

Оценка эффективности применения витамина D₃ (холекальциферола) в коррекции когнитивных расстройств у пациентов с цереброваскулярной болезнью

Г. И. Шварцман, Е. А. Юркина, Е. М. Первова, И. В. Чистова

Исследования витамина D продолжаются с 30-х гг. прошлого столетия, но после обнаружения рецепторов к витамину D (VDR — vitamin D receptor) открыто множество его новых функций в организме человека. VDR функционируют по крайней мере в 38 органах и тканях организма, в том числе в клетках головного мозга. В мозгу человека VDR были обнаружены в глиальных клетках и нейронах базальных ядер Мейнерта, в мозжечке, в большом количестве в гиппокампе и черной субстанции. В настоящее время метаболиты витамина D рассматривают как «нейростероиды», они могут проникать через гематоэнцефалический барьер. Одной из важнейших, но пока малоизученных функций метаболитов витамина D является регулирование развития и функционирования нервной системы [1].

Доказано, что рецепторы активной формы витамина D находятся в областях мозга, отвечающих за когнитивные функции (КФ), развитие тревоги и депрессии [1].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о зависимости уровня когнитивного функционирования, выраженности тревоги и депрессии от концентрации 25(OH)D в периферической крови [1–5].

Необходимо отметить, что витамин D обладает иммуномодулирующей активностью: он снижает выделение провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и др.) и повышает уровни противовоспалительных цитокинов [6–8].

Ранее считалось, что медиаторы иммунной системы при нормальных физиологических условиях практически не влияют на активность клеток мозга, однако в последние годы появились экспериментальные доказательства того, что провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6) участвуют в процессах обучения и памяти [4, 5].

Результаты проведенных исследований показали, что даже незначительное повышение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) увеличивает риск развития когнитивного снижения [6].

Депрессия сопровождается увеличением содержания ИЛ-6 и ИЛ-1 β . Теоретически достаточно обоснована «цитокиновая» («макрофагальная») гипотеза развития депрессии, предложенная R. S. Smith в 1991 г., в свете которой чрезмерная секреция ИЛ-1 и других молекул, вырабатываемых макрофагами, способствует развитию депрессии [9].

По мнению ряда авторов, наличие когнитивного нарушения (КН) и деменции существенно снижает качество жизни (КЖ) пациента, в результате смертность среди пациентов с деменцией значительно превышает среднестатистическую смертность среди пожилых людей [10].

В последние годы проблема сосудистых когнитивных нарушений приобретает все большую значимость в связи с увеличением распространенности цереброваскулярной патологии, особенно среди лиц трудоспособного возраста [11].

Целью настоящего исследования было оценить эффективность применения холекальциферола в коррекции когнитивных расстройств, тревоги, депрессии и улучшении КЖ у больных с цереброваскулярной болезнью (ЦВБ).

Материал и методы исследования

Было обследовано 96 пациентов с ЦВБ на базе неврологического отделения № 1 ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург). Средний возраст больных составил $61,2 \pm 10,7$ года, женщин было 66 (69%), мужчин — 30 (31%). Все пациенты были разделены на две группы по 48 человек: основная (получавшие холекальциферол) и сравнения (не получавшие), сопоставимые по возрасту, полу, уровню витамина D и маркеров воспалительной реакции в периферической крови, степени выраженности нейропсихологических и психоэмоциональных нарушений, КЖ.

Назначение холекальциферола проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых [12]. Назначалась биологически активная добавка Детримакс Витамин D₃ ежедневно по 4 таблетки (4000 ME) в сутки в течение трех месяцев.

Анализ результатов лечения проводился через 3 месяца по ряду параметров: уровню витамина D и маркеров воспалительной реакции в периферической крови, восстановлению КФ, психоэмоциональному состоянию и КЖ пациентов.

Количественное определение 25(OH)D в сыворотке крови выполнялось методом иммуноферментного анализа с помощью автоматического анализатора Liaison, DiaSorin (Италия). Согласно критериям Международного общества эндокринологов, обеспеченность витамином D (рекомендуемый уровень) диагностируется при значении 25(OH)D 30–80 нг/мл, недостаточность — при 20–30 нг/мл, дефицит — при 10–19 нг/мл, тяжелый дефицит — при значении менее 10 нг/мл [12].

Уровень hs-CRP в сыворотке крови определялся методом иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе AU5800 фирмы Beckman Coulter (США). При концентрациях hs-CRP 0,5–1 мг/л риск сосудистых осложнений в группах риска минимальный, при 1,1–1,9 мг/л — низкий, при 2–2,9 мг/л — умеренный, выше 3 мг/л — высокий.

ИЛ-1 β определяли хемилюминесцентным иммуноанализом, на оборудовании IMMULITE One. Референтные значения 0,0–5,0 пг/мл.

ИЛ-6 определяли хемилюминесцентным иммуноанализом, на оборудовании IMMULITE 2000 XPi. Референтные значения 0,0–7,0 пг/мл.

Нейропсихологическое обследование включало тестирование с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE, Mini-Mental State Examination), теста «Батарея лобной дисфункции» (англ. Frontal Assessment Battery — FAB), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA, от англ. Montreal Cognitive Assessment), теста «Рисование часов», таблиц Шульте [10].

Всем пациентам проводилось психометрическое тестирование для выявления и оценки выраженности депрессивных нарушений и определения уровня ситуационной (реактивной) тревожности (госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, от англ. Hospital Anxiety and Depression scale), шкалы тревоги и депрессии Гамильтона) [10].

Исследование КЖ больных проводилось с помощью опросника SF-36 (англ. The Short Form-36) [13].

По ишемической шкале Хачинского подтверждался сосудистый характер поражения [13].

Диагноз ЦВБ ставился на основании результатов комплексного клиничко-инструментального обследования и в соответствии с общепринятыми критериями [14, 15].

Критериями исключения были отказ пациента от любой процедуры исследования на любом этапе, возраст менее 41 года и более 81 года. Выявление других возможных причин КН, кроме ЦВБ и болезни Альцгеймера, таких как нейродегенеративные заболевания (деменция с тельцами Леви, фронтотемпоральная дегенерация, кортикобазальная дегенерация, болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, хорей Гентингтона и другие), дисметаболические энцефалопатии (почечная энцефалопатия, печеночная энцефалопатия, дистиреоидная (гипотиреоз, тиреотоксикоз) и другие), сахарный диабет 1 и 2 типа, эпилепсия, демиелинизирующие заболевания, нейроинфекции, опухоли головного мозга (первичные и метастатические), наследственные заболевания (болезнь Вильсона–Коновалова и другие), нормотензивная гидроцефалия, черепно-мозговая травма (пациенты с перенесенным сотрясением головного мозга в анамнезе более 2 лет могут быть включены в исследование), психические (эмоциональные, невротические, поведенческие нарушения), способные имитировать КН, инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания системы крови (в том числе гемобластозы), системные васкулиты, анемия, иммунологические нарушения (антифосфолипидный синдром и другие). Применение лекарственных препаратов, потенциально негативно влияющих на интеллектуально-мнестические функции (нейролептики, трициклические антидепрессанты, бензодиазепины, центральные холинолитики, барбитураты, противоэпилептические препараты). Промышленные и бытовые интоксикации (солями металлов: алюминий, цинк, марганец). Злоупотребление алкоголем. Наличие на момент обследования острых и/или обострение хронических воспалительных заболеваний.

Критериями включения пациентов в исследование были наличие жалоб на нарушение памяти, внимания или других КФ; объективное подтверждение интеллектуально-мнестических расстройств по данным клиничко-нейропсихологического исследования; наличие признаков цереброваскулярного повреждения головного мозга по данным клинических, лабораторных и нейровизуализационных методов диагностики.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, для всех участников исследования получено письменное информированное согласие.

Полученные результаты обрабатывали с использованием программной системы Statistica 10.0 (StatSoft). Изучаемые количественные признаки представлены в виде $M \pm \sigma$ (M — среднее арифметическое значение, σ — стандартное отклонение) либо в виде медианы, с указанием верхнего и нижнего квартилей ($Me [Q25; Q75]$), что зависело от вида распределения исследуемых переменных. Для проверки гипотезы о равенстве средних для двух групп

использовались параметрические (t-критерий для независимых выборок) или непараметрические (критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона). Для оценки достоверности гипотезы нормального распределения данных был использован критерий Шапиро–Уилка.

Результаты и их обсуждение

При обследовании 96 пациентов с ЦВБ, при первом визите, средняя концентрация 25(OH)D в периферической крови составила $16,68 \pm 6,92$ нг/мл, что, согласно критериям Международного общества эндокринологов, соответствует дефициту витамина D.

В табл. 1 и 2 представлена динамика значений изученных показателей в двух группах пациентов.

Динамика изучаемых показателей обследованных больных			
Показатель	Визиты	Основная группа (n = 48) (Me [Q25; Q75])	Группа сравнения (n = 48) (Me [Q25; Q75])
25(OH)D, нг/мл	1-й визит	15,8 [10,5; 21,4]	16,4 [12,0; 21,5]
	2-й визит	28,5 [21,5; 31,9]*	17,6 [4,7; 23,9]*
hs-CRP, мг/л	1-й визит	1,6 [0,2; 5,9]	1,6 [0,4; 4,6]
	2-й визит	0,6 [0,1; 2,3]*	2,0 [0,7; 4,3]*
ИЛ-1β, пг/мл	1-й визит	3,0 [2,0; 4,0]	2,95 [2,0; 3,9]
	2-й визит	2,0 [1,5; 3,1]	2,4 [1,9; 3,0]
ИЛ-6, пг/мл	1-й визит	3,7 [1,9; 5,4]	3,15 [2,1; 4,5]
	2-й визит	3,5 [1,8; 4,0]	3,0 [2,1; 4,2]
Примечание. * p < 0,05 — достоверность отличий к параметру между основной группой и группой сравнения.			

Динамика показателей состояния обследованных больных по шкалам и тестам (баллы)			
Шкалы и тесты	Визиты	Основная группа (n = 48)	Группа сравнения (n = 48)
Нейропсихологические тесты (M ± σ)			
MMSE	1-й визит	26,60 ± 2,07	26,52 ± 2,13
	2-й визит	28,00 ± 2,39*	26,44 ± 2,09*
MoCA	1-й визит	26,56 ± 2,35	26,52 ± 2,02
	2-й визит	28,00 ± 1,59*	26,29 ± 2,18*
FAB	1-й визит	16,17 ± 1,58	16,04 ± 1,60
	2-й визит	17,00 ± 1,25*	16,04 ± 1,49*
Тест «Рисование часов»	1-й визит	8,25 ± 1,87	8,33 ± 2,01
	2-й визит	9,00 ± 1,13	8,73 ± 1,51
Таблица Шульце (эффективность работы)	1-й визит	3,21 ± 1,37	3,16 ± 1,36
	2-й визит	4,00 ± 0,89*	3,08 ± 1,38*
Таблица Шульце (степень вменяемости)	1-й визит	1,0 ± 0,16	0,97 ± 0,14
	2-й визит	0,97 ± 0,16*	0,98 ± 0,13*
Таблица Шульце (психическая устойчивость)	1-й визит	1,0 ± 0,12	1,05 ± 0,15
	2-й визит	0,96 ± 0,10*	1,02 ± 0,10*
Психометрические тесты (Me [Q25; Q75])			
Шкала депрессии Гамильтона	1-й визит	9,5 [4; 17,5]	11,5 [4,0; 16,5]
	2-й визит	8,5 [3,0; 14,5]	9,5 [3,0; 15,5]
Шкала тревоги Гамильтона	1-й визит	13,0 [6,0; 23,0]	14,5 [5,5; 23,5]
	2-й визит	10,5 [5,0; 18,0]	12,5 [5,0; 22,0]
Госпитальная шкала тревоги (HADS)	1-й визит	6,0 [3,5; 9,0]	6,0 [2,5; 8,5]
	2-й визит	5,0 [2,5; 7,0]	6,0 [3,5; 8,0]
Госпитальная шкала депрессии (HADS)	1-й визит	6,0 [2; 9,5]	5,0 [3,0; 7,5]
	2-й визит	5,0 [1,0; 6,5]	5,5 [2,5; 8,0]
Шкалы опросника SF-36 (Me [Q25; Q75])			
Физическое функционирование	1-й визит	70,0 [42,5; 92,5]	62,5 [35,0; 95,0]
	2-й визит	87,5 [65,0; 100,0]*	57,5 [45,0; 80,0]*
Ролевое (физическое) функционирование	1-й визит	25,0 [25,0; 75,0]	25,0 [25,0; 100,0]
	2-й визит	50,0 [50,0; 75,0]*	25,0 [25,0; 50,0]*
Боль	1-й визит	41,0 [31,0; 62,0]	42,0 [31,0; 73,0]
	2-й визит	62,0 [46,0; 100,0]	51,0 [31,0; 62,0]
Общее здоровье	1-й визит	50,0 [40,0; 62,0]	51,0 [40,0; 60,0]
	2-й визит	75,0 [55,0; 75,0]*	50,0 [40,0; 75,0]*
Жизнеспособность	1-й визит	50,0 [40,0; 62,5]	55,0 [35,0; 60,0]
	2-й визит	65,0 [50,0; 70,0]	50,0 [37,5; 62,5]
Социальное функционирование	1-й визит	62,5 [37,5; 87,5]	62,5 [50,0; 75,0]
	2-й визит	75,0 [50,0; 87,5]	50,0 [50,0; 68,8]
Эмоциональное функционирование	1-й визит	66,7 [33,3; 100,0]	33,3 [33,3; 100,0]
	2-й визит	66,7 [66,7; 100,0]*	66,7 [33,3; 66,7]*
Психологическое здоровье	1-й визит	56,0 [48,0; 72,0]	52,0 [38,0; 68,0]
	2-й визит	68,0 [52,0; 76,0]*	48,0 [48,0; 68,0]*
Примечание. * p < 0,05 — достоверность отличий к параметру между основной группой и группой сравнения.			

При оценке динамики изучаемых показателей у пациентов, принимавших холекальциферол (Детримакс Витамин

Д₃), уровень 25(ОН)D в периферической крови увеличился на 64,1% [32,6; 153,1] ($p < 0,001$), а у больных, не принимавших холекальциферол, — на 16,0% [4,7; 22,4] ($p < 0,01$). В основной группе отмечена положительная динамика в виде уменьшения уровней hs-CRP на 45,3% [52,7; 0,0] ($p < 0,001$), ИЛ-1 β на 17,1% [–34,1; –1,3] ($p < 0,001$) и ИЛ-6 на 7,9% [–24,0; 0,0] ($p < 0,001$). В группе сравнения динамики уровня hs-CRP не выявлено ($p = 0,26$), уровень ИЛ-1 β снизился на 13,7% [27,7; –3,45] ($p < 0,001$), а ИЛ-6 — на 2,7% [–5,4; 1,24] ($p < 0,05$).

При анализе результатов нейропсихологического тестирования видно, что изменения показателей шкал и тестов существенно различимы в группах. Так, в основной группе отмечалась положительная динамика в виде улучшения когнитивных функций, что выражалось в увеличении показателей по шкале MMSE на 3,64% [0,0; 11,32] ($p < 0,001$), FAB — 5,88% [0,0; 7,14] ($p < 0,01$), таблицам Шульте: эффективность работы — 25,0% [0,0; 50,0] ($p < 0,001$), а результаты степени вработываемости и психической устойчивости уменьшились на 5,66% [–14,09; 0,0] ($p < 0,001$) и 5,35% [–13,22; 0,0] ($p < 0,001$) соответственно. Динамики показателей по этим тестам и шкалам в группе сравнения выявлено не было ($p = 0,64$; $p = 0,5$; $p = 0,5$; $p = 0,08$; $p = 0,84$ соответственно). Показатель по тесту «Рисование часов» в двух группах увеличился практически одинаково (на 11,11% [0,0; 20,83] ($p < 0,001$) в основной и 11,11% [0,0; 14,29] ($p < 0,01$) в группе сравнения). Отмечалась положительная динамика по шкале MoCA в основной группе, в виде прироста показателя на 3,77% [3,44; 8,0] ($p < 0,001$), в то время как в группе сравнения данный показатель снизился на 1,67% [–4,0; 3,70] ($p = 0,44$).

При оценке уровня тревоги и депрессии в основной группе была отмечена положительная динамика, что проявлялось в виде уменьшения показателей по шкале депрессии Гамильтона на 15,38% [–25,0; –9,55] ($p < 0,001$), шкале тревоги Гамильтона — 14,29% [–33,33; –9,09] ($p < 0,001$), госпитальной шкале тревоги — 15,48% [–25,0; 0,0] ($p < 0,001$), госпитальной шкале депрессии — 25,0% [–50,0; –10,56] ($p < 0,001$). В группе сравнения отмечалась положительная динамика по шкалам Гамильтона, но не столь значимая (уменьшение показателей по шкале депрессии на 11,11% [–25,0; –6,97] ($p < 0,001$), а тревоги — 6,90% [–16,67; –5,96] ($p < 0,05$)), а по госпитальной шкале тревоги и депрессии динамики показателей не наблюдалось ($p = 0,86$ и $p = 0,64$ соответственно).

Улучшение КЖ, оцененное по шкалам опросника SF-36, в основной группе составило: физическое функционирование (ФФ) 14,29% [0; 46,15] ($p < 0,001$); общее здоровье (ОЗ) 24,50% [2,08; 52,50] ($p < 0,001$); психологическое здоровье (ПЗ) 14,36% [06,35; 39,58] ($p < 0,05$), а по шкалам ролевое (физическое) функционирование (РФ) ($p < 0,001$); боль (Б) ($p = 0,33$); жизнеспособность (Ж) ($p = 0,65$); социальное функционирование (СФ) ($p = 0,35$) и эмоциональное функционирование (ЭФ) ($p < 0,05$) динамики показателей выявлено не было. В группе сравнения по шкале СФ выявлено снижение показателя на 6,25% [–29,17; –25,0] ($p = 0,35$), по остальным шкалам динамика показателей выявлена не была (ФФ ($p = 0,31$); РФ ($p = 0,36$); Б ($p = 0,26$); ОЗ ($p = 0,12$); Ж ($p = 0,18$); ЭФ ($p = 0,82$); ПЗ ($p = 0,36$)).

Заключение

1. У пациентов, принимавших Детримакс Витамин Д₃ (холекальциферол), уровень 25(ОН)D в периферической крови достоверно увеличился на 64,1%, а уровень hs-CRP и провоспалительных цитокинов достоверно снизился (hs-CRP на 45,3%, ИЛ-1 β — на 17,1% и ИЛ-6 — на 2,7%), что говорит о снижении общих воспалительных реакций.
2. На фоне приема Детримакса Витамина Д₃ (холекальциферола) отмечалось достоверное улучшение когнитивных функций, что видно из результатов нейропсихологического тестирования в виде увеличения показателей по шкалам: MMSE на 3,64%, MoCA — на 3,77%, FAB — на 5,88%, тесту «Рисование часов» — на 11,11%, таблицам Шульте (эффективность работы) — на 25,0% (по результатам степени вработываемости и психической устойчивости также отмечена достоверная положительная динамика в виде их уменьшения на 5,66% и 5,35% соответственно).
3. Было выявлено, что в результате приема Детримакса Витамина Д₃ (холекальциферола) у пациентов достоверно снизился уровень тревоги и депрессии, что прослеживается по результатам психометрического тестирования в виде уменьшения показателей по шкалам: депрессии Гамильтона на 15,38%, тревоги Гамильтона — на 14,29%, госпитальной шкале тревоги — на 15,48%, госпитальной шкале депрессии — на 25,0%.
4. Достоверное улучшение КЖ, оцениваемое по шкалам опросника SF-36, в группе пациентов, принимавших Детримакс Витамин Д₃ (холекальциферол), составило: ФФ — 14,29%, ОЗ — 24,50%, ПЗ — 14,36%.

Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать Детримакс Витамин Д₃ в комплексной терапии ЦВБ.

Литература

1. Витамин D — смена парадигмы / Под ред. Гусева Е. И., Захаровой И. Н. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2018.
2. Milman S., Schuller-Katz M., Deluty J., Zimmerman M. E., Crandall J. P., Barzilai N., Melamed M. L., Atzmon G. Individuals with exceptional longevity manifest a delayed association between vitamin D insufficiency and cognitive impairment // Journal of American Geriatrics. Soc. 2014; 62 (1): 153–158. <https://doi.org/10.1111/jgs.12601>.
3. Milanese Y., Shardell M., Corsi A. M., Vazzana R., Bandinelli S., Guralnik J. M., Ferrucci L. Serum 25-hydroxyvitamin

D and depressive symptoms in older women and men // Endocrine Reviews. 2010; 31 (3): 397–398.

<https://doi.org/10.1210/edrv.31.3.9980>.

4. Nanri A., Mizoue T., Matsushita Y., Poudel-Tandukar K., Sato M., Ohta M., Mishima N. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in Japanese: analysis by survey season // European Journal of Clinical Nutrition. 2009; 2: 1444–1447. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.96>.
5. Pettersen J. A., Fontes S., Duke C. L. The effects of Vitamin D Insufficiency and Seasonal Decrease on cognition // Canadian Journal of Neurological Sciences. 2014; 41 (4): 459–465. <https://doi.org/10.1017/S0317167100018497>.
6. Снопов С. А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему // Медицинская иммунология. 2014; 16 (6): 499–530. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-6-499-530>.
7. Eyles D. W., Burne T. H., McGrath J. J. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. Frontiers in Neuroendocrinology // 2013; 34 (1): 47–64. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.07.001>.
8. Rausch-Fan X., Leutmezer F., Willheim M., Spittler A., Bohle B., Ebner C., Jensen-Jarolim E., Boltz-Nitulescu G. Regulation of Cytokine Production in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells and Allergen-Specific Th Cell Clones by 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 // International Archives of Allergy and Immunology. 2002; 128 (1): 33–41. <https://doi.org/10.1159/000058001>.
9. Brian E. Leonard. Inflammation, Depression and Dementia: Are they Connected? // Neurochemical Research. 2007; 32 (10): 1749–1756. <https://doi.org/10.1007/s11064-007-9385-y>.
10. Захаров В. В., Вознесенская Т. Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: Издательство МЕДпресс-информ, 2018.
11. Гусев Е. И., Боголепова А. Н. Когнитивные нарушения при cerebrovascularных заболеваниях. М.: Издательство МЕДпресс-информ, 2013.
12. Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е., Дзеранова Л. К., Каронова Т. Л., Ильин А. В., Мельниченко Г. А., Дедов И. И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. 2016; 4: 60–84. Ссылка активна на 20.10.2019. <https://probl-endojournals.ru/probl/article/view/7987>.
13. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Под ред. академика РАМН Шевченко Ю. Л. М.: Издательство РАЕН, 2012.
14. Дисциркуляторная энцефалопатия: методические рекомендации / Под редакцией Яхно Н. Н. М.: Издательство РКИ Северо-пресс, 2005.
15. Левин О. С., Сагова М. М., Голубева Л. В. Качество жизни больных дисциркуляторной энцефалопатией с умеренными когнитивными расстройствами // Российский медицинский журнал. 2006; 3: 25–28.

Г. И. Шварцман¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. М. Первова

И. В. Чистова, кандидат медицинских наук

Е. А. Юркина, кандидат медицинских наук

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

¹ Контактная информация: shvartsman@inbox.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.62.17.010

Оценка эффективности применения витамина D3 (холекальциферола) в коррекции когнитивных расстройств у пациентов с cerebrovascularной болезнью/ Г. И. Шварцман, Е. М. Первова, И. В. Чистова, Е. А. Юркина

Для цитирования: Лечащий врач № 12/2019; Номера страниц в выпуске: 59-63

Теги: когнитивные расстройства, качество жизни, тревога, депрессия