

*Шаврина Е. С., Черкасова В. Г.*

## **Сравнительная оценка распространенности и структуры когнитивных нарушений и расстройств депрессивного спектра до и после коррекции железодефицитной анемии легкой и средней степени у женщин молодого возраста**

Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера, г. Пермь

*Shavrina E. S., Cherkasova V. G.*

### **Comparative assessment of the extent and structure of cognitive impairment and depressive spectrum disorders before and after correction of iron deficiency anemia mild to moderate in younger women**

#### **Резюме**

Цель. Изучить и дать сравнительную характеристику когнитивного профиля, расстройств депрессивного спектра у пациенток 18–44 лет с железодефицитной анемией легкой и средней степени до лечения и после коррекции анемии препаратами железа. Материалы и методы. В амбулаторных условиях обследованы 40 женщин молодого возраста (классификация ВОЗ 2012г) с железодефицитной анемией 1-2 степени путем комплексной оценки соматического и неврологического статусов с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Оценка когнитивного профиля проводилась с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МОКА-тест), для скрининговой оценки аффективной сферы и депрессивного спектра применялись шкалы Готланда (депрессия) и Спилбергера-Ханина (личностная и ситуативная тревожность). Группу контроля составили 40 женщин без анемии в возрасте 18–44 лет. Результаты. Проведено сравнительное клинико-нейро-психологическое обследование пациенток до и после коррекции анемии путем динамического наблюдения за группой женщин в процессе лечения анемии с повторной оценкой лабораторных результатов и повторном тестировании через 12 и 24 недели. В процессе терапии анемии отмечалось статистически достоверное улучшение когнитивного статуса без значимого влияния на показатели тревожности и депрессии. Выводы. Приведенные данные показывают наличие легких когнитивных нарушений у женщин молодого возраста с железодефицитной анемией легкой и средней степени. Значимых расстройств депрессивного спектра (высокого уровня личностной тревоги, наличия депрессии) не выявлено. Коррекция анемии препаратом Феррум Лек в дозе 200 мг в сутки через 24 недели наблюдения способствует устранению когнитивного дефицита.

**Ключевые слова.** Когнитивные нарушения, депрессия, тревога, железодефицитная анемия, женщины молодого возраста

#### **Summary**

The Aim. Examine and give a comparative description of the cognitive profile, depressive spectrum disorders in patients 18–44 years with iron deficiency anemia mild to moderate before treatment and after correction of anemia with iron. Materials and methods. In the outpatient setting examined 40 young women (WHO classification 2012) with iron deficiency anemia 1-2 degrees through integrated assessment of somatic and neurological status using clinical, laboratory and instrumental methods. Assessment of cognitive profile was performed using the scale of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA test) for the screening assessment of affective and depressive spectrum used scale Gotland (depression) and Spielberger-Hanin (personal and situational anxiety). The control group consisted of 40 women without anemia at the age of 18–44 years. The Results. A comparative clinical and neuro-psychological examination of patients before and after correction of anemia by dynamic observation of a group of women in the treatment of anemia with a re-evaluation of laboratory results and re-testing at 12 and 24 weeks. The therapy of anemia showed a statistically significant improvement in cognitive status without a significant effect on performance anxiety and depression. Conclusions. These data show the presence of mild cognitive impairment in young women with iron deficiency anemia mild to moderate. Significant depressive spectrum disorders (high level of personal anxiety, the presence of depression) have been identified. Correction of anemia drug Ferrum Lek in a dose of 200 mg per day after 24 weeks of observation helps to eliminate cognitive deficits.

**Keywords.** Cognitive impairment, depression, anxiety, iron deficiency anemia, women young

## Введение

В настоящее время дефицит железа является наиболее частым алиментарным расстройством в мире и определяется более чем у четверти населения земного шара [10], в России около 12% женщин детородного возраста страдают железодефицитной анемией, а распространенность латентного дефицита железа в некоторых регионах достигает 50% [1]. Как известно, железо является одним из основных по значимости, незаменимым микроэлементом. Системная гипоксия и нарушения метаболических процессов при дефиците железа приводят к нарушению функционирования нервной системы [7]. Как известно, железо признано жизненно необходимым для организма: оно является незаменимым компонентом ферментных систем организма обеспечивающих должный уровень системного и клеточного аэробного метаболизма. Согласно современным исследованиям, наибольшее содержание железа после гемоглобина наблюдается в клетках головного мозга [3]. Железо в тканях головного мозга участвует в генерации импульсов в нервных синапсах, в процессах миелинизации нервных волокон, оказывает влияние на функции гипоталамуса [3]. В случае недостатка железа снижаются количество и чувствительность допаминовых рецепторов D<sub>2</sub>, что ведет к нарушению метаболизма допамина в нервных синапсах, в результате чего уменьшается стимулирующий эффект на следующую клетку и сокращается количество проходящих импульсов. Эксперименты, проведенные John L. Beard ещё 2001 году на крысах, у которых наблюдался дефицит железа, показали, что недостаток железа сопровождается уменьшением концентрации экстрацеллюлярного допамина в полосатом ядре мозга, в связи с чем уменьшается активность транспортного белка допамина — ДАТ (допаминовый транспортер), активизирующего D<sub>2</sub>-рецепторы на пресинаптической мембране. Дефицит железа может оказывать специфическое воздействие как на центральную нервную систему (нервные клетки, миелин), так и на процесс передачи нервных импульсов. Результаты экспериментальных исследований показали, что дефицит железа, сопровождающийся снижением дофаминергической активности, может привести к изменению поведенческих реакций, познавательных функций, негативно повлиять на способность к обучению и память [3].

По данным ряда исследований по вопросу когнитивных нарушений в молодом и среднем возрасте, в том числе при железодефицитной анемии, у таких пациентов наблюдается легкий обратимый когнитивный дефицит [4, 8, 9]. Достаточно точным и ведущим клиническим инструментом оценки когнитивных функций в настоящее время остается нейropsихологическое обследование [2], используемое нами при изучении проблемы.

**Целью** нашего исследования явилось изучение когнитивного профиля и расстройств депрессивного спектра у пациенток 18-44 лет с железодефицитной анемией легкой и средней степени до лечения и после коррекции анемии препаратами железа.

**Задачи исследования**

- провести ряд нейropsихологических тестов у лиц

с железодефицитной анемией основной группы и у лиц без анемии контрольной группы;

- оценить результаты проведенных тестов и сравнить когнитивный и аффективный профили у лиц основной и контрольной групп, представить описание нарушенных когнитивных функций, расстройств депрессивного спектра;

- оценить влияние улучшения показателей гемоглобина и ферритина на выраженность когнитивных нарушений, депрессивных расстройств.

## Материалы и методы

В амбулаторных условиях были обследованы 40 женщин 18-44 лет (средний возраст 33,0 ± 0,7 лет) с железодефицитной анемией легкой и средней степени (уровень гемоглобина 103,68 ± 1,51 г/л).

Критерии включения в исследование: женский пол, возраст 18-44 года, степень железодефицитной анемии 1-2, все сопутствующие заболевания в стадии ремиссии, информированное согласие пациента, отсутствие противопоказаний к приему препаратов железа.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, беременность, медикаментозная терапия сопутствующих заболеваний длительностью более 2х недель и/или непосредственно перед проведением исследования, наличие сопутствующей патологии, известной в качестве потенциальной причины когнитивных нарушений (последствия ЧМТ, эпилепсия, цереброваскулярные заболевания, интоксикация, инфекционные заболевания и др.), тяжелая сопутствующая патология (онкологические заболевания, оперативные вмешательства по поводу заболеваний ЖКТ, сахарный диабет, ГБ), впервые выявленная анемия.

Сравнение проводилось с контрольной группой женщин 18-44 лет (средний возраст 32,48 ± 0,8 лет) без анемии. Группы были сопоставимы по возрасту, семейному положению, уровню образования, отсутствию серьезной сопутствующей патологии (таблица 1).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации [11]. Окончательный протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены локальным этическим комитетом (протокол заключения этического комитета № 22 от 13.03.2013г). Все участники исследования подписали информированное согласие. С помощью МОКА-теста проведена оценка когнитивных функций у женщин основной и контрольной групп. Тестирование включало также шкалу самооценки Спилберга-Ханина для определения личностной и ситуативной тревожности и шкалу Готланда для выявления депрессии. Обследование проводилось до начала терапии, через 12 и через 24 недели на фоне лечения анемии оральным препаратом железа Феррум Лек в дозе 200 мг в сутки.

У всех пациенток проводилось изучение ряда метаболических показателей: уровня гемоглобина, эритроцитов, ферритина, железа, фолиевой кислоты, витамина В12, тиреотропного гормона (ТТГ), глюкозы, общего хо-

Таблица 1. Исходная лабораторно-демографическая характеристика групп.

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)	p
Замужем	24 (60%)	21 (52,5%)	нд
Не замужем	16 (40%)	19 (47,5 %)	нд
Имеют детей	20 (50%)	17 (42,5 %)	нд
Средний возраст, лет	33,00±0,7	32,48±0,8	нд
Высшее образование	40(100%)	40(100%)	нд
Работающих	40(100%)	40(100%)	нд
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	24,41±0,27	27,78±0,36	0,0001
Гемоглобин, г/л	103,68±1,51	130,43±0,75	0,0001
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	4,27±0,07	4,51±0,06	0,001
Ферритин, нг/мл	6,73±0,86	41,13±2,35	0,0001
Железо сывороточное, мкмоль/л	6,92±0,86	20,52±1,21	0,0001
Фолиевая кислота, нг/мл	9,31±0,65	12,34±0,66	нд
витаминВ12, пг/мл	354,75±23,29	266,65±14,23	нд
ТТГ, мМЕ/л	2,45±0,14	3,01±0,12	нд
Глюкоза, моль/л	4,48±0,09	4,29±0,08	нд
Холестерин общий, моль/л	4,43±0,08	5,03±0,14	0,0004
Ат к Helicobacter pylori, МЕ/л	1,84±0,09	1,65±0,06	нд

лестерина, антител к Helicobacter pylori в крови (таблица 1). Обработка результатов выполнена с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Использовался пакет статистических программ Microsoft Excel, Statistica 8.0. Сравнение групп проводилось по двухвыборочному t-критерию с различными дисперсиями и уровнем значимости 5% (0,05) [6].

## Результаты и их обсуждение

У пациенток с анемией необходимо отметить достоверно низший балл МОКА-теста до лечения в сравнении

с контрольной группой. Средний балл составил 25,8±0,21 в основной и, соответственно, 29,25±0,11 в контрольной группах (p=0, 0001). В процессе лечения анемии через 12 недель сохраняется статистическое различие между группами по этому показателю, тогда как через 24 недели статистически значимого различия в баллах МОКА-теста уже не наблюдается (таблица 2). Балл в основной группе через 12 недель наблюдения составил 26,98 ± 0,21, в контрольной – 29,33 ± 0,09 (p = 0, 0001), через 24 недели 30,13 ± 2,34 и 29,45 ± 0,09 соответственно (p = 0,8 – статистически не значимо).

Таблица 2. Динамика результатов нейропсихологического тестирования на фоне коррекции анемии.

		МОКА-тест	Шкала Готланда	Шкала Спилбергера-Ханина (ситуативная тревожность)	Шкала Спилбергера-Ханина(личностная тревожность)
исходно	Основная группа	25,8±0,21	5,88±0,28	2,46±0,11	2,68±0,12
	P	P=0,0001	P=0,7 Статистически не значимо	P=0,6 Статистически не значимо	P=0,7 Статистически не значимо
Через 12 нед	Контрольная группа	29,25±0,11	6,00±0,36	2,39±0,09	2,61±0,10
	Основная группа	26,98±0,21	5,50±0,24	2,47±0,09	2,71±0,12
Через 12 нед	P	P=0,0001	P=0,09 Статистически не значимо	P=0,4 Статистически не значимо	P=0,5 Статистически не значимо
	Контрольная группа	29,33±0,09	6,20±0,33	2,37±0,09	2,61±0,10
Через 24 нед	Основная группа	30,13±2,34	5,30±0,19	2,51±0,10	2,72±0,11
	P	P=0,8 Статистически не значимо	P=0,009	P=0,4 Статистически не значимо	P=0,4 Статистически не значимо
Через 24 нед	Контрольная группа	29,45±0,09	6,2±0,28	2,41±0,08	2,61±0,09

Таблица 3. Различия результатов МОКА-теста между группами. \*

		Внимание (максимум 6 баллов)	Беглость речи (максимум 3 балла)	Отсроченное воспроизведение (максимум 5 баллов)	Общий балл МОКА-теста (максимум 30)
исходно	Основная группа	3,15±0,09	2,48±0,09	4,08±0,15	25,8±0,21
	P	p=0,0001	P=0,0002	P=0,04	P=0,0001
	Контрольная группа	5,70 ± 0,07	2,90± 0,05	4,65 ±0,08	29,25±0,11
Через 12 недель	Основная группа	3,68± 0,12	2,70± 0,07	4,45± 0,15	26,98±0,21
	P	p=0,0001	p=0,0001	p=0,03	P=0,0001
	Контрольная группа	5,78± 0,07	2,83±0,06	4,78± 0,07	29,33±0,09
Через 24 недели	Основная группа	4,25± 0,14	2,85± 0,06	4,6±5 0,09	30,13±2,34
	P	p=0,0001	p=0,0001	p=0,03	P=0,8 Статистически не значимо
	Контрольная группа	5,85± 0,06	2,95± 0,03	4,80± 0,06	29,45±0,09

Примечание: \*представлены только тесты, результаты которых статистически отличаются у пациентов основной и контрольной групп.

Как следует из таблицы 3, женщины с железодефицитной анемией показали достоверно худший результат при оценке некоторых когнитивных функций: внимания (называние чисел в прямом и обратном порядке, реакция, последовательное вычитание по семь), беглости речи, памяти (отсроченное воспроизведение). При оценке функции внимания наиболее частые ошибки зафиксированы при выполнении последовательного вычитания по семь и называния чисел в обратном порядке. Что касается речевой функции, то достоверные отличия между группами были выявлены именно при выполнении задания на скорость (называние слов на определенную букву за 1 минуту). Пациентки с анемией продемонстрировали более низкий результат отсроченного воспроизведения, однако, следует отметить, что с учетом 1-2 подсказок данное задание было выполнено всеми. При сравнении параметров МОКА-теста в процессе коррекции анемии сохраняются достоверные различия между основной и контрольной группами при выполнении этих же заданий через 12 и 24 недели, хотя по общему баллу теста через 24 недели статистического различия нет (таблица 3).

Как представлено в таблице 2, отсутствует значимое отличие между группами по остальным используемым в исследовании шкалам. Можно лишь отметить достоверное снижение количества баллов по шкале Готланда в основной группе через 24 недели лечения анемии (p=0,009), хотя общий балл этой шкалы не соответствовал депрессии уже исходно.

По классификации когнитивных нарушений (Н.Н. Яхно, 2005[5]) выявленные когнитивные нарушения относятся к легким когнитивным нарушениям, не влияющим на бытовую, профессиональную и социальную деятельность.

Интересным представляется выявленное в исследовании достоверное отличие групп по индексу массы тела (ИМТ) и уровню общего холестерина в крови. В

контрольной группе средний индекс массы тела составил 27,78± 0,36 кг/м<sup>2</sup> (при известной норме 18,5- 24,9) соответствует избыточной массе тела, в то время, как ни у одной пациентки из основной группы ИМТ не превышал нормальные показатели. Общий холестерин крови в основной группе составил 4,43±0,08 ммоль/л, а в контрольной группе 5,03±0,14 ммоль/л (p=0,0004).

## Выводы

1. Используемый в исследовании тест МОКА для оценки когнитивных нарушений показал достоверное различие в когнитивных профилях у женщин молодого возраста с 1-2 степенью железодефицитной анемии и женщин без анемии из группы контроля. Тесты для оценки расстройств депрессивного спектра (шкалы Готланда и Спилберга-Ханина) значимых нарушений и достоверных отличий по двум группам не выявили.

2. Используя МОКА-тест, мы описали легкие когнитивные нарушения функции внимания (называние чисел в прямом и обратном порядке, реакция, последовательное вычитание по семь), беглости речи, памяти (отсроченное воспроизведение) у женщин основной группы.

3. Устранение дефицита железа и коррекция анемии (рост уровней гемоглобина и ферритина в сыворотке крови) коррелирует с уменьшением выраженности когнитивных нарушений. Уже через 12 недель терапии заметна явная тенденция к улучшению когнитивных функций в основной группе, однако через 12 и даже через 24 недели сохраняется достоверно худшее выполнение заданий, сделанных с ошибками до лечения препаратами железа. Нами не выявлено достоверного отличия по общему баллу МОКА-теста в сравнении с группой контроля лишь через 24 недели после начала терапии препаратом железа. Это может свидетельствовать в пользу лучшего влияния на когнитивные функции длительного лечения препаратами железа. ■

*Шаврина Е. С., аспирант кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины, врач-терапевт, Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Медицинский центр ООО «МЕДИС» филиал в г.Пермь; Черкасова В. Г., Дмн, профессор, зав. кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины ПГМУ им. акад. Е.А.Вагнера, Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера, г. Пермь; Шаврина Елена Сергеевна, г.Пермь, Стахановская 29-31, сот. тел. 89028067550, e-mail: elsh1178@mail.ru*

## Литература:

1. Бурячковская Л. И. Железодефицитные анемии и их лечение. М. 2010; 60.
2. Захаров В.В. Нейropsychологические тесты. Необходимость и возможность применения. Concilium medicum 2011; 13(2): 82-90.
3. Коровина Н.А. Дефицит железа и когнитивные расстройства у детей / Н.А.Коровина, И.Н. Захарова, В.И. Свинцицкая // Лечащий врач – 2006. ц5. – с.82
4. Пустоханова Л. В., Боровкова Н. А. Характеристика когнитивного статуса у лиц молодого возраста. Когнитивные способности и когнитивные нарушения: сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции / под ред. д-ра мед. наук В. Г. Черкасовой. Пермь: Книжный формат 2011: 72-76.
5. Черкасова В.Г., Кривошекова О.Ф., Егорова Н.С. Синдром когнитивных нарушений в практике невролога: руководство для врача. Пермь: Книжный формат 2011; 139.
6. Шелудько В.С., Подлужная М.Я. Теоретические основы медицинской статистики: методические рекомендации. ПГМА, Перм. БУПК медфармработников. Пермь 2001; 36.
7. Hulten Lena. Iron deficiency and cognition. Scandinavian J. of Nutrition. 2003; 47 (3): 152-156.
8. Murray-Kolb Laura E., Beard John L. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. Am. J. Clin. Nutr. 2007; 778-787.
9. Petranovic D., Taksik V., Dobrila-Dintinjana R et al. Correlation of Anaemia and Cognitive Functions Measured by the Complex Reactometer Drenovac. Coll. Antropol. 32 (2008) 1; 47-51.
10. Walker T. Effects of iron-deficiency anaemia on cognitive skills in infancy and childhood//Baillieres. Clin. Haematol. 1994; 7: 815-827.
11. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013, available at: [http://www.ub.edu/recerca/Bioetica/doc/Declaracio\\_Helsinki\\_2013.pdf](http://www.ub.edu/recerca/Bioetica/doc/Declaracio_Helsinki_2013.pdf).