's Health.* – 2014. – Vol. 23, № 7. – P. 588–595.
150. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study / D. Gimeno, M. Kivimäki, E.J. Brunner [et al.] // *Psychol Med.* – 2009. – Vol. 39, № 3. – P. 413-423.
151. Auckland Stroke Outcomes Study. Part 2: Cognition and functional outcomes 5 years poststroke / S. Barker-Collo, V. L. Feigin, V. Parag [et al.] // *Neurology.* – 2010 – Vol. 75, № 18. – P. 1608–1616.
152. Azizieh, F. Association between levels of vitamin D and inflammatory markers in healthy women / F. Azizieh, K. O. Alyahya, R. Raghupathy // *Journal of Inflammation Research.* – 2016. –Vol. 9. –P. 51–57.
153. Bartali, B. Plasma vitamin D levels and cognitive function in aging women: The nurses' health study / B. Bartali, E. Devore, F. Grodstein, J.H. Kang // *Journal of nutrition, health & aging.* – 2014. – Vol. 18, №4. – P. 400– 406.
154. Beauchet, O. Vitamin D Supplementation and Cognition in Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials / O. Beauchet, L.A. Cooper-Brown, G. Allali // *CNS Drugs.* – 2021. – Vol. 35, №12. – P. 1249-1264.

155. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation / H.A. Bischoff-Ferrari, A. Shao, B. Dawson-Hughes [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2010. – Vol. 21, № 7. – P. 1121–1132.
156. Bertone-Johnson, E.R. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? / E.R. Bertone-Johnson // *Nutr. Rev.* – 2009. – Vol. 2. – P. 481–492.
157. Bir, S.C. Merging Concepts in Vascular Dementia: A Review / S.C. Bir, M.W. Khan, V. Javalkar, E.G. Toledo, R.E. Kelley // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2021. – Vol. 30, №8. – P. 105864.
158. Bone density characteristics and major depressive disorder in adolescents / P.K. Fazeli, N. Mendes, M. Russell, D.B. Herzog [et al.] // *Psychosom. Med.* – 2013. – Vol. 75, № 2. – P. 117– 123.
159. Brain morphology links systemic inflammation to cognitive function in midlife adults / A.L. Marsland, P.J. Gianaros, D.C. Kuan [et al.] // *Brain Behav Immun.* – 2015. – Vol. 48. – P. 195–204.
160. Byers, A. L. Depression and risk of dementia / A. L. Byers, K. Yaffe // *Nature Reviews Neurology.* – 2011. – Vol. 7. – P. 323–331.
161. Byrn, M. A. Serum 25(OH)D and Cognition: A Narrative Review of Current Evidence / M. A. Byrn, P. M. Sheean // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, № 4. – P. 729.
162. Cardiovascular comorbidities, inflammation, and cerebral small vessel disease / L.E. Evans, J.L. Taylor, C.J. Smith [et al.] // *Cardiovasc Res.* 2021. – Vol. 117, № 13. – P. 2575-2588.
163. Choi, Y.J. Prevalence of Dementia in Korea Based on Hospital Utilization Data from 2008 to 2016 / Y.J. Choi, S. Kim, Y.J. Hwang, C. Kim // *Yonsei Med J.* – Vol. 2021. – Vol. 62, № 10. – P. 948-953.
164. Clinically defined vascular depression / G.S. Alexopoulos, B.S. Meyers, R.C. Young [et al.] // *American Journal of Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154. – P. 562 – 565.
165. Cognitive impairment evaluated with Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards in a multicenter prospective stroke cohort in Korea / K.H. Yu, S.J. Cho, M.S. Oh [et al.] // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44, № 3. – P. 786–788.

166. Correlación entre la insuficiencia o deficiencia de los niveles de vitamina D y las interleucinas 1 $\beta$  y 6 [Correlation between insufficiency or deficiency of vitamin D levels and interleukins 1 $\beta$  and 6] / L.F. Zavala-Jonguitud, J.C. Anda, M.G. Flores-Padilla [et al.] // *Rev Alerg Mex.* – 2021. – Vol. 68, № 3. – P. 180-184.
167. Comparison of different clinical criteria for the vascular cause of vascular dementia (ADDTC, DSM–III, DSM–IV, ICD–10, NINDS–AIREN) / T. Pohjasvaara, R. Mantyla, R. Ylikoski [et al.] // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31, № 12. – P. 2952–2957.
168. Creating and Validating a DNA Methylation-Based Proxy for Interleukin-6 / A.J. Stevenson, D.A. Gadd, R.F. Hillary [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2021. – Vol. 76, № 12. – P. 2284-2292.
169. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's disease diagnostic and treatment centers / H.C. Chui, J.I. Victoroff, D. Margolin [et al.] // *Neurology.* – 1992. – Vol. 42, № 6. – P. 473– 480.
170. Cumulative metaanalysis of interleukins 6 and 1beta, tumour necrosis factor alpha and C reactive protein in patients with major depressive disorder / R. Haapakoski, J. Mathieu, K.P. Ebmeier [et al.] // *Brain Behav Immun.* – 2015. – Vol.49. – P. 206–215.
171. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society / P. Lips, K.D. Cashman, Ch. Lamberg-Allardt [et al.] // *European Journal of Endocrinology.* – 2019. – Vol. 180. – P. 23–54.
172. D serostatus and dengue fever progression to dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome / E. Villamor, L.A. Villar, A. Lozano [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2017. – Vol. 145. – P. 2961–2970.
173. Dementia. Fact sheet N 362. March 2015. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>.
174. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement / P. Sachdev, R. Kalaria, J. O'Brien [et al.] // *Alzheimer disease and associated disorders.* – 2014. – Vol. 28, № 3. – P. 206–218.
175. Diamond, T. Effect of oral cholecalciferol 2000 versus 5000 IU on serum vitamin D, PTH, bone and muscle strength in patients with vitamin D deficiency/ T.

Diamond, Y.K. Wong, T. Golombick // *Osteoporos. Int.* – 2013. – Vol. 24. – P. 1101–1105.

176. Dichgans, M. Vascular cognitive impairment / M. Dichgans, D. Leys // *Circulation research.* – 2017. – Vol. 120, № 3. – P.573–591.

177. Differentiating between Alzheimer's Disease and Vascular Cognitive Impairment: Is the «Memory Versus Executive Function» Contrast Still Relevant? / D. Andriuta, M. Roussel, M. Barbay [et al.] // *J Alzheimers Dis.* –2018. –Vol. 63, № 2. – P. 625–633.

178. Dik, M.G. Serum Inflammatory proteins and cognitive decline in older Persons / M.G. Dik // *Neurology.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1371–1377.

179. Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1? / I. Kushner, S.L. Jiang, D. Zhang [et al.] // *Ann NY Acad Sci.* – 1995. – Vol. 762. – P. 102—107.

180. Dubois, B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, B. Pillon // *Neurology.* – 2000. – Vol. 55 (11). – P. 1621–1626.

181. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study / R. Schmidt, H. Schmidt, J.D. Curb [et al.] // *Ann Neurol.* – 2002. – Vol. 52. – P. 168–174.

182. Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength: A Randomized Clinical Trial / L.A. Burt, E.O. Billington, M.S. Rose [et al.] // *JAMA.* – 2019. – Vol. 322, № 8. – P. 736–745.

183. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case–control study and randomised clinical trial / M. Kjærgaard, K. Waterloo, C.E. Wang [et al.] // *The British Journal of Psychiatry.* – 2012. – Vol. 201, № 5. – P. 360–368.

184. Effect of Vitamin D Supplementation on the Level of Circulating High-Sensitivity C-Reactive Protein: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / N. Chen, Z. Wan, S.F. Han [et al.] // *Nutrients.* – 2014. – Vol. 6, № 6. – P. 2206–2216.

185. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review protocol / G. Li, L. Mbuagbaw, Z. Samaan [et al.] // *Systematic Reviews*. – 2013. – Vol. 2. – P. 757 – 764.
186. Erkinjuntti, T. The concept of vascular cognitive impairment / T. Erkinjuntti, S. Gauthier // *Front. Neurol. Neurosci.* – 2009. – Vol. 24. – P.79–85.
187. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff -Ferrari [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911–1930.
188. Exploring the Effects of Vitamin D Supplementation on Cognitive Functions and Mental Health Status in Subjects Under Methadone Maintenance Treatment / A. Ghaderi, M. Rasouli-Azad, M. H. Farhadi [et al.] // *Addict Med.* – 2019. – Vol. 0, №0. – P.1– 8.
189. Fibrinogen is associated with an increased risk of Alzheimer disease and vascular dementia / M. van Oijen, J.C. Witteman, A. Hofman [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 2637–2641.
190. Gáll, Z. Role of Vitamin D in Cognitive Dysfunction: New Molecular Concepts and Discrepancies between Animal and Human Findings / Z. Gáll, O. Székely // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, №11. – P.3672.
191. Gimeno, D. Inflammatory markers and cognitive function in middle-aged adults: the Whitehall II Study / D. Gimeno, M.G. Marmot, A. Singh-Manoux // *Psychoneuroendocrinology*. – 2008. – Vol. 33. – P. 1322–1334.
192. Giustina, A. Controversies in Vitamin D: A Statement From the Third International Conference / A. Giustina, R. Bouillon, N. Binkley // *JBMR Plus*. – 2020. – Vol. 4, № 12. – P. 1–13.
193. Goodwill, A. M. A Systematic Review and Meta-Analysis of The Effect of Low Vitamin D on Cognition / A. M. Goodwill, C. Szoeki // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017. – Vol. 65(10). – P. 2161–2168.
194. Haapakoski, R. Innate and adaptive immunity in the development of depression: An update on current knowledge and technological advances / R. Haapakoski,

K.P. Ebmeier, H. Alenius, M. Kivimäki // *Progr NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatr.* – 2016. – Vol. 66. – P. 63–72.

195. Hachinski, V. Vascular dementia: a radical redefinition / V. Hachinski // *Dementia.* – 1994. – Vol. 5, № 3–4. – P. 130–132.

196. Hachinski, V.C. Multi-infarct dementia. A case of mental deterioration in the elderly / V.C. Hachinski, N.A. Lassen, J. Marshall // *Lancet.* – 1974. – Vol. 2, № 7874. – P. 207–210.

197. Hamilton, M. A rating scale for depression / M. Hamilton // *J Neural Neurosurg Psychiatry.* – 1960. – Vol. 23. – P. 56–62.

198. Harris, S.S. A randomized, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation to improve glycaemia in overweight and obese African Americans / S.S. Harris, A.G. Pittas, N.J. Palermo // *Diabetes Obes. Metab.* – 2012. – Vol. 14. – P. 789–794.

199. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association / S. S. Virani, Alonso A., Aparicio H.J. [et al.] // *Circulation.* – 2021. Vol. 143, №8. – P. e254-e743.

200. Hennessy, Á. The impact of voluntary food fortification on micronutrient intakes and status in European countries: a review / Á. Hennessy, J. Walton, A. Flynn // *Proc Nutr Soc.* – 2013. – Vol.72. – P. 433–440.

201. High\_sensitivity C\_reactive protein and cognitive function in older women / J. Weuve, P.M. Ridker, N.R. Cook [et al.] // *Epidemiology.* – 2006. – Vol. 17, № 2. – P. 183–189.

202. Hohls, J.K. Depression and Quality of Life-A Systematic Review of Evidence from Longitudinal Observational Studies / J.K. Hohls, H.H. König, E. Quirke, A. Hajek // *Int J Environ Res Public Health.* – 2021. – Vol.18, № 22. – P. 12022.

203. Holmquist, S. The association of depression with subsequent dementia diagnosis: A Swedish nationwide cohort study from 1964 to 2016 / S. Holmquist, A. Nordström, P. Nordström // *PLoS Med.* – 2020. – Vol.17, № 1. -e1003016.



204. Impact of high-dose vitamin D3 supplementation in patients with crohn's disease in remission: a pilot randomized doubleblind controlled study / N. Narula, M. Cooray, R. Anglin [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2017. – Vol. 62. – № 2. – P. 448–455.
205. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group / L. Fratiglioni, L.J. Launer, K. Andersen [et al.] // *Neurology.* – 2000. – Vol. 54. – P. 510 – 515.
206. Inflammation and cerebral small vessel disease: A systematic review/ A. Lova, E. Maka, J. B. Roweb [et al.] // *Ageing Research Reviews.* – 2019. – Vol. 53. – P. 1–33.
207. Inflammation and the Association of Vitamin D and Depressive Symptomatology / E. Dogan-Sander, R. Mergl, A. Willenberg [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 1972.
208. Inflammatory Biomarkers and Cognitive Decline: The Ginkgo Evaluation of Memory Study / M. Sharma, A. L. Fitzpatrick, A. M. Arnold [et al.] // *Journal compilation.* – 2016. – Vol. 64. – P. 1171–1177.
209. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders / K. Yaffe, K. Lindquist, B.W. Penninx [et al.] // *Neurology.* – 2003. – Vol. 61. – P.76–80.
210. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam Study/ M.J. Engelhart, M.I. Geerlings, J. Meijer [et al.] // *Arch Neurol.* – 2004. – Vol. 61. – P. 668–672.
211. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2011.
212. Interleukin 6 plasma concentration associates with cognitive decline: The Northern Manhattan study / A. Economos, C. B. Wright, Y. P. Moon [et al.]// *Neuroepidemiology.* – 2013. – Vol. 40. – P. 253–259.
213. Interleukin-6 and C-reactive protein as predictors of cognitive decline in late midlife / A. Singh-Manoux, A. Dugravot, E. Brunner [et al.] // *American Academy of Neurology.* – 2014. – Vol. 83. – P. 486–493.

214. Interleukin-6 is associated with cognitive function: the Northern Manhattan Study / C.B. Wright, R.L. Sacco, T. Rundek [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2006. – Vol. 15. – P. 34–38.
215. Jajodia, A. Memory Predicts Changes in Depressive Symptoms in Older Adults: A Bidirectional Longitudinal Analysis / A. Jajodia, A. Borders // *The Journals of Gerontology, Series B: Psychological Sciences and Social Sciences.* – 2011. – Vol. 66, № 5. – P. 571–581.
216. Jayedi, A. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response / A. Jayedi, A. Rashidy-Pour, S. Shab-Bidar // *Nutr. Neurosci.* – 2018. – P. 1-10.
217. Jones, G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity / G. Jones // *American Journal of Clinical Nutrition.* – 2008. – Vol.88, № 2. – P. 582S–586S.
218. Kapasi, A. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia / A. Kapasi, C. DeCarli, J. Schneider // *Acta Neuropathologica.* – 2017. – Vol.134, № 2. – P. 171–186.
219. Kissa, M. The role of lipid-activated nuclear receptors in shaping macrophage and dendritic cell function: From physiology to pathology / M. Kissa, Z. Czimmerer, L. Nagy // *J Allergy Clin Immunol.* – 2013. – Vol.132, № 2. – P. 264–286.
220. Köhler, S. Depressive symptoms and risk for dementia: a 9-year follow-up of the Maastricht Aging Study / S. Köhler, M. van Boxtel, J. Jolles, F. Verhey // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 2011. – Vol. 19, № 10. – P. 902–905.
221. Krishnan, K.R. MRI-defined vascular depression / K.R. Krishnan, J.C. Hays, D.G. Blazer // *Am J Psychiatry.* – 1997. – Vol.154, № 4. – P. 497–501.
222. Kwasky, A.N. Vitamin D and depression: is there a relationship in young women? / A.N. Kwasky, C.J. Groh // *J. Am. Psychiatr. Nurses. Assoc.* – 2012. – Vol. 18, № 4. – P. 236– 243.
223. Lewis, N.A. Longitudinal associations between C-reactive protein and cognitive performance in normative cognitive ageing and dementia / N.A. Lewis, J.E. Knight. – 2021. – Vol. 50, № 6. – P. 2199-2205.

224. Low serum levels of vitamin D are associated with anxiety in children and adolescents with dialysis / B. Han, F.X. Zhu, H.F. Yu [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. - e 5956.
225. Low Vitamin D and Its Association with Cognitive Impairment and Dementia / S. Sultan, U. Taimuri, S.A. Basnan [et al.] // *J Aging Res.* – 2020. – № 30. – P. 6097820.
226. Lu, Y. Serum 25-hydroxy vitamin D level is associated with cognitive impairment in people aged 65 years and older / Y. Lu, J. Li, T. Hu, G. Huang // *Ann Palliat Med.* – 2021. Vol. 10, № 7. – P. 7479-7485.
227. Markers of inflammation and cognitive decline in an African Caribbean population / V. Jordanova, R. Stewart, E. Davies [et al.] // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2007. – Vol. 22. – P. 966–973.
228. Martínez V., G Vitamin Supplementation and Dementia: A Systematic Review / G. Martínez, A. Salas, S. Ballestín // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, №5. – P. 1033.
229. Montreal Cognitive Assessment – MoCA. Перевод на русский язык Посохина О.В. и Смирнова А.Ю. [Электронный ресурс] / Z. Nasreddine [et al.]. – 2004. – Режим доступа: [www.mocatest.org](http://www.mocatest.org)
230. Neuroinflammation: A Potential Risk for Dementia / M.A. Ahmad, O. Kareem, M. Khushtar [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 2. – P. 616.
231. Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary. / T.J. Aspray, C. Bowring, W. Fraser [et al.] // *Age Ageing.* – 2014. – Vol. 43, № 5. – P. 592–595.
232. Parker, G.B. Vitamin D and depression / G.B. Parker , H. Brotchie , R.K. Graham // *J Affect Disord.* – 2017. – Vol.208. – P. 56–61.
233. Peripheral levels of fibrinogen, C-reactive protein, and plasma viscosity predict future cognitive decline in individuals without dementia / R.E. Marioni, M.C. Stewart, G.D. Murray [et al.] // *Psychosom. Med.* – 2009. –Vol. 71, № 8. – P. 901–906.
234. Petersen, R. Consensus on mild cognitive impairment / R. Petersen, J. Touchon // *Research and practice in AD // Mater. EADS–ADCS joint meeting.* – 2005. – Vol. 10. – P. 24–32.

235. Pettersen, J.A. Does high dose vitamin D supplementation enhance cognition?: A randomized trial in healthy adults / J.A. Pettersen // *Exp. Gerontol.* –2017. – Vol. 90. –P. 90–97.
236. Pettersen, J.A. The effects of Vitamin D Insufficiency and Seasonal Decrease on cognition / J.A. Pettersen, S. Fontes, C.L. Duke // *Canadian Journal of Neurological Sciences.* – 2014. –Vol. 41, № 4. – P. 459–465.
237. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D / M.J. Gómez de Tejada Romero, M. Sosa Henríquez, J. Del Pino Montes [et al.] // *Rev Osteoporos Metab Miner.* – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 53–64.
238. Prevalence of depression and anxiety in rheumatoid arthritis patients and their associations with serum vitamin D level / D. Pu, J. Luo, Y. Wang [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2018. – Vol. 37, № 1. – P. 179–184.
239. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in an Adult Normal Population / M.C. Chapuy, P. Preziosi, M. Maamer [et al.] // *Osteoporosis International.* – 1997. – Vol. 7(5). – P. 439–443.
240. Raison, C.L. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression / C.L. Raison, L. Capuron, A.H. Miller // *Trends in Immunology.* – 2006. – Vol. 27. – P. 24–31.
241. Raygan, F. The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on mental health parameters and metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / F. Raygan, V. Ostadmohammadi, F. Bahmani, Z. Asemi // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2018. – Vol. 84(Pt A). – P. 50–55.
242. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake / L. Steingrimsdottir, O. Gunnarsson, O.S. Indridason [et al.] // *JAMA* – 2005. – Vol. 294. – P. 2336–2341.
243. Relationship between serum vitamin D levels and inflammatory markers in acute stroke patients / Q. Wang, Z. Zhu, Y. Liu [et al.] // *Brain Behav.* – 2018. – Vol. 11, № 8 (2). – P. e00885.

244. Relationship between vitamin D and inflammatory markers in older individuals / F. de Vita, F. Lauretani, J. Bauer [et al.] // *Age (Dordr)*. – 2014. – Vol. 36, № 4. – P. 9694.
245. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression / M. Maes, S. Scharpe, H.Y. Meltzer [et al.] // *Psychiatry Res.* – 1993. – Vol. 49. – P. 11–27.
246. Relationships between serum vitamin D levels, neuromuscular and neuropsychological function and falls in older men and women. Osteoporos / J.C. Menant, J.C. Close, K. Delbaere [et al.] // *Int.* – 2012. – Vol. 23, № 3. – P. 981–989.
247. Rubin, R. Exploring the Relationship Between Depression and Dementia / R. Rubin // *Medical News & Perspectives*. – 2018. – Vol. 320, № 10. – P. 961–962.
248. Satizabal, C.L. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly / C.L. Satizabal, Y.C. Zhu, B. Mazoyer [et al.] // *Neurology*. – 2012. – Vol. 78, № 10. – P. 720–727.
249. Schweitzer, I. Is late onset depression a prodrome to dementia? / I. Schweitzer, V. Tuckwell, J. O'Brien, D. Ames D // *International Journal of Geriatr Psychiatry*. – 2002. – Vol. 17, № 11. – P. 997–1005.
250. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults. Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force / L. C. Kahwati, E. LeBlanc, R. P. Weber [et al.] // *JAMA*. – 2021. – № 325 (14). – P. 1443–1463.
251. Serum high sensitivity C-reactive protein and cognitive function in elderly women / P. Komulainen, T.A. Lakka, M. Kivipelto [et al.] // *Age Ageing*. – 2007. – Vol. 36, № 4. – P. 443–448.
252. Small increments in vitamin D intake by irish adults over a decade show that strategic initiatives to fortify the food supply are needed / L.J. Black, J. Walton, A. Flynn [et al.] // *J Nutr*. – 2015. – Vol. 145. – P. 969–976.
253. Smith, B.A. Vitamin D and Depressive Symptoms in Children with Cystic Fibrosis / B.A. Smith, A. Cogswell, G. Garcia // *Psychosomatics*. – 2014. – Vol. 55, № 1. – P. 76–81.

254. Soehnlein, O. Targeting inflammation in atherosclerosis - from experimental insights to the clinic / O. Soehnlein, P. Libby // *Nat Rev Drug Discov.* – 2021. – Vol. 20, № 8. – P. 589-610.
255. Systemic inflammation and the risk of Alzheimer's disease and dementia: a prospective population-based study / J. Sundelof, L. Kilander, J. Helmersson [et al.] // *J Alzheimers Dis.* – 2009. – Vol. 18. – P. 79–87.
256. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age / M.T. Schram, S.M. Euser, A.J. de Craen [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2007. – Vol. 55. – P. 708–716.
257. The association between serum vitamin d level and cognitive function in older adults: Cooper Center Longitudinal Study / A. Pavlovic, K. Abel, C. E. Barlow [et al.] // *Preventive Medicine.* – 2018. – Vol. 113 – P. 57–61.
258. The association of serum 25-hydroxyvitamin D3 and D2 with depressive symptoms in childhood—a prospective cohort study / A.M. Tolppanen, A. Sayers, W.D. Fraser [et al.] // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 2. – P.757–766.
259. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline / K. Yaffe, A. Kanaya, K. Lindquist [et al.] // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – P. 2237–2242.
260. The positive impact of general vitamin D food fortification policy on vitamin D status in a representative adult Finnish population: evidence from an 11-y follow-up based on standardized 25-hydroxyvitamin D data / T. Jaaskelainen, S.T. Itkonen, A. Lundqvist [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition.* – 2017. – Vol. 105. – P. 1512–1520.
261. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty / D. Reid, B.J. Toole, S. Knox [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2011. – Vol. 93, № 5. – P. 1006–1011.
262. The relationship between serum 25(OH)D levels and anxiety symptoms in older persons: Results from the Longitudinal Aging Study / E.J. de Koning, L. Verweij, P. Lips [et al.] // *Amsterdam Psychosom Res.* – 2017. – Vol. 97. – P. 90–95.

263. The relative influence of calcium intake and vitamin D status on serum parathyroid hormone and bone turnover biomarkers in a double-blind, placebo-controlled parallel group, longitudinal factorial design / J. Aloia, T. Bojadziewski, E. Yusupov [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, № 7 – P. 3216–3224.

264. The role of peripheral inflammatory markers in dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis / A. Koyama, J. O'Brien, J. Weuve [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2013. – Vol. 68. – P. 433–440.

265. Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder / N. Khoraminy, M. Tehrani-Doost, S. Jazayeri [et al.] // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 47, № 3. – P. 271–275.

266. Thomas, A.J. Depression and vascular disease: What is the relationship? / A.J. Thomas, R.N. Kalaria, J.T. O'Brien // *Journal of Affective Disorders.* – 2004. – Vol. 79, № 1–3. – P. 81–95.

267. Thuile, J. Validity of vascular depression as a specific diagnostic: a review / J. Thuile, C. Even, J.D. Guelfi // *Encephale.* – 2007. – Vol. 33, № 1. – P. 39–48.

268. Tetsuka, S. Depression and Dementia in Older Adults: A Neuropsychological Review / S. Tetsuka // *Aging Dis.* – 2021. – Vol. 12, № 8. – P. 1920–1934.

269. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / S. Mateen, A. Zafar, S. Moin [et al.] // *Clinica Chimica Acta.* – 2016. – Vol. 455. – P. 161–171.

270. van Etten, E. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: basic concepts / E. van Etten, C. Mathieu // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2005. – Vol. 97, № 1–2. – P. 93–101.

271. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / P.B. Gorelick, A. Scuteri, S.E. Black [et al.] // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42. – P. 2672–2713.

272. Vellekkatt, F. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials / F. Vellekkatt, V. Menon // *J Postgrad Med.* – 2019. – Vol. 65, № 2. – P. 74-80.
273. Veugelers, P.J. A Statistical Error in the Estimation of the Recommended Dietary Allowance for Vitamin D / P.J. Veugelers, J.P. Ekwaru // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 6, № 10. – P. 4472–4475.
274. Vieth, R. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level / R. Vieth, P.C. Chan, G.D. MacFarlane // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 73. – P. 288–294.
275. Virtanen, S. Finravinto 2012-tutkimus: The National FINDIET 2012 Survey; Raportti: 16/2013 / A. Helldán, S. Raulio, M. Kosola [et al.] // National Institute for Health and Welfare: Helsinki, Finland. – 2013.
276. Vitamin D and cognition in older adults: updated international recommendations / C. Annweiler, E. Dursun, F. Féron [et al.] // *Journal of Internal Medicine.* – 2015. – Vol. 277, № 1. – P. 45–57.
277. Vitamin D and cognitive function and dementia risk in a biracial cohort: The ARIC brain MRI study / A.L. Schneider, P.L. Lutsey, A. Alonso [et al.] // *European Journal of Neurology.* – 2014. – Vol. 21, № 8. P. 1211–1270.
278. Vitamin D and memory decline: Two population-based prospective studies / E. Kuzma, M. Soni, T.J. Littlejohns [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* – 2016. – Vol. 50. – P. 1099–1108.
279. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease / T.J. Wang, M.J. Pencina, S.L. Booth [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, № 4. – P. 503–511.
280. Vitamin D Deficiency and the Risk of Cerebrovascular Disease / H. Ah. Kim, A. Perrelli, A. Ragni [et al.] // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – Vol. 17, № 9(4). – P. 327.
281. Vitamin D Deficiency Is Associated with Disrupted Cholesterol Homeostasis in Patients with Mild Cognitive Impairment / W. Liu, C. Zhou, Y. Wang [et al.] // *J Nutr.* – 2021. – Vol. 3, № 151 (12). – P. 3865-3873.



282. Vitamin D in anxiety and affective disorders / M. Bicikova, M. Duskova, J. Vitku [et al.] // *Physiol Res.* – 2015. – Vol. 64(Suppl 2). – P. 101–103.
283. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1/ Y. Zhang, D.Y.M. Leung, B.N. Richers [et al.] // *The Journal of Immunology.* – 2012. – Vol. 188. – P. 2127–2135.
284. Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women / E.R. Bertone-Johnson, S.I. Powers, L. Spangler [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 2. – P. 1104–1112.
285. Vitamin D is not associated with incident dementia or cognitive impairment: An 18-y follow-up study in community-living old men / E. Olsson, L. Byberg, B. Karlstrom [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 105. – P. 936–943.
286. Vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphism in major depression / M.S. Can, H. Baykan, O. Baykan [et al.] // *Psychiatr Danub.* – 2017. – Vol. 29, № 2. – P. 179–85.
287. Vitamin D status, cognitive decline and incident dementia: the Canadian Study of Health and Aging / C.S. Duchaine, D. Talbot, M. Nafti [et al.]. *Canadian Journal of Public Health.* – 2020. – Vol. 111, № 3. – P. 312–321.
288. Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / J.A. Shaffer, D. Edmondson, L.T. Wasson [et al.] // *Psychosomatic Medicine.* – 2014. – Vol. 76. – P. 190–196.
289. Vitamin D supplementation for premenstrual syndrome-related mood disorders in adolescents with severe hypovitaminosis / M. Tartagni, M.V. Cicinelli, M.V. Tartagni [et al.] // *D. J Pediatr Adolesc Gynecol.* – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 357–361.
290. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / R. Rizzoli, S. Boonen, M.L. Brandi [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 305–313.
291. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease / K. Kienreich, M. Grübler, A. Tomaschitz [et al.] // *Indian J Med Res.* – 2013. – Vol. 137, № 4. – P. 669–679.

292. Wacker, M. Sunlight and vitamin D: a global perspective for health / M. Wacker, M.F. Holick // *Dermatoendocrinol.* – 2013. – Vol. 5. – P. 51–108.
293. Wamberg, L. The effect of high-dose vitamin D supplementation on calciotropic hormones and bone mineral density in obese subjects with low levels of circulating 25-hydroxyvitamin d: Results from a randomized controlled study / L. Wamberg, S.B. Pedersen, B. Richelsen, L. Rejnmark // *Calcif. Tissue Int.* – 2013. – Vol. 93. – P. 69–77.
294. White, J.H. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity / J.H. White // *Infect Immun.* – 2008. – Vol. 76, № 9. – P. 3837–3843.
295. Winter, Y. Depression in elderly patients with Alzheimer dementia or vascular dementia and its influence on their quality of life / Y. Winter, A. Korchounov, T. V. Zhukova, N. E. Bertschi // *Journal of Neurosciences in Rural Practice.* – 2011. – Vol.2, № 1. – P. 27–32.
296. Young, S.N. Has the time come for clinical trials on the antidepressant effect of vitamin D? / S.N. Young // *J. Psychiatry Neuro sci.* – 2009. – Vol. 2. – P.3.
297. Zigmond, A. S.; Snaith, R. P. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* – 1983. – Vol. 67(6). – P. 361–370.

Приложение 1 – Распределение основных показателей у пациентов с ЦВБ в подгруппах ( $M \pm \sigma$ ) при первом визите

Показатель	Подгруппа			p#
	I (n = 50)	II (n = 50)	III (n = 46)	
возраст	61,32±11,95	59,84±13,3	58,04±12,73	0,80
Лабораторные показатели				
25-гидроксивитамин D	17,0±8,45	16,18±8,54	16,80±9,28	0,89
hs-CRP	3,4±1,5	3,2±1,5	3,1±1,5	0,69
IL-6	2,5±1,5	2,5±1,6	2,5±1,5	0,97
Экспериментально-психологическое исследование				
MMSE	25,6±2,4	26,5±2,4	25,9±2,2	0,14
MoCA	25,1±3,2	24,8±3,2	25,9±2,1	0,18
FAB	16,5±1,4	16,5±1,2	16,7±1,3	0,78
тест рисования часов	8,9±1,1	9,1±1,1	9,0±0,9	0,68
таблицы Шульте: эффективность работы	42,0±12,2	43,4±13,3	42,0±12,2	0,82
таблицы Шульте: степень вработываемости	0,98±0,11	0,95±0,13	0,97±0,13	0,44
таблицы Шульте: психическая устойчивость	1,06±0,11	1,02±0,14	1,00±0,14	0,16
НАМ-D	8,3±4,1	8,3±3,8	8,3±4,2	0,99
НАМ-A	9,0±4,0	8,4±5,0	9,1±3,7	0,64
HADS-A	6,2±4,3	6,6±4,0	6,6±3,3	0,82
HADS-D	5,0±3,6	5,7±3,3	5,1±3,5	0,54
Показатели опросника SF-36				
физическое функционирование	64,4±30,6	67,0±33,3	63,2±33,9	0,84
ролевое физическое функционирование	47,5±23,8	50,0±27,2	47,8±24,6	0,87
боль	56,6±26,6	56,1±23,3	56,6±22,9	0,99
общее состояние здоровья	52,0±18,4	52,0±20,7	52,8±25,4	0,98
жизнеспособность	53,5±17,0	53,8±16,8	53,6±16,5	0,99
социальное функционирование	61,3±26,2	63,8±27,0	60,1±26,8	0,78

ролевое эмоциональное функционирование	51,3±31,7	51,3±31,0	50,0±32,0	0,97
психическое здоровье	53,7±18,3	56,0±21,9	55,7±19,9	0,82

Примечание:  $p\#$  – значимость критерия Фишера при выполнении параметрического дисперсионного анализа (ДА); в случае неоднородности дисперсий вычислялся критерий Фишера в модификации Уэлча.

Приложение 2 – Частота субъективных симптомов заболевания у пациентов  
в подгруппах при первом визите

Симптомы	Подгруппы									$\chi^2$	p
	I (n=50)			II (n=50)			III (n=46)				
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ		
Повышенная утомляемость	34	68,0	54,2-79,2	32	64,0	50,1-75,9	30	65,2	50,8-77,3	0,19	0,91
Головокружение	32	64,0	50,1-75,9	32	64,0	50,1-75,9	30	65,2	50,8-77,3	0,02	0,99
Шаткость при ходьбе	32	64,0	50,1-75,9	24	48,0	34,8-61,5	22	47,8	34,1-61,9	3,42	0,18
Шум в голове	21	42,0	29,4-55,8	20	40,0	27,6-53,8	14	30,4	19,1-44,8	1,54	0,47
Головная боль	32	64,0	50,1-75,9	32	64,0	50,1-75,9	28	60,9	46,5-73,6	0,13	0,93
Бессонница	22	44,0	31,2-57,7	22	44,0	31,2-57,7	19	41,3	28,3-55,7	0,09	0,95
Нарушение внимания	15	30,0	19,1-43,8	14	28,0	17,5-41,7	13	28,3	17,3-42,5	0,06	0,97
Нарушение памяти	15	30,0	19,1-43,8	15	30,0	19,1-43,8	14	30,4	19,1-44,8	0,003	1,0
Нарушение речи	3	6,0	2,1-16,2	3	6,0	2,1-16,2	3	6,5	2,2-17,5		n.s.
Нарушение счета	2	4,0	1,1-13,5	2	4,0	1,1-13,5	2	4,3	1,2-14,5		n.s.
Чувство тревоги	16	32,0	20,8-45,8	17	34,0	22,4-47,8	15	32,6	20,9-47,0	0,05	0,97
Чувство страха	19	38,0	25,9-51,8	19	38,0	25,9-51,8	17	37,0	24,5-51,4	0,02	0,99

Примечание: n.s. – критерий  $\chi^2$  неустойчив, при попарном сравнении групп по критерию Фишера  $p \gg 0,05$ .

Приложение 3 – Распределение основных неврологических синдромов у пациентов в подгруппах при первом визите

Синдромы	Подгруппы									$\chi^2$	p
	I (n=50)			II (n=50)			III (n=46)				
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ		
Пирамидный синдром	50	100,0	92,9-100,0	48	96,0	86,5-98,9	45	97,8	88,7-99,6		n.s.
Вестибуло-мозжечковый синдром	41	82,0	69,2-90,2	42	84,0	71,5-91,7	37	80,4	66,8-89,3	0,21	0,90

Примечание: n.s. – критерий  $\chi^2$  неустойчив, при попарном сравнении групп по критерию Фишера  $p \gg 0,05$ .

Приложение 4 – Диагностические критерии дисциркуляторной энцефалопатии, предложенные М.М. Одинаком в 2007 году:

1. Выявление жалоб и клинической картины, характерных для поражения сосудов головного мозга.
2. Выявление признаков, характерных для поражения цереброваскулярного русла по данным дуплексного сканирования или доплерографии – стенозирующие (окклюзирующие) процессы, асимметрия кровотока, изменения диапазона цереброваскулярной реактивности.
3. Выявление по данным нейровизуализации (МРТ или КТ) признаков морфологических изменений вещества головного мозга (диффузные атрофические изменения в виде расширения желудочковой системы и / или субарахноидальных пространств, очаговые изменения серого и белого вещества в виде постишемических кист, лакунарных инсультов, субкортикальный и перивентрикулярный лейкоареоз).
4. Выявление признаков сердечно-сосудистого заболевания и / или ангиопатии.
5. Выявление изменений состава крови по данным лабораторного обследования (дислипидемия, нарушения коагулянтных и реологических свойств крови, изменение таких показателей, как гомоцистеин, LE-клетки, S-протеин и другие).

По мнению М.М. Одинако, диагноз дисциркуляторная энцефалопатия ставится при выявлении трех и более признаков и подтверждении причинно-следственных связей.

Приложение 5 – Диагностические критерии сосудистых когнитивных расстройств, сформулированные рабочей группой VASCOG (Международного общества по сосудистым поведенческим и когнитивным расстройствам)

(таблица 1 и 2)

Таблица 1 – Предполагаемые критерии малого когнитивного расстройства (УКР) и большого когнитивного расстройства (деменции)

Малое когнитивное расстройство:	
A.	Приобретенное снижение от задокументированного или предполагаемого более высокого уровня функционирования в одном или более когнитивных доменах, что подтверждается:
a.	Жалобами пациента, хорошо знакомого с ним постороннего лица или врача на умеренное снижение когнитивного функционирования от исходного более высокого уровня. Как правило, жалобы касаются трудностей, связанных с выполнением поставленных задач или необходимостью использования компенсационных стратегий; и
b.	Признаками умеренного дефицита при объективной оценке когнитивной сферы (проведение стандартного нейропсихологического обследования или аналогичного способа клинической оценки) в одном или более когнитивных доменах. При использовании валидированных методов нейропсихологического исследования, как правило, результаты на 1 – 2 стандартных отклонения ниже принятых норм.
B.	Имеющееся когнитивное снижение недостаточно велико для того, чтобы оказывать влияние на социальную и бытовую независимость пациента (что означает сохранность инструментальной повседневной активности), однако поддержание независимости требует больших усилий, вспомогательных приемов или приспособлений.
Деменция или большое когнитивное расстройство:	
A.	Признаки выраженного когнитивного снижения от известного или предполагаемого более высокого уровня в одном или более когнитивных доменах. Когнитивное снижение подтверждается:
a.	Жалобами пациента, хорошо знакомого с ним постороннего лица или врача на значимое ухудшение специфических способностей; и
b.	Несомненным значимым дефицитом при проведении объективной оценки когнитивной сферы (путем стандартного нейропсихологического обследования или аналогичного способа клинической оценки) в одном или более когнитивных доменах. Как правило, снижение превышает два стандартных отклонения при сравнении с популяцией, идентичной по возрасту, полу, уровню образования и социокультурным особенностям.



В.	Когнитивные нарушения оказывают негативное влияние на независимость пациента (например, пациенту требуется хотя бы минимальная посторонняя помощь в выполнении сперва более сложных повседневных дел, включая решение финансовых вопросов или прием лекарственных препаратов)
----	---

Таблица 2 – Критерии преимущественно сосудистой этиологии когнитивных нарушений

А. Один из следующих клинических признаков:	
1.	Возникновение когнитивных нарушений по времени связано с одним или более эпизодами ОНМК. [Начало, как правило, острое со ступенеобразным нарастанием или волнообразным изменением тяжести дефицита в рамках повторных сосудистых эпизодов; когнитивный дефицит сохраняется в течении более чем трех месяцев после очередного эпизода ОНМК. При «подкорковом» варианте сосудистых когнитивных расстройств клиническая картина может иметь стертное начало с медленным прогрессированием дефекта, соответствующего пункту А2]. ОНМК подтверждается при наличии хотя бы одного из следующего:
a.	Указания на перенесенный инсульт в медицинской документации, с упоминанием о его временной связи с появлением когнитивных нарушений.
b.	Клинические признаки, согласующиеся с перенесенным инсультом (например, гемипарез, слабость нижней порции мимических мышц, симптом Бабинского, чувствительные нарушения, включая дефекты полей зрения, псевдобульбарный синдром – центральный порез мышц лица, языка и глотки, спастическая дизартрия, нарушения глотания и недержание аффекта).
2.	При отсутствии данных за инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе дефект наиболее выражен со стороны скорости обработки информации, внимания и/или лобных регулярных функций.
Дополнительно присутствует хотя бы один из следующих симптомов:	
a.	Раннее присоединение нарушений ходьбы (походка мелкими шажками по типу «marche petits pas», а также намагниченная, паркинсоническая походка или апраксия ходьбы); подобные нарушения могут манифестировать с неустойчивости и частых неспровоцированных падений.
b.	Раннее присоединение недержание мочи, императивных позывов на мочеиспускание и других нарушений мочеиспускания в отсутствии урологических заболеваний.
c.	Личностные или эмоциональные расстройства: абулия, депрессия или недержание аффекта.

В. Значимые нейровизуализационные (по данным МРТ или КТ головного мозга) признаки цереброваскулярного заболевания (одно из следующего):	
1.	Для недементного (малого) сосудистого когнитивного расстройства достаточно одного инфаркта в бассейне крупной артерии; для развития сосудистой деменции (большого сосудистого когнитивного расстройства), как правило, необходимо наличие двух или трех крупноочаговых инфарктов.
2.	Развитие сосудистой деменции (большого сосудистого когнитивного расстройства) возможно также при крайне большом объеме инфаркта или его стратегическом расположении (как правило, в области таламусов или подкорковых ганглиев).
3.	Множественные лакунарные инфаркты (более двух), не считая области ствола головного мозга; 1 – 2 лакуны могут стать причиной большого сосудистого когнитивного расстройства либо при их стратегическом расположении, либо при сочетании с грубыми изменениями белого вещества.
4.	Выраженные диффузные изменения белого вещества (лейкоэнцефалопатия).
5.	Стратегически расположенное внутримозговое кровоизлияние либо два или более внутримозговых кровоизлияния.
6.	Комбинация перечисленных выше признаков.
Критерии исключения (для малых и больших сосудистых когнитивных расстройств)	
1.	Анамнез:
a.	Раннее присоединение нарушений памяти и прогрессирующее нарастание дефекта со стороны памяти и таких когнитивных функций как речь (транскортикальная сенсорная афазия), двигательных навыков (апраксия) и восприятия (агнозия) в отсутствии соответствующих очаговых нейровизуализационных изменений или типичного сосудистого анамнеза.
b.	Раннее возникновение выраженного синдрома паркинсонизма, типичного для деменции с тельцами Леви.
c.	Анамнез, крайне характерный для какого-либо другого первичного неврологического заболевания, такого как рассеянный склероз, энцефалит, токсическая или метаболическая энцефалопатия и т.д., достаточного для объяснения имеющихся когнитивных нарушений.
2.	Нейровизуализация:
a.	Отсутствие очаговых изменений при КТ или МРТ головного мозга, либо их минимальная выраженность.
3.	Другое тяжелое сопутствующее заболевание, достаточное для развития нарушений памяти и прочих симптомов:
a.	Другие заболевания, которые при достаточной тяжести могут стать причиной когнитивных нарушений, например, опухоль головного мозга, рассеянный склероз, энцефалит.

b.	Большое депрессивное расстройство с наличием временной взаимосвязи между появлением когнитивного дефекта и вероятного развития депрессии.
с.	Токсические и метаболические нарушения, подтвержденные путем специфического клинико-лабораторного обследования.

## Список пациентов

П/п №	ФИО	№ и/б	П/п №	ФИО	№ и/б
1.	И-ок М.К.	7356/5	40.	Б-рь Т.С.	6127/5
2.	Б-ва Л.В.	12558/5	41.	Ш-на Н.Н.	6226/5
3.	И-на О.И.	14305/5	42.	С-ва Т. Я.	6285/5
4.	М-ук Н.М.	14724/5	43.	К-ва В. А.	6525/5
5.	М-ер Н. В.	15441/5	44.	С-ва Ю.Н.	6545/5
6.	Б-ва Е. А.	15571/5	45.	К-ва Л. А.	7333/5
7.	Б-ва С.В.	15616/5	46.	С-ва Е.В.	7507/5
8.	Е-ва Г.А.	16289/5	47.	Ф-ва Э. С.	7561/5
9.	П-ва Е.В.	17438/5	48.	Л-ва М. И.	7567/5
10.	Л-ев В.В.	17993/5	49.	В-на Ю.В.	7776/5
11.	З-ст М. Е.	17998/5	50.	С-ян В. Б.	7858/5
12.	З-ст А.А.	17999/5	51.	М-ва Н. А.	7921/5
13.	П-та С. Н.	253/5	52.	З-ов А. И.	7960/5
14.	К-ва Л. М.	320/5	53.	П-ль Е. Н.	8137/5
15.	Ч-ва Ю.В.	434/5	54.	Д-ов Ш.А.	8211/5
16.	Х-на М.М.	496/5	55.	Р-на Г.Н.	8220/5
17.	С-ва Е. В.	797/5	56.	К-ов Ю. В.	8315/5
18.	Я-ва Т. А.	918/5	57.	С-ва И. В.	8496/5
19.	К-ва Г. В.	969/5	58.	С-ко В. А.	8597/5
20.	О-до Т. П.	1266/5	59.	Е-ва А.Н.	8819/5
21.	В-ок Д. В.	1282/5	60.	М-ин И. А.	8875/5
22.	В-ва Н. А.	1359/5	61.	К-ва О. М.	8881/5
23.	С-на Т. С.	1461/5	62.	А-ва Н.И.	9093/5
24.	С-ва Л.М.	1551/5	63.	Д-ва Л.И.	9113/5
25.	К-ин Е. Л.	1655/5	64.	Ф-ва Н.Н.	9216/5
26.	Я-ва Т. Г.	1737/5	65.	К-ов В.И.	9412/5
27.	Б-ва Т. А.	2094/5	66.	Ш-ет И. С.	9522/5
28.	П-ёв А. Н.	3735/5	67.	М-ва Я.Ю.	9623/5
29.	Т-ко Д. М.	3961/5	68.	Ш-ийА.А.	9685/5
30.	Ф-ук Р. В.	4288/5	69.	С-на О.А.	9817/5
31.	П-ов В. Г.	4540/5	70.	К-ва Л. В.	9928/5
32.	П-ва Т. Н.	4542/5	71.	Ж-ва И.Н.	10000/5
33.	К-ва Л. Н.	4557/5	72.	В-ая Л. В.	10006/5
34.	К-ко С. А.	4761/5	73.	К-ва Т.А.	10108/5
35.	М-ва С. Н.	4883/5	74.	И-ва И. С.	10274/5
36.	В-ва А.П.	4890/5	75.	К-ко И.М.	10364/5
37.	А-ва И.А.	5977/5	76.	Н-ва Н. С.	10442/5
38.	С-ва О.Н.	6108/5	77.	Б-ва Т. Л.	10863/5
39.	С-ов Ю. А.	6123/5	78.	И-ва Г. А.	10969/5

79.	С-ва Н. В.	11012/5	122.	Р-ов А. А.	19192/5
80.	К-ин К.А.	11930/5	123.	П-ер А.Е.	19561/5
81.	И-ин С.А.	12090/5	124.	Т-их Л. П.	19821/5
82.	П-ва В.В.	12204/5	125.	Ю-на Е.А.	2697/61
83.	Ш-ин С. В.	13090/5	126.	К-ва А. И.	16655/61
84.	Т-ва Е.В.	13377/5	127.	К-ва О. Б.	16868/61
85.	Т-еш В. Ф.	13423/5	128.	И-ок Т.А.	45405/61
86.	С-ва Н.Х.	13426/5	129.	Г-ян Л. Э.	91596/61
87.	Г-ко Т. В.	13842/5	130.	У-ва В. И.	23025920/61
88.	М-ва В. Б.	13844/5	131.	Р-ва С.В.	23026359/61
89.	В-ва Р.М.	14127/5	132.	М-ва Л.М.	23028623/61
90.	Б-ов Ф. В.	14384/5	133.	Т-ва Т.П.	132/5
91.	С-на Н. В.	14415/5	134.	А-на З.П.	139/5
92.	И-на С.В.	14570/5	135.	Р-на Н. А.	148/5
93.	Л-ко Д. Н.	14710/5	136.	К-на И.Г.	235/5
94.	Ш-ва Г. А.	14754/5	137.	С-ва Е. Б.	245/5
95.	С-ва М.В.	14947/5	138.	Б-ва И. В.	266/5
96.	Б-ва Г.Ф.	15012/5	139.	П-на Н. В.	543/5
97.	П-ов С. М.	15093/5	140.	Б-ов С. Т.	552/5
98.	В-ва Е. В.	15165/5	141.	В-на Л. Н.	769/5
99.	Ф-на Е. В.	15220/5	142.	Ч-на М. Е.	1100/5
100.	С-ва С.И.	15267/5	143.	С-ло Н. С.	1105/5
101.	Ч-ин П. Г.	15767/5	144.	П-ва Е. Г.	1377/5
102.	П-ая Л.А.	15939/5	145.	Б-ва И. Г.	1489/5
103.	В-на Г. Е.	15980/5	146.	Г-ык Н.Н.	1730/5
104.	В-та В.Ф.	16099/5	147.	С-ва Е.Л.	1891/5
105.	В-ва Л.А.	16150/5	148.	Н-ва Л.Е.	2024/5
106.	К-ва Л.Н.	16176/5	149.	С-ва Р.В.	2075/5
107.	Р-рг Т. А.	16205/5	150.	Т-на Г.В.	2175/5
108.	Ю-ев А.А.	16466/5	151.	Б-ва Н. Б.	2298/5
109.	Б-ло В.И.	16580/5	152.	К-ва М. С.	2317/5
110.	Р-ва А. М.	16585/5	153.	В-ва Т.Е.	2374/5
111.	С-ик Е.А.	16686/5	154.	Б-ая Л.П.	2533/5
112.	С-ва И.В.	17520/5	155.	В-ва Е. Б.	3102/5
113.	З-на Л.М.	17681/5	156.	Р-ин Ю. И.	3120/5
114.	М-ус Л.С.	17750/5	157.	Ф-ва Л. В.	3122/5
115.	Б-ва В.М.	17887/5	158.	Р-ак Е. А.	3295/5
116.	О-ва М.Н.	17903/5	159.	Д-ин А. С.	3631/5
117.	М-ва В. Г.	18347/5	160.	М-ва Л. И.	3640/5
118.	К-ва Н. Н.	18576/5	161.	К-ли О.Н.	3641/5
119.	М-ва Р. М.	18869/5	162.	С-ва Л.А.	4063/5
120.	К-ва Т.П.	18944/5	163.	К-ва Н. В.	4223/5
121.	Н-ва А.Н.	19051/5	164.	К-ва М. П.	4237/5

165.	М-ва Е. А.	4417/5			
166.	К-ин Ю. В.	4513/5			
167.	Ф-ко Г. Г.	4660/5			
168.	Б-ль А. Б.	5350/5			
169.	Р-ин А. В.	9745/5			
170.	Н-ов В. Ю.	11681/5			
171.	З-ва М. И.	12401/5			
172.	И-рь Е. И.	12686/5			
173.	Т-ко Н. В.	12761/5			
174.	З-ва М. Л.	14419/5			
175.	Т-на М. Л.	14532/5			
176.	Ш-ан Л. Г.	16678/61			
177.	Г-ко Н. А.	16780/61			
178.	С-ич С. В.	23027243/61			
179.	А-йи Г. Г.	23029995/61			
180.	В-ев А. С.	105/5			
181.	С-ва В. Н.	106/5			
182.	М-ва Е. Ю.	376/5			
183.	К-ов В. В.	853/5			
184.	Д-ко Р. И.	894/5			
185.	Т-ова Г. Г.	1000/5			
186.	Г-ва Я. Я.	1216/5			