

Новые возможности профилактики и лечения раннего когнитивного дефицита

В.В.Захаров, Н.В.Вахнина
Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М.Сеченова,
Москва

Статья посвящена проблеме дементирующих заболеваний и возможному месту витамина D в их профилактике и лечении. В последние годы появляется все больше данных свидетельствующих о том, что дефицит витамина D играет важную роль в патогенезе широкого спектра внескелетных поражений – рака, сахарного диабета, сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний. Недостаточность витамина D ассоциирована с целым рядом неврологических и психиатрических патологических состояний: инсультом, рассеянным склерозом, болезнью Альцгеймера и другими формами деменции. При этом установлено, что витамин D оказывает комплексное положительное влияние на головной мозг за счет прямого нейропротективного воздействия, активации на его фоне в головном мозге клеток врожденного иммунитета – макрофагов и микроглиальных элементов, которые в норме играют ключевую роль в элиминации церебрального амилоидного белка. Кроме того, имеет значение также противовоспалительный эффект витамина и его положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, углеводный и липидный обмен. Изучение роли недостаточности витамина D в патогенезе цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний и, главное, коррекция этого фактора может открыть новые возможности профилактики и лечения этой группы тяжелых заболеваний.

Ключевые слова: деменция, болезнь Альцгеймера, когнитивные нарушения, витамин D.

New Opportunities for Prevention and Treatment of Early Cognitive Decline

V.V.Zakharov, N.V.Vakhnina
I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University, Department of Neurology
and Neurosurgery, Moscow

The article discusses dementia and the possible role of vitamin D in its prevention and treatment. In recent years, there has been increasing evidence that vitamin D deficiency plays an important role in the pathogenesis of a wide range of extraskeletal lesions, such as cancer, diabetes, cardiovascular and autoimmune diseases. Insufficiency of vitamin D is associated with a number of neurological and psychiatric pathological conditions: stroke, multiple sclerosis, Alzheimer's disease, and other types of dementia. It has been established that vitamin

D has a complex positive effect on the brain due to direct neuroprotective action, activation of congenital immunity cells – macrophages and microglial cells, which normally play a key role in eliminating the cerebral amyloid protein. In addition, the anti-inflammatory effect of the vitamin D and its positive effect on the cardiovascular system, as well as carbohydrate and lipid metabolism also have significance. The study of the role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of cerebrovascular and neurodegenerative diseases and, most importantly, the correction of this factor can open new opportunities for the prevention and treatment of this group of serious diseases.

Keywords: dementia, Alzheimer's disease, cognitive impairment, vitamin D.

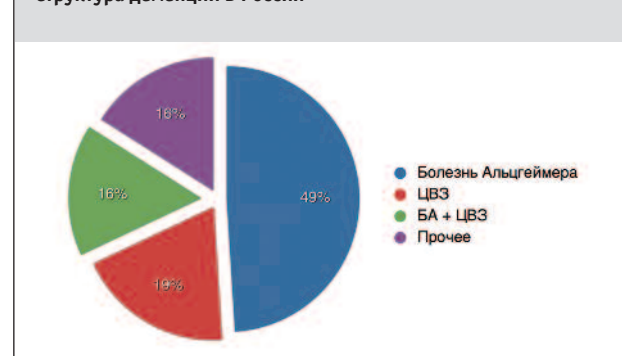
Один из наиболее серьезных вызовов, который стоит перед клинической медициной в XXI веке – это многократное увеличение распространенности и значимости когнитивных нарушений (КН). По данным ВОЗ, в 2015 г. в мире проживало более 47 млн пациентов с деменцией. Риск развития деменции после 60 лет удваивается каждые последующие 5,9 лет жизни: если в возрастном промежутке 60–64 года он составляет 3,1‰ в год, то после 95 лет – 175‰ в год. Вследствие увеличения продолжительности жизни, предполагается, что в 2030 г. в мире будет проживать уже 75 млн, а в 2050 г. – 135 млн пациентов с деменцией. Экономический ущерб, связанный с деменцией, эксперты ВОЗ в 2010 г. оценили в US \$604 млрд, что составляет 1% от годового всемирного валового продукта [1].

При этом следует иметь в виду, что деменция – это лишь наиболее видимая часть глобальной проблемы когнитивных расстройств. Большинство дементирующих заболеваний начинаются с легкого снижения когнитивных функций, которое хотя и не инвалидизирует пациента, но может существенно снижать качество его жизни. По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность КН, не достигающих выраженности деменции, среди лиц старше 65 лет составляет 3–23% [2–11].

КН – это полиэтиологический синдром, который может наблюдаться при различных заболеваниях головного мозга или при вторичной церебральной дисфункции дисметаболической или иной природы. По данным специализированного амбулаторного приема клиники нервных болезней им. А.Я.Кожевникова, в Москве наиболее частые причины КН в нашей стране – болезнь Альцгеймера (БА), цереброваскулярная патология и их сочетания (см. рисунок) [12].

В настоящее время базисная терапия деменции включает длительное использование ингибиторов ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и мемантина в виде монотерапии или в

Структура деменции в России



DETRIMAX®

VITAMIN D₃

1000 ME

в 1 таблетке Детримакс Витамин Д₃



ВИТАМИН D СПОСОБСТВУЕТ¹:

1. Поддержанию здоровой иммунной функции.
2. Укреплению костно-мышечной системы.
3. Повышению энергетического потенциала организма.
4. Поддержанию нормальной деятельности нервной системы.
5. Поддержанию нормальной репродуктивной функции, как у женщин, так и у мужчин.

Для поддержания уровня 25(OH)D более 30 нг/мл может потребоваться потребление не менее **1500-2000 ME** витамина D в сутки.
(Уровень доказательности A II)²

1. Приложение 3 к Сертификату соответствия № AA01.01.US.Ф.000001.01.18 от 09 января 2018 г.

2. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов, Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика, 2015г.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

комбинации. Абсолютно доказана эффективность указанных препаратов при БА, причем для ацетилхолинергических препаратов – на начальных и средних, а для мемантина – на средних и поздних стадиях заболевания. Существуют достоверные данные, что ацетилхолинергические препараты и мемантин способствуют также уменьшению выраженности когнитивных и эмоционально-поведенческих расстройств при сосудистой и смешанной деменции, болезни диффузных телец Леви и болезни Паркинсона с деменцией. Менее эффективна базисная терапия при лобно-височной дегенерации. В России, СНГ и некоторых других странах, помимо ацетилхолинергических препаратов и мемантина, при КН различной этиологии используются также различные вазотропные и нейрометаболические лекарственные средства [13, 14].

Однако во всех случаях эффект существующей на сегодня терапии КН, по преимуществу, симптоматический: на фоне лечения временно уменьшается выраженность симптомов, но мало изменяются темпы прогрессирования дементирующего процесса. Поэтому большое значение имеет дальнейший поиск новых лекарственных препаратов и немедикаментозных подходов, которые могли бы предотвратить или максимально отсрочить наступление тяжелого слабоумия. Одно из важных направлений такого поиска: выявление и воздействие на значимые факторы риска возникновения и прогрессирования КН (табл. 1).

Таблица 1. Факторы риска когнитивных нарушений [15, 16]

- Пожилой возраст
- Семейный анамнез
- Артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет
- Дефицитные состояния (витамины группы В, фолаты, витамин D)
- Малоподвижный образ жизни
- Низкий уровень умственной активности
- Черепно-мозговая травма в анамнезе
- Депрессия в анамнезе

К числу таких факторов риска, как видно из представленной табл. 1, относится дефицит витамина D.

Метаболизм витамина D. Витамин D (кальциферол) представляет собой жирорастворимое вещество со стероидной молекулярной структурой. Основные формы витамина D – эргокальциферол (D₂) и холекальциферол (D₃). Витамин D₃ характеризуется наибольшей биологической активностью; некоторые авторы связывают важные физиологические эффекты витамина D исключительно с холекальциферолом. Механизм и широта физиологического воздействия витамина D сопоставимы с эффектом гормонов, поэтому некоторые авторы предлагают переименовать «витамин D» в «D-гормон» [17, 18].

Как эргокальциферол (2), так и холекальциферол (D₃) поступают в организм с пищей. Их содержание максимально в лососевых породах рыб, сардинах, тунце, печени трески, молоке, сыре и йогуртах. Кроме того, холекальциферол синтезируется в коже из 7-дегидрохолестерола под воздействием солнечного излучения ультрафиолетового диапазона. Интенсивность интрадермального синтеза крайне вариабельна и зависит от времени года, географической широты и цвета кожи. Однако у большинства современных городских жителей умеренных широт эндогенный синтез не покрывает суточной потребности в витамине D (см ниже). Примечательно, что эндогенный предшественник холекальциферола – 7-дегидрохолестерол – является также предшественни-

ком холестерина. Однако использование статинов не оказывает сколь-нибудь существенного влияния на метаболизм витамина D [17, 18].

Полученный с пищей или синтезированный в коже витамин D преобразуется в печени в кальцидиол (25(OH)D), который, в свою очередь, является субстратом для синтеза биологически активного кальцитриола (1,25(OH)₂D). Синтез кальцитриола, по большей части, происходит в почках. Однако, по данным последних исследований, он также наблюдается в кератиноцитах, иммунных клетках, остеобластах, в предстательной железе, кишечной стенке и в микроглиальных клетках головного мозга [19].

Давно и хорошо известна роль витамина D в регуляции кальциево-фосфорного обмена: он обеспечивает всасывание ионов кальция и фосфора в двенадцатиперстной кишке. Поэтому недостаточность витамина D сопряжена с нарушением развития скелета у детей, остеопорозом, патологическими переломами и синдромом повышенной нервно-мышечной возбудимости у взрослых.

Однако сегодня установлено, что спектр физиологического воздействия витамина D не ограничивается кальциево-фосфорным обменом. Рецепторы к кальцитриолу присутствуют более чем в 30 тканях организма и представлены, главным образом, рецепторами ядерного типа и управляют активностью до 3% человеческого генома. Воздействие на данные рецепторы опосредуется внутриклеточными транскрипционными процессами, поэтому реализуется достаточно медленно. Также присутствуют в организме и мембранные рецепторы к кальцитриолу, которые отвечают за «быстрые» эффекты данного гормона [18].

Активация ядерных и мембранных рецепторов к витамину (гормону) D приводит к ингибированию пролиферации адипоцитов, что снижает риск ожирения. Подавляется выработка цитокинов и иных тканевых медиаторов воспаления, что, в конечном итоге, приводит к уменьшению системного воспаления. Снижается также синтез ренина и, напротив, стимулируется выработка инсулина и антимикробных пептидов (дифензинов и кателицидинов). Таким образом, витамин (гормон) D оказывает антигипертензивный и антимикробный эффект. Недостаточность витамина D ассоциирована с целым рядом серьезных заболеваний (табл. 2).

Таблица 2. Заболевания, ассоциированные с недостаточностью витамина D [17–19]

- Ожирение
- Атеросклероз, артериальная гипертензия
- Сахарный диабет как I, так II типа
- Злокачественные новообразования кишки, молочной железы, предстательной железы
- Аутоиммунные заболевания, включая ревматоидный артрит, болезнь Крона

Витамин D и его метаболиты проникают через гематоэнцефалический барьер и воздействуют на церебральные нейроны. При этом максимальная плотность рецепторов к кальцитриолу определяется в височных долях, цингулярной извилине, таламусе, гиппокампе, гипоталамусе и мозжечке. Показано, что на фоне активации мембранных рецепторов к витамину D меняется проницаемость ионных каналов, что снижает нейротоксический эффект избыточного накопления кальция. В то же время, воздействие на медленные ядерные рецепторы способствует синтезу эндогенных нейротрофических факторов,

уменьшает активность процессов перекисного окисления липидов, модулирует иммунореактивность макрофагов и микроглии. Результатом этих процессов становится нейропротективный и нейротрофический эффект витамина D. Недостаточность витамина D ассоциирована с целым рядом неврологических и психиатрических заболеваний (табл. 3) [20].

Таблица 3. Неврологические и психиатрические заболевания, ассоциированные с недостаточностью витамина D [20]

- Инсульт
- Рассеянный склероз
- Депрессия
- Болезнь Альцгеймера и другие формы деменции

Распространенность дефицита витамина D. Согласно существующим нормам потребления, для здоровых взрослых суточная потребность в витамине D составляет 15–20 мкг или 600–800 МЕ. Однако в большинстве случаев она не покрывается в современных условиях, более того, этой дозы часто недостаточно для поддержания нормального уровня витамина D в организме. Резкое уменьшение времени пребывания на солнце, особенно в городах, неправильное питание и загрязнение воздуха (увеличение пропорции озона и диоксида азота) привели к подлинной пандемии дефицита витамина D в большинстве регионов мира. Средний уровень кальцидиола у африканских народов, ведущих традиционный образ жизни – 46 нг/мл. В то же самое время, от 20 до 80% населения Европы, Ближнего Востока, Азии и Северной Америки имеют уровень этого витамина менее 30 нг/мл. Значительный дефицит витамина D (менее 20 нг/мл) выявляется у каждого третьего жителя США и Австралии. В странах Северной Европы (Швеция, Норвегия) средний уровень содержания витамина D выше, чем в странах Южной Европы (Греция, Италия, Испания), что объясняется особенностями питания и экологической обстановки. Как известно, значительную часть рациона в северных странах составляет рыба и морепродукты. В то же самое время воздух в южных странах более загрязнен соединениями, которые содержат поглощающие ультрафиолетовое излучение вещества [17, 19, 22].

Наибольший риск развития дефицита витамина D отмечается у беременных женщин и детей, что связано с повышением потребности в этом витамине. В группе риска находятся также малоподвижные лица, например вследствие физического дефекта, пожилые люди, которые мало находятся на солнце. Интенсивность внутрикожного синтеза холекальцеферола снижается с возрастом из-за атрофических изменений в коже. Так, на 8-м десятилетии жизни синтезируется вдвое меньше витамина D, чем в 18–20 лет. Более подвержены развитию D-дефицитного состояния лица с более темным цветом кожи, проживающие в умеренных широтах, так как им требуется значительно большая экспозиция солнечного света, чем светлокосым. Наконец, существует генетически детерминированный полиморфизм рецепторов к витамину (гормону) D, который связан с большим или меньшим риском развития D-дефицитного состояния. Однако исследования генетических факторов риска дефицита D находятся в настоящее время на начальных стадиях [17, 22].

Закономерным образом существуют годовые колебания уровня витамина D в крови. Максимально выраженный дефицит этого витамина приходится на конец зимы – начало весны, а минимальный – на ко-

нец лета – начало осени. Следует заметить, что использование солнцезащитных кремов со степенью защиты 30% и более снижает активность внутрикожного синтеза витамина D на 95–99% [17].

Цереброваскулярная патология и дефицит витамина D. Недостаточность витамина D, вероятно, играет очень важную роль в развитии как острых, так и хронических форм нарушений мозгового кровообращения. Показано, что дефицит кальцидиола и кальцитриола изменяет активность иммунных клеток, циркулирующих в крови, в первую очередь, фагоцитов и моноцитов. Это приводит к усилению процессов системного воспаления и, следовательно, к нарастанию эндотелиальной дисфункции. С другой стороны, снижается пролиферация эндотелиоцитов *vasa vasorum*. Таким образом, на фоне дефицита витамина D наблюдается сдвиг вазоконстрикторных и вазодилатирующих реакций в сторону вазоконстрикции. Еще одно неблагоприятное последствие недостаточности витамина D – усиление синтеза ренина и, как следствие, увеличение артериального давления. Поэтому недостаточность данного витамина сопровождается ростом атеросклеротических изменений, повышением уровня артериального давления, риском развития сахарного диабета 2 типа [20–22].

T. Wang и соавт. в проспективном наблюдении за более чем 1700 пациентами, (средний возраст около 60 лет), средняя длительность которого составила более 5 лет, установили, что за это время риск развития новых сосудистых событий был достоверно выше при уровне витамина D менее 15 нг/мл. В особенности эта тенденция просматривалась у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом [24]. В другом внушительном метаанализе, который включил 11 исследований и более чем 50 000 участников была несомненно доказана связь между недостаточностью витамина D и развитием сахарного диабета 2 типа [25].

С другой стороны, существуют отдельные сообщения, что повышение в рационе витамина D или увеличение его внутрикожного синтеза под действием ультрафиолетового излучения способствует снижению как систолического, так диастолического давления и нормализации системных метаболических показателей [17, 18].

Болезнь Альцгеймера и дефицит витамина D. Многочисленные экспериментальные и клинические работы посвящены роли недостаточности витамина D в патогенезе самого частого нейродегенеративного заболевания – БА. Как известно, главным патогенетическим событием БА в настоящее время, по мнению ведущих исследований, является накопление в межклеточных пространствах и стенках церебральных сосудов патологического белка так называемого бета-амилоида. Локальные амилоидные отложения, описанные еще в XIX в., сенильные бляшки – представляют собой основной морфологический диагностический признак этого заболевания. Однако они формируются за долгие годы до первых клинических проявлений, что свидетельствует о большом церебральном резерве, особенно у лиц которые ведут активный в умственном отношении образ жизни. Именно на этапе бессимптомного строительства, по мнению большинства ученых, сохраняются максимальные возможности, чтобы предотвратить или максимально отсрочить наступление клинических стадий болезни [26, 27].

Основные стратегии, потенциально признанные эффективными сегодня:

- Разработка иммунных препаратов, которые препятствовали бы образованию амилоида или выве-

дению его из организма, пока он не склеился в плотные неразложимые соединения (сенильные бляшки):

- Уменьшение токсического воздействия амилоида, который приводит к синтезу свободно-радикальных соединений, активации процессов перекисного окисления липидов, активации тканевого воспаления.

Один из важных в обсуждаемом контексте механизмов действия витамина D заключается в активации на его фоне в головном мозге клеток врожденного иммунитета – макрофагов и микроглиальных элементов, которые в норме играют ключевую роль в элиминации церебрального амилоидного белка. Таким образом, витамин D оказывает прямое профилактическое действие в отношении активности самого распространенного у человека нейродегенеративного процесса. Кроме того, имеет значение также противовоспалительный эффект витамина и его положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Как известно, такие сосудистые факторы риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия в рамках метаболического синдрома, а также ожирение и сахарный диабет, также рассматриваются сегодня как факторы риска БА или как факторы, ускоряющие реализацию генетической предрасположенности к этому заболеванию. Наконец, большое значение имеет воздействие на быстрые рецепторы на нейрональных мембранах, что уменьшает внутриклеточное содержание кальция и, таким образом, витамин D оказывает прямое нейропротективное воздействие [26, 27].

Связь между статусом витамина D и риском БА подтверждается во многих наблюдательных исследованиях. Так, в США в 90 годах прошлого века в рамках Cardiovascular Heart Study наблюдались более 1600 пациентов пожилого возраста с нормальными когнитивными функциями в течение в среднем 5,6 лет. За это время было зафиксировано 170 новых случаев деменции, из них 102 новых случаев БА. Статистический анализ подтвердил достоверную связь между уровнем витамина D и новыми случаями деменции, как различной этиологии, так и БА в частности [28]. В метаанализе S.Valion и соавт., в котором были обобщены и проанализированы результаты 37 популяционных исследований, достоверная связь между уровнем витамина D и риском БА была несомненной [29]. О связи между недостаточностью витамина D и развитием когнитивных нарушений и БА в частности, сообщают также O.Vuere и соавт., 2014) [30] и многие другие авторы.

Терапевтические данные. В связи с изложенными выше данными, огромный интерес представляют проспективные клинические исследования о роли добавления витамина D в пищу или активации его кожного синтеза с анализом влияния на риск возникновения когнитивных нарушений. Учитывая место витамина D в патогенетическом каскаде, конечно, едва реалистично ожидать высокую эффективность на стадии уже развернутой БА с клиникой тяжелой деменции. Однако проводятся работы на самых ранних стадиях додементных когнитивных нарушений и пациентов без когнитивных проблем, но с высоким риском их возникновения. В связи с этим особое внимание обращает на себя работа L.Mosconi и соавт. 49 пациентов в возрасте от 29 до 72 лет наблюдались в альцгеймеровском центре Нью-Йоркского Университета, принимая витамин D и некоторые другие пищевые добавки [31]. В результате было показано, что на этом фоне накопление амилоида в мозге, измеряемого с помощью исследования биомаркеров в спинномозговой жидкости и повторных позитронно-эмиссионных томографий со специальным радио-

фармпрепаратом (питтсбургская субстанция), и темпы дегенеративного процесса головного мозга (по данным высокопольного МРТ и ПЭТ с дезоксиглюкозой) достоверно уменьшились. Очень важно, что в этом исследовании принимали участие именно лица относительно молодого возраста, поскольку, как уже говорилось, дегенеративный процесс, вопреки распространенному мнению, начинается не в старости, а в молодости. И именно в этот возрастной промежуток попытки модифицировать этот процесс наиболее перспективны.

В 2015 г. состоялся специальный совет международных экспертов, посвященный роли дефицита витамина D в развитии когнитивных нарушений. Мнение экспертов было единодушным: недостаточность витамина D была признана важным патогенетическим фактором развития как когнитивных нарушений в целом, так и БА, в частности. Эксперты также согласились в том, что вариабельность содержания витамина D может частично объяснить вариабельность клинической симптоматики при БА и других дементирующих расстройствах. При этом 90% экспертов нашли целесообразным назначение витамина D пациентам с БА или когнитивными нарушениями иной этиологии [32].

В заключение, следует отметить, что изучение роли недостаточности витамина D в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и, главное, коррекция этого фактора может открыть новые возможности профилактики и лечения этой группы тяжелых заболеваний.

В настоящее время во всем мире для профилактики и лечения недостаточности и дефицита витамина D широко используются пищевые добавки и лекарственные средства, содержащие витамин D. В РФ зарегистрирован БАД «Детримакс витамин D₃» (ООО «Юнифарм»), который содержит 1000 МЕ нативного витамина D₃ в 1 таблетке. Регулярное применение «Детримакс витамин D₃» у пациентов с цереброваскулярными и нейродегенеративными заболеваниями позволит не только обеспечить ежедневную потребность взрослых людей в витамине D, но и может послужить дополнительным позитивным фактором в борьбе с этими серьезными заболеваниями.

Литература

1. WHO/MSD/MER 12,5 01.
2. Roberts R.O., Geda Y.E., Knopman D. et al. The Mayo clinic study of aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology*. 2008; 30: 58–69.
3. Unverzagt F.W., Gao S., Baiyewu O. et al. Prevalence of cognitive impairment: data from Indianapolis study of health and aging. *Neurology*. 2001; 57: 1655–1662.
4. Hanninen T., Hallikainen M., Toumainen S. et al. Prevalence of mild cognitive impairment: a population based study in elderly subjects. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2002; 106: 148–154.
5. Lopez O.L., Jagust W.J., DeKosky S.T. et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol*. 2003; 60: 1385–1389.
6. Ganguli M., Dodge H.H., Shen C., DeKosky S.T. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiological study. *Neurology*. 2004; 63: 115–121.
7. DiCarlo A., Lamassa M., Baldereschi M. et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology*. 2007; 68: 22: 1909–1916.
8. Fisher P., Jungwirth S., Zehetmayer S. et al. Conversion of subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Neurology*. 2007; 68: 4: 288–291.
9. Mannly J.J., Tang M.X., Schupf N. et al. Frequency and course of mild cognitive impairment in multiethnic community. *Ann Neurol*. 2008; 63: 4: 494–506.

10. Palmer K., Backman L., Winblad B., Fratiglioni L. Mild cognitive impairment in general population: occurrence and progression to Alzheimer's disease. *J Am Ger Psych.* 2008; 16: 7: 603–611.
11. Plassman B.L., Langa K.M., Fisher G.G. et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Neurol Med.* 2008; 148: 6: 427–434.
12. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Степкина Д.А., Локшина А.В., Мхитарян Э.А., Коберская Н.Н., Савушкина И.Ю. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2012. – №. 2. – С. 30–34. / Yakhno N.N., Preobrazhenskaya I.S., Zaharov V.V., Stepkina D.A., Lokshina A.V., Mhitarian E.A., Koberskaya N.N., Savushkina I.Yu. Rasprostranennost' kognitivnyh narushenij pri nevrologicheskikh zabelevaniyah (analiz raboty specializirovannogo ambulatornogo priema). *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika.* – 2012. – №. 2. – С. 30–34. [in Russian]
13. Захаров В.В., Громова Д.О. Современные подходы к ведению пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* – 2017. – №. 3. – С. – 207–212. / Zaharov V.V., Gromova D.O. Sovremennye podhody k vedeniyu pacientov s umerennymi kognitivnymi narusheniyami. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S.Korsakova.* 2017; 3: 207–212. [in Russian]
14. Левин О.С., Васенина Е.Е. Диагностика и лечение умеренных когнитивных нарушений и деменции. М.: МЕД пресс информ. 2015. / Levin O.S., Vasenina E.E. Diagnostika i lechenie umerennyh kognitivnyh narushenij i demencii. M.: MED press inform. 2015. [in Russian]
15. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Практическое руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с. / Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitarian E.A. Demencii. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachej. M.: MEDpress-inform, 2010; 272.
16. Парфёнов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: изд-во Ремедиум, 2014. – 192с. / Yakhno N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mhitarian E.A. Demencii. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachej. M.: MEDpress-inform, 2010; 272. [in Russian]
17. Hosseinezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: global perspective. *Mayo Clinic Proc.* 2013; 88: 7: 720–755.
18. Калинин С.Ю., И.А.Тюзикова, Д.А.Гусакова, Л.О.Ворлов, Ю.А.Тишова, Е.А.Греков, А.М.Фомин. Витамин Д как новый стероидный гормон и его значение для мужского здоровья. Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 27. – С. 38–44. / Kalinchenko S.YU., I.A.Tyuzikova, D.A.Gusakova, L.O.Vorlov, YU.A.Tishova, E.A.Grekov, A.M.Fomin. Vitamin D kak novyj steroidnyj gormon i ego znachenie dlya muzhskogo zdorov'ya. *Ehffektivnaya farmakoterapiya.* 2015; 27: 38–44.
19. Teodoratus E., Tzolaki I., Zgaga L. et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials.
20. Di Somma C., Scarana E., Barea L. et al. Vitamin D and neurological diseases: a endocrine point of view. *Int J of Molecular science.* 2017; 18: 2482.
21. Schog M., Holick M. Vitamin D and neurocognitive functions. *Clinical intervention in aging.* 2014; 559–568.
22. Landel V, Annweiler Ce mdric, Mille P. Vitamin D, Cognition and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tails *Journal of Alzheimer's Disease.* 2016; 53: 419–444.
23. Bruyère O., Cavalier E., Souberbielleet J.-C. et al. Effects of vitamin D in the elderly population: current status and perspectives *Archives of Public Health.* 2014; 72: 32.
24. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008; 117 (4): 503–511. [PubMed: 18180395]
25. Forouhi N.G., Ye Z., Rickard A.P. et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) – Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia.* 2012; 55 (8): 2173–2182. [PubMed: 22526608].
26. Banerjee A., Khemka V.K., Ganguly A., Roy D., Ganguly U., Chakrabarti S. Vitamin D and Alzheimer's Disease: Neurocognition to Therapeutics *International Journal of Alzheimer's Disease.* 2015; Article ID 192747: 11.
27. Berrige M. Vitamin D, reactive oxygen species and calcium signalling in ageing and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016; 371: 1700. PMID 4938033.
28. Littlejohns Th.J., Henley W.E., Lang I.A. et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease *Neurology.* 2014; 83: 921.
29. Balion S., Griffith L.E. et al. Vitamin D, cognition, and dementia NA systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2014; 83: 920–928.
30. Bruyère O., Slomian J., Beaudart C. et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in European women aged over 80 years. *Acta gerontol geriatr.* 2014; 59: 78–82.
31. Mosconi L., Murray J., Davies M. Nutrient intake and brain biomarkers of Alzheimer's disease in at-risk cognitively normal individuals: a cross-sectional neuroimaging pilot study *BMJ Open.* 2014; 4: 1–11.
32. Annweiler C., Dursun E., Feron F. et al. Vitamin D and cognition in older adults: updated international recommendations. *J Int Med.* 2015; 277: 45–57.

Сведения об авторах:

Захаров Владимир Владимирович – д.м.н. профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Вахнина Наталия Васильевна – к.м.н., доцент Кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва