

**КОДИНЦЕВ**  
**Антон Николаевич**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ И  
КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ  
ГРУПП**

3.1.24. — Неврология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук, профессор

**Волкова Лариса Ивановна**

**Официальные оппоненты:**

**Васенина Елена Евгеньевна** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии.

**Ахмадеева Лейла Ринатовна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неврологии.

**Ведущая организация**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Российский центр неврологии и нейронаук»

Защита диссертации состоится в «\_\_» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора медицинских наук 21.2.074.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета [www.usma.ru](http://www.usma.ru), а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: [vak.minobrnauki.gov.ru](http://vak.minobrnauki.gov.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_ года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор,

Заслуженный деятель науки РФ

**Базарный**

**Владимир Викторович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

В настоящее время наблюдается устойчивое увеличение продолжительности жизни населения развитых стран. Данная тенденция характеризуется ростом популяции пожилого и старческого возраста в Российской Федерации, что диктует необходимость совершенствования специализированной медицинской помощи пациентам старше 60 лет (Шевцова В. И. с соавт., 2020). Старение часто сопровождается развитием гериатрических синдромов. Старческая астения (СА) является распространенной патологией у лиц пожилого возраста (у 10% людей в возрасте от 65 до 75 лет) и старческого возраста (у 50% людей старше 80 лет) (Ткачева О. Н. с соавт., 2024). Умеренные когнитивные нарушения (УКН) являются не менее распространенной патологией среди лиц старше 50 лет (в среднем 15%) (Xiong J., Xue W. X., 2020). По данным различных исследований, старческая астения и умеренные когнитивные нарушения наиболее часто встречаются у женщин (Tembo M. C. et al., 2021; Liu Y. et al., 2022). СА и УКН являются ключевыми гериатрическими синдромами, поэтому нередко встречается их сочетание, которое приводит к развитию когнитивной астении (Sugimoto T. et al., 2018; Bai G. et al., 2021). Помимо ассоциации когнитивной дисфункции и старческой астении (Sternberg S.A., 2011), достоверно известно о взаимосвязи данных патологий с высокой распространенностью тревожных (Васенина Е. Е., 2024; Ma L., 2020; Tan M., Bhanu C., Frost R., 2023) и депрессивных расстройств (Foster N. L. et al., 2019; Deng M. G. et al., 2023). Однако остается до конца не раскрытой и не изученной закономерность изменения основных клинических параметров оценки данных состояний, в особенности при дополнительном исследовании сопутствующих социальных, метаболических и коморбидных факторов. Не менее важным направлением является изучение взаимосвязи старческой астении, когнитивной дисфункции и психоэмоциональных нарушений у пациентов с сопутствующей патологией, так как наличие сердечно-сосудистых и других распространённых в пожилом возрасте заболеваний (таких как остеопороз,

сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек) может являться не только значимым конфаундером, но и потенциальным клиническим признаком СА, УКН и когнитивной астении (Васенина Е. Е., Ганькина О. А., 2024; Salive M.E., 2013; Tangalos E. G., Petersen R. C., 2018).

Важным аспектом является поиск доступных и недорогих маркеров, которые могут дополнить клиническое обследование пациентов пожилого возраста. Потенциальным доступным и недорогим лабораторным параметром является периферическая холинэстераза (ПХЭ) сыворотки крови (von Bernhardt R., 2005), изменение активности которой может отражать развитие и прогрессирование нейродегенеративных процессов, сопровождающихся когнитивными нарушениями (Szilágyi A. K. et al., 1987; Hubbard R. E. et al., 2008; Karami A. et al., 2021). Другим важным ассоциативным фактором является витамин Д, изменение концентрации которого может являться потенциальным признаком не только старческой астении (Remelli F. et al., 2019), но и когнитивной дисфункции (Sultan S. et al., 2020).

Для практического здравоохранения важно определить простые, малозатратные клинические и лабораторные показатели, позволяющие на ранних стадиях заподозрить развитие патологических нейрогериатрических синдромов, провести детальную диагностику и своевременно назначить терапию.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время доказано, что когнитивные нарушения и СА взаимосвязаны, развитие одного состояния отягощает течение другого и наоборот. Существуют данные о корреляции показателей клинической шкалы СА и Монреальской когнитивной шкалы, англ. Montreal Cognitive Assessment, MoCA (Lee T. et al. 2023). Опубликованы данные об ассоциации изменений оригинального индекса старческой астении (ИСА), предложенного Rockwood K. et al., и краткой шкалы оценки психического статуса, англ. Mini-mental State Examination, MMSE (Kelaiditi E. et al., 2016). В отечественной литературе представлены сведения о взаимосвязи изменений показателей шкалы «Возраст не помеха» и оригинального индекса старческой астении (Ткачева О. Н. с соавт., 2017). В работе Бельдиева С. Н.

с соавт. (2021), приводятся данные о точности опросника «Возраст не помеха» по отношению к оригинальному индексу старческой астении (Rockwood K. et al., 2005): чувствительность - 86,7%, специфичность - 42,8% при пороговой точке 3 балла и более. Опубликованы исследования об использовании 36-компонентного ИСА и его ассоциации с показателями гериатрической шкалы депрессии, теста для оценки уровня депрессии – англ. The Patient Health Questionnaire, PHQ-9 и госпитальной шкалы тревоги и депрессии – англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS (Borges M. K. et al., 2021; García-Vigara A. et al., 2024).

Несмотря на наличие данных о корреляции оригинального ИСА с показателями опросника «Возраст не помеха», отсутствуют данные об ассоциации опросника «Возраст не помеха» и валидизированного в 2013 году ИСА для амбулаторной практики (Hoover M. et al., 2013). Также отсутствуют данные о корреляции параметров таких шкал, как МоСА, батарея лобных функций (англ. Frontal Assessment Battery, FAB), MMSE, шкала тревоги Бека, гериатрическая шкала депрессии с показателями данного валидизированного индекса. Не менее важным является изучение дисфункции различных когнитивных доменов (память, ориентация, зрительно-пространственные функции и т.д.) у пациентов с разной степенью выраженности старческой астении и различными эмоциональными нарушениями. Целесообразно изучение комплексной взаимосвязи клинических параметров когнитивных функций, нейропсихологических нарушений и старческой астении в контексте когнитивной астении с учетом влияния сопутствующих заболеваний (в том числе сердечно-сосудистых), характерных для лиц пожилого возраста.

Опубликованы данные о взаимосвязи изменений ПХЭ и степенью выраженности старческой астении, диагностированной согласно модели Fried L. P. et al. (Hubbard R. E. et al., 2008), однако отсутствуют сведения о корреляции периферической холинэстеразы с показателями индекса старческой астении, а также отсутствуют данные о диагностической значимости ПХЭ.

Несмотря на достоверную ассоциацию низкого уровня витамина Д со старческой астенией (Bruyère O. et al., 2017) и когнитивными нарушениями (Gold

J., Shoaib A., Gorthy G., 2018; Sultan S. et al., 2020), отсутствуют корреляционные оценки взаимосвязи данного показателя с уровнем ПХЭ, однако имеются экспериментальные данные о влиянии витамина Д на активность ацетилхолинэстеразы (Bruyère O. et al., 2017). Остается малоизученным вопрос изменения концентрации витамина Д у пациентов с когнитивной астенией.

В настоящее время существуют противоречивые данные об изменении активности ПХЭ при различных когнитивных нарушениях (Smith R. C. et al., 1982; Dong M. X. et al., 2017; Chen Y. C. et al., 2019). Более того, не исследованы и вопросы клинической валидации периферической холинэстеразы для диагностики умеренных когнитивных нарушений, старческой астении и когнитивной астении.

### **Цель исследования**

Выявить клинические и лабораторные ассоциативные признаки старческой астении и когнитивных нарушений у женщин старших возрастных групп.

### **Задачи исследования**

1. Оценить диагностическую точность опросника «Возраст не помеха» относительно валидизированного индекса старческой астении.
2. Изучить частоту и взаимосвязь параметров когнитивных расстройств со степенью выраженности старческой астении.
3. Оценить степень выраженности и взаимосвязь тревоги и депрессии со старческой астенией и показателями оценки когнитивного статуса.
4. Изучить влияние коморбидной патологии на параметры когнитивного статуса и старческой астении.
5. Выявить взаимосвязь уровня витамина Д со степенью выраженности когнитивных нарушений, старческой астении, тревоги, депрессии и коморбидных состояний.
6. Определить значение показателя активности периферической холинэстеразы в диагностике когнитивных нарушений, старческой и когнитивной астении. Выполнить первичную валидизацию изменений активности ПХЭ.

### **Научная новизна**

Выполнена оценка диагностической точности опросника «Возраст не помеха» относительно валидизированного индекса старческой астении (Hoover M. et al., 2013). Определена наиболее оптимальная пороговая точка диагностики высокого риска СА на основании опросника «Возраст не помеха» 3 и более баллов путем построения ROC-кривой и выполнения регрессионного анализа, подтверждена воспроизводимость данного показателя в соответствии с ранее опубликованными научными данными.

Впервые проведен комплексный анализ, поиск взаимосвязей и сопоставление клинических показателей когнитивного статуса, тревоги, депрессии и старческой астении в гомогенной популяции. Выявлена прямая зависимость показателей шкалы MoCA от параметров индекса старческой астении и опросника «Возраст не помеха». Обнаружена прямая корреляция шкалы FAB и результатов оценки теста «Возраст не помеха». Выявлено влияние коморбидных состояний на изучаемые клинические параметры. Определена взаимосвязь степени выраженности СА и тревоги с результатами тестирования различных когнитивных доменов.

Впервые определен пороговый уровень активности периферической холинэстеразы крови у амбулаторных пациенток пожилого возраста с умеренными когнитивными нарушениями. Выявлена достоверная ассоциация изменения показателя активности ПХЭ с когнитивной дисфункцией и когнитивной астенией. Верифицирована диагностическая точность данного параметра путем построения ROC-кривой и выполнения регрессионного анализа.

Не выявлено достоверной взаимосвязи исследуемых клинико-лабораторных параметров и уровня витамина Д, что позволяет рассматривать данный показатель в качестве незначимого для диагностики когнитивных нарушений и старческой астении.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Применение в клинической практике опросника «Возраст не помеха» с доказанной высокой диагностической значимостью, позволяет достоверно

выявлять пациенток с высоким риском СА. Определена ассоциация параметров ИСА, опросника «Возраст не помеха» и показателей оценки когнитивных функций. Выявлена взаимосвязь и диагностическая значимость сочетания когнитивного дефицита, старческой астении, тревоги и депрессии. Разработаны практические рекомендации для комплексного нейрогериатрического обследования пациенток женского пола старше 60 лет в амбулаторной практике. Выявлены основные клинико-лабораторные ассоциативные признаки умеренных когнитивных нарушений, старческой и когнитивной астении, что позволяет верифицировать группы повышенного риска по развитию данных патологий. Использование результатов исследования способствует внедрению персонифицированной тактики ведения пациентов, что позволяет снизить риск гиподиагностики важных нейрогериатрических синдромов. Определена и подтверждена потенциальная диагностическая роль активности периферической холинэстеразы в качестве лабораторного признака синдрома умеренных когнитивных нарушений, а также обнаружена ассоциация с когнитивной астенией.

Результаты исследования позволяют интегрировать новые диагностические подходы с целью повышения точности выявления взаимосвязи синдрома умеренных когнитивных нарушений, старческой астении и когнитивной астении в условиях реальной клинической практики и дефицита времени на амбулаторном приеме.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Определены клинические признаки старческой астении: показатель скринингового опросника «Возраст не помеха» 3 балла и более был достоверно ассоциирован с высоким риском старческой астении, диагностированной на основании валидизированного ИСА, чувствительность – 72%, специфичность – 87%. Показатель шкалы тревоги Бека более 20 баллов (умеренная и высокая степень тревоги) был взаимосвязан с высоким риском старческой астении (положительное предсказательное значение теста – 81%), а отсутствие депрессии при показателе гериатрической шкалы депрессии-15 (GDS-15) – 3 балла и менее



позволяло с вероятностью 89% исключить высокий риск СА. Артериальная гипертензия ( $p=0,03$ ) и хроническая сердечная недостаточность ( $p=0,002$ ) ассоциировались с увеличением шанса высокого риска СА в 4,3 раза, а хроническая болезнь почек ( $p=0,04$ ) и ожирение ( $p=0,02$ ) в 2,9 раз. Показатели активности периферической холинэстеразы и концентрации витамина Д достоверно не отличались в группах пациенток с различной степенью выраженности старческой астении.

2. Выявлены клиничко-лабораторные признаки синдрома умеренных когнитивных нарушений: высокие показатели выраженности старческой астении (ИСА = 0,21, опросник «Возраст не помеха» = 3 балла) ассоциировались с синдромом умеренных когнитивных нарушений (шкала МоСА = 25 баллов). Показатель шкалы тревоги Бека 13 баллов и более, свидетельствующий о повышенном уровне тревожности, имел чувствительность 65,1% и специфичность 70,2% для диагностики УКН и был достоверно связан с нарушениями зрительно-пространственных и исполнительных функций ( $p=0,0003$ ). Прием статинов ассоциировался с уменьшением шанса УКН в 2,7 раз ( $p=0,03$ ). Ожирение достоверно сопровождалось увеличением шанса когнитивной дисфункции в 2,9 раз ( $p=0,04$ ). Активность ПХЭ более 9978 Ед/л характеризовалась высокой специфичностью (93%) и удовлетворительным положительным предсказательным значением теста (78%) в отношении умеренных когнитивных нарушений, однако, не позволяла установить подтип УКН. Увеличение показателя ПХЭ на 1000 Ед/л ассоциировалось с увеличением шанса УКН в 1,7 раза ( $p=0,0009$ ).

3. Получены доказательства ассоциации клиничко-лабораторных параметров с когнитивной астенией: показатель опросника «Возраст не помеха» менее 3 баллов обладал чувствительностью – 83% и специфичностью – 78% для исключения когнитивной астении (отрицательное предсказательное значение теста 96%). Показатель шкалы тревоги Бека менее 18 баллов (отсутствие или легкая тревожность) и гериатрической шкалы депрессии-15 меньше 5 баллов (низкий риск депрессии) ассоциировались с отсутствием когнитивной астении (отрицательное предсказательное значение теста 93% и 89% соответственно). Ожирение

ассоциировалось с увеличением шанса КА в 3,3 раза ( $p=0,03$ ), а хроническая болезнь почек в 4,8 раз ( $p=0,0062$ ). Увеличение ПХЭ на 1000 Ед/л характеризовалось увеличением шанса КА в 1,4 раза ( $p=0,0009$ ).

### **Степень достоверности результатов работы**

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений (100 пациентов), большим объёмом проанализированной научной литературы, использованием современных методов диагностики и статистического анализа, соответствующих методологии, целям и задачам диссертационной работы. Научные положения, выводы и практические рекомендации подкреплены графическими данными, таблицами и научно обоснованы.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.24. Неврология. Результаты соответствуют области исследования специальности, указанных в пунктах 9, 18.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях: Конкурс «Умник-2020», г. Екатеринбург, 28.04.2020; Конкурс молодых ученых «Научная высота- 2023», г. Екатеринбург, 21.04.23; Областная научно–практическая конференция неврологов «Депрессия, тревога, психотические нарушения в неврологической практике», г. Екатеринбург, 20.03.24; IX Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», г. Екатеринбург, 17.04.24-18.04.24; Медицинский форум «Здоровая семья – здоровая Россия», г. Екатеринбург, 24.04.24; Областная научно-практическая конференция «Нейродегенеративные заболевания», г. Екатеринбург, 15.05.24; II Всероссийский неврологический конгресс с международным участием, 11.10.24-12.10.24, г. Москва.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Полученные результаты внедрены в практику амбулаторного звена врачей-терапевтов и неврологов поликлиники Института высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук (ИВТЭ УрО РАН) г. Екатеринбурга, в работу неврологических отделений областной консультативно-диагностической поликлиники и стационара ГАУЗ СО «Свердловской областной клинической больницы №1» и неврологического профиля амбулаторно-поликлинической службы ГБУЗ СО «Центральной городской клинической больницы №1 г. Екатеринбурга». Полученный материал используется в качестве теоретического и практического базиса для продолжения наблюдений и дальнейшего исследования респондентов с целью углубленного поиска клинико-лабораторных диагностических параметров патологических гериатрических синдромов в пожилом возрасте.

Материалы диссертации используются в образовательных программах специалитета, ординатуры и аспирантуры на кафедре неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Уральского государственного медицинского университета» МЗ России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 статей: 6 статей в журналах, входящих в перечень ВАК; 2 – в научных журналах, индексируемых международной наукометрической базой цитирования Web of Science; 3 – в научных журналах, индексируемых международной наукометрической базой цитирования SCOPUS.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 222 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», трёх глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 33

отечественных и 233 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 48 рисунками и 5 клиническими примерами.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Одномоментное кросс-секционное обсервационное исследование проведено на кафедре неврологии и нейрохирургии (зав. кафедрой — д.м.н., доцент Гусев В.В.) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор — академик РАН, д.м.н., профессор Ковтун О.П.).

На проведение исследования было получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ (протокол №9 от 18.12.2020).

Набор клинического материала осуществлялся на базе поликлиники ИВТЭ УрО РАН за 3-летний период с 2021 по 2024 год (главный врач – Рябинина А.В.).

В исследование были включены пациенты, соответствующие критериям включения и невключения, подписавшие самостоятельно добровольное информированное согласие на лабораторно-инструментальное исследование в условиях поликлиники ИВТЭ УрО РАН.

Критерии включения: женский пол; возраст старше 60 лет; подписание информированного согласия; отсутствие деменции (шкала MMSE  $\geq$  24 баллов).

Критерии невключения: возраст менее 60 лет; наличие тяжелой декомпенсированной соматической (в т.ч. хронического гепатита, тяжелой и декомпенсированной патологии печени), неврологической или психиатрической патологии; невозможность выполнения нейропсихологического тестирования в виду тяжести соматического состояния или психических нарушений (деменция и(или) выраженное депрессивное расстройство по результатам нейропсихологического тестирования или данным анамнеза жизни); признаки

очагового и/или общемозгового неврологического дефицита, влияющие на когнитивный статус пациента; прием препаратов групп: М-холиномиметиков, М-холиноблокаторов, ингибиторов ацетилхолинэстеразы; мужской пол.

Согласно критериям включения и невключения в группу исследования вошли 100 пациенток женского пола. Средний возраст  $70,7 \pm 4,6$  лет, минимальный возраст 60 лет, максимальный 84 года, средний индекс массы тела (ИМТ) =  $28,6 \pm 5,2$  кг/м<sup>2</sup>, средний рост –  $158 \pm 6$  см. 59 пациенток имели высшее образование, остальные 41 – среднее и среднее специальное. Выделено 3 группы исследования по результатам оценки ИСА: пациентки без признаков СА (n=10), пациентки с умеренным риском СА (n=57), пациентки с высоким риском СА (n=33). По результатам оценки МоСА и MMSE было выделено 2 группы: без признаков УКН (n=62) и с УКН (n=38). На основании выраженности СА и УКН были дополнительно сформированы 2 группы: пациентки с КА (n=18) и без КА (n=82). По основным социально-демографическим характеристикам группы исследования были сопоставимы. Согласно данным общесоматического осмотра и амбулаторных карт были выделены коморбидные соматические заболевания. Показатели неврологического статуса характеризовались отсутствием значимых отклонений в функции черепных нервов, мышечной силы, сухожильных рефлексов, чувствительности, статико-координатных показателей, функции ходьбы.

Схематично дизайн диссертационной работы представлен на рисунке 1.

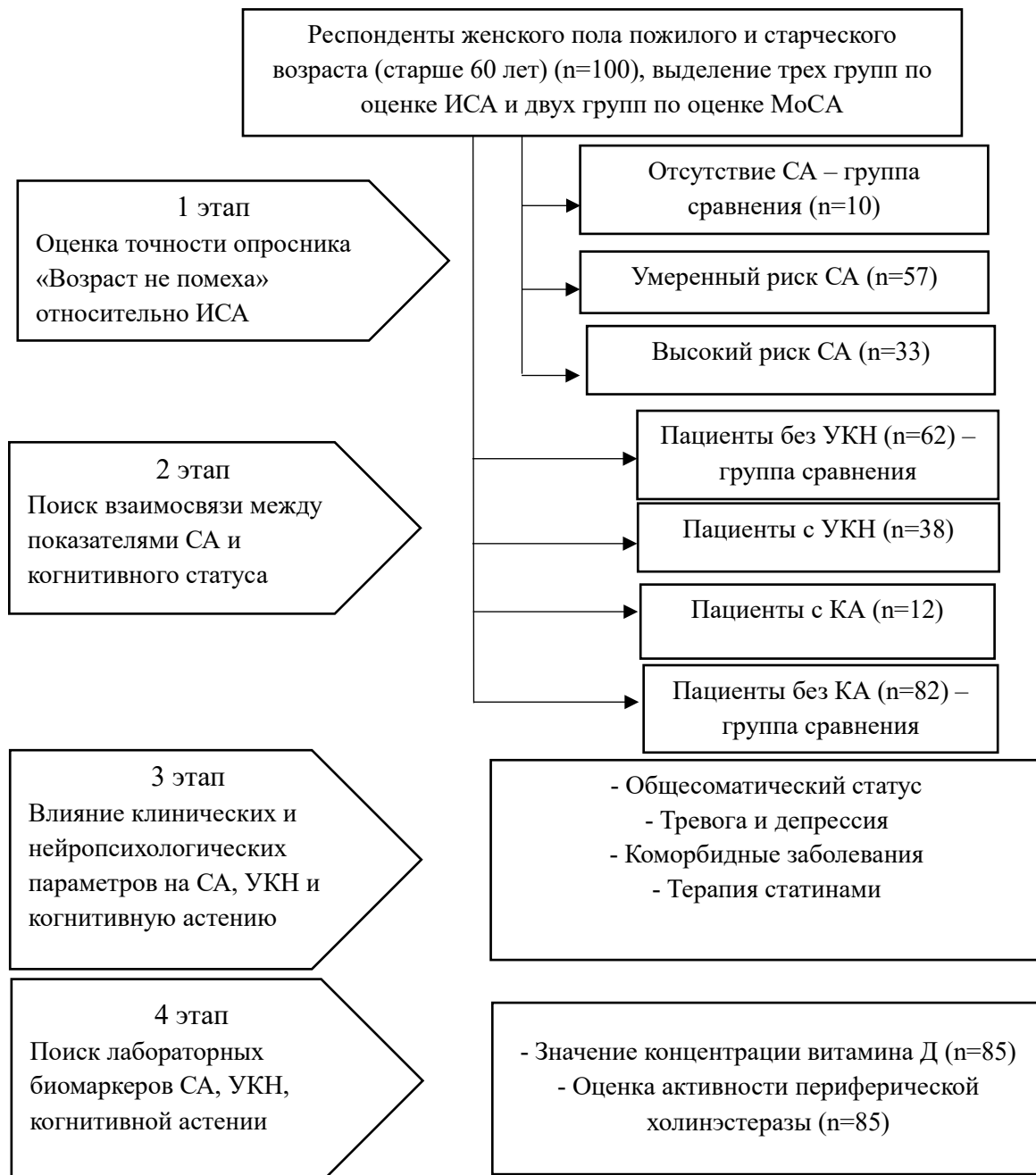


Рисунок 1 — Дизайн исследования (4 этапа)

Для определения степени выраженности СА использовались: опросник «Возраст не помеха» и индекс старческой астении (разработанный в 2005 году Rockwood K. и Mitnitski A., валидизированный Hoover M. et al. в 2013 году). Для оценки когнитивного статуса применены три валидизированные шкалы: краткая шкала оценки когнитивного статуса (англ. Mini Mental State Examination, MMSE; Folstein M. F. et al., 1975), Монреальская когнитивная шкала (англ. Montreal Cognitive Assessment, MoCA; Nasreddine Z. S., 1995), батарея тестов на лобную

дисфункцию (англ. Frontal Assessment Battery, FAB; Dubois B. et al., 2000). Дополнительно проведены тесты на семантическую и фонетическую речевую активность. Оценка когнитивных доменов (внимание, речь, зрительно-пространственные/исполнительные функции, индекс памяти, называние, ориентация, абстракция) выполнялась на основании шкалы МоСА в соответствии с методиками, изложенными в работах Kaur A., Edland S. D., Peavy G. M., 2018 и Gaete M. et al., 2020.

Для оценки уровня тревожности и депрессии использовались две валидизированные шкалы: шкала тревоги Бека (англ. Beck Anxiety Inventory, BAI, Beck A. T., 1961) и гериатрическая шкала депрессии-15 (англ. Geriatric depression scale-15, GDS-15, Yesavage J. A., 1982).

У 85 пациенток проводилось исследование глюкозы, липидного спектра, концентрации общего белка, креатинина, АСТ, АЛТ, витамина Д, периферической холинэстеразы (ПХЭ) в лаборатории ООО «НПФ «ХЕЛИКС».

Для расчета данных использовался статистический пакет STATISTICA10, OpenEpi (<http://www.openepi.com>), MedCalc версия 20.104.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Изучение роли клинико-лабораторных ассоциативных признаков с целью ранней диагностики и лечения основных нейрогериатрических синдромов было основано на выявлении комплексной взаимосвязи старческой астении, когнитивного статуса, нейропсихологических нарушений, коморбидной патологии и лабораторных показателей: уровня витамина Д и периферической холинэстеразы (ПХЭ).

### **Клинико-лабораторные признаки старческой астении**

В настоящем исследовании между показателями опросника «Возраст не помеха» и индексом старческой астении (ИСА) наблюдалась корреляция умеренной силы, коэффициент Спирмена ( $S$ ) = 0,59, 95% ДИ: 0,47 – 0,73,  $p < 0,05$ . Согласно

тесту Краскела-Уоллиса,  $H = 37,9$ ,  $p < 0,00001$ , показатели опросника «Возраст не помеха» достоверно отличались в группах пациенток с разным риском старческой астении (установленном согласно ИСА). По данным ROC-анализа было выявлено, что пороговый уровень опросника «Возраст не помеха» 3 балла и более (согласно индексу Юдена), обладал чувствительностью 72,3% (95% ДИ: 54,5 – 87,7) и специфичностью 86,6% (95% ДИ: 76 – 93,7). Модель демонстрировала умеренную степень согласия, каппа Коэна = 0,57 и характеризовалась очень хорошим качеством, площадь под кривой (англ. area under curve, AUC) = 0,849,  $p < 0,0001$  (Рисунок 2а).

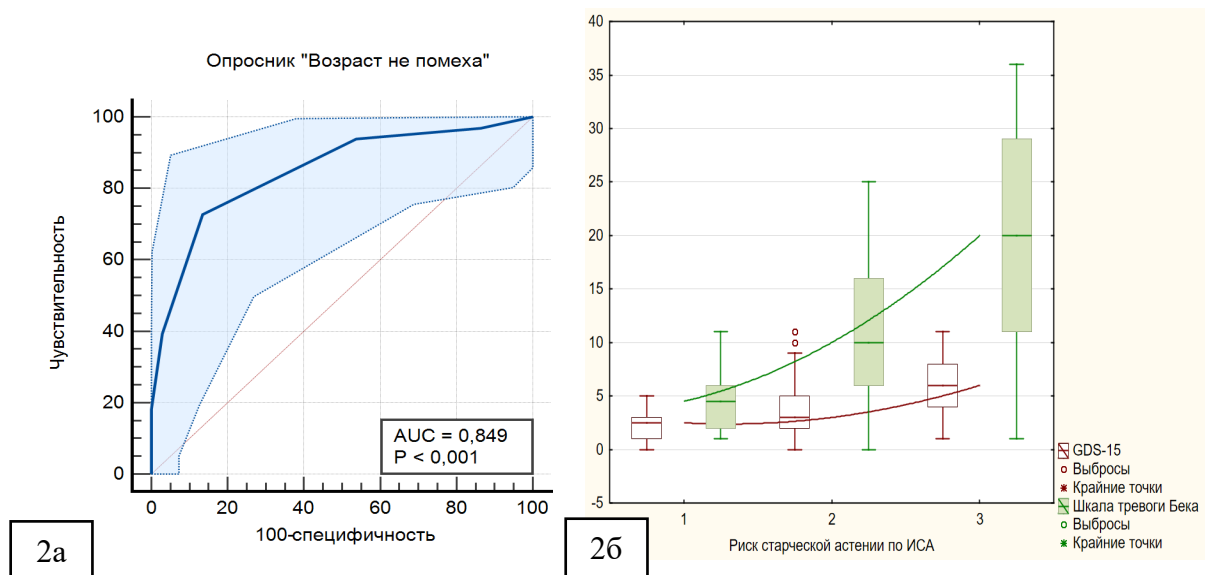
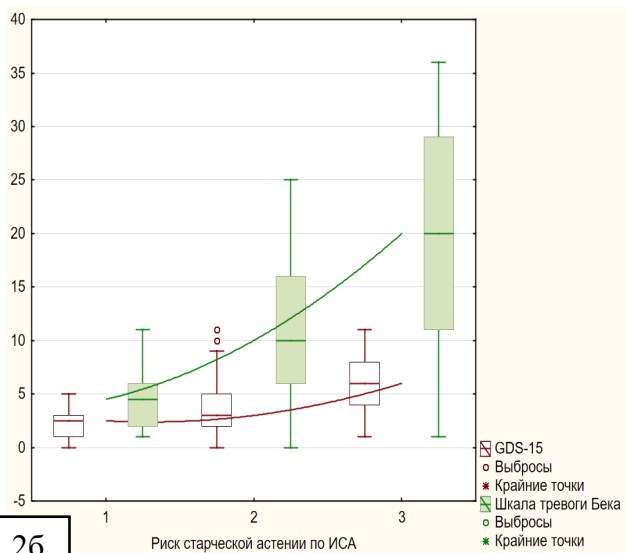


Рисунок 2а – ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности опросника «Возраст не помеха» для диагностики старческой астении

26



1 – группа сравнения; 2 – группа пациенток с умеренным риском СА; 3 – группа пациенток с высоким риском СА. Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля

Рисунок 26 – Распределение показателей шкалы тревоги Бека и гериатрической шкалы депрессии в группах пациенток с разной степенью выраженности старческой астении

Показатели опросника «Возраст не помеха» достоверно ассоциировались со старческой астенией, отношение шансов (ОШ) = 3,97, 95% ДИ: 2,24 – 7,03,  $p < 0,0001$ ,  $\chi^2$  проверки согласия Хосмера-Лемешева = 4,7,  $p = 0,33$ , Нэйджелкерк  $R^2 = 0,47$ , AUC = 0,849, 95% ДИ: 0,76 – 0,91. При включении в модель возраста, роста, ИМТ и

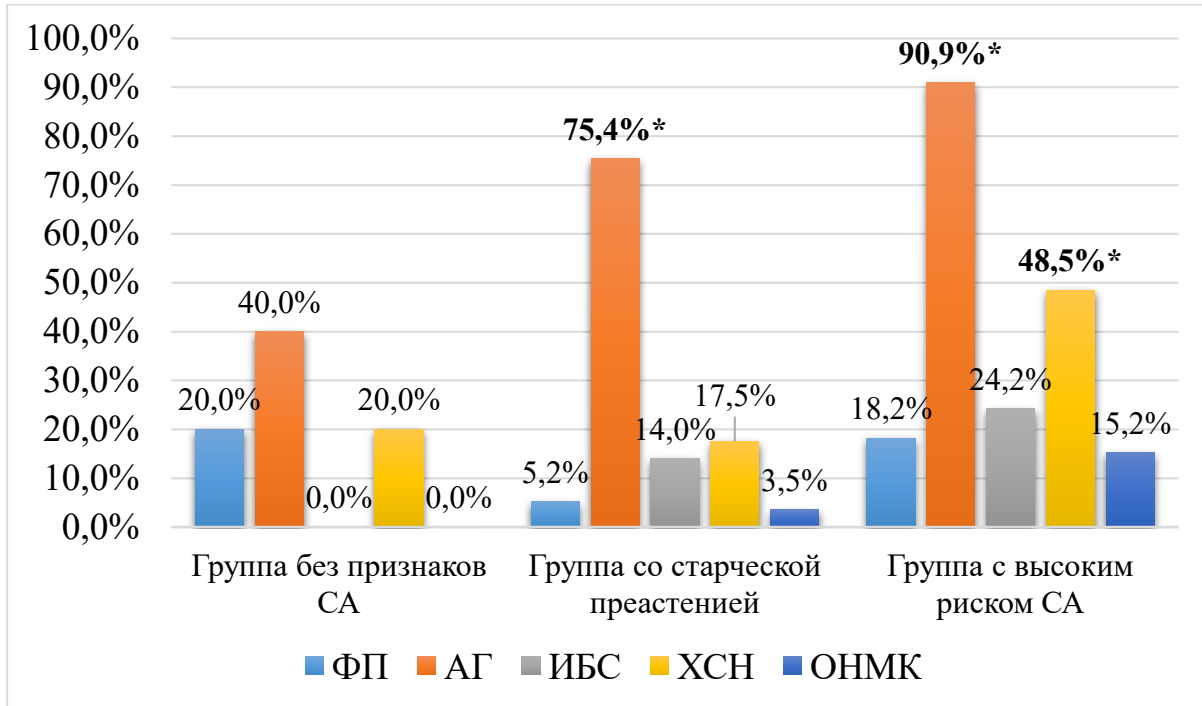


уровня образования ассоциация между более высоким параметром скринингового опросника и ИСА возрастала: ОШ = 5,04, 95% ДИ: 2,50 – 10,14,  $p < 0,0001$ ,  $\chi^2$  проверки согласия Хосмера-Лемешева = 17,82,  $p = 0,023$ , Нэйджелкерк  $R^2 = 0,58$ , AUC = 0,893, 95% ДИ: 0,82 – 0,95. Поэтому опросник «Возраст не помеха», состоящий из 7 вопросов, можно определить, как важный клинический показатель диагностики высокого риска СА в амбулаторной практике.

Выявлена связь между высоким уровнем тревожности по шкале тревоги Бека и депрессии по гериатрической шкале депрессии-15 с высоким риском старческой астении, ОШ = 1,14, 95% ДИ: 1,07 – 1,21,  $p < 0,0001$ ,  $\chi^2$  проверки согласия Хосмера-Лемешева = 11,94,  $p = 0,15$ , Нэйджелкерк  $R^2 = 0,29$ , AUC = 0,748, 95% ДИ: 0,651 – 0,829 и ОШ = 1,38, 95% ДИ: 1,15 – 1,65,  $p = 0,014$ ,  $\chi^2$  проверки согласия Хосмера-Лемешева = 10,2,  $p = 0,11$ , Нэйджелкерк  $R^2 = 0,1$ , AUC = 0,678, 95% ДИ: 0,577 – 0,768 соответственно (Рисунок 2а). Определено, что показатель шкалы тревоги Бека 20 баллов и более, демонстрирующий умеренный и высокий уровень тревожности, характеризовался чувствительностью = 51,52% (95% ДИ: 35,22 – 67,5) и специфичностью = 94,03% (95% ДИ: 85,63–97,65) для диагностики высокого риска СА, положительное предсказательное значение теста – 81%. Показатель GDS-15 менее 3 баллов (отсутствие депрессии) характеризовался чувствительностью 84,85% (95% ДИ: 69,08 – 93,35) и специфичностью 59,7% (95% ДИ: 47,74 – 70,61), отрицательное предсказательное значение теста – 89%. Таким образом, определены пороговые точки использования шкал тревоги и депрессии в клинической практике - признаком высокого риска СА следует рассматривать высокий уровень тревожности с показателем шкалы тревоги Бека более 20 баллов, а отсутствие депрессии с показателем шкалы GDS-15 – 3 балла и менее с высокой вероятностью позволяет исключить СА.

При оценке распространенности сопутствующих заболеваний в группе пациенток с разной степенью выраженности старческой астении было установлено, что артериальная гипертензия (ОШ = 4,26, 95% ДИ: 1,16 – 15,6,  $p = 0,03$ , Нэйджелкерк  $R^2 = 0,09$ , AUC = 0,604, 95% ДИ: 0,577 – 0,7) и хроническая сердечная недостаточность (ОШ = 4,3, 95% ДИ: 1,7 – 10,9,  $p = 0,002$ , Нэйджелкерк  $R^2 = 0,13$ ,

AUC = 0,653, 95% ДИ: 0,551 – 0,745) достоверно взаимосвязаны с увеличением шанса высокого риска СА (Рисунок 3). Также с СА ассоциировались хроническая болезнь почек, ОШ = 2,85, 95% ДИ: 1,06 – 7,65,  $p=0,04$ , Нэйджелкерк  $R^2 = 0,06$ , AUC = 0,592, 95% ДИ: 0,489 – 0,689 и ожирение (ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>), ОШ = 2,9, 95% ДИ: 1,18 – 7,01,  $p=0,02$ , Нэйджелкерк  $R^2=0,03$ , AUC = 0,615, 95% ДИ: 0,513 – 0,711.



\* уровень значимости критерия  $<0,05$

Рисунок 3 – Сердечно-сосудистые заболевания в группах пациенток с разной степенью выраженности старческой астении.

Концентрация витамина Д достоверно не отличалась в группах пациенток с различной степенью выраженности старческой астении и когнитивных нарушений, несмотря на более низкие показатели VitD у пациенток с высоким риском СА. Однако недостаточность витамина Д ( $<30$  нг/мл) достоверно ассоциировалась с увеличением шанса ИБС в 3,4 раза (95% ДИ: 1,01 – 11,7,  $p=0,048$ , Нэйджелкерк  $R^2 = 0,08$ , AUC = 0,642, 95% ДИ: 0,533 – 0,741). Также в группе пациенток с ХСН ( $p=0,04$ ) и СД 2 типа ( $p=0,008$ ) наблюдались более низкие концентрации VitD.

Согласно тесту Краскела-Уоллиса достоверных различий активности периферической холинэстеразы в группах пациенток с разной степенью выраженности СА выявлено не было,  $H = 2,35$ ,  $p=0,31$ . Также отсутствовали

корреляция и ассоциация параметров активности ПХЭ с показателями оценки старческой астении.

Таким образом, наиболее достоверными ассоциативными признаками старческой астении являлись: показатель опросника «Возраст не помеха» 3 баллов и более; шкала тревоги Бека 20 и более баллов; артериальная гипертензия; хроническая ишемическая болезнь сердца; хроническая болезнь почек и ожирение ( $\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$ ). Отсутствие депрессии с параметром шкалы GDS-15 менее 3 баллов позволяло с высокой вероятностью исключить СА.

### **Клинико-лабораторные ассоциативные признаки синдрома умеренных когнитивных нарушений**

При анализе взаимосвязи исследуемых параметров было выявлено, что увеличение риска СА ассоциировалось с более высокой вероятностью когнитивных нарушений по шкале MoCA и увеличением признаков лобной дисфункции на основании слабой обратной корреляции между показателями опросника «Возраст не помеха» и шкалами MoCA ( $S = -0,24$ , 95% ДИ:  $-0,41 - -0,04$ ), FAB ( $S = -0,27$ , 95% ДИ:  $-0,43 - -0,06$ ). Согласно критерию  $\chi^2 = 4,5$ ,  $p=0,1$  достоверных различий распространенности синдрома УКН в группах пациенток с разной степенью выраженности старческой астении получено не было. При проведении линейного регрессионного анализа была выявлена ассоциация индекса старческой астении и опросника «Возраст не помеха» со шкалой MoCA,  $b = -5,44$ , 95% ДИ:  $-10,3 - -0,6$ ,  $p=0,028$ , F-отношение 4,98,  $p=0,028$  и  $b = -0,57$ , 95% ДИ:  $-0,9 - -0,2$ ,  $p=0,0014$ , F-отношение 10,8,  $p=0,0014$  соответственно (Рисунок 4а, 4б). Также опросник «Возраст не помеха» ассоциировался с более низкими показателями шкалы FAB,  $b = -0,34$ , 95% ДИ:  $-0,6 - -0,08$ ,  $p=0,011$  (Рисунок 4в). Однако все три модели характеризовались невысоким значением коэффициента детерминации  $R^2 (< 0,1)$  и ненормальным распределением остатков, что ограничивало их предсказательную способность. Тем не менее при введении в построенные модели показателя ИСА = 0,21 и показателя шкалы опросника «Возраст не помеха» = 3 балла, рассчитанный

параметр шкалы МоСА составлял 25,6 баллов и 25,2 балла соответственно, что свидетельствовало о синдроме УКН.

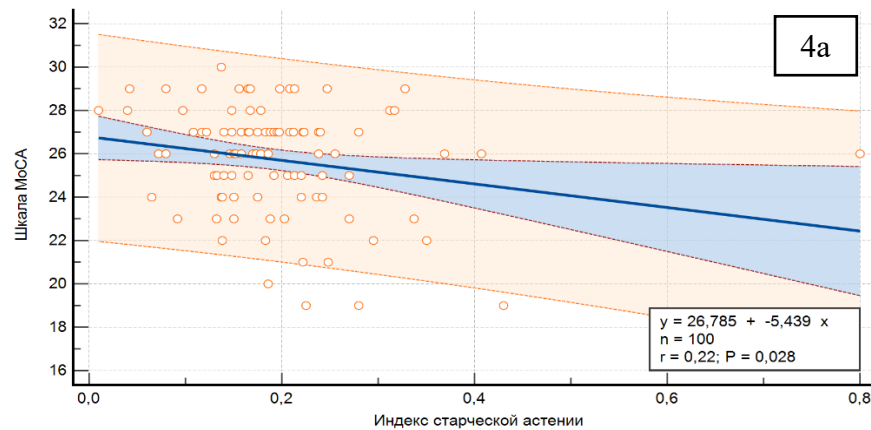


Рисунок 4а – Модель однофакторной линейной регрессии оценки взаимосвязи индекса старческой астении и шкалы МоСА

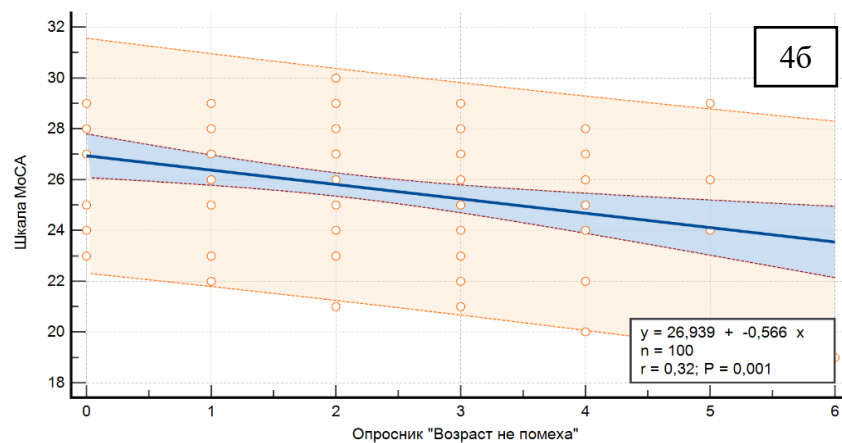


Рисунок 4б – Модель однофакторной линейной регрессии оценки взаимосвязи опросника «Возраст не помеха» и шкалы МоСА

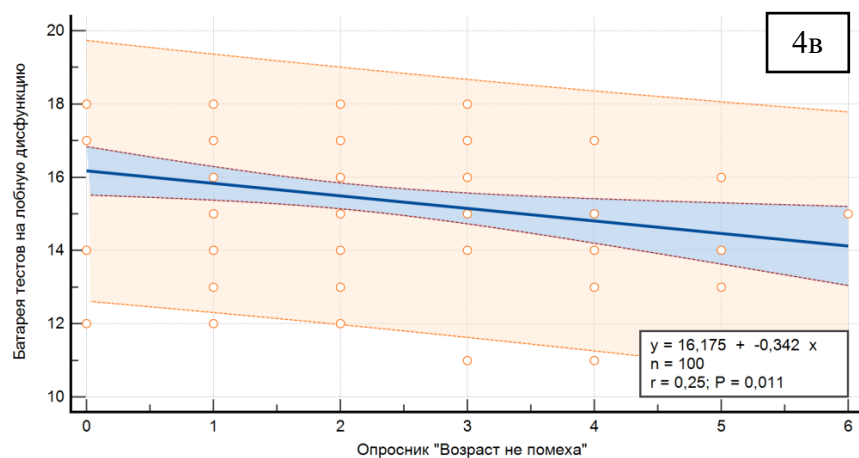
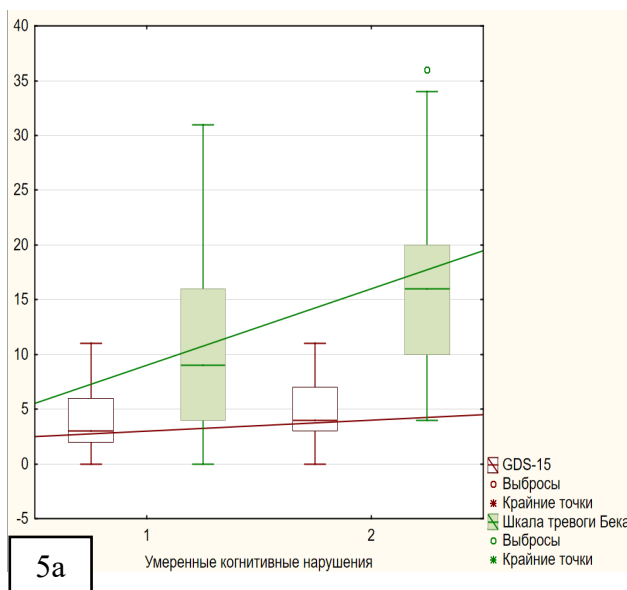


Рисунок 4в – Модель однофакторной линейной регрессии оценки взаимосвязи опросника «Возраст не помеха» и батареи тестов на лобную дисфункцию

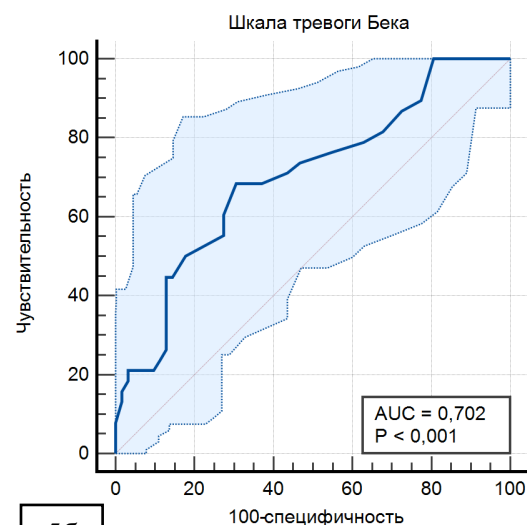
При оценке взаимосвязи показателей ИСА, опросника «Возраст не помеха» и когнитивных доменов была выявлена слабая обратная корреляция опросника «Возраст не помеха» и показателей оценки зрительно-пространственных/исполнительных функций,  $S = -0,223$ , 95% ДИ:  $-0,4 - -0,02$ ,  $p=0,03$ . Взаимосвязи между показателями оценки старческой астении и другими когнитивными доменами (в том числе с индексом памяти) выявлено не было.

При анализе взаимосвязи когнитивного статуса и нейропсихологических нарушений было выявлено, что более высокий уровень тревожности достоверно ассоциировался с большей вероятностью УКН, ОШ = 1,09, 95% ДИ: 1,03 – 1,14,  $p=0,0009$ ,  $\chi^2$  проверки согласия Хосмера-Лемешева = 19,8,  $p=0,01$ , Нэйджелкерк  $R^2 = 0,16$  (Рисунок 5а). При проведении ROC-анализа была обнаружена пороговая точка показателя шкалы тревоги Бека - 13 баллов и более, которая имела чувствительность 68,4% (95% ДИ: 50,17 – 77,58) и специфичность 70,2% (95% ДИ: 57,34 – 80,47) для диагностики УКН (Рисунок 5б).



5а

1 – группа без УКН; 2 – группа с УКН. Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля  
Рисунок 5а – Показатели гериатрической шкалы депрессии-15 и шкалы тревоги Бека в группах пациенток с разным когнитивным статусом



5б

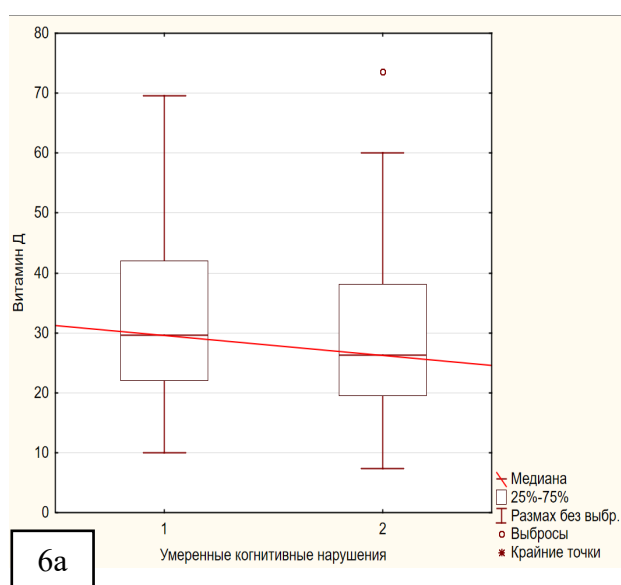
Рисунок 5б – ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности шкалы тревоги Бека для диагностики умеренных когнитивных нарушений

Была выявлена достоверная ассоциация более высокой степени тревожности с выраженными нарушениями зрительно-пространственных и исполнительных функций на основании обратной корреляции показателей шкал,  $S = -0,27$ , 95% ДИ:  $-0,44 - -0,07$ ,  $p=0,0091$ . Параметры шкалы GDS-15 достоверно не отличались в группе без УКН и группе с УКН.

При оценке взаимосвязи синдрома умеренных когнитивных нарушений с коморбидными соматическими состояниями была выявлена взаимосвязь ожирения и когнитивных нарушений,  $ОШ = 2,5$ , 95% ДИ:  $1,03 - 6$ ,  $p=0,04$ . Прием статинов ассоциировался с уменьшением шанса УКН в 2,7 раз, 95% ДИ:  $0,15 - 0,96$ ,  $p=0,04$ ,  $\chi^2$  проверки согласия Хосмера-Лемешева =  $10,6$ ,  $p=0,23$ , Нэйджелкерк  $R^2 = 0,14$ ,  $AUC = 0,693$ , 95% ДИ:  $0,593 - 0,781$ .

Концентрация витамина Д не отличалась в группах пациенток без УКН ( $31,3$  нг/мл) и с УКН ( $24,7$  нг/мл), критерий Манна-Уитни,  $p=0,07$  (Рисунок 6а). Однако была выявлена корреляция активности ПХЭ и шкалы МоСА,  $S = -0,24$ , 95% ДИ:  $-0,43 - -0,03$ . В группах пациенток с УКН активность ПХЭ была достоверно выше, Ме ( $Q1 \div Q3$ ):  $9068 (7498 \div 10956)$  по сравнению с группой без УКН, Ме ( $Q1 \div Q3$ ):  $8217 (7473 \div 9399)$ , тест Манна-Уитни,  $p<0,05$ . При построении модели однофакторной линейной регрессии активность периферической холинэстеразы достоверно ассоциировалась с более низкими значениями шкалы МоСА,  $b = -0,0003$ , 95% ДИ:  $-0,0006 - -0,0001$   $p=0,046$ , F-отношение =  $3,5$ ,  $p=0,046$ , коэффициент детерминации  $R^2 = 0,04$ , распределение остатков не подчинялось закону нормального распределения,  $W = 0,92$ ,  $p<0,0001$ . По результатам ROC-анализа было установлено, что показатель ПХЭ более  $9978$  Ед/л характеризовался чувствительностью  $45,2$  (95% ДИ:  $29,8 - 64,9$ ) и специфичностью  $92,6\%$  (95% ДИ:  $86,5 - 99,5$ ),  $AUC = 0,757$ ,  $p<0,001$  для диагностики синдрома УКН (Рисунок 6б). Положительное предсказательное значение теста =  $78\%$ . Полученные данные подтверждались результатами однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа с включением в модель социальных и метаболических показателей после исключения мультиколлинеарности (креатинин, общий белок, общий холестерин, неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2

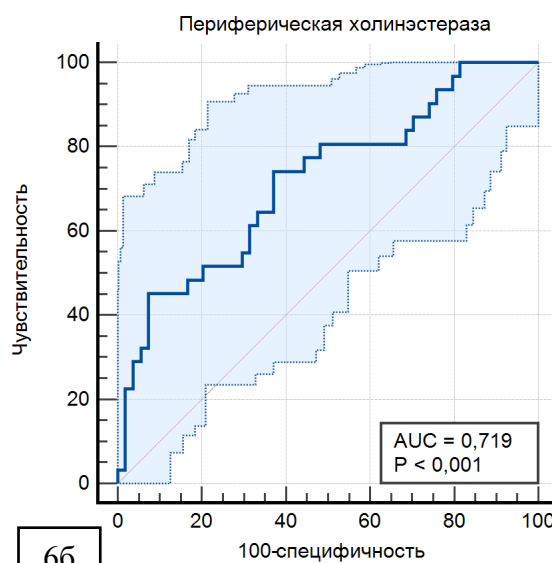
типа, артериальная гипертензия, возраст, высшее образование, ИМТ, прием статинов): увеличение показателя ПХЭ на 1000 Ед/л ассоциировалось с увеличением шанса УКН в 1,7 раз, 95% ДИ: 1,23 – 2,3,  $p=0,0009$ ,  $\chi^2$  проверки согласия Хосмера-Лемешева = 10,4,  $p=0,24$ , Нэйджелкерк  $R^2 = 0,2$ , AUC = 0,719, 95% ДИ: 0,611 – 0,820, и снижением показателя шкалы МоСА на 0,3 балла ( $b = -0,3$ , 95% ДИ: -0,6 - -0,02,  $p=0,046$ , F-отношение = 3,5, коэффициент детерминации  $R^2 = 0,04$ , распределение остатков не подчинялось закону нормального распределения,  $W = 0,92$ ,  $p<0,0001$ ).



6а

1 – группа без УКН; 2 – группа с УКН. Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля

Рисунок 6а – Уровень витамина Д в группах пациенток с разным когнитивным статусом



6б

Рисунок 6б – ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности активности периферической холинэстеразы для диагностики умеренных когнитивных нарушений

Таким образом, наиболее достоверными ассоциативными признаками синдрома умеренных когнитивных нарушений являлись: повышенный уровень тревожности с показателем шкалы тревоги Бека 13 баллов и более; ожирение (ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>); активность периферической холинэстеразы более 9978 Ед/л. Наличие старческой астении по данным ИСА и тесту «Возраст не помеха» ассоциировалось с увеличением шанса УКН по шкале МоСА. Рост показателя СА по опроснику «Возраст не помеха» сопровождался увеличением степени выраженности лобной

дисфункции. Так, увеличение индекса старческой астении на 0,1 балл и опросника «Возраст не помеха» на 1 балл характеризовалось снижением показателя шкалы МоСА в среднем на 0,6 балла. Увеличение показателя шкалы «Возраст не помеха» на 1 балл сопровождалось уменьшением шкалы FAB на 0,34 балла.

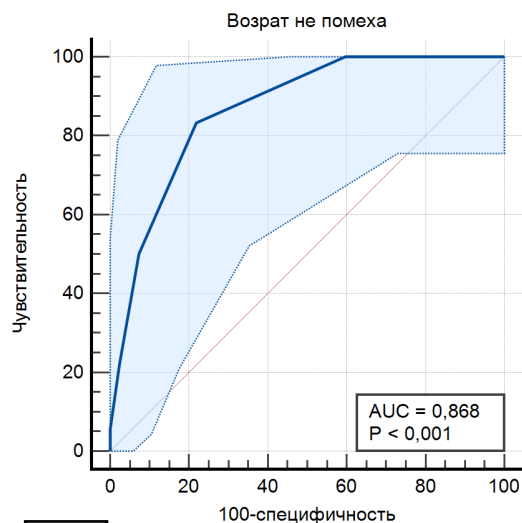
### **Клинико-лабораторные ассоциативные признаки когнитивной астении**

С учетом выявленных ассоциаций показателей опросника «Возраст не помеха» со шкалой МоСА и распространенностью синдрома УКН, проведен анализ взаимосвязи данного опросника с когнитивной астенией (КА). Было установлено, что более высокие показатели опросника достоверно ассоциировались с увеличением шанса КА в 3,4 раза (95% ДИ: 1,95 – 6,  $p < 0,0001$ ,  $\chi^2$  проверки согласия Хосмера-Лемешева = 2,35,  $p = 0,67$ , Нэйджелкерк  $R^2 = 0,38$ ). По данным ROC-анализа был установлен пороговый показатель 3 балла и более, который обладал чувствительностью – 83,3% (95% ДИ: 60,9 – 94,2), специфичностью – 78% (95% ДИ: 68 – 85,7) для диагностики КА, AUC = 0,868,  $p < 0,001$  (Рисунок 7а). Получено отрицательное предсказательное значение теста = 95,6%, таким образом показатель опросника «Возраст не помеха» менее 3 баллов позволял с высокой вероятностью исключить когнитивную астению.

Показатели шкал тревоги Бека (англ. BAI) и гериатрической шкалы депрессии-15 (англ. GDS-15) достоверно были взаимосвязаны с КА, ОШ = 1,16, 95% ДИ: 1,08 – 1,25,  $p < 0,0001$  и ОШ = 1,3 95% ДИ: 1,05 – 1,55,  $p = 0,014$  соответственно. При проведении ROC-анализа было выявлено, что пороговая точка шкалы тревоги Бека 19 баллов и более (умеренная и высокая степень тревоги) имела чувствительность – 72% (95% ДИ: 46,5 – 90,3) и специфичность – 85,7% (95% ДИ: 75,8 – 92,2) для диагностики КА, AUC = 0,831,  $p < 0,001$ . Пороговая точка GDS-15 - 6 баллов и более (свидетельствующая о наличии депрессии) обладала чувствительностью – 52,9% (95% ДИ: 46,5 – 90,3) и специфичностью – 75,9% (95% ДИ: 75,8 – 92,2) для диагностики КА, AUC = 0,678,  $p < 0,016$ . Отрицательное предсказательное значение теста шкалы тревоги Бека = 93%, GDS-15 = 89%. То есть

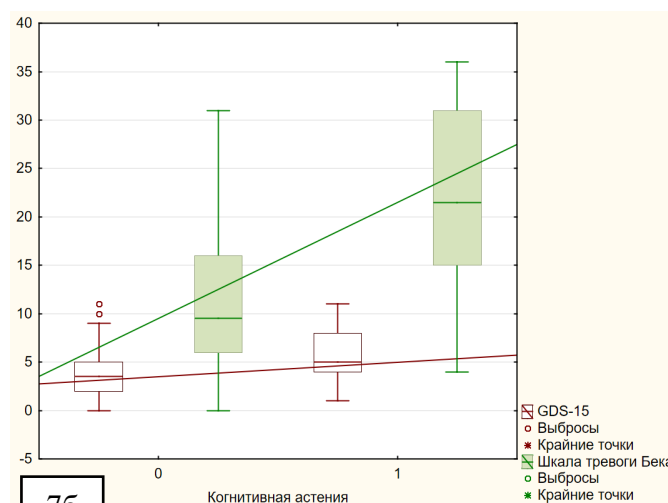


показатели шкал BAI 18 баллов и менее и GDS-15 менее 5 баллов позволяли с высокой вероятностью исключить высокий риск КА (Рисунок 76).



7a

Рисунок 7a – ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности опросника «Возрат не помеха» для диагностики когнитивной астении



76

1 – группа без КА; 2 – группа с КА. Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля

Рисунок 76 – Показатели гериатрической шкалы депрессии-15 и шкалы тревоги Бека в группах пациенток с разным статусом когнитивной астении

Было установлено, что в группе пациенток с когнитивной астенией достоверно чаще встречалась хроническая болезнь почек (44% и 16% соответственно),  $\chi^2 = 7,2$ ,  $p=0,007$ . Данные различия подтверждались результатами однофакторного логистического регрессионного анализа, ОШ = 4,8, 95% ДИ: 1,6 – 14,7,  $p=0,0062$ . Наличие ожирения также характеризовалось достоверной ассоциацией с КА, ОШ = 3,32, 95% ДИ: 1,02 – 1,24,  $p=0,03$ .

При анализе активности периферической холинэстеразы было определено, что в группе пациенток с КА наблюдался более высокий уровень ПХЭ – 9158 (7461÷11246) по сравнению с группой без КА – 8406 (7473÷9591) Ед/л), однако статистические различия были недостоверны, коэффициент Манна-Уитни  $>0,05$ . При проведении однофакторного регрессионного анализа было установлено, что увеличение ПХЭ на 1000 Ед/л сопровождалось увеличением шанса КА в 1,4 раза (95% ДИ: 1,01 – 1,9,  $p=0,04$ ,  $\chi^2$  проверки согласия Хосмера-Лемешева = 18,7,  $p=0,02$ ,

Нэйджелкерк  $R^2 = 0,08$ ). При включении в модель социальных и метаболических показателей после исключения мультиколлинеарности (креатинин, общий белок, общий холестерин, неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, возраст, высшее образование, ИМТ, прием статинов), ассоциация ПХЭ с когнитивной астенией отсутствовала ( $p=0,1$ ), что объяснялось эффектом подавления в множественной регрессии.

При проведении ROC-анализа выяснилось: построенная кривая характеризовалась недостаточной статистической значимостью,  $AUC = 0,609$ ,  $p=0,264$ , что не позволило определить пороговый уровень активности ПХЭ для диагностики КА.

Витамин Д достоверно не отличался в группе пациенток с КА (36,2 (19÷42 нг/мл) по сравнению без КА (29,4 (23÷41) нг/мл), критерий Манна-Уитни  $p=0,68$ .

Итак, наиболее достоверными ассоциативными признаками когнитивной астении являлись: хроническая болезнь почек и ожирение (ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>). Показатели опросника «Возраст не помеха» менее 3 баллов, шкалы тревоги Бека 18 баллов и меньше, гериатрической шкалы депрессии-15 - 5 баллов и меньше, позволяли с высокой вероятностью свидетельствовали об отсутствии когнитивной астении. Увеличение показателя ПХЭ на 1000 Ед/л характеризовалось увеличением шанса КА в 1,4 раза.

## ВЫВОДЫ

1. Скрининговый опросник «Возраст не помеха» обладает оптимальной диагностической точностью относительно валидизированного индекса старческой астении, пороговый уровень 3 балла и более характеризовался достаточной чувствительностью 72% и специфичностью 87% для выявления пациентов с высоким риском старческой астении, ОШ = 3,97, 95% ДИ: 2,24 – 7,03,  $p<0,0001$ ,  $\chi^2$  проверки согласия Хосмера-Лемешева = 4,7,  $p=0,33$ , Нэйджелкерк  $R^2 = 0,47$ ,  $AUC = 0,849$ , 95% ДИ: 0,76 – 0,91. Показатель опросника «Возраст не помеха» достоверно

ассоциировался с когнитивной астенией, ОШ = 3,43, 95% ДИ: 1,95 – 6,  $p < 0,0001$  и пороговый уровень менее 3 баллов позволял исключить КА с вероятностью 96%.

2. Увеличение риска старческой астении ассоциировалось с появлением когнитивных нарушений по шкале МоСА и увеличением лобной дисфункции. В моделях линейной регрессии было установлено, что показатель ИСА = 0,21 соответствовал показателю МоСА = 25,6 баллов ( $p < 0,028$ ), а показатель опросника «Возраст не помеха» 3 балла соответствовал параметру шкалы МоСА = 25,2 ( $p = 0,0036$ ), то есть синдрому умеренных когнитивных нарушений. Наблюдалась более выраженная лобная дисфункция при увеличении показателя шкалы «Возраст не помеха» ( $p = 0,011$ ). Более высокие показатели опросника «Возраст не помеха» ассоциировались с более низкими параметрами оценки зрительно-пространственных и исполнительных функций ( $p = 0,005$ ).

3. Умеренная и выраженная тревожность с показателем шкалы тревоги Бека 20 баллов и более достоверно ассоциировалась с высоким риском СА (чувствительность 51,5%, специфичность 94%), пороговая точка 13 баллов и более (свидетельствующая о наличии тревожности) с высоким риском синдрома УКН (чувствительность 65%, специфичность 70%), в то время как показатель 18 баллов и менее (отсутствие или легкая тревожность) с высокой вероятностью позволял исключить когнитивную астению (чувствительность 76%, специфичность 85,6%, отрицательное предсказательное значение теста – 93%). Показатель гериатрической шкалы депрессии-15 - 5 баллов и менее (отсутствие депрессии) позволял исключить когнитивную астению, а при показателе 3 балла и менее исключить старческую астению с вероятностью 89%.

4. Наличие артериальной гипертензии ( $p = 0,03$ ) или хронической сердечной недостаточности ( $p = 0,002$ ) сопровождалось увеличением шанса высокого риска старческой астении в 4,3 раза. Ожирение достоверно ассоциировалось со старческой астенией ( $p = 0,02$ ), умеренными когнитивными нарушениями ( $p = 0,04$ ) и когнитивной астенией ( $p = 0,03$ ), увеличивая ассоциацию с данными патологиями в 2,5-3,3 раза. Хроническая болезнь почек характеризовалась увеличением шанса старческой астении в 2,9 раза ( $p = 0,04$ ) и шанса когнитивной астении в 4,8 раза

( $p=0,0062$ ). Прием препаратов группы статинов был достоверно взаимосвязан с уменьшением шанса умеренных когнитивных нарушений в 2,7 раза ( $p=0,03$ ).

5. Достоверной взаимосвязи между уровнем витамина Д и высоким риском старческой астении, а также когнитивных нарушений выявлено не было. Недостаточность витамина Д ассоциировалась с увеличением шанса выявления ИБС в 3,4 раза ( $p=0,048$ ). У пациенток с ХСН ( $p=0,04$ ) и СД 2 типа ( $p=0,008$ ) наблюдались достоверно более низкие концентрации витамина Д.

6. Установлена достоверно более высокая активность периферической холинэстеразы у пациенток с когнитивными нарушениями. Увеличение показателя ПХЭ на 1000 Ед/л сопровождалось увеличением шанса умеренных когнитивных нарушений в 1,7 раза ( $p=0,0009$ ) и когнитивной астении в 1,4 раза ( $p=0,04$ ). Определен пороговый уровень 9978 и более Ед/л с чувствительностью 45% и специфичностью 93% для диагностики синдрома УКН. Высокая специфичность и удовлетворительный параметр положительного предсказательного значения теста (78%) обуславливали низкий процент ложноположительных результатов, что позволяет рассматривать ПХЭ в качестве потенциального лабораторного маркера когнитивных нарушений. Достоверной ассоциации активности периферической холинэстеразы с показателями старческой астении выявлено не было.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам пожилого возраста (старше 60 лет) в амбулаторной практике рекомендована оценка степени выраженности старческой астении с применением скринингового опросника «Возраст не помеха», продемонстрировавшего высокую чувствительность и специфичность в сравнении с валидизированным индексом старческой астении. Опросник «Возраст не помеха» обладает оптимальными диагностическими характеристиками не только для верификации высокого риска старческой астении, но и для исключения высокого риска когнитивной астении.

2. При выявлении синдрома УКН или дисфункции в зрительно-пространственном/исполнительном когнитивных доменах (по шкале МоСА)

целесообразно дообследование на предмет высокого риска старческой астении и тревоги, что позволит разработать персонифицированный комплексный подход к терапии и реабилитации.

3. При выявлении тревожности по шкале Бека 13 и более баллов целесообразно дополнительно проводить верификацию наличия синдрома УКН, а при умеренной и высокой степени тревожности (20 баллов и более по шкале Бека) рекомендуется исключать сопутствующую старческую астению.

4. При диагностике синдрома старческой астении или когнитивной астении целесообразно дообследование пациента на предмет сопутствующих коморбидных заболеваний: артериальной гипертензии, хронической болезни почек, ожирения и нейропсихологических нарушений: депрессии и тревоги, с целью проведения специальных лечебных мероприятий. При выявлении старческой астении рекомендуется дополнительно исключать хроническую сердечную недостаточность.

5. При определении недостаточности витамина Д целесообразно исключение ишемической болезни сердца и при необходимости дообследование на предмет наличия ХСН и СД 2 типа.

6. Показатель периферической холинэстеразы является потенциальным лабораторным признаком синдрома когнитивных нарушений. Уровень 9978 Ед/л и более обладал высокой специфичностью и оптимальной положительной предсказательной способностью для диагностики синдрома УКН. Целесообразно изучение данного параметра для дальнейшей валидации и определения порогового уровня в более гетерогенной выборке, в том числе с целью диагностики когнитивной астении.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ковтун, О. П. Современные аспекты диагностики болезни Альцгеймера / О. П. Ковтун, Л. И. Волкова, **А. Н. Кординцев**. – DOI 10.25694/URMJ.2019.08.15 // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 8(176). – С. 5–13.
2. **Кординцев, А. Н.** Биомаркеры слюны в диагностике ранних стадий болезни Альцгеймера / **А. Н. Кординцев**, О. П. Ковтун, Л. И. Волкова. – DOI: 10.31857/S1027813320040044 // Нейрохимия. – 2020. – Т. 37, № 4. – С. 368–378.
3. Структурно-функциональные изменения тромбоцитов у пациентов с когнитивными нарушениями / **А. Н. Кординцев**, Л. И. Волкова, И. П. Антропова, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, А. В. Рябина. – DOI 10.25555/THR.2022.4.1035 // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2022. – № 4. – С. 4–9.
4. Биохимические тромбоцитарные маркеры развития когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера / **А. Н. Кординцев**, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, Л. И. Волкова, И. П. Антропова, А. В. Рябина. – DOI 10.31857/S1027813323010107 // Нейрохимия. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 13–22.
5. Показатели оценки когнитивного статуса, уровня тревоги и депрессии у пожилых пациентов женского пола с различной степенью выраженности старческой астении / **А. Н. Кординцев**, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, Л. И. Волкова. – DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-36-45 // Российский неврологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 36–45
6. **Кординцев, А. Н.** Активность сывороточной холинэстеразы у пожилых пациенток с различными скрининговыми показателями оценки когнитивного статуса и старческой астении / **А. Н. Кординцев**, Л. И. Волкова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2024. – Т. 18, № 4. – С. 27–37.
7. **Кординцев, А. Н.** Изучение активности периферической холинэстеразы и витамина Д у пожилых пациенток с различным уровнем когнитивного статуса / **А. Н. Кординцев** – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей IX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 17-18

апреля 2024 г. Том 2 / ответственный редактор Я. Г. Божко. – Екатеринбург, 2024. – С. 121–126. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/21604>. – Дата публикации: 06.09.2024.

8. **Кодинцев, А. Н.** Изучение уровня активности периферической холинэстеразы у пожилых пациенток с различными показателями оценки когнитивного статуса, тревоги и депрессии / **А. Н. Кодинцев** // Тезисы II Всероссийского нейрокongресса с Международным участием [Электронный ресурс], Москва, 11–12 октября 2024 г. – Москва. – С. 12– 13.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
ДИ – доверительный интервал  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИСА – индекс старческой астении  
КА – когнитивная астения  
ОШ – отношение шансов  
ПХЭ – периферическая холинэстераза  
СА – старческая астения  
СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа  
УКН – умеренные когнитивные нарушения  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
AUC – область под кривой (Area Under Curve)  
BAI – шкала тревоги Бека (Beck Anxiety Inventory)  
ESC/ESH – Европейское общество кардиологов/Европейское общество по артериальной гипертензии  
FAB – батарея лобных функций (Frontal Assessment Battery)  
GDS-15 – гериатрическая шкала депрессии-15 (Geriatric Depression Scale-15)  
HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)  
Me – медиана  
MMSE – краткая шкала оценки когнитивного статуса (Mini-mental State Examination)  
MoCA – монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment)  
Q1-Q3 – первый и третий квартиль  
PHQ-9 – опросник депрессивного состояния – 9 (Patient Health Questionnaire-9)  
ROC – рабочая характеристика приемника (Receiver Operating Characteristic)  
VitD – витамин D (Vitamin D)



Научное издание

Кодинцев Антон Николаевич

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ И  
КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ  
ГРУПП

3. 1.24. — Неврология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 21.2.074.03,  
созданного на базе ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от