

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КОДИНЦЕВ

Антон Николаевич

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

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук, профессор
Волкова Лариса Ивановна

Екатеринбург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. КЛИНИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ, СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ, ВЛИЯНИЯ ТРЕВОГИ, ДЕПРЕССИИ И КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	18
1.1 Медико-социальная значимость и диагностика старческой астении	18
1.2 Факторы риска и диагностика когнитивных нарушений	27
1.3 Старческая астения и когнитивные нарушения	35
1.4 Взаимосвязь старческой астении, когнитивных и психоэмоциональных нарушений	41
1.5 Старческая астения, когнитивные нарушения и коморбидная патология ..	46
1.6 Роль витамина Д в развитии старческой астении и когнитивной дисфункции	52
1.7 Периферическая холинэстераза как потенциальный биомаркер старческой астении и когнитивных нарушений	56
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	62
2.1 Общая характеристика групп исследования	62
2.2 Дизайн исследования	63
2.3 Характеристика клинического материала	66
2.4 Методы объективизации степени выраженности и наличия старческой астении	68
2.5 Методы объективизации когнитивного статуса	69
2.6 Оценка наличия и степени выраженности тревоги и депрессии	70
2.7 Лабораторные исследования	70
2.8 Статистические методы	71
ГЛАВА 3. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ, КОГНИТИВНЫХ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ	73
3.1 Результаты оценки точности опросника «Возраст не помеха» относительно индекса старческой астении	73
3.2 Взаимосвязь показателей когнитивного статуса и степени выраженности старческой астении	78

3.3	Взаимосвязь показателей тревоги и депрессии с параметрами старческой астении	90
3.4	Оценка взаимосвязи когнитивного статуса с показателями тревоги и депрессии	98
3.5	Показатели уровня тревоги и депрессии у пациенток с когнитивной астенией.....	104
ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ОЦЕНКИ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ, КОГНИТИВНОГО СТАТУСА, ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ		
110		
4.1	Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний со старческой астенией	110
4.2	Ассоциативные связи сердечно-сосудистых заболеваний с показателями когнитивного статуса	114
4.3	Взаимосвязь остеопороза, сахарного диабета и хронической болезни почек с показателями старческой астении и когнитивного статуса.....	117
4.4	Взаимоотношение показателей шкалы тревоги Бека и гериатрической шкалы депрессии (GDS-15) с коморбидной патологией.....	121
4.5	Влияние приема статинов на показатели старческой астении и когнитивного статуса	124
4.6	Влияние коморбидной патологии, приема статинов на развитие когнитивной астении.....	127
ГЛАВА 5. ИЗУЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В КАЧЕСТВЕ ЛАБОРАТОРНЫХ БИОМАРКЕРОВ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ		
129		
5.1	Влияние уровня витамина Д на риск развития старческой астении, когнитивных и психоэмоциональных нарушений	129
5.2	Оценка уровня периферической холинэстеразы как лабораторного предиктора старческой астении, когнитивных нарушений и коморбидной патологии.....	133
5.3	Клинические случаи	142
5.3.1	Клинический пример №1	142
5.3.2	Клинический пример №2	145
5.3.3	Клинический пример №3	148
5.3.4	Клинический пример №4	150
5.3.5	Клинический пример №5	154

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	157
ВЫВОДЫ	170
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	172
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	174
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	177
Приложение А Опросник «Возраст не помеха».....	213
Приложение Б Индекс старческой астении	214
Приложение В Монреальская когнитивная шкала – Montreal cognitive assessment, MoCA	217
Приложение Г Краткая шкала оценки когнитивного статуса – Mini-mental state examination, MMSE	218
Приложение Д Батарея лобных функций – Frontal assessment battery, FAB	220
Приложение Е Шкала тревоги Бека - Beck anxiety inventory, BAI.....	221
Приложение Ж Гериатрическая шкала депрессии – geriatric depression scale- 15, GDS-15.....	222

ВВЕДЕНИЕ

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 развития специализированной медицинской помощи пациентам старше 60 лет. Старение часто сопровождается патологическими гериатрическими синдромами. Гериатрические синдромы – многофакторные возраст-ассоциированные клинические состояния, повышающие риск развития неблагоприятных исходов и функциональных нарушений [22].

Старческая астения (СА) и умеренные когнитивные нарушения (УКН) – ключевые гериатрические синдромы, характеризующиеся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящие к повышенной уязвимости пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов. Старческая астения 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). Умеренные когнитивные нарушения являются не менее распространенной патологией среди лиц старше 50 лет (в среднем 15%) [29, 264].

По данным различных исследований, старческая преастения, астения и умеренные когнитивные нарушения наиболее часто встречаются у женщин. [135, 240]. Женщины со старческой астенией и когнитивной дисфункцией имеют больше дополнительных факторов риска – высокий показатель индекса массы тела (ИМТ), прием большего количества препаратов, а также большой риск развития заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, метаболических нарушений и скелетно-мышечной патологии [186].

Доказано, что развитие и прогрессирование старческой астении достоверно увеличивает риск неблагоприятных событий [117]. Наличие сопутствующей патологии, в частности, когнитивных нарушений, приводит к дополнительной

дезадаптации, ограничению повседневной и физической активности, что в свою очередь увеличивает скорость прогрессирования СА и требует проведения корректирующих мероприятий [208]. Непосредственная патофизиологическая связь данных состояний в 2006 году привела к выделению новой дефиниции – «когнитивная астения», которое отражает комплекс изменений в организме человека, характеризующихся сочетанием старческой астении и когнитивных нарушений. Вопросы этиологии когнитивной астении до сих пор остаются дискуссионными, так как причины когнитивной дисфункции и старческой астении нередко рассматриваются отдельно [87, 88]. Нарушения когнитивных доменов в 50% случаев сопровождаются развитием старческой астении, что подтверждает наличие патогенетической связи данных состояний [239].

Несмотря на ассоциацию когнитивной дисфункции и СА, 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. Валидизация корреляционной связи между количественными показателями оценки когнитивного статуса и выраженностью старческой астении является важным клиническим направлением, позволяющим разрабатывать индивидуальный терапевтический подход к каждому пациенту.

Помимо когнитивных нарушений, старческая преастенция и СА достоверно ассоциируются с развитием депрессии и тревоги [5, 131]. Прогрессирование депрессивного расстройства в свою очередь приводит к когнитивным нарушениям, вплоть до развития синдрома «псевдодеменции», имитирующего болезнь Альцгеймера, а также характеризуется более высоким риском развития СА [51, 196]. Помимо депрессивного расстройства, СА и когнитивные нарушения достоверно ассоциируются с более высоким уровнем тревоги [161, 227]. Отсутствие своевременной терапии нейропсихологических расстройств приводит к увеличению риска развития деменции и более быстрому прогрессированию старческой астении [5, 70].

Важным направлением является изучение взаимосвязи старческой астении, когнитивной дисфункции и психоэмоциональных нарушений у пациентов с сопутствующей патологией, так как наличие сердечно-сосудистых и других распространенных в пожилом возрасте заболеваний (остеопороз, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек) может являться не только значимым конфаундером, но и потенциальным клиническим признаком СА, УКН и когнитивной астении [4, 32, 206, 228].

Другим важным аспектом является поиск доступных и недорогих показателей, которые могут дополнять клиническое обследование. Существуют данные о взаимосвязи старческой астении и биомаркеров болезни Альцгеймера. Лабораторно-инструментальная диагностика когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера (схема А/Т/Н) является дорогостоящей и малодоступной, так как включает использование трудоемких методов (ПЭТ, люмбальная пункция, биопсия) [37]. Данный подход в повседневной клинической практике не применим, поэтому продолжается поиск более доступных и сопоставимых по точности лабораторных показателей [19]. Потенциальным доступным и недорогим параметром является периферическая холинэстераза (ПХЭ) сыворотки крови, изменение активности которой может отражать развитие и прогрессирование нейродегенеративных процессов, сопровождающихся когнитивными нарушениями [66]. В современной клинической практике оценка уровня ПХЭ используется для диагностики отравления фосфорорганическими веществами, однако, все больше данных свидетельствует о возможности использования данного параметра в качестве маркера когнитивных нарушений различной этиологии [1, 98, 178, 210]. Другим важным ассоциативным фактором является витамин Д, изменение концентрации которого может являться потенциальным маркером не только старческой астении, но и когнитивной дисфункции [158, 255].

В условиях реальной клинической практики и ограниченного времени на прием, врач часто не успевает провести весь спектр диагностических тестов: оценку когнитивного статуса, анализ степени выраженности старческой астении,

тревоги, депрессии, коморбидной патологии и метаболических нарушений, в связи с чем возрастает риск гиподиагностики данных важных гериатрических состояний. Поэтому определение потенциальных клинических и лабораторных ассоциаций когнитивной дисфункции и старческой астении является важной задачей современной нейрогериатрии с целью эффективной верификации групп повышенного риска. Для практического здравоохранения важно определить простые, малозатратные клинические и лабораторные параметры, позволяющие на ранних стадиях заподозрить развитие патологических гериатрических 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. Понимание особенностей данной связи позволяет выявлять прогностические признаки, свидетельствующие о развитии старческой преастении или астении. В настоящее время продолжает изучаться взаимосвязь между показателями клинической оценки данных состояний. Существуют данные о корреляции показателей клинической шкалы СА и шкалы MoCA [183]. Опубликованы данные об ассоциации изменений оригинального индекса старческой астении, предложенного Rockwood K., et al. и шкалы MMSE [127]. В отечественной литературе представлены сведения о взаимосвязи изменений показателей шкалы «Возраст не помеха» и оригинального индекса старческой астении (Rockwood K., et al., 2001) [3, 31]. В работе Бельдиева С. Н. с соавт. (2021) приводятся данные о точности опросника «Возраст не помеха» по отношению к индексу старческой астении (ИСА): чувствительность - 86,7%, специфичность - 42,8% при пороговой точке 3 балла, что является удовлетворительными параметрами для скринингового теста [31]. Опубликованы исследования об использовании 36-компонентного ИСА и его ассоциации с показателями гериатрической шкалы депрессии, шкалами PHQ-9 и госпитальной шкалы тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [47, 157].

В 2013 году Hoover M. et al. выполнили валидизацию индекса старческой астении (включающего 30 дефицитов) в рамках проекта «Canadian Community Health Survey» и предложили в качестве пороговой точки высокого риска старческой астении использовать показатель 0,21 для пожилых людей в амбулаторной практике. Результат 0,1 – 0,21 классифицировался как пациенты с преастенией (умеренным риском СА) [141]. Данные об ассоциации показателей опросника «Возраст не помеха» и валидизированного ИСА отсутствуют. Поиск ассоциации между опросником «Возраст не помеха» и данным типом ИСА представляются особенно интересным в виду наличия русскоязычной валидизированной версии данного индекса, использующегося в гериатрической практике. Помимо отсутствия результатов сопоставления ИСА и скринингового теста, также отсутствуют данные о корреляции параметров таких шкал, как Монреальская когнитивная шкала (англ. Montreal Cognitive Assessment, MoCA), батарея лобных функций (англ. Frontal assessment battery, FAB), краткая шкала оценки психического статуса (англ. Mini-mental state examination, MMSE), шкала тревоги Бека, гериатрическая шкала депрессии-15 (англ. Geriatric depression scale-15, GDS-15) с показателями данного валидизированного индекса. Не менее интересным 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 и старческой астении в контексте когнитивной астении с учетом влияния сопутствующих заболеваний, характерных для лиц пожилого возраста (в том числе сердечно-сосудистых).

Опубликованы данные о взаимосвязи изменений ПХЭ и степенью выраженности старческой астении, диагностированной согласно модели Fried L. P. et al., однако, отсутствуют данные о корреляции периферической холинэстеразы с показателями индекса старческой астении, а также отсутствуют данные о прогностической значимости данного параметра [178].

В настоящее время существуют противоречивые сведения об изменении активности ПХЭ при различных когнитивных нарушениях, так как в ряде исследований наблюдалось повышение активности данного фермента, в других работах определялось снижение функции холинэстеразы [79, 211, 213]. Более того, в настоящее время не исследованы вопросы клинической валидации периферической холинэстеразы для диагностики умеренных когнитивных нарушений и старческой астении. Отсутствуют данные об изменении активности ПХЭ у пациентов с когнитивной астенией. Таким образом целесообразно изучение активности ПХЭ в качестве потенциального лабораторного маркера когнитивных нарушений, старческой и когнитивной астении.

Несмотря на достоверную ассоциацию низкого уровня витамина Д со старческой астенией и когнитивными нарушениями, отсутствуют корреляционные оценки взаимосвязи данного параметра с уровнем ПХЭ, однако имеются экспериментальные данные о влиянии витамина Д на активность ацетилхолинэстеразы мышей [137, 158, 203]. Остается малоизученным вопрос изменения концентрации витамина Д у пациентов с когнитивной астенией.

Всё вышеизложенное свидетельствует о несомненной научной и практико-ориентированной значимости настоящей научно-исследовательской работы, предполагающей проведение комплексной оценки взаимосвязи клинических и лабораторных параметров когнитивного статуса, старческой астении, эмоциональных расстройств, с учетом различных социально-демографических факторов и коморбидной патологии. Изучение данной взаимосвязи позволяет верифицировать наиболее значимые признаки синдрома умеренных когнитивных нарушений, старческой астении и когнитивной астении.

Цель исследования

Выявить клинические и лабораторные ассоциативные признаки старческой астении и когнитивных нарушений у женщин старше 60 лет в амбулаторной практике.

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 и теоретическая значимость работы

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 от 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 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.

Практическая значимость работы

1. Применение в клинической практике опросника «Возраст не помеха» с доказанной высокой диагностической значимостью позволяет достоверно выявлять пациенток с высоким риском СА и умеренных когнитивных нарушений.

2. Выявлена взаимосвязь и диагностическая значимость сочетания когнитивного дефицита, старческой астении, тревоги и депрессии.

3. Разработаны практические рекомендации для комплексного нейрогериатрического обследования пациентов женского пола старше 60 лет в амбулаторной практике.

4. Предложен алгоритм выявления групп повышенного риска по развитию умеренных когнитивных нарушений, старческой и когнитивной астении. Использование данных результатов способствует внедрению персонифицированной тактики ведения пациентов, что позволяет снизить риск гиподиагностики важных гериатрических синдромов.

5. Подтверждена и выявлена потенциальная диагностическая роль активности периферической холинэстеразы в качестве лабораторного признака

синдрома умеренных когнитивных нарушений и ассоциативного показателя когнитивной астении.

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 клинико-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 MoCA = 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 1000 Ед/л ассоциировалось с увеличением шанса УКН в 1,7 раза ($p=0,0009$).

3. Получены доказательства ассоциации клинико-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 ($p=0,0009$).

Методология и методы исследования

Методологически и теоретически исследование базировалось на работах отечественных и зарубежных авторов в области неврологии, геронтологии, эпидемиологии, биохимии, общей терапии, кардиологии, организации здравоохранения. В ходе исследования применялись системный подход и методы статистического анализа. Дизайн исследования: одномоментное аналитическое кросс-секционное, выполненное в соответствии с международными стандартами представления результатов обсервационных исследований – «Повышение качества

отчётов о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии» (англ. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology, STROBE) [244].

Проанализированы данные 100 пациентов женского пола пожилого возраста (старше 60 лет), наблюдавшихся в поликлинике ИВТЭ УрО РАН в 2021-2024 годах. При проведении исследования использовались клинические методы: сбор анамнеза, общесоматическое и неврологическое обследование, нейропсихологическое тестирование с комплексной оценкой когнитивного статуса, тревоги, депрессии и степени выраженности старческой астении с последующим формированием исследуемых групп, в том числе группы сравнения. У 85 пациенток выполнялась лабораторная оценка показателей общего холестерина, глюкозы, липидного спектра, общего белка, трансаминаз печени, креатинина, периферической холинэстеразы, уровня витамина Д.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений, большим объёмом проанализированной научной литературы и использованием современных методов диагностики и статистического анализа, соответствующих методологии, целям и задачам диссертационной работы. Проведена регистрация анамнестических, клинических и лабораторных данных пациентов. Использованы специально разработанные информационные карты и сведения из первичной медицинской документации. Научные положения, выводы и практические рекомендации подкреплены графическими данными, таблицами и научно обоснованы.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 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.

Публикации

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

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты внедрены в практику амбулаторного звена врачей-терапевтов и неврологов поликлиники ИВТЭ УрО РАН г. Екатеринбурга, в работу неврологического отделения Областной консультативно-диагностической поликлиники СОКБ № 1 и неврологического профиля амбулаторно-поликлинической службы ЦГКБ №1. 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.

Личный вклад автора

Исследование запланировано автором в процессе работы в поликлинике и дневном стационаре ИВТЭ УрО РАН, оказывающих медицинскую помощь по неврологическому профилю.

Личный вклад автора в проведённое исследование состоит в определении цели и задач, сборе первичных данных, проведении общесоматического и неврологического осмотров, нейропсихологического тестирования, формировании электронной базы данных, обработке, анализе и обобщении полученных результатов, подготовке материалов для публикаций и докладов, внедрении результатов в клиническую практику, написании и оформлении рукописи.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.24. Неврология. Полученные результаты соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 9 (неврология вегетативных и невротических расстройств) и 18 (нейрогериатрия).

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.

ГЛАВА 1. КЛИНИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ, СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ, ВЛИЯНИЯ ТРЕВОГИ, ДЕПРЕССИИ И КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Медико-социальная значимость и диагностика старческой астении

Постоянный рост продолжительности жизни способствует увеличению инцидентности и распространенности старческой астении в популяции людей старше 60 лет, что позволяет рассматривать данную патологию как следствие процессов нормального старения. Старческая астения (СА) характеризуется постепенным прогрессированием симптомов, ухудшением качества жизни, снижением функциональной и социальной активности [78]. Важную роль в развитии данного состояния играют как биологические, так и психосоциальные факторы. Наличие СА приводит к повышенной уязвимости с высоким риском летального исхода вследствие уменьшения физиологического резерва, нарушения поддержания гомеостаза при травмах, заболеваниях и меняющихся условий окружающей среды [124, 192].

В крупном систематическом обзоре и мета-анализе Vermeiren S., et al. (2016) указывается на значительную взаимосвязь старческой астении и негативных исходов. Так, у пациентов с СА наблюдается увеличение риска преждевременной смерти в 1,8 – 2,3 раза, ограничение повседневной активности в 1,6 – 2 раза, риск госпитализации в 1,2 – 1,8 раз, ограничение физических функций в 1,5 – 2,6 раз, риск падений и переломов возрастает в 1,2 – 2,8 раз [117]. У пациентов с выраженной старческой астенией и депрессией наблюдается более слабый ответ на терапию антидепрессантами [130]. Также у лиц со старческой астенией наблюдается изменение привычной фармакодинамики и фармакокинетики, что обуславливает важность индивидуального подхода при назначении медикаментозной терапии. Данный аспект является особенно важным в виду высокой распространенности полипрагмазии (59%) и гиперполипрагмазии (22%)

в данной популяции [181]. Прием большого количества препаратов (в том числе из группы ингибиторов протонной помпы, диуретиков, антигипертензивных и гипогликемических) является фактором риска развития старческой преастиции и астении [58, 108, 261].

Развитие СА достоверно ассоциируется с увеличением риска прогрессирования хронических заболеваний и более высокой нагрузкой на систему здравоохранения [122]. В крупном исследовании Hanlon P., et al. (2018) было выявлено, что старческая астения часто наблюдается у пациентов с рассеянным склерозом (отношение рисков (ОР) = 15,3; 99,75% ДИ: 12,8-18,2), синдромом хронической усталости (ОР = 12,9; 99,75% ДИ: 11,1 – 15,0), хронической обструктивной болезнью легких (ОР = 5,6; 95,75% ДИ: 5,2 – 6,1), системными заболеваниями соединительной ткани (ОР = 5,4; 95,75% ДИ 5,0 – 5,8) и сахарным диабетом (ОР = 5,0; 95,75% ДИ: 4,7 – 5,2). Данные результаты были получены путем наблюдения 493 737 респондентов в течение 7 лет. Авторы выявили увеличение риска смерти у пациентов со старческой преастицией и астенией во всех возрастных группах кроме страты 37 – 45 лет [113]. Другими значимыми сопутствующими заболеваниями, распространённость которых достоверно выше у лиц со старческой астенией, являются: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, хроническая анемия, хронический болевой синдром, дисфагия, остеопения и т. д. [48, 50, 184, 185, 241, 242]. В последнее время появляется все больше данных о значимом влиянии СА на течение сердечно-сосудистых заболеваний [122]. Среди пациентов, за которыми требуется длительный уход, старческая астения встречается в 53%, у пациентов с ВИЧ-инфекцией распространённость СА составляет от 5 до 29%. Терминальная стадия почечной недостаточности ассоциируется с развитием СА в 37% случаев. В то время как у пациентов с злокачественными новообразованиями старческая астения наблюдается в 42% случаев [133]. Было установлено, что наличие старческой астении достоверно ассоциировано с более высоким риском летального исхода при заражении новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [56]. Необходимо отметить, что риск летального исхода у пациентов в возрасте 65

лет и старше не зависел от клинико-демографических данных, что указывает на значимое влияние старческой астении на течение COVID-19 [123]. При сочетании СА и COVID-19 наблюдался более высокий риск развития делирия [56]. Высокая степень риска старческой астении ассоциирована с высоким риском различных осложнений у госпитализированных пациентов [231].

В международной классификации болезней (МКБ-10) СА кодируется шифром R54. Ее распространённость среди пожилых людей во всём мире достигает 13%, а распространённость старческой преастении – 50%. При отсутствии адекватного лечения и реабилитационных мероприятий старческая преастения переходит в старческую астению через 4 – 5 лет [24]. Распространённость СА у лиц пожилого и старшего возраста в Бельгии составляет 40%, в Швейцарии – 50%, в США – 55%. В России около 84% населения старше 60 лет имеют признаки СА [12].

Согласно данным кросс-секционного исследования «Хрусталь», выполненным в Санкт-Петербурге в 2011 году, распространённость старческой астении варьировалась от 21,1% до 43,9% на основании анализа данных 611 респондентов. Подобный разброс данных объясняется использованием различных моделей диагностики старческой астении [138].

Спустя 9 лет, в 2020 году были опубликованы первые результаты российского эпидемиологического исследования «ЭВКАЛИПТ», в котором оценивалась распространённость старческой астении у лиц старше 65 лет (средний возраст 79 лет), проживающих в Москве, Воронеже и Воронежской области. Распространённость СА составила 66,4%, в т. ч. у лиц в возрасте 65 – 74 года – 47,4%, 75 – 84 года – 71,1% и ≥ 85 лет – 82,8% ($p < 0,001$). Синдром СА был ассоциирован с возрастом (отношение шансов (ОШ) = 2,36; 95% ДИ 1,89 – 2,93; $p < 0,001$) и женским полом (ОШ = 1,52; 95% ДИ 1,06 – 2,18; $p = 0,024$). Были выявлены тесные ассоциации СА с другими гериатрическими синдромами (когнитивные нарушения, депрессия, нарушения зрения и слуха, недержание мочи, падения, базовая и функциональная зависимость в повседневной жизни, мальнутриция) с ОШ от 1,32 до 7,22 [28]. Таким образом, результаты

исследований «Хрусталь» и «ЭВКАЛИПТ» свидетельствуют о достаточно высокой распространенности СА в группе пациентов старше 65 лет. Несмотря на большую распространенность старческой астении у женщин, чем у мужчин, смертность у пациенток женского пола достоверно ниже. Данная гендерная особенность может быть связана с различными биологическими, поведенческими и психосоциальными факторами. В частности, мужчины в большей степени подвержены жизнеугрожающим сердечно-сосудистым заболеваниям (инсульт, ишемическая болезнь сердца) [169].

Диагностика синдрома СА состоит из двух этапов: скрининг старческой астении (выполняется любым медицинским работником, контактирующим с пациентом 60 лет и старше, в первую очередь — врачом общей практики, врачом терапевтом-участковым, семейным врачом) и комплексная гериатрическая оценка (выполняется врачом-гериатром, медицинской сестрой и другими участниками мультидисциплинарной команды). Пациенты с синдромом СА могут предъявлять жалобы на повышенную утомляемость, снижение активности, нарастание затруднений при ходьбе, изменение походки, а также жалобы, обусловленные наличием хронических заболеваний. Нередко сами пожилые люди не предъявляют жалобы, считая слабость и медлительность закономерными проявлениями старения. Пациенты с когнитивными нарушениями или с депрессией могут также не предъявлять жалоб или предъявлять их в минимальном количестве. За помощью к врачу могут обращаться родственники пациентов. Для СА характерно постепенное прогрессирование симптомов [29].

В настоящее время в мире используются различные скрининговые шкалы для диагностики СА. Одним из распространенных скрининговых алгоритмов является клиническая шкала старческой астении (англ. Clinical Frailty Scale, CFS), разработанная Rockwood K., et al. в 2005 году. Суть CFS заключается в клиническом обследовании врачом и подсчетом баллов (от 1 до 7) на основании характеристик активности, функциональности и инвалидизации. В оригинальном исследовании была выявлена сильная корреляционная связь показателей CFS с индексом старческой астении ($r = 0,8$). Большое число баллов было ассоциировано

с повышением риска смерти. При проведении ROC-анализа была рассчитана область под кривой (англ. area under curve, AUC), которая составляла 0,77 для 18-месячного прогноза и $AUC = 0,7$ для 70-месячного прогноза летального исхода [35]. Значимая корреляция с индексом старческой астении позволяет рассматривать CFS в качестве приемлемого диагностического инструмента. Более того, международный консорциум по оценке клинических исходов (англ. International Consortium for Health Outcomes Measurement) рекомендовал использовать данную шкалу в клинических исследованиях для оценки исходов у пожилых людей [218]. Помимо прогнозирования риска смерти, шкала CFS обладает предикторной ценностью в отношении таких исходов, как прогрессирование коморбидности, частота падений, нарушение когнитивных функций, различных осложнений и т.д., что подтверждается результатами работы Church S., et al. (2020). Авторы пришли к выводу, что CFS обладает достаточной прогностической ценностью у возрастных пациентов [36].

Другим инструментом скрининговой диагностики является самоопросник FRAIL, включающий такие факторы как общая слабость, мобильность, сила, снижение массы тела, коморбидность [238]. Данная валидизированная шкала была рекомендована министерством здравоохранения и по делам престарелых Австралии (англ. Australian Government's MyAgedCare) в качестве скрининговой диагностики старческой астении у пожилых пациентов, так как результаты оценки позволяют прогнозировать риск развития функциональных нарушений и вероятность неблагоприятных исходов [263]. Также в клинической практике используются опросники: SHARE-FI, PRISMA-7, Гронингенский индикатор хрупкости (англ. Groningen Frailty Indicator), индикатор старческой астении Тилбурга (англ. Tilburg Frailty Indicator, TFI) [29].

Еще одним методом диагностики является Эдмонтонская шкала старческой астении (англ. Edmonton Frail Scale, EFS), валидизированная в 2006 году, которая наиболее часто применяется в стационарах, однако также может использоваться в амбулаторном звене [250].

Данные шкалы являются релевантными для рутинной клинической практики, так как позволяют с высокой точностью заподозрить старческую астению. CFS, шкала FRAIL и EFS одобрены в качестве точных скрининговых методов консенсусом исследования старческой астении и саркопии [176]. В международном руководстве по клинической практике, скринингу, диагностике и лечению саркопии (англ. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia, ICFSR) 2019 года указывается на необходимость полноценного и всеобъемлющего дообследования пациентов с положительными результатами предварительного осмотра и скринингового исследования [176].

Еще одним диагностическим подходом является алгоритм, предложенный британским гериатрическим сообществом совместно с королевским колледжем врачей общей практики в 2014 году, суть которого заключается в диагностике старческой астении на основании изменения как функциональных показателей (скорость ходьбы менее 0,8 метров в секунду, показателя теста «Встань и иди» (англ. Timed Up and Go, TUG) более 10 секунд), так и на основании результатов опросника PRISMA-7 (3 и более баллов). Косвенными признаками высокого риска СА являются развитие делирия, частых падений и внезапной функциональной неподвижности [246].

Комплексная постскрининговая диагностика СА основывается на двух основных теоретических концепциях, широко используемых в гериатрической практике:

1. Rockwood K. et al. (модель накопления «биологического» и «социального» дефицита – индекс старческой астении, 2001), предположили, что СА является следствием аккумуляции накопленного «дефицита», в частности когнитивных и психологических нарушений, социальной поддержки, нутритивного статуса [166].

2. Fried L. et al. (фенотипическая модель, 2001) наоборот считают, что когнитивный дефицит является результатом прогрессирования СА. Предложенные критерии диагностики старческой астении включают 5 основных фенотипических характеристик: произвольное снижение массы тела (более, чем 4,5 кг или 5% в

предыдущем году), общую слабость, мышечную слабость, гиподинамию и низкую скорость ходьбы [126].

Несмотря на различные аспекты данных дефиниций, их применение характеризуется единством наблюдаемых исходов прогрессирования старческой астении. Однако фенотипическая модель требует наличия специального оборудования для оценки мышечной силы и достаточного пространства для измерения скорости ходьбы. Для расчета индекса старческой астении требуется документирование различных функциональных дефицитов (обычно 30 – 40) с последующим делением полученного балла на число рассмотренных дефицитов, что может занимать 20 – 30 минут [152].

Использование скрининговых шкал позволяет обеспечить маршрутизацию пациентов для определения дальнейшей тактики ведения и при необходимости использовать модель накопления дефицитов и фенотипическую модель для комплексного гериатрического обследования (КГО).

Несмотря на большое количество международных скрининговых шкал, в Российской Федерации, согласно клиническим рекомендациям, наиболее активно применяется опросник «Возраст не помеха». Пациентов с результатом 3 балла и более по данной шкале рекомендовано направлять в гериатрический кабинет для выполнения комплексной гериатрической оценки и разработки индивидуального плана лечения [3, 30].

В статье Бельдиева С. Н. с соавт. (2021) указывается на более низкую чувствительность и специфичность скрининговой шкалы «Возраст не помеха» по сравнению с фенотипической моделью диагностики. При оценке по моделям фенотипа и накопления дефицитов распространенность СА в выборке из 356 пациентов составила 8,9% и 4,2%, соответственно. Сумму ≥ 3 баллов по опроснику «Возраст не помеха» набрали 53,2% из 1220 пациентов, прошедших анкетирование, и 58,4% из 356 пациентов, согласившихся на проведение КГО. При использовании суммы ≥ 3 баллов в качестве диагностического критерия СА специфичность опросника оказалась низкой – 45,6% и 42,8% по отношению к моделям фенотипа и накопления дефицитов

соответственно. Чувствительность опросника составила 92,9% и 86,7% соответственно, т.е. при использовании пороговой точки в 3 и более баллов опросник не выявлял некоторую часть пациентов (7,1% и 13,3% соответственно), у которых СА был диагностирован с помощью стандартных методов (фенотипической модели и модели накопления дефицитов). Специфичность и положительная прогностическая ценность опросника (т.е. частота истинно положительных результатов среди всех положительных результатов) увеличивались при сдвиге пороговой точки вправо (≥ 4 , ≥ 5 и ≥ 6 баллов), однако чувствительность становилась при этом неприемлемо низкой. В связи с повторным анализом опубликованных данных, сила рекомендаций по использованию шкалы «Возраст не помеха» была понижена с уровня убедительности рекомендаций (УУР) А и уровня достоверности доказательств (УДД) 1 (клинические рекомендации 2018 года) до УУР В, УДД 2 (клинические рекомендации 2024 года) [29, 31]. Однако авторы отмечают, что опросник «Возраст не помеха» в полной мере соответствует определению «очень дешевый и безопасный тест». В отличие от «золотых стандартов» диагностики СА, он требует меньших затрат времени и при этом, в отличие от фенотипической модели, не требует наличия в кабинете врача дополнительного оборудования (например, кистевого динамометра). Кроме того, опросник составлен с учетом правил мнемоники, что облегчает его запоминание и использование непосредственно при сборе жалоб и анамнеза, даже не заглядывая в бланк с вопросами (согласные буквы в названии «ВоЗРаСТ Не ПоМеХа» соответствуют вопросам: В – вес, ЗР и С – зрение и слух, Т – травмы, Н – настроение, П – память, М – мочеиспускание, Х – ходьба) [31].

Несмотря на указание в клинических рекомендациях, использование опросника «Возраст не помеха» остается весьма ограниченным в амбулаторной практике. В работе Логунова Д. Л. с соавт. (2021) произведен расчет удельного веса обследованных по гериатрической шкале «Возраст не помеха» в двух возрастных категориях (60-69 лет, 70 лет и старше) на основе данных возрастно-половой структуры населения из ежегодного статистического бюллетеня под

редакцией управления федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области (ПЕТРОСТАТ). Авторы указывают на низкий охват обследования при помощи гериатрической шкалы «Возраст не помеха» в условиях оказания первичной медико-санитарной помощи прикрепленному к участку населению старших возрастных групп [26].

В 2021 году американская ассоциация семейных врачей опубликовала практический алгоритм, в котором рекомендуется скрининговая диагностика старческой астении у мужчин и женщин старше 60 лет, активных курильщиков (в том числе и в прошлом), у социально-изолированных пациентов, пациентов с низким социально-экономическим статусом и уровнем образования. Отдельно рекомендуется проводить скрининг у пациентов с сахарным диабетом, ХОБЛ и другими респираторными заболеваниями, деменцией, рассеянным склерозом, системными заболеваниями соединительной ткани, остеоартритом, синдромом хронической усталости. Сила данных рекомендаций – С по системе SORT. Авторы указывают на возможность использования различных скрининговых шкал ввиду отсутствия значимого расхождения в точности диагностики [39].

Целесообразно продолжение изучения точности, чувствительности и специфичности опросника «Возраст не помеха» относительно различных валидизированных вариантов индекса старческой астении с целью стратификации риска СА. Накопление научных данных позволит более широко применять опросник «Возраст не помеха» и уменьшить потребность в рутинном КГО. Также необходим поиск лабораторно-инструментальных биомаркеров старческой астении и изучение их взаимосвязи с показателями оценки СА для дальнейшей валидации параметров в ежедневной клинической практике. Данное направление представляет собой особый интерес ввиду отсутствия определённых маркеров, ассоциированных со старческой астенией. Метаболические, воспалительные и гематологические показатели, предложенные в качестве потенциальных предикторов СА, являются неспецифичными и могут изменяться при различных заболеваниях и состояниях [64].

1.2 Факторы риска и диагностика когнитивных нарушений

Под когнитивными (познавательными) функциями понимают наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. К когнитивным функциям относятся: гнозис, память, интеллект, речь, праксис и внимание. Когнитивное расстройство – это субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение высших мозговых функций по сравнению с исходным индивидуальным или средним возрастным и образовательным уровнями вследствие органической патологии головного мозга различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональную, бытовую и социальную деятельность. Когнитивные расстройства наряду с другими неврологическими проявлениями (двигательными, сенсорными, вегетативными расстройствами) – важные и нередко ведущие (а в ряде случаев единственные) симптомы органической патологии головного мозга разной этиологии [21]. Легкие когнитивные нарушения (ЛКН) могут быть констатированы при снижении в одной или нескольких когнитивных сферах исходно более высокого индивидуального уровня, они не влияют на бытовую, профессиональную и социальную деятельность. Считается, что ЛКН могут быть как проявлением физиологического процесса старения, так и наиболее ранней стадией органического церебрального заболевания [30].

По мере старения уменьшаются объем мозга, количество нейронов, клеток, структур макро- и микроглии, наблюдается изменение метаболизма и перфузии. В связи с этим происходит естественное (в течение десятилетий) изменение когнитивных способностей, наиболее характерные черты которого: снижение скорости реакции, замедленность мышления, снижение концентрации и внимания, утомляемость, снижение оперативной памяти, трудности при обучении и при смене программы действий (интеллектуальная «ригидность»). Тем не менее «благополучное старение» когнитивных функций никогда не приводит к утрате социальной и повседневной активности [23].

Распространенность синдрома умеренных когнитивных нарушений, по данным международных эпидемиологических исследований составляет 9 – 16% среди лиц старше 65 лет [16]. В частности, в крупном национальном китайском кросс-секционном исследовании Jia L. et al. (2020), УКН были выявлены в 15,5%. Среди факторов риска были выделены пожилой возраст, женский пол, наличие деменции у родителей, низкий уровень образования, проживание в сельской местности, социальные факторы (одиночество, история развода, вдовство) и сердечно-сосудистые факторы риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, гиперлипидемия, кардиоваскулярные заболевания) [190]. Доказано, что УКН чаще встречаются у пациентов с артериальной гипертензией и, в особенности, у пациентов с неконтролируемой гипертонической болезнью [187]. В португальском кросс-секционном исследовании Pais R. et al. (2020) были получены результаты, соответствующие данным Jia L. et al. УКН были диагностированы в 15,5%. Более часто когнитивные нарушения встречались у женщин (18,9%), чем у мужчин (10,4%). В среднестатистической европейской популяции распространенность УКН составляет 16,5%, инцидентность 34,4 на 1000 человек-лет, что сопоставимо с азиатской популяцией [182]. В испанском исследовании Lara E. et al. (2016) УКН были диагностированы в 9,6%, что меньше среднеевропейского уровня. Более часто когнитивные нарушения встречались у женщин и пожилых людей [165].

Распространённость УКН в Европе практически соответствует данному показателю в США. В клиническом исследовании старения, которое было проведено в клинике Мейо, УКН были диагностированы у 16,0% участников исследования, причем у большинства был выявлен амнестический тип УКН (11,1%) и в 4,9% - неамнестический тип. Основными факторами риска являлся возраст участников и, в отличие от результатов исследований Pais R. et al., Jia L. et al. и Lara E. et al., мужской пол (ОШ = 1,54, 95% ДИ: 1,21 – 1,96) [188].

В России в 2004 – 2005 гг. было проведено исследование распространенности когнитивных расстройств среди амбулаторных неврологических пациентов (ПРОМЕТЕЙ), в котором участвовали 132 невролога

амбулаторного звена из 33 городов, 30 регионов и более 3000 пациентов. Было выявлено, что синдром умеренных когнитивных нарушений может отмечаться не менее чем у 44% пожилых лиц, по какой-либо причине обратившихся за неврологической помощью [14]. Таким образом, предположительно УКН различной этиологии в РФ может быть диагностировано у более чем 18 млн. человек [27]. По другим данным, среди населения РФ в возрасте 70 лет и старше, распространенность когнитивных нарушений той или иной степени тяжести достигает 74,7% [7].

В региональном кросс-секционном исследовании «Хрусталь», завершенном в 2011, распространенность умеренных и выраженных когнитивных нарушений составила 34,5%. В частности, в группе респондентов 65 – 74 года УКН были выявлены у 14,4% пациентов, в группе старше 75 лет УКН определялись в 33% случаев. Диагностика когнитивных нарушений проводилась с использованием шкалы MMSE. Всего в исследование было включено 611 человек старше 65 лет, являющихся жителями г. Санкт-Петербурга [138].

Таким образом можно сделать вывод, что когнитивные нарушения встречаются в гериатрической практике достаточно часто, что непосредственно влияет на качество жизни и различные исходы [163]. В исследовании Shimada H. et al. (2016) было выявлено увеличение риска функциональной инвалидизации у пациентов с УКН [89]. Ávila-Funes J. A. et al. (2011) опубликовали результаты исследования, в котором было выявлено, что когнитивные нарушения и низкая физическая активность ассоциированы со снижением ежедневной функциональной активности [90]. У пациентов с когнитивными нарушениями достоверно чаще наблюдается подавленное настроение (66,8% в группе с УКН, 38,4% в группе без УКН) и недержание мочи (41,9% в группе с УКН, 11,3% в группе без УКН) [33]. Также у пациентов старше 65 лет УКН достоверно ассоциируются с депрессией, высоким риском острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), обструктивным апноэ сна, снижением слуха и снижением массы тела. В группе пациентов 50 – 64 года синдром УКН взаимосвязан с депрессией, высоким риском ОНМК, синдромом обструктивного

апноэ сна, снижением слуха, психиатрической патологией, бессонницей, гипотиреозом, хроническими легочными заболеваниями, избыточным приемом алкоголя и полипрагмазией [229].

Сочетание когнитивных нарушений и старческой астении достоверно связано с увеличением риска смерти, что подтверждается результатами работы Нео Q. et al. (2018). Ни УКН, ни СА в отдельности не влияли на риск летального исхода [110]. У 8 – 15% людей с умеренными когнитивными нарушениями в течение одного года будет наблюдаться прогрессирование когнитивной дисфункции до стадии деменции, что в совокупности со старческой астенией в значительной степени влияет на качество жизни [170].

Для выявления УКН были разработаны специальные критерии диагностики (MCI-revised; Petersen R., Touchon J., 2005) [15, 171]:

1. Когнитивные нарушения (со слов пациента и (или) его ближайшего окружения);
2. Свидетельства снижения когнитивных способностей по сравнению с исходным более высоким уровнем, полученные от пациента и (или) его ближайшего окружения;
3. Объективные свидетельства нарушений памяти и (или) других когнитивных функций, полученные с помощью нейропсихологических тестов (в течение последнего года);
4. Отсутствие нарушения привычных для пациента форм повседневной активности при возможности нарушения сложных видов деятельности;
5. Отсутствие деменции.

Согласно критериям МКБ-10, синдром умеренных когнитивных расстройств может быть установлен при условии наличия следующих аспектов: 1. Снижение памяти, внимания или способности к обучению; 2. Жалоб пациента на повышенную утомляемость при выполнении умственной работы; 3. Нарушения памяти и других высших мозговых функций, не вызывающих деменцию и не связанных с делирием; 4. Органическая природа указанных расстройств; 5. Клинические особенности синдрома УКН разнообразны и определяются характером основного заболевания, которое является причиной нарушений [20].

Помимо критериев Petersen R., Touchon J. (2005) и МКБ-10, также разработаны критерии DSM-V: небольшое снижение по сравнению с прежним

уровнем одной или нескольких когнитивных функций (внимание, управляющие функции, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое подтверждается: жалобами пациента, информацией от третьих лиц (включая лечащего врача), нейропсихологическими тестами или независимой клинической оценкой. Когнитивные нарушения не лишают пациента независимости в повседневной деятельности (в том числе в сложных ее видах, например, при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств). Пациент остается независимым, однако повседневная деятельность может требовать от него более значительных усилий, чем раньше, или применения специальных стратегий преодоления возникающих трудностей. Когнитивные нарушения должны отсутствовать не только во время делирия, но и не должны быть связаны с другими психическими расстройствами, например, депрессией или шизофренией [6].

Оценка когнитивного статуса начинается со скринингового нейропсихологического исследования, которое длится 5 – 7 минут. Основная цель данного этапа – убедиться в наличии когнитивных нарушений. Первым этапом оценки когнитивных функций является шкала Mini-cog или алгоритм 3 – КТ (Левин О. С., 2000): тест «рисования» часов, тест на семантическую речевую активность (название объектов из конкретных категорий: «животные», «растения»), тест на отсроченное воспроизведение (заимствован из Монреальской шкалы оценки когнитивных функций) [10].

Дополнительным скрининговым тестом является краткая шкала оценки когнитивного статуса (англ. Mini-Mental State Examination, MMSE), который имеет высокую чувствительность для выявления деменции и низкую чувствительность для выявления умеренных когнитивных нарушений. Адденбрукская когнитивная шкала (англ. Addenbrooke's Cognitive Examination, ACE-R) по своей чувствительности и специфичности для диагностики деменции сопоставима с MMSE (ACE-R: чувствительность – 92%, специфичность – 89%; MMSE: чувствительность – 95%, специфичность – 95%). Тест оценки нейропсихологического статуса по методике Сент-Луисского университета (англ.

Saint Louis University Mental Status Exam, SLUMS) имеет большую чувствительность для выявления УКН, нежели MMSE. Другой широко используемой шкалой для диагностики когнитивных нарушений являются Монреальская шкала оценки когнитивных функций (англ. Montreal cognitive assessment, MoCA), которая также, как и SLUMS, весьма чувствительна для выявления УКН. Несмотря на высокую чувствительность (91%) и специфичность (86%) теста Mini-cog, данное исследование целесообразно для диагностики деменции, но не УКН. Таким образом, для выявления умеренных когнитивных нарушений наиболее приемлемыми тестами являются шкалы: MoCA и SLUMS, а для диагностики деменции – MMSE, Mini-cog, ACE-R [17].

Согласно рекомендациям целевой группы профилактических служб США для практики первичной медико-санитарной помощи (англ. United States Preventive Services Taskforce, USPSTF), выпущенным в 2019 году, в настоящее время отсутствуют достоверные данные о необходимости раннего выявления когнитивных нарушений, так как невозможно оценить соотношение пользы и вреда данной процедуры. В частности, это может быть связано с отсутствием болезнь-модифицирующей терапии и потенциальными побочными эффектами применения симптоматических препаратов группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы (иАХЭ) и мемантина. Проанализировав 48 исследований было установлено, что прием мемантина, галантамина или донепезила может приводить к улучшению когнитивных функций в краткосрочной перспективе, однако, данные изменения не обладали клинически значимой разницей. Более того, данная разница исчезала со временем. Частота побочных эффектов была выше у пациентов, принимавших иАХЭ, чем мемантин. При оценке таких препаратов, как статины, антигипертензивные средства, НПВС, стероиды, омега-3 и поливитамины каких-либо достоверных доказательств эффективности в отношении УКН получено не было [209].

Однако заключение USPSTF может быть пересмотрено в связи с появлением таргетных препаратов (с 2021 года), связывающих бета-амилоид в ЦНС и,

вероятно, способствующих замедлению прогрессирования легких и умеренных форм болезни Альцгеймера [155].

Несмотря на рекомендации USPSTF, американская академия неврологии и ассоциация по борьбе с болезнью Альцгеймера рекомендуют проводить скрининг когнитивной дисфункции у всех пациентов старше 65 лет. Данное решение связано с тем, что пациенты часто не сообщают о проблемах с памятью или же могут их не замечать. Раннее обнаружение когнитивных нарушений способствует более внимательному наблюдению за состоянием пациента, что впоследствии повышает качество помощи [198].

После обнаружения УКН с помощью первичного скринингового осмотра целесообразно выполнить ряд исследований с целью исключения вторичных факторов, влияющих на когнитивные функции. Дефицит витамина В12 и гипотиреоз являются распространенными причинами обратимых когнитивных нарушений. Согласно рекомендациям американской академии неврологии, исключение данных патологий целесообразно у всех пациентов с жалобами на нарушение памяти [179]. Другими метаболическими причинами обратимых УКН могут являться дефицит витамина В9, гипергликемия, гипогликемия, электролитные нарушения, дегидратация. Дополнительно может производиться оценка функции печени и почек, тестирование на сифилис, ВИЧ-инфекцию и Лайм-боррелиоз при соответствующих клинических обстоятельствах [154]. Доказано, что патологическое изменение архитектуры сна является важным фактором снижения скорости мышления и производительности, что может способствовать когнитивной дисфункции [164]. Не менее важной нозологией в структуре нарушений сна является синдром обструктивного апноэ, ассоциированный с нарушением памяти, внимания и исполнительных функций [168].

Важным аспектом является исключение тревожного и депрессивного расстройства, которые могут имитировать когнитивную дисфункцию вплоть до развития «псевдодеменции». Опубликованы данные, свидетельствующие о возможной взаимосвязи между наличием депрессии и риском прогрессирования

деменции, что диктует важность психологической оценки пациента и ранних терапевтических мероприятий при выявлении клинически значимых отклонений [167].

Необходимо учитывать лекарственные препараты, которые принимает пациент, так как значительная часть лекарственных средств может приводить к снижению когнитивных функций за счет опосредованных (антигипертензивные) и прямых механизмов (антигистаминные, антихолинергические, анксиолитики, миорелаксанты, антидепрессанты, антипсихотики и т.д.). Более того, наличие лекарственных взаимодействий и полипрагмазия являются важными факторами риска не только прогрессирования когнитивных нарушений, но и ухудшения общего функционального статуса, в том числе увеличения риска падений [207]. В отдельных случаях для уточнения диагноза целесообразно направить пациента на нейропсихологическое обследование с целью дифференциации когнитивного снижения вследствие нормального старения и УКН вследствие начала нейродегенеративного патологического процесса, особенно при минимальной выраженности нарушений [43].

Помимо клинического и лабораторного обследования, у пациентов с УКН и деменцией целесообразно выполнение нейровизуализации (с помощью МРТ или КТ) для исключения структурных изменений, таких как опухоль, гидроцефалия, хроническая субдуральная гематома, инсульты, сосудистые мальформации и т.д. [149, 154, 179].

Несмотря на преимущественно клиническую диагностику УКН, продолжается изучение роли различных доступных и недорогих периферических биомаркеров. В настоящее время для оценки риска прогрессирования умеренных когнитивных нарушений при БА возможно использование соотношения $A\beta_{42}/40$ в плазме крови. Дополнительными перспективными маркерами сыворотки и плазмы крови являются нейрофиламенты легких цепей, GFAP белок, фосфорилированный тау-протеин 181 [65]. Однако использование данных тестов сопряжено с высокой стоимостью. Например, стоимость оценки плазменного соотношения $A\beta_{42}/40$ (PrectivityAD) составляет 1250 долларов, что значительно ограничивает его

использование [42]. Таким образом, продолжается поиск более дешевых и точных биомаркеров, позволяющих обеспечить точную и доступную диагностику когнитивных нарушений.

1.3 Старческая астения и когнитивные нарушения

Взаимосвязи старческой астении и когнитивных нарушений посвящены результаты систематических обзоров и мета-анализов, основанных преимущественно на длительных когортных и популяционных исследованиях. Интересным представляется изучение корреляционной связи между показателями скрининговых шкал для выявления когнитивных нарушений и старческой астении. При обнаружении данной взаимосвязи возможно было бы экстраполировать результаты одной шкалы для другой, что в свою очередь позволяло бы врачу своевременно заподозрить сочетание данных патологий для подбора рациональной тактики лечения. В небольшом исследовании, выполненном на базе ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, была обнаружена корреляционная связь между показателями опросника «Возраст не помеха» и когнитивными нарушениями [9].

Еще в одном исследовании Мелиховой С. П. с соавт. (2019), выполненном на той же когорте пациентов, были получены схожие результаты. Авторы пришли к выводам, что наличие умеренных и выраженных когнитивных нарушений было выявлено у большей части обследуемых — 38% (у 10% выявлены умеренные нарушения, у 28% наблюдались признаки деменции). Синдром старческой астении также был высоко распространен среди обследуемых: 30% лиц имели признаки выраженной старческой астении, а 28% имели высокую вероятность развития данного синдрома [18].

С возрастом наблюдается увеличение распространенности как старческой астении, так и когнитивных нарушений. В работе Shimada H. et al. (2018) были обнаружены статистически значимые взаимосвязи между инцидентностью деменции, когнитивных нарушений и когнитивной астении. Ассоциация деменции

и старческой астении оказалась незначимой. Таким образом авторы сделали вывод, что люди с когнитивными нарушениями и когнитивной астенией имеют более высокий риск развития деменции, однако, для пациентов со старческой астенией риск развития деменции был достоверно неизвестен [81].

В систематическом обзоре и мета-анализе Grande G. et al. (2019) было выявлено увеличение риска развития деменции у пациентов с когнитивными нарушениями, что согласуется с результатами работы Shimada H. et al. У респондентов со старческой астенией также наблюдался повышенный риск развития деменции. При сочетании СА и когнитивных нарушений наблюдался наивысший риск развития деменции: комбинированное отношение рисков = 5,36 95% ДИ: 3,26 – 8,81. Таким образом, сочетание старческой астении и когнитивных нарушений может являться предиктором развития деменции [95]. В мета-анализе и систематическом обзоре Borges M. K. et al. (2019) были подтверждены данные Grande G. et al. о повышенном риске развития когнитивных нарушений у пациентов со старческой астенией: комбинированное ОР = 1,80, 95% ДИ: 1,11 – 2,92 [120].

Результаты, полученные Grande G. et al. и Borges M. K. et al., подтверждаются данными, полученными в ходе систематического обзора и мета-анализа Zheng L. et al. (2020). Авторы определяли риск развития деменции в двух группах:

1. Пациенты со старческой преастенией и когнитивными нарушениями: 824 пациента с когнитивными нарушениями, 5065 пациентов без когнитивных нарушений, время наблюдения 3-5 лет.

2. Пациенты со старческой астенией и когнитивными нарушениями: 162 пациента с когнитивными нарушениями.

После обработки результатов было выявлено увеличение риска развития деменции у пациентов со старческой преастенией и когнитивными нарушениями по сравнению с респондентами со старческой преастенией и нормальным когнитивным статусом: комбинированное ОР = 3,99, 95 % ДИ: 2,94 – 5,43. У пациентов с СА и когнитивными нарушениям наблюдалось значительное

увеличение риска развития деменции по сравнению с пациентами без когнитивных нарушений: комбинированное ОР = 5,58, 95 % ДИ: 3,17 – 9,85 [83].

Таким образом, результаты систематических обзоров и мета-анализов свидетельствуют о неблагоприятном прогностическом сочетании старческой астении и когнитивных нарушений, значительно увеличивая риск деменции и ухудшения качества жизни в различных этнических и географических популяциях.

В когортном исследовании Bai G. et al. (2021) опубликованы результаты наблюдения 41550 пациентов в возрасте 41 – 97 лет. В подгруппе пациентов старше 65 лет был выполнен анализ взаимосвязи между когнитивным статусом и развитием старческой астении. Деменция была диагностирована у 3183 пациентов в течение 19 лет. Увеличение показателя индекса старческой астении (Rockwood K. et al. (2005 г.)) на 10% ассоциировалось с ростом риска развития деменции (ОР = 1,17, 95% ДИ: 1,07 – 1,18), независимо от возраста, пола, уровня образования, табакокурения. Также данный риск сохранялся после введения в аналитическую модель семейных факторов и наличия генетической аллели APOE4 [118].

Результаты работы Bai G. et al. подтверждаются исследованием Ward D. D. et al. (2022). Авторы установили, что у пациентов с высоким генетическим риском и выраженной старческой астенией риск прогрессирования когнитивных нарушений в 5,8 раз выше по сравнению с респондентами, имеющими более низкий генетический риск и меньшую выраженность СА. Необходимо отметить, что при более тяжелой степени СА риск развития деменции практически не зависел от генетических факторов [132].

Таким образом, можно сделать вывод о прямой взаимосвязи когнитивных нарушений и старческой астении вне зависимости от социально-демографических факторов и генетической предрасположенности. Более того, симптомокомплекс старческой астении является важным потенциально модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования деменции.

Предполагается, что старческая астения связана с многочисленными хроническими заболеваниями, что в свою очередь приводит к изменению

функционирования митохондрий. Активный митохондриальный метаболизм ассоциирован с увеличением концентрации свободных радикалов (СР). Накопление СР приводит к активации NF- κ B пути, обуславливая развитие системного воспаления и иммунологических нарушений. Данные изменения приводят к накоплению участков повреждений митохондриальной и ядерной ДНК, что является причиной мышечной дистрофии и снижения мышечной массы. Воспалительные изменения в цереброваскулярной системе способствуют изменению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и синтезу провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (англ. Interleukin-6, IL-6). Взаимодействие IL-6 с рецепторами в гиппокампе и префронтальной коре может способствовать развитию когнитивных нарушений [25, 119].

Накопление научных данных о прямой ассоциации СА и когнитивных нарушений послужило появлению новой дефиниции, объединяющей симптомокомплекс старческой астении и когнитивных нарушений (но не деменции) – когнитивной астении (КА). В 2013 году когнитивная астения была выделена в отдельную нозологическую единицу международной академией питания и старения (англ. International Academy on Nutrition and Aging, IANA) и международной ассоциацией геронтологии и гериатрии (англ. International Association of Gerontology and Geriatrics, IAGG) [88]. В последующем были определены «обратимые» и «потенциально обратимые» формы когнитивной астении [104]. Основное отличие старческой астении от когнитивной астении заключается в том, что старческая астения представляет собой преимущественно снижение соматических и физических функций (мышечной массы, выносливости и скорости ходьбы, нейроэндокринная дисрегуляция, хроническое воспаление и т.д.), в то время как когнитивные нарушения не являются обязательным компонентом СА. Когнитивная астения включает в себя обязательное наличие когнитивных нарушений и соматических признаков старческой астении, что в значительной степени увеличивает риск развития деменции (в 3-5 раза по сравнению с изолированной старческой астенией или изолированными УКН) [101, 121]. Старческая, когнитивная и психосоциальная астении рассматриваются как

фенотипы патологического старения организма. Несмотря на их частую ассоциацию, в настоящее время существует консенсус диагностики старческой и когнитивной астении, в то время как общепринятых подходов к выявлению психосоциальной астении в настоящее время не разработано [84, 106].

Результаты различных исследований демонстрируют, что обратимый фенотип КА может являться кратко- и долгосрочным прогностическим фактором развития деменции, в особенности сосудистого типа. Потенциально обратимый фенотип КА характеризуется значимым увеличением риска нарушения функциональной активности в сравнении с УКН или с СА [38, 204]. Истинная распространенность когнитивной астении в различных исследованиях варьирует от 1% до 22%, что может быть обусловлено использованием разных критериев диагностики, гетерогенностью исследуемых выборок и различным дизайном исследований. Распространенность КА была более высокой в клинических исследованиях (10,7% – 22%), чем в популяционных (1 – 4,4%), и отличается среди различных групп населения [101]. В работе Solfrizzi V. et al. (2017) распространенность обратимой формы КА в исследуемой выборке составила примерно 2,5% [204]. В трансплантационных госпиталях, в частности среди пациентов кардиологического профиля, распространённость КА составила 40%; в клиниках, оказывающих помощь людям с когнитивными нарушениями и среди участников исследований методов профилактики деменции – 22%, в гериатрических клиниках – 10%. Отличие полученных данных может объясняться использованием различных критериев диагностики старческой астении. В исследованиях с более жесткими критериями включения распространённость была ниже (0,9 – 1,8%) [72].

В популяционном исследовании Rivan N. F. M. et al. (2020) были изучены прогностические факторы и частота КА у 282 пациентов в течение 5 лет. После проведения регрессионного анализа было установлено, что возраст, депрессия, снижение скорости мышления и функциональной активности, недостаточный прием витамина Д и старческая астения являлись достоверными предикторами

развития когнитивной астении. Частота КА в данном исследовании составила 7,1 на 100 человеко-лет [142].

Помимо взаимосвязи с нарушением ежедневной физической активности, увеличением риска падений, когнитивная астения ассоциировалась с увеличением риска смерти и развитием деменции. Более того, когнитивная астения является более точным предиктором данных исходов, чем старческая астения [82].

Несмотря на активное изучение когнитивной астении, до конца не раскрыты механизмы одновременного прогрессирования СА и когнитивных нарушений в рамках единого патогенеза. Имеются данные о наиболее важном влиянии нейровоспаления, митохондриальной дисфункции и оксидативного стресса, эпигенетических изменений, нарушений регуляции гипоталамо-гипофизо-адреналовой сети [101].

Отсутствие причинно-следственной связи не позволяет сформировать долгосрочные прогностические и профилактические алгоритмы для пациентов с КА. Kelaiditi E. et al. (2013) считают, что объединение СА и когнитивных нарушений открывает потенциально новые направления терапии, в то время как Bunce D. et al. (2019) рассматривают данные состояния как отдельные нозологические единицы [69, 88].

Несмотря на длительное существование концепции когнитивной астении, единые критерии диагностики данной нозологии в настоящее время не разработаны [245]. Основной подход заключается в параллельном выявлении старческой астении и когнитивных нарушений. Следовательно, для выявления когнитивной астении необходимо одновременное наличие УКН и/или субъективных когнитивных нарушений и СА [88].

Возможным решением является использование шкалы простой оценки старческой астении (англ. Simple Frailty Score, SFS), так как данная шкала включает тест Mini-cog. Однако на сегодняшний день отсутствуют конкретные рекомендации по использованию определённых инструментов для выявления когнитивных нарушений у пациентов со старческой астенией в рамках концепции КА [143]. Помимо неопределённости клинического обследования, несмотря на

активное изучение в настоящее время, отсутствуют единые и валидизированные маркеры КА [85]. В работе Facal D. et al. (2021) указывается на взаимосвязь между когнитивной астенией и низким уровнем образования. Высокий риск падений, оцениваемый с помощью теста «Встань и иди», также ассоциирован с развитием КА [86]. Возможными лабораторными биомаркерами могут являться изменения таких показателей, как липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), холестерин, триглицериды, аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), С-реактивный белок, альбумин, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) и ИФР-связывающий белок 2, альфа-токоферол, омега-3, омега-6 [205, 214]. Не менее интересным является увеличение концентрации плазменного триметиламина N-оксида (стабильного метаболита кишечной микрофлоры) [105]. У лиц с когнитивной астенией наблюдается потеря структуры таламуса и гиппокампа, а также гиперинтенсивные очаги на МРТ в белом веществе головного мозга [86, 97, 259].

В настоящее время остается не до конца изученной взаимосвязь изменений показателей основных шкал, используемых в клинической практике для диагностики когнитивных нарушений и опросника «Возраст не помеха». Исследование данной ассоциации позволило бы экстраполировать результаты клинического исследования когнитивного статуса и степени риска СА, что в свою очередь повысило бы точность диагностики когнитивных нарушений и когнитивной астении на основании изменения показателей старческой астении и наоборот. Не менее интересным является изучение ассоциации клинических показателей когнитивных функций и старческой астении в условиях влияния различных социально-демографических факторов и метаболических параметров.

1.4 Взаимосвязь старческой астении, когнитивных и психоэмоциональных нарушений

Тревожное и депрессивное расстройство нередко сочетаются с синдромом старческой астении и когнитивными нарушениями. В условиях ежедневной

клинической практики различные формы тревоги и депрессии часто не диагностируются, что приводит к эмоциональному дистрессу, ухудшению качества жизни, риску развития и прогрессирования соматической патологии [131]. Своевременная терапия и социальная поддержка играют немаловажную роль в предотвращении неблагоприятных исходов и позволяют повысить качество жизни пациента [201].

Опубликованы данные по распространенности депрессивного расстройства и старческой астении. В возрасте более 55 лет депрессивное расстройство, СА или их сочетание встречаются в 10% случаев [252]. Более того, наличие старческой астении увеличивает риск развития депрессии [175]. В течение 4 лет относительный риск развития большого депрессивного расстройства у пожилых пациентов со старческой преастенией = 1,40, 95% ДИ: 1,14 – 1,73, у пациентов со старческой астенией = 2,20, 95% ДИ: 1,23 – 3,92. Согласно другим данным, пожилые пациенты с депрессией имеют в 2 – 3 раза больший риск развития старческой астении на протяжении жизни [237]. Такие компоненты старческой астении, как уменьшение мышечной массы и утомляемость являлись независимыми предикторами развития депрессивного расстройства [174].

В работе Borges M. K. et al. (2021) депрессия в пожилом возрасте ассоциировалась с увеличением риска развития старческой астении [157]. Сочетание депрессии и нарушения сна увеличивало риск развития старческой астении в большей степени по сравнению только с диссомнией или только с депрессивным расстройством [217].

В то же время опубликованы работы, демонстрирующие отсутствие достоверного влияния депрессии на частоту СА. В проспективном популяционном исследовании Da Mata F. A. F. et al. (2021) наличие депрессивного расстройства не увеличивало риск развития старческой астении в течение 3,8 лет, что противоречит ранее опубликованным результатам [44, 99, 157]. Похожие данные были получены и в более новой работе Cao L. et al. (2022). Авторы пришли к выводу, что депрессивная симптоматика не увеличивает

риск развития СА, в то время как старческая астения является независимым предиктором развития депрессии [63].

Различные результаты взаимосвязи депрессии и СА могут объясняться различными методологическими подходами к проведению исследований и использованию различных шкал. Высокая гетерогенность опубликованных работ не позволяет достоверно подтвердить влияние депрессии и ее симптомов на частоту старческой астении. Тем не менее можно сделать вывод о взаимосвязи данных состояний, что обусловлено схожими патофизиологическими процессами в иммунной и автономной нервной системе, а также общими метаболическими и митохондриальными нарушениями [234, 237]. Не менее важным патологическим аспектом данных заболеваний является развитие субклинических васкулярных изменений, эндотелиальной дисфункции, дизрегуляции гипоталамо-гипофизарной сети и хронического воспаления [200]. Более того, депрессивное расстройство связано с ускорением процессов биологического старения, что может способствовать прогрессированию нарушений и функциональных показателей различных доменов СА [34]. Так, у пациентов с СА и депрессией наблюдается более медленная скорость ходьбы и более выраженная общая слабость. Сочетание СА и депрессии связано с более высоким риском смерти у женщин, но не у мужчин [112]. Сочетание поздней депрессии и СА связано с более выраженными когнитивными нарушениями, то есть с дисфункцией рабочей и вербальной памяти, а также со скоростью мышления [173]. Общие патофизиологические механизмы СА и УКН обуславливают более высокую распространенность тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с болезнью Альцгеймера [5, 45]. Более того, у пациентов с деменцией и умеренными когнитивными нарушениями достоверно чаще встречаются различные варианты нейропсихологических нарушений [197]. Сочетание депрессии, тревоги и апатии с синдромом УКН характеризуется более высоким риском прогрессирования когнитивных нарушений до стадии деменции в сравнении с пациентами без значимых эмоциональных расстройств [5, 161]. В среднем частота нейропсихологических нарушений в популяции с синдромом УКН колеблется от

35% до 85%, что предполагает высокую значимость ранней диагностики данных изменений [162].

В настоящее время существуют данные о реципрокной взаимосвязи старческой астении и депрессивного расстройства. В систематическом обзоре и мета-анализе Soysal P. et al. (2017), наличие СА ассоциировалось с увеличением шанса развития депрессии (ОШ = 2,64; 95% ДИ: 1,59 – 4,37), а наличие депрессии в свою очередь приводило к увеличению шанса развития старческой астении (ОШ = 4,07, 95% ДИ: 1,93 – 8,55) [200]. В 2021 году было проведено исследование Wang X. et al., которое подтвердило данные систематического обзора Soysal P. et al. Авторы обнаружили увеличение риска появления депрессивных симптомов у лиц со старческой астенией, а также увеличение риска появления симптомов СА у лиц с депрессивным расстройством [262].

Похожие результаты наблюдались при оценке ассоциации параметров ИСА, депрессии и тревоги у пациентов моложе и старше 60 лет. Наличие тревоги ассоциировалось с более высокими показателями ИСА в группе респондентов моложе 60 лет, однако влияние тревоги на параметры ИСА у участников исследования старше 60 лет может быть клинически незначимым. Тревога и депрессия приводят к увеличению риска старческой преастении и астении не только у пожилых, но и у более молодых пациентов, что подтверждает важность диагностики и терапии данных состояний [107]. Таким образом можно сделать вывод о взаимосвязи старческой астении не только с депрессивным расстройством, но и с более высоким уровнем тревоги. В частности, у лиц с фибрилляцией предсердий (ФП) и старческой астенией показатели оценки госпитальной шкалы тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) и гериатрической шкалы депрессии (англ. Geriatric Depression Scale, GDS) имели положительную корреляцию с TFI [100]. Также у пациентов с СА и ФП чаще встречались тревожное и депрессивное расстройство (75,5% и 73,6% соответственно) по сравнению с лицами без СА (16,7% и 4,2% соответственно). Суммарный риск развития СА у пациентов с ФП, депрессией, тревогой и

нарушением сна был в 500 раз выше по сравнению с респондентами без данных состояний [243].

Как старческая преастения, так и старческая астения достоверно ассоциируются с клинически выраженным тревожным расстройством. Также наличие тревожного расстройства увеличивает риск развития депрессии [220]. При проведении множественной логистической регрессии была подтверждена независимая от других переменных ассоциация между клинически выраженным тревожным расстройством и старческой преастенией (ОШ = 2,29, 95% ДИ: 1,33 – 3,95, $p=0,003$) а также старческой астенией (ОШ = 2,28, 95% ДИ: 1,06 – 4,87; $p=0,003$) [62].

В общей клинической практике тревожное и депрессивное расстройство нередко объединяются в контексте недифференцированного тревожно-депрессивного расстройства. В исследовании Zhao W. et al. (2020), распространённость тревожно-депрессивного расстройства среди респондентов старше 60 лет составила 8,7%. Сочетание данных нозологий значительно увеличивало риск развития как старческой преастении (ОШ = 1,86, 95% ДИ: 1,41 – 2,45), так и СА (ОШ = 7,03, 95% ДИ: 4,48 – 11,05) [93]. Клинически выраженное тревожно-депрессивное расстройство приводит к снижению качества жизни, прогрессированию кардиогенной патологии и достоверно ассоциируется с увеличением риска развития неблагоприятных исходов у лиц с сердечной недостаточностью [140]. Сочетание СА с тревогой и/или депрессией ассоциируется с более высоким риском смерти от всех причин. Однако клиническое тревожное расстройство достоверно не увеличивает риск смерти у пациентов с преастенией. У женщин с СА и тревогой риск смерти выше, чем у мужчин [125]. Также у женщин риск сочетанной тревоги и депрессии в 2 раза выше, чем у мужчин. Таким образом, тревожно-депрессивное расстройство специфично для женщин пожилого возраста и является более серьезной формой психологической дисфункции по сравнению с изолированной тревогой или депрессией, что было выявлено в исследовании AMSTEL [94].

В настоящее время остается не до конца изученным взаимосвязь изменения показателей шкалы тревоги Бека, гериатрической шкалы депрессии-15 и опросника «Возраст не помеха». Исследование данной ассоциации позволило бы экстраполировать результаты клинического исследования тревоги, депрессии и степени риска СА, что в свою очередь повысило бы диагностику данных состояний на основании изменения показателей старческой астении. Не менее интересным представляется комплексное изучение показателей когнитивного статуса, тревоги, депрессии и СА с использованием линейного и логистического регрессионного анализа для оценки степени взаимосвязи данных клинических параметров в условиях влияния различных метаболических и социально-демографических факторов.

1.5 Старческая астения, когнитивные нарушения и коморбидная патология

Достоверно известно об ассоциации старческой астении, когнитивных нарушений и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). У пожилых людей нередко наблюдается сочетание ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН), когнитивной дисфункции и старческой астении [13]. ИБС, ХСН и артериальная гипертензия (АГ) развиваются чаще у пациентов с СА и имеют более неблагоприятные исходы [8, 13]. Когнитивные нарушения достоверно ассоциируются с ожирением, АГ, гиперлипидемией, сахарный диабетом 2 типа (СД 2 типа) [4, 156]. Поскольку сердечно-сосудистая система играет ключевую роль в поддержании оптимальной физической активности, ССЗ ассоциируются с более высокой вероятностью развития СА и прогрессированием когнитивной дисфункции [92]. Общие факторы риска и связанные патофизиологические механизмы, в том числе хроническое воспаление, могут способствовать повышению риска развития данных патологий [145, 253]. Более того, СА является сильным предиктором частоты госпитализаций, потребности в неотложной

помощи и смерти у пациентов с сердечной недостаточностью [216]. В работе Veronese N. et al. (2017) выполнен анализ взаимосвязи между частотой ССЗ и СА независимо от наличия субклинического атеросклероза, поскольку данный показатель может являться потенциальным конфаундером. Авторы обнаружили более высокую распространенность ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома у пациентов со старческой астенией. Также у пациентов с СА чаще обнаруживались атеросклеротические бляшки каротидных сосудов и более высокий показатель кальцификации каротидных артерий [114]. Старческая астенция достоверно ассоциирована с увеличением риска развития сердечно-сосудистой системы, а сердечно-сосудистые заболевания приводят к прогрессированию старческой астении. Таким образом существует «порочный круг», приводящий к снижению функциональных способностей организма.

Опубликованы данные, демонстрирующие увеличение показателя сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у пациентов с СА [52]. У мужчин с СА наиболее часто определяется субклинический атеросклероз коронарных сосудов, характеризующийся увеличением концентрации кальция в стенках [116]. Увеличение количества гиперинтенсивных сигналов белого вещества головного мозга на 1 стандартное отклонение также ассоциируется со старческой астенией и сопряжено с повышенным риском прогрессирования когнитивных нарушений [92, 172].

Помимо микроваскулярной патологии головного мозга у пациентов старше 60 лет наблюдается увеличение толщины комплекса интима-медиа каротидных сосудов (КИМ) в зависимости от степени выраженности старческой астении. У респондентов без признаков СА средний показатель КИМ = $0,733 \pm 0,146$ мм., в группе со старческой преастенией = $1,140 \pm 0,352$ мм, у пациентов с СА = $1,213 \pm 0,355$ мм. ($p < 0,001$). Также у данных пациентов может наблюдаться увеличение диаметра абдоминальной аорты, снижение костной массы шейки бедра, увеличение концентрации маркеров воспаления по мере прогрессирования СА [49, 115]. Старческая астенция ассоциируется с увеличением риска развития

осложнений и смертности во время оперативного лечения каротидного стеноза методом эндартэктомии [103].

У пациентов с СА наблюдается увеличение сывороточной концентрации высокочувствительного сердечного тропонина Т и натрийуретического пептида типа В (англ. NT-proBNP), что в свою очередь может свидетельствовать о возможных взаимосвязанных механизмах дисфункции миокарда и прогрессирования старческой астении. Увеличение тропонина Т (маркер патологии миокарда) и NT-proBNP (маркер сердечной недостаточности), может являться достоверным ассоциативным фактором СА [226]. Помимо показателей сердечно-сосудистых нарушений, у пациентов с СА наблюдаются более низкие показатели скорости клубочковой фильтрации, снижение концентрации липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, АЛТ, альбумина и натрия в сыворотке крови. Наблюдается увеличение концентрации лейкоцитов крови и уровня С-реактивного белка [74, 96, 111].

В 2021 году опубликован систематический обзор Amarasekera A. T. et al., посвященный изучению роли эндотелиальной дисфункции в развитии старческой астении. В частности, высокий уровень асимметричного диметиларгинина приводит к снижению продукции оксида азота (NO) путем ингибирования эндотелиальной NO-синтазы, что приводит к нарушению вазодилатации и прогрессированию эндотелиальной дисфункции. Низкий уровень поток-опосредованной дилатации отражает снижение способности сосуда адаптироваться к стрессовому воздействию на стенку вследствие изменения кровотока. Увеличение скорости пульсовой волны и увеличение ригидности сосудистой стенки приводит к повышению пульсового давления [102]. В свою очередь увеличение пульсового давления у пациентов с УКН и сосудистой деменцией приводит к увеличению пульсового индекса и цереброваскулярной резистентности, а также к снижению скорости церебрального кровотока, индекса оксигенации тканей и CO₂ реактивности [75, 77]. Патологические изменения цереброваскулярной системы характеризуются нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера, расширением пространств Вирхова-Робина,

увеличением концентрации неоптерина и снижением уровня фактора Виллебранда в плазме. Нарушение регуляции Е-селектина и эндотелиального фактора роста сосудов ассоциируются с церебральными микрокровоизлияниями. Повышение уровня С-реактивного белка, как и при старческой астении, отражает важность процессов воспаления в развитии васкулярной дисфункции [144]. Снижение концентрации эндотелиальных прогениторных CD34+ клеток ограничивает репаративную и регенеративную функцию эндотелия. Комплекс патофизиологических изменений в сосудистой системе увеличивает риск асимптомных инфарктов головного мозга, что в свою очередь достоверно ассоциируется с риском развития сосудистой деменции (ОР = 1,27, 95% ДИ: 1,06 – 1,51), но не с УКН [215].

Помимо сосудистых нарушений авторы отмечают важность формирования хронического воспаления, дисфункции иммунных процессов в мышечно-скелетной ткани и эндокринной системе. Данные изменения наблюдаются как при саркопении, так и при эндотелиальной дисфункции, что определяет наличие единых патологических механизмов [102].

Помимо доказанной связи основных биохимических компонентов патогенеза, у пациентов с СА наблюдаются характерные функциональные и морфологические изменения сердечно-сосудистой системы. В мультицентровом исследовании атеросклероза (MESA) была выявлена ассоциация между увеличением риска развития старческой астении и уменьшением показателей теста 6-минутной ходьбы. В свою очередь данные клинические показатели были достоверно связаны с увеличением массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) и соотношения массы ЛЖ к объему. Более того, были обнаружены изменения и в сосудистой системе сердца: увеличение показателя кальция в коронарных сосудах, рост количества бляшек с большим содержанием липидов и фиброатером с тонкой капсулой, неоваскуляризация бляшек и множественные изъязвления капсулы. Помимо этого, старческая астения являлась независимым предиктором образования фиброатером с тонкой капсулой (ОШ = 7,90, 95% ДИ 2,20 – 28,30, $p=0,002$) [111].

Кроме увеличения массы миокарда левого желудочка, у пациентов со старческой астенией могут наблюдаться и другие морфофункциональные изменения сердца: уменьшение глобальной деформации левого желудочка (систолическая дисфункция), увеличение индексированного объема левого предсердия (диастолическая функция) [73]. Другим важным клиническим ассоциативным фактором старческой астении являются более низкие показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления. Низкие показатели АД связаны с увеличением риска смертности от всех причин, особенно у пациентов старше 80 лет. Снижение артериального давления приводит к дисфункциональной перфузии органов и тканей, включая, головной мозг, что способствует прогрессированию нейродегенеративных процессов. В свою очередь, нейродегенерация приводит к нарушению ауторегуляции и последующему снижению САД и ДАД [128]. В тоже время патологическое повышение САД ассоциируется с ростом риска развития старческой астении. Например, увеличение САД на 10 мм.рт.ст. увеличивает риск прогрессирования СА на 15% [60]. Высокое артериальное давление также достоверно связано с прогрессированием микроваскулярной ангиопатии. В систематическом обзоре Ou Y. N. et al. (2020) было установлено, что высокое САД (> 130 мм.рт.ст.), низкое ДАД, значительные перепады артериального давления и ортостатическая гипотензия были достоверно ассоциированы с риском прогрессирования УКН. Адекватная гипотензивная терапия позволяла уменьшить риск развития деменции на 21% [67].

Таким образом, старческая астенция, когнитивные нарушения и сердечно-сосудистые заболевания связаны общими патофизиологическими процессами и нередко сочетаются в контексте коморбидной патологии, что диктует необходимость персонализированного подхода к терапии данных состояний [225].

Важным компонентом терапии одного из основных факторов риска ССЗ является коррекция дислипидемии и гиперхолестеринемии [4]. Существуют данные о снижении смертности среди пациентов с СА, принимающих статины для

вторичной профилактики ССЗ (ОР = 0,28, 95% ДИ: 0,21 – 0,39). Однако, в настоящее время не до конца изучено влияние статинов на риск смертности у пациентов, принимающих данные препараты в качестве первичной профилактики ССЗ, что связано с отсутствием качественных РКИ и сложностью с экстраполяцией результатов, полученных в ходе обсервационных исследований (нередко пациенты со старческой астенией исключались из анализа в виду тяжести состояния) [53, 136]. Прием статинов у пациентов старше 80 лет способствует улучшению нутритивного статуса, что подтверждается более высокой концентрацией плазменного преальбумина по сравнению с группой пациентов, не получавших статины. Более того, несмотря на большую распространенность коморбидной патологии в группе, принимавшей статины, 7-летняя смертность по сравнению с контрольной группой достоверно не различалась (ОР = 0,96, 95% ДИ 0,72 – 1,30) [221].

Прием статинов у мужчин старше 70 лет не приводил к достоверно значимому увеличению или снижению риска госпитализации/смерти, хотя у пациентов с СА данный риск был выше по сравнению с респондентами без СА [222]. Тем не менее регулярный прием статинов ассоциируется с уменьшением риска деменции и болезни Альцгеймера, что было подтверждено в систематическом обзоре Swiger K. J. et al. (2013). Авторы обнаружили более низкий риск развития деменции (на 29%) у пациентов, длительно принимающих статины по сравнению с группой, не получавшей данные препараты [224]. В другой работе Olmastroni E. et al. (2022) было установлено, что прием высоких доз данных препаратов ассоциировался с уменьшением риска развития деменции на 20%, низких доз на 16%. Более того, авторы не обнаружили каких-либо нейрокогнитивных нарушений, ассоциированных со статинами [223].

Помимо ассоциации СА с ССЗ, достоверно выявлена взаимосвязь данной патологии с хронической болезнью почек и постменопаузальным остеопорозом [109, 41].

Несмотря на наличие данных о достоверно более высокой распространенности различных сердечно-сосудистых и соматических заболеваний

у пациентов с УКН и СА, представляется интересным изучение взаимосвязи данных состояний с показателями клинической оценки когнитивного статуса, старческой астении, тревоги и депрессии. Определение достоверной ассоциации между распространённостью коморбидной патологии, параметрами оценки когнитивного статуса и показателей оценки риска старческой астении позволит скорректировать план обследования и персонифицировать диагностические подходы. Немаловажным является изучение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от степени выраженности когнитивной астении.

1.6 Роль витамина Д в развитии старческой астении и когнитивной дисфункции

В настоящее время продолжает изучаться роль витамина Д (англ. Vitamin D, VitD) в поддержании функционирования мышц и обеспечении необходимого уровня физической активности пожилых людей. Предполагается наличие специфических рецепторов витамина Д в ядре клеток скелетной мышечной ткани, экспрессия которых уменьшается с возрастом. Витамин Д участвует в процессах регуляции активности различных ферментативных систем, пролиферации и дифференцировке миоцитов [255]. Известно, что различные клетки ЦНС экспрессируют рецепторы витамина Д, а некоторые нейроны, астроциты и микроглия содержат различные ферменты, участвующие в синтезе и катаболизме данного витамина. Подобные особенности позволяют предполагать важную регуляторную (паракринную и аутокринную) роль витамина Д не только в биохимических процессах мышечно-скелетного аппарата, но и в структурах нервной системы. Таким образом можно сделать вывод, что VitD является нейростероидным гормоном, участвующим в процессах планирования, памяти и других когнитивных функций [68, 134].

С возрастом риск недостаточности витамина Д увеличивается в связи с уменьшением времяпрепровождения на улице, с ростом распространенности

заболеваний желудочно-кишечного тракта в пожилом возрасте и недостаточным поступлением витамина Д с пищей. Дефицит уровня витамина Д связан с активацией процессов воспаления и оксидативного стресса, что способствует ремоделированию мышечной ткани, нарушению регуляции синтеза оксида азота и развитию эндотелиальной дисфункции. Более того, дефицит VitD инициирует гиперсекрецию паратиреоидного гормона и развитие вторичного гиперпаратиреоидизма, что усиливает воспалительные процессы и прогрессирование саркопении [251].

Опубликован ряд кросс-секционных и проспективных исследований, свидетельствующих об ассоциации низкого уровня витамина Д и старческой астении. В работе Zhou J. et al. (2016) выполнен систематический обзор и мета-анализ 7 исследований. Обобщенное ОШ наиболее низкого уровня витамина Д против наивысшей концентрации витамина Д у пациентов со старческой астенией = 1,27 (95% ДИ: 1,17 – 1,38), что позволяет сделать вывод о выраженной ассоциации дефицита витамина Д и старческой астении. При проведении подгруппового анализа было установлено, что данная связь наиболее выражена у женщин (обобщенное ОШ = 1,27, 95% ДИ: 1,15 – 1,40). Более того, дефицит витамина Д наблюдался как при диагностике СА с помощью модели критериев Fried L. P. (в том числе модифицированных), так и при использовании шкалы СА, что позволяет сделать вывод о достоверной взаимосвязи низкого уровня витамина Д и старческой астении, диагностированной на основании КГО [59, 126].

Результаты работы Zhou J. et al. были подтверждены в систематическом обзоре и мета-анализе Marcos-Pérez D. et al. (2020), выполненном на основании 26 исследований. Была выявлена значимая ассоциация старческой астении и дефицита витамина Д. Количественный анализ продемонстрировал статистически достоверную разницу концентрации витамина Д в группе пациентов со старческой астенией (стандартизированная разница средних = -1,31, 95% ДИ: -2,47 – -0,15, $p=0,027$) и в группе пациентов со старческой преастенией (стандартизированная разница средних = -0,79, 95% ДИ: -1,58 – -0,003, $p=0,049$) по сравнению с респондентами без признаков СА. Применение чувствительного

анализа позволило уменьшить гетерогенность включенных исследований и характеризовалось уменьшением величины эффекта, однако достоверность различий в группах сохранялась. Таким образом, авторы пришли к выводу, что дефицит витамина Д не только ассоциируется с развитием старческой астении, но и коррелирует с тяжестью данной патологии [159].

Помимо взаимосвязи с СА, предполагается ассоциация дефицита витамина Д и когнитивных нарушений, в частности, болезни Альцгеймера, что может быть связано с протективной функцией данного витамина в отношении амилоидогенеза. Низкая концентрация VitD может играть роль в прогрессировании нарушений внимания, поведенческих нарушений и дисфункции различных доменов когнитивного статуса [236, 260]. В мета-анализе Etgen T. et al. (2012), включавшем 5 кросс-секционных и 2 продольных исследования было выявлено значительное увеличение риска когнитивных нарушений в группе с дефицитом витамина Д по сравнению с контрольной группой (OR = 2,39, 95% ДИ: 1,91 – 3,00, $p < 0,0001$) [257]. Концентрация VitD менее 25 нг/мл достоверно ассоциировалась с риском развития деменции, а 35 нг/мл и менее с риском развития БА [148]. При сравнении групп пациентов с нормальным уровнем VitD (> 50 нмоль/л) и дефицитом VitD (< 25 нмоль/л) наблюдалось увеличение вероятности прогрессирования деменции в группе с недостаточным уровнем витамина Д (точечная оценка = 1,54, 95% ДИ: 1,19 – 1,99) и более низким баллом по шкале MMSE (взвешенная разность средних = 1,2, 95% ДИ: 0,5 – 1,9). Несмотря на значимую ассоциацию когнитивных нарушений и VitD, необходимо отметить гетерогенность данных, невысокую статистическую значимость и преимущественно кросс-секционный дизайн исследований [256, 258]. В другой работе Llewellyn D. J. et al. (2010), также было выявлено снижение показателя шкалы MMSE в группе пациентов с дефицитом витамина Д (< 25 нмоль/л) по сравнению с группой без дефицита (> 75 нмоль/л), множественное скорректированное OR = 1,6, 95% ДИ: 1,19 – 2,00. Более того, у пациентов с недостатком VitD наблюдалось снижение показателя шкалы MMSE на 0,3 пункта в год [254].

Несмотря на опубликованные данные, свидетельствующие об ассоциации когнитивных нарушений и витамина Д, причинно-следственная связь остается до конца неизученной, что не позволяет определить клиническую значимость данной закономерности [158].

Дефицит витамина Д может являться предиктором развития старческой астении у пожилых женщин независимо от кардиометаболических заболеваний, что было выявлено в проспективном когортном исследовании на основании наблюдения 369 женщин в возрасте 70 – 79 лет. Частота СА в группе пациенток с уровнем витамина Д <10 нг/мл составила 32,2 на 1000 человеко-лет, в то время как у пациенток с уровнем витамина Д выше 30 нг/мл – 12,9 на 1000 человеко-лет. Таким образом, при концентрации витамина Д менее 10 нг/мл у пожилых женщин увеличивается риск развития СА почти в 3 раза ($OR = 2,77$, 95% ДИ: 1,14 – 6,71, $p=0,02$) [232]. Однако в возрасте 85 лет взаимосвязь дефицита витамина Д и старческой астении может в значительной степени нивелироваться. Кроме того, дефицит витамина Д может не оказывать существенного влияния на скорость прогрессирования старческой астении в данной возрастной группе [54].

Изучается роль низкого уровня витамина Д в развитии СА и у пожилых мужчин. В частности, у мужчин старше 70 лет при уровне витамина Д менее 52,9 нг/мл риск развития СА увеличивается в 1,5 раза ($OR = 1,56$, 95% ДИ: 1,07 – 2,27) в течение 5 лет. Независимо от степени СА и других ковариат низкий уровень витамина Д ассоциируется с увеличением риска смерти от всех причин в течение 9,2 лет ($OR = 1,20$; 95% ДИ: 1,02 – 1,42) [160].

Снижение концентрации витамина Д менее 15 нг/мл связано с развитием не только старческой астении, но и с развитием старческой преастении ($OШ = 2,43$, 95% ДИ: 1,17 – 5,03). И у мужчин, и у женщин наблюдается увеличение риска смерти ($OШ = 3,39$, 95% ДИ: 1,08 – 10,65), в том числе и из-за прогрессирования СА [194].

Помимо взаимосвязи старческой астении и дефицита витамина Д, выявлена связь между низкой концентрацией данного витамина и показателями оценки когнитивного статуса, утомляемостью, низким уровнем физической активности и

мышечной силы [54, 57, 265]. Изменения в мышечной ткани могут вносить больший вклад в прогрессирование СА, чем патологическое ремоделирование костной ткани [233]. Снижение плотности костной ткани, медианного индекса аппендикулярной тощей массы, мышечной силы, динамометрии могут являться достоверными маркерами старческой астении и саркопении [189, 240]. У пациентов с уровнем витамина Д <75 нмоль/л наблюдается уменьшение скорости ходьбы и увеличение времени выполнения теста «Встань и иди» по сравнению с пациентами с уровнем витамина Д более 75 нмоль/л [230]. Данные изменения приводят к увеличению риска падений и переломов, так как наличие старческой астении рассматривается в качестве предиктора развития остеопороза [41].

Таким образом остается вопрос: может ли данный лабораторный показатель служить предиктором развития СА или когнитивной астении и явиться одним из направлений терапевтической стратегии? Целесообразно продолжение исследований терапевтической роли VitD в отношении деменции и УКН в длительных, крупных когортных и рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Также необходима оценка уровня витамина Д в качестве потенциального маркера СА и УКН у пациенток с различными метаболическими и социально-демографическими параметрами, так как данные показатели могут являться потенциальными смещающими факторами. Не менее важным является изучение уровня витамина Д у пациентов с когнитивной астенией.

1.7 Периферическая холинэстераза как потенциальный биомаркер старческой астении и когнитивных нарушений

Периферическая холинэстераза (ПХЭ) является альфа-гликопротеином, синтезируемым в печени, и функционирует в виде двух основных форм: ацетилхолинэстеразы (АЦХ) и бутирилхолинэстеразы (БХЭ). В крови соотношение бутирилхолинэстеразы и ацетилхолинэстеразы составляет 412,5:1, однако, АЦХ является более активным ферментом [212]. В современной

клинической практике оценка уровня БХЭ и ПХЭ используется для диагностики отравления фосфорорганическими веществами [191]. Однако в настоящее время продолжает изучаться роль периферической холинэстеразы (ПХЭ) в качестве потенциального биомаркера, изменение активности которого может отражать развитие и прогрессирование нейродегенеративных процессов, сопровождающихся когнитивными нарушениями [66].

Существует гипотеза о важности холинергического дефицита в развитии когнитивных нарушений, в частности, болезни Альцгеймера [71]. Опубликованы данные, свидетельствующие о потенциальной предикторной роли изменения плазменной концентрации холинэстеразы при прогрессировании БА [40]. В частности, у пациентов с данным заболеванием наблюдается увеличение концентрации плазменной БХЭ вследствие процессов нейровоспаления и нарушения проницаемости ГЭБ [177]. Высокая активность БХЭ определяется в нейронах, микроглии, амилоидных бляшках и нейрофибриллярных клубках. Увеличение аккумуляции бета-амилоида в гиппокампе, таламусе и миндалине связано с модулирующим влиянием бутирилхолинэстеразы [98, 147]. В работе Smith R. C. et al. (1982) было выявлено увеличение концентрации ПХЭ в группе пациентов с болезнью Альцгеймера на 57% по сравнению с УКН и на 90% больше по сравнению с контрольной группой [79]. Таким образом, активность БХЭ играет значимую роль в процессах амилоидогенеза и формировании нейрофибриллярных клубков, что позволяет рассматривать данный фермент не только в контексте лабораторной диагностики, но и в качестве терапевтической мишени. Например, при высокой активности БХЭ более предпочтительным антидементным препаратом является ривастигмин, так как в отличие от донепезила, ривастигмин дополнительно ингибирует бутирилхолинэстеразу [177].

Согласно другим данным, у пациентов с деменцией наблюдается снижение активности БХЭ. В работе Bernhardt R. et al. (2005) было выявлено уменьшение активности лимфоцитарной, эритроцитарной и тромбоцитарной АЦХ и БХЭ в группах пациентов с БА. Однако в группе пациентов с сосудистой деменцией наблюдалось увеличение концентрации АЦХ, но не БХЭ [66]. В исследовании

Dong M. X. et al. (2017) было обнаружено уменьшение активности БХЭ у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Пороговый уровень БХЭ 6864,08 Ед/л и менее позволял дифференцировать БП с чувствительностью – 61,8% и специфичностью – 72,1%. Снижение активности БХЭ менее 6550 Ед/л достоверно ассоциировалось с высокой вероятностью деменции, чувствительность – 70,6%, специфичность – 76,3% [211]. В работе Chen Y. C. et al. (2019) было выявлено уменьшение активности сывороточной ПХЭ, АЦХ и БХЭ у пациентов с постинсультной сосудистой деменцией [213]. Схожие данные о более низкой активности плазменной холинэстеразы у пациентов с болезнью Альцгеймера и дисциркуляторной энцефалопатией опубликованы в отечественной литературе (Бугрова С.Г. с соавт., 2007, Журавин И. А. с соавт., 2015) [1, 2]. Однако в исследовании Бугровой С. Г. с соавт. у пациентов с УКН наблюдалась достоверно большая концентрация ПХЭ ($6,58 \pm 0,13$ нмоль/с-л) по сравнению с легкой деменцией ($5,44 \pm 0,16$ нмоль/с-л) и контрольной группой ($6,16 \pm 0,15$ нмоль/с-л). Противоречивые результаты опубликованных исследований могут быть связаны с гетерогенностью выборок, исследованием различных популяций и влиянием конфаундеров. В частности, одними из значимых факторов, влияющих на концентрацию ПХЭ, являются заболевания печени и различные метаболические нарушения. Опубликованы данные, демонстрирующие снижение активности ПХЭ при заболеваниях печени и увеличение активности данного фермента при сахарном диабете 2 типа [202, 235].

Помимо изучения изменений концентрации холинэстераз при различных когнитивных нарушениях, опубликованы результаты исследований, свидетельствующих об изменении концентрации ПХЭ у пациентов со старческой астенией. В небольшой работе Hubbard R. E. et al. (2008) было выявлено уменьшение активности холинэстераз и их обратная корреляция с концентрацией IL-6 и ФНО-альфа, являющихся маркерами воспалительных процессов. Снижение концентрации ацетилхолинэстеразы, бутирилхолинэстеразы и бензоилхолинэстеразы может быть следствием прогрессирования холинергического дефицита, вероятно, отражающего общие изменения организма

у пациентов с СА [178]. Более того, при старческой астении вне зависимости от возраста нередко развиваются нарушения нутритивного статуса, что также влияет на снижение активности периферических холинэстераз [199, 235].

Старческая астения и когнитивные нарушения часто ассоциируются с дефицитом витамина Д, что позволяет предположить определенную взаимосвязь между изменением его концентрации и активности ПХЭ. В работе Johansson P. et al. (2013) было обнаружено уменьшение концентрации VitD и АЦХ в цереброспинальной жидкости, однако прямой корреляции между данными параметрами выявлено не было [76]. В другом исследовании Rodrigues M. V. et al. (2019) изучалась потенциальная протективная роль VitD в отношении когнитивных функций мышечной системы. Авторы обнаружили ингибирование увеличения активности ацетилхолинэстеразы витамином Д, что способствовало поддержанию более высокой концентрации ацетилхолина, играющего важную роль в обеспечении когнитивных функций [195].

Несмотря на потенциальную взаимосвязь маркеров холинергической системы и VitD, клиническая и прогностическая значимость данных параметров остаются не до конца изученными. Более того, отсутствуют данные об ассоциации активности ПХЭ и концентрации витамина Д в крови. Также достоверно неизвестна взаимосвязь активности ПХЭ и показателей шкал MoCA, MMSE, FAB, индекса старческой астении и опросника «Возраст не помеха». Отсутствуют данные об изменении функции холинергической активности у пациентов с тревогой и депрессией, а также об ассоциации уровня данного фермента, шкалы тревоги Бека и гериатрической шкалы депрессии-15. Более того, важно изучение взаимосвязи активности ПХЭ и показателей оценки когнитивных нарушений, СА, тревоги и депрессии с учетом социально-демографических и метаболических параметров для определения более точных ассоциаций, которые могут являться потенциальными диагностическими показателями.

Таким образом, анализ литературных данных показал:

- на сегодняшний день остаются не до конца изученными вопросы комплексной оценки различных клинико-лабораторных параметров у пациентов с

различными показателями когнитивного статуса, старческой астении и эмоциональных нарушений с учетом влияния социально-демографических, метаболических и коморбидных факторов;

- отсутствуют данные о диагностической значимости опросника «Возраст не помеха» для определения высокого риска старческой астении относительно валидизированного ИСА (Hoover M. et al., 2013);

- отсутствуют данные о диагностической роли опросника «Возраст не помеха» для определения высокого риска когнитивных нарушений;

- несмотря на наличие данных о потенциальной корреляции УКН, СА и нейропсихологических расстройств, целесообразно изучение данных ассоциаций в условиях многофакторного анализа, а также определения степени влияния различных сопутствующих состояний на данные взаимосвязи. Более того, важным направлением исследования является оценка клинико-лабораторных параметров у пациентов с синдромом когнитивной астении, так как на сегодняшний день данный вопрос является малоизученным;

- отсутствуют данные о валидации показателя активности периферической холинэстеразы для диагностики старческой астении, умеренных когнитивных нарушений и синдрома когнитивной астении;

- отсутствуют данные о взаимосвязи ПХЭ и уровня витамина Д;

- отсутствие унифицированных клинико-лабораторных показателей в обследовании лиц пожилого возраста затрудняет клиническую диагностику и повышает риск ошибки и гиподиагностики важных гериатрических синдромов: умеренных когнитивных нарушений, старческой и когнитивной астении.

В результате проведенного литературного обзора очевидна новизна данного исследования, которая будет заключаться не только в поиске ассоциаций и взаимосвязей различных клинических и лабораторных параметров, а также в попытке достоверной валидации и определении диагностической ценности каждого параметра в качестве потенциального маркера старческой астении, синдрома умеренных когнитивных нарушений и синдрома когнитивной астении. Полученные результаты будут использованы для формирования единого

клинического подхода с целью повышения точности диагностики и определения групп высокого риска, нуждающихся в дополнительном дообследовании. В связи с наибольшей распространенностью СА, УКН и КА у женщин пожилого возраста, именно данная популяция является наиболее подходящей для изучения клинико-лабораторных взаимосвязей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью изучения взаимосвязи когнитивных и психоэмоциональных нарушений со старческой астенией было проведено исследование, основанное на собственных наблюдениях за пациентами, проходившими амбулаторное консультирование и наблюдение на базе поликлиники Института высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук (главный врач – Рябина Алла Валентиновна). Научное исследование проведено на кафедре неврологии и нейрохирургии (и.о. 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.).

Для выполнения основных целей и задач диссертационной работы было проведено открытое одномоментное обсервационное кросс-секционное исследование, включавшее 100 пациентов. Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ (заседание №9 от 18.12.2020).

2.1 Общая характеристика групп исследования

В исследование были включены пациенты старше 60 лет, соответствующие критериям включения и невключения, подписавшие самостоятельно добровольное информированное согласие на клиническое и лабораторное обследование в условиях поликлиники ИВТЭ УрО РАН.

Критерии включения:

1. Женский пол;
2. Возраст старше 60 лет;
3. Подписание информированного согласия.
4. Отсутствие деменции ($MMSE \geq 24$ баллов).

Критерии невключения:

1. Возраст менее 60 лет;
2. Наличие тяжелой декомпенсированной соматической (в т.ч. хронического гепатита, тяжелой и декомпенсированной патологии печени), неврологической или психиатрической патологии;
3. Невозможность выполнения нейропсихологического тестирования в виду тяжести соматического состояния и психических нарушений (деменция и(или) выраженное депрессивное расстройство по результатам нейропсихологического тестирования или данным анамнеза жизни);
4. Признаки очагового и/или общемозгового неврологического дефицита, влияющие на когнитивный статус пациента;
5. Прием препаратов групп: М-холиномиметиков, М-холиноблокаторов, ингибиторов ацетилхолинэстеразы;
6. Мужской пол.

2.2 Дизайн исследования

При разработке вида исследования, дизайн был определен как одномоментное аналитическое кросс-секционное обсервационное исследование, выполненное на основе международных рекомендаций представления данных обсервационных исследований – «Повышение качества отчётов о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии» (англ. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology, STROBE) [244].

При проведении исследования проводился однократный общесоматический и неврологический осмотр, опрос и нейропсихологическое тестирование пациентов. В индивидуальную карту фиксировались: общие сведения, данные анамнеза жизни и заболевания, результаты осмотра, показатели тестов когнитивных функций и опросников. Дополнительно вносились результаты лабораторного обследования пациента, выполненные в течение 6 месяцев перед исследованием. Всего включено 100 пациентов женского пола, старше 60 лет,

период наблюдения с 2021 года по 2024 год. В связи с особенностями дизайна исследования, подбор респондентов носил случайный характер.

После согласия пациента на участие в исследовании, осуществлялась оценка наличия и степени выраженности старческой астении на основании методик, изложенных в клинических рекомендациях, посвященных старческой астении (2024): шкала «Возраст не помеха» (Приложение А), индекса старческой астении (Приложение Б). В настоящем исследовании использован индекс старческой астении, валидизированный Hoover M. et al. (2013) в рамках Канадского обследования состояния здоровья населения, так как признан оптимальным для использования у пожилых пациентов в амбулаторных условиях. В зависимости от результатов оценки индекса старческой астении все пациентки были разделены на три группы:

1. Группа пациенток без признаков старческой астении – группа сравнения (ИСА $<0,1$, $n = 10$);
2. Группа пациенток с признаками преастении/умеренного риска старческой астении (ИСА $0,1 - 0,2$, $n = 57$);
3. Группа пациенток с признаками высокого риска старческой астении, (ИСА $\geq 0,21$, $n = 33$).

На основании оценки когнитивного статуса было выделено две группы пациенток:

1. Группа пациенток без УКН (МоСА ≥ 26 , $n = 62$);
2. Группа пациенток с УКН (МоСА <26 , $n = 38$).

Дополнительно было выделено две группы на основании оценки старческой астении и когнитивного статуса:

1. Группа пациенток без когнитивной астении (МоСА ≥ 26 и/или ИСА $<0,21$ $n = 82$);
2. Группа пациенток с когнитивной астенией (МоСА <26 и ИСА $\geq 0,21$ $n = 18$)

В группах произведен сбор анамнеза жизни для изучения сердечно-сосудистых заболеваний, как факторов, способствующих развитию старческой

астении, на основании клинических рекомендаций по старческой астении (2024 год). Учитывался факт наличия в анамнезе и зафиксированный в перечне установленных диагнозов в амбулаторных картах: артериальной гипертензии, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК: транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт в анамнезе), ишемической болезни сердца (любой формы согласно МКБ-10 в стадии компенсации), фибрилляции предсердий (любой формы согласно МКБ-10 в стадии компенсации), ХСН (любой формы согласно МКБ-10 в стадии компенсации). Также были учтены заболевания, ассоциированные с развитием старческой астении: постменопаузальный остеопороз, хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²), сахарный диабет 2 типа, а также учитывалась гиполипидемическая терапия препаратами группы статинов.

Дизайн исследования включал 4 основных этапа (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования (4 этапа)

Протокол исследования разработан в соответствии со стандартами ГОСТ 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, и одобрен этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №9 от 18.12.2020. Каждый пациент перед началом исследования подписал информированное добровольное согласие на участие в нем и на обработку персональных данных.

2.3 Характеристика клинического материала

Всего в исследование было включено 100 пациенток женского пола, наблюдавшихся в амбулаторных условиях поликлиники ИВТЭ УрО РАН г. Екатеринбурга в 2021 – 2024 гг. 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/м², средний рост – 158 ± 6 см. 59 пациенток имели высшее образование, остальные 41 – среднее и среднее специальное. Выделено 3 группы исследования по степени выраженности старческой астении и 2 группы по результатам оценки когнитивного статуса (Таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика пациенток

Признаки старческой преастении/астении (на основании ИСА)	N	Средний возраст (лет)	Рост (см)	Высшее образование (абс., %)	Индекс массы тела (кг/м ²)
Оценка риска развития старческой астении					
Умеренный риск старческой астении (старческая преастения)	57	71,2±4,8	158,7±6,3	35 (61,4%)	27,3±4,7
Высокий риск старческой астении	33	70,2±4,3	156,4±5,2	19 (57,6%)	30,1±5,5*
Группа сравнения (отсутствие риска старческой астении)	10	69±2,3	159,4±6	4 (40%)	27,4±3,9
Оценка когнитивного статуса на основании шкал MMSE, MoCA, FAB					
Группа без УКН	62	70,9±3,6	70,4±4,8	35 (56,4%)	27,5±5,1
Группа с УКН	38	71,2±4,8	158,7±6,3	23 (60,5%)	30±4,9*
Оценка степени выраженности когнитивной астении (по данным оценки когнитивного статуса и старческой астении)					
Группа без КА	82	70,8±4,6	158,5±6,2	48 (58,5%)	27,9±4,9
Группа с КА	18	69,8±3,9	155,9±4,4	10 (55,6%)	31,8±5,2*
* уровень значимости критерия <0,05					

Согласно представленным данным – по основным социально-демографическим характеристикам группы пациенток сопоставимы, однако, в группе пациенток с высоким риском СА, УКН и КА наблюдался более высокий показатель индекса массы тела. Признаков очаговой и общемозговой симптоматики, влияющей на когнитивный статус или оценку СА, выявлено не было. Показатели неврологического статуса характеризовались отсутствием

значимых отклонений в функции черепных нервов, мышечной силы, сухожильных рефлексов, чувствительности, статико-координатных показателей, функции ходьбы.

2.4 Методы объективизации степени выраженности и наличия старческой астении

Для объективизации степени выраженности старческой астении использовались валидизированные опросники: опросник «Возраст не помеха» и индекс старческой астении (разработанный в 2001 году Rockwood K. и Mitnitski A., валидизированный Hoover M., et al. в 2013 году).

При оценке показателей опросника «Возраст не помеха» референсной точкой высокого риска старческой астении был определён показатель 3 балла и более. 1-2 балла расценивались как преастения (умеренный риск старческой астении).

Индекс старческой астении, разработан в 2001 г. Rockwood K. и Mitnitski A. и валидизирован в 2013 г. Hoover M. et al. в рамках проекта «Canadian Community Health Survey» (CCHS). При помощи опросника и общеклинической оценки определялись функциональные дефициты. Каждый из них имел разброс баллов от 0 до 1 с шагом в 0,2 – 0,25 – 0,5 балла (в зависимости от вида функции), где 0 – отсутствие проблем, 1 – неспособность справиться с предлагаемыми действиями. Полученные баллы суммировались и делились на исходное количество заданных тестов. При полностью правильном выполнении теста – на 30, в случае если пропущены какие-либо пункты, баллы делились на число выполненных заданий. Получаемый показатель являлся индексом старческой астении (ИСА). За отсутствие признаков астении признавалось значение ИСА $<0,1$ – группа сравнения, старческая преастения (умеренный риск старческой астении) $<0,21$, высокий риск старческой астении – при значениях ИСА $0,21 - 0,4$. Значения ИСА более 0,4 соответствовали выраженной старческой астении. Пороговый уровень 0,21 использовался в качестве предиктора высокого риска старческой астении.

2.5 Методы объективизации когнитивного статуса

Для оценки когнитивного статуса использовались три валидизированные шкалы: Монреальская когнитивная шкала (англ. Montreal Cognitive Assessment, MoCA, приложение В), краткая шкала оценки когнитивного статуса (англ. Mini-mental State Exam, MMSE, приложение Г), батарея тестов на лобную дисфункцию (англ. Frontal assessment battery, FAB, приложение Д), тест семантических и фонетических ассоциаций. Тест на речевую фонетическую активность заключался в воспроизведении максимального количества *слов на букву «л»* за 1 минуту. Тест на речевую семантическую активность заключался в воспроизведении максимального количества слов из категории «животные» за 1 минуту.

Умеренные когнитивные нарушения диагностировались при показателях шкалы MoCA: менее 26 баллов. Результаты батареи лобных функций интерпретировались в совокупности с показателями шкалы MMSE и MoCA. Дополнительно проводилась оценка когнитивных доменов на основании показателей шкалы MoCA. Всего были выделены следующие основные домены: внимание (максимум 6 баллов), речь (максимум 3 балла), зрительно-пространственная активность/исполнительные функции (максимум 5 баллов), память, называние (максимум 3 балла), ориентация (максимум 6 баллов), абстракция (максимум 2 балла). Оценка функции памяти проводилась с использованием индекса памяти: за каждое отсроченное воспроизведенное слово присваивалось 3 балла, воспроизведение слова с помощью подсказки категории – 2 балла, воспроизведение путем множественного выбора – 1 балл, максимум – 15 баллов [150, 219].

Когнитивная астения (КА) диагностировалась на основании показателя индекса старческой астении ($>0,21$) и показателей шкалы MoCA (<26 баллов), то есть при одновременном выявлении высокого риска старческой астении и умеренных когнитивных нарушений.

2.6 Оценка наличия и степени выраженности тревоги и депрессии

Для оценки уровня тревожности и депрессии использовались две валидизированные шкалы: шкала тревоги Бека (Приложение Е) и гериатрическая шкала депрессии- 15 (англ. Geriatric Depression Scale-15, GDS-15) (Приложение Ж). Подсчёт результатов шкалы тревоги Бека производился простым суммированием баллов по всем пунктам шкалы. Значения 0 – 7 баллов – минимальная степень выраженности тревоги, 8 – 15 – легкая степень выраженности тревоги, 16 – 25 – умеренная степень выраженности тревоги, более 26 баллов – выраженная тревожность. Интерпретация гериатрической шкалы депрессии-15 осуществлялась на основании индекса Youden (Shin C. et al. 2019): 0 – 5 баллов – норма; 6 – 9 баллов – легкая депрессия (малое депрессивное расстройство); 10 – 15 выраженная депрессия (большое депрессивное расстройство) [249].

2.7 Лабораторные исследования

Для проведения биохимического анализа использовалась венозная кровь. Исследование глюкозы, липидного спектра, концентрации общего белка, креатинина, АСТ, АЛТ, витамина Д, холинэстеразы проводилось в лаборатории ООО «НПФ «ХЕЛИКС». Оценка активности глюкозы выполнена ферментативным УФ методом (гексокиназным), АСТ, АЛТ выполнялась с помощью УФ-кинетического метода. Оценка концентрации креатинина производилась кинетическим методом (метод Яффе). Показатели липидного спектра и общего белка измерялись колориметрическим фотометрическим методом. Оценка уровня витамина Д производилась путем электрохемилюминесцентного иммуноанализа (англ. Electrochemiluminescence Immuno Assay, ECLIA). Оценка активности холинэстеразы (которая включала показатели ацетилхолинэстеразы и псевдоацетилхолинэстеразы) сыворотки выполнялась с помощью кинетического колориметрического метода (Cobas 6000,

Roche Diagnostics, Швейцария). Данный тест основан на методе, опубликованном Schmidt E. et al. [193].

2.8 Статистические методы

Для расчета данных использовался статистический пакет STATISTICA10, OpenEpi (<http://www.openepi.com>), MedCalc версия 20.104. Выбор критерия и теста для статистического анализа базировался на оценке нормальности распределения каждого параметра, критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Если данные подчинялись закону нормального распределения, то для описания использовались значения среднего и стандартного отклонения, а анализ выполнялся с использованием параметрических методов оценки количественных данных (критерий Стьюдента, дисперсионный анализ (англ. Analysis of variance, ANOVA), коэффициент корреляции Пирсона), в остальных случаях описание производилось с помощью медианы, нижнего и верхнего квартилей, а для анализа использовались непараметрические тесты (тест Краскела-Уоллиса, критерий Манна-Уитни, коэффициент корреляции Спирмена). Качественные данные сравнивались критерием хи-квадрат в виду независимости выборок. При малом количестве значений использовался точный критерий Фишера. В работе применены: ROC-анализ с оценкой области под кривой (англ. area under curve, AUC), логистическая одно- и многофакторная регрессия, множественная линейная регрессия. Пороговая диагностическая точка определялась с использованием индекса Юдена. В случае отрицательных результатов, проводилась оценка вероятности ошибки второго рода. Для проверки качества модели линейной регрессии использовалось F-отношение и оценка коэффициента детерминации R^2 . Проверка качества модели логистической регрессии осуществлялась с применением оценки калибровки модели χ^2 Хосмера-Лемешева, оценки вариативности Нэйджелкерк R^2 относительно нулевой модели и анализа площади под кривой. Для оценки выраженности мультиколлинеарности в моделях логистической и линейной регрессии использовалась оценка фактора инфляции

дисперсии (англ. variance inflation factor, VIF) для числовых переменных, V Крамера для оценки ассоциации категориальных данных. Для оценки взаимосвязи категориальной и числовой переменной использовалась DUMMY-техника создания фиктивных переменных. Отсутствие мультиколлинеарности устанавливалось при показателях $VIF < 3$, V Крамера $< 0,3$. Уровень статистической значимости $p < 0,05$.

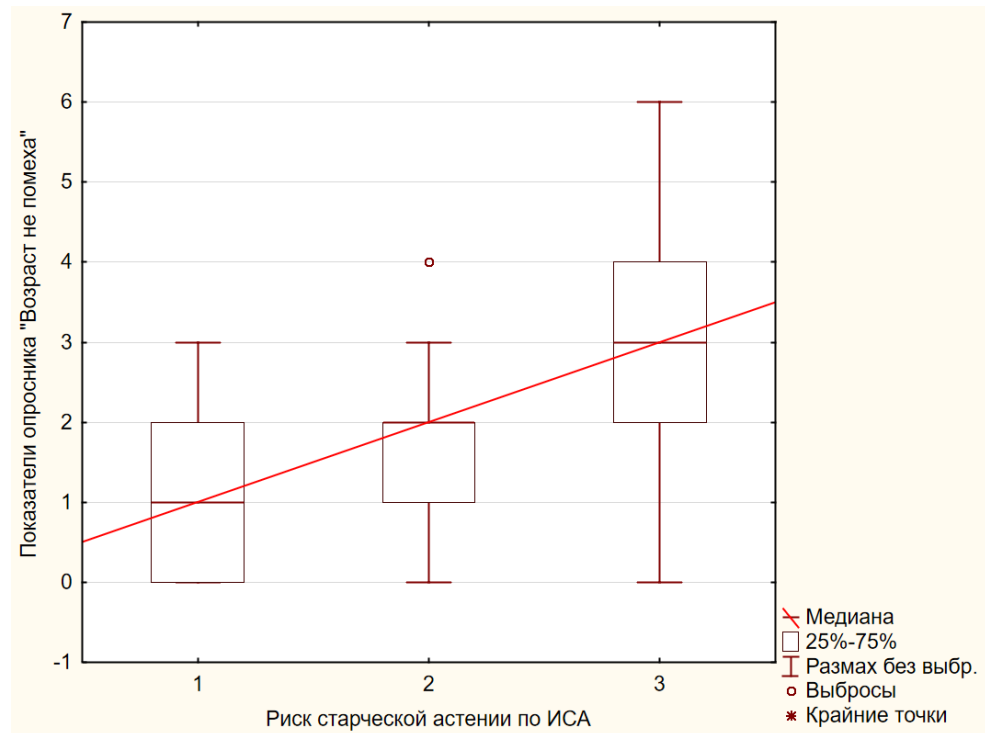
ГЛАВА 3. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ, КОГНИТИВНЫХ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

3.1 Результаты оценки точности опросника «Возраст не помеха» относительно индекса старческой астении

В связи с тем, что для диагностики СА с помощью индекса старческой астении, признанного оптимальным для использования в амбулаторной практике, требуется большое количество времени, с целью повышения точности и уменьшения времени на исследование степени выраженности старческой астении была выполнена оценка диагностических параметров опросника «Возраст не помеха» относительно ИСА.

В настоящем исследовании между показателями опросника «Возраст не помеха» и индекса старческой астении (ИСА) наблюдалась корреляция умеренной силы, коэффициент Спирмена (S) = 0,59, 95% ДИ: 0,47 – 0,73, $p < 0,05$. При оценке достоверности различий показателя скринингового опросника в группах пациенток с разной степенью выраженности старческой астении, наблюдалась достоверная разница изучаемого параметра согласно тесту Краскела-Уоллиса, $H = 37,9$, $p < 0,00001$.

Подгрупповой анализ путем попарных сравнений с применением критерия Тьюки выявил статистически значимые различия рангового показателя в группах пациенток с высоким риском старческой астенией по сравнению с группой без СА и с группой с умеренным риском СА. Таким образом была выявлена значимая связь между показателями опросника «Возраст не помеха» и индексом старческой астении (Рисунок 2).



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

Рисунок 2 – Показатели и тренд опросника «Возраст не помеха» в группах пациенток с различным риском СА по ИСА

При построении модели однофакторной логистической регрессии было установлено: отношение шансов (ОШ) для диагностики старческой астении по данным опросника «Возраст не помеха» = 3,97, 95% ДИ: 2,24 – 7,03, $p < 0,0001$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 4,7, $p = 0,33$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,47$, площадь под кривой (англ. area under curve, AUC) = 0,849, 95% ДИ: 0,76 – 0,91 (Рисунок 3). Построенная модель характеризовалась хорошей калибровкой, высокой предсказательной и дискриминитивной способностью.

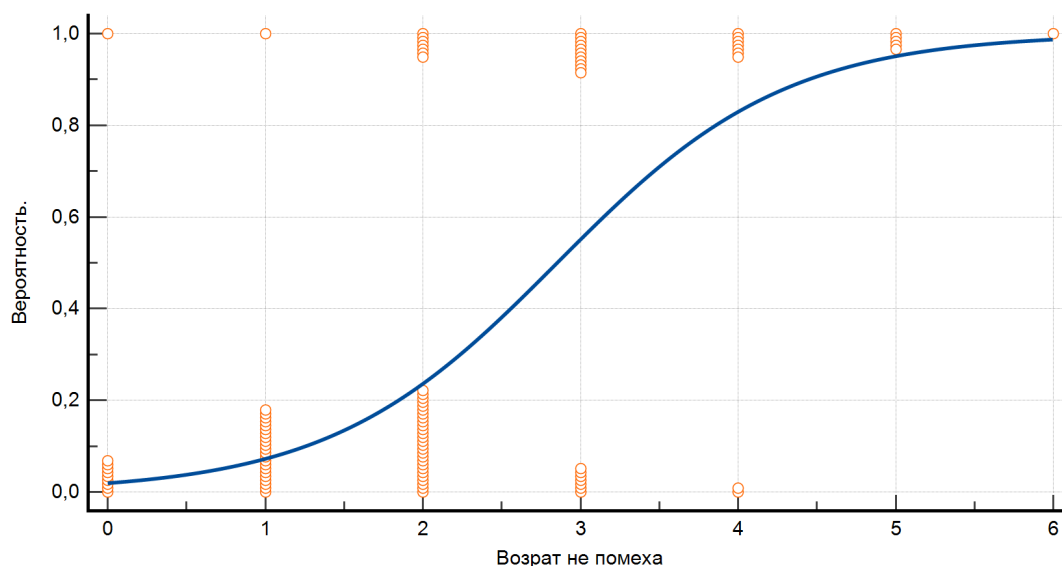


Рисунок 3 – Модель однофакторной логистической регрессии оценки ассоциации опросника «Возраст не помеха» и старческой астении, установленной на основании ИСА

При включении в модель возраста, роста, ИМТ и уровня образования ассоциация между более высоким показателем скринингового опросника и ИСА возрастала, демонстрируя высокую предсказательную силу и дискриминативную способность: ОШ = 5,04, 95% ДИ: 2,50 – 10,14, $p < 0,0001$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 17,82, $p = 0,023$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,58$, AUC = 0,893, 95% ДИ: 0,82 – 0,95, однако необходимо учитывать недостаточную калибровку (Таблица 2). В построенной модели признаков мультиколлинеарности выявлено не было, VIF < 3.

Таблица 2 – Множественный логистический регрессионный анализ ассоциации опросника «Возраст не помеха» и риска старческой астении (по ИСА) с включением социально-демографических факторов

Показатели	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Опросник «Возраст не помеха»	5,04	2,5-10,14
Высшее образование	1,89	0,52-6,87
Индекс массы тела	1,20	1,05-1,37
Рост	1,01	0,89-1,14
Возраст	0,89	0,76-1,04

Взаимосвязь данных параметров подтверждена моделью линейного регрессионного анализа, $b = 0,03$, 95% ДИ: 0,006 – 0,05, $p < 0,0001$, F-отношение = 25,4, $p < 0,0001$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,21$, распределение остатков не подчинялось закону нормального распределения, критерий Шапиро-Уилка (W) = 0,7, $p < 0,0001$, что ограничивало предсказательную способность модели (Рисунок 4). При включении в модель основных социально-демографических показателей данная ассоциация сохранялась, коэффициент детерминации $R^2 = 0,3$, распределение остатков также не подчинялось закону нормального распределения $W = 0,7$, $p < 0,0001$ (Таблица 3). В построенной модели признаков мультиколлинеарности выявлено не было, $VIF < 3$.

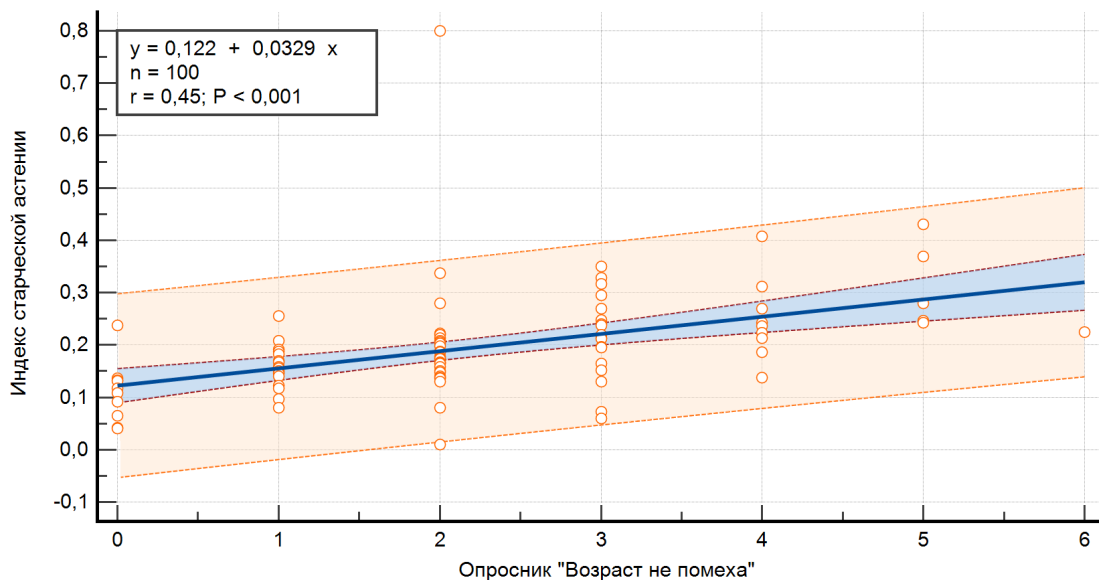


Рисунок 4 – Модель однофакторной линейной регрессии оценки взаимосвязи опросника «Возраст не помеха» и индекса старческой астении

Таблица 3 – Множественный линейный регрессионный анализ ассоциации опросника «Возраст не помеха» и риска старческой астении (по ИСА) с включением социально-демографических факторов

Показатели	b-коэффициент	p-уровень
Опросник «Возраст не помеха»	0,03	<0,0001
Высшее образование	0,02	0,21
Индекс массы тела	0,004	0,01
Рост	0,001	0,71
Возраст	-0,002	0,28

Для полноценной оценки точности скринингового опросника был выполнен ROC-анализ для поиска наиболее оптимального значения диагностики старческой астении. Для порогового уровня 3 балла и более (согласно индексу Юдена), чувствительность составила 72,3% (95%ДИ: 54,5 – 87,7), специфичность 86,6% (95% ДИ: 76 – 93,7). Модель демонстрировала умеренную степень согласия, каппа Коэна = 0,57 и характеризовалась очень хорошим качеством, AUC = 0,849, $p < 0,0001$ (Рисунок 5).

В исследуемой популяции распространенность высокого риска старческой астении по данным индекса старческой астении составила 33%, положительное предсказательное значение теста = 70,6% (95% ДИ: 53,8 – 83,2), отрицательное предсказательное значение теста = 86,4% (95% ДИ: 76,1 – 92,7). Отношение правдоподобия (ОП) для положительного теста = 5,41 (95% ДИ: 2,9 – 10,3), для отрицательного теста 0,3 (0,2 – 0,6). Диагностическая точность = 81%.

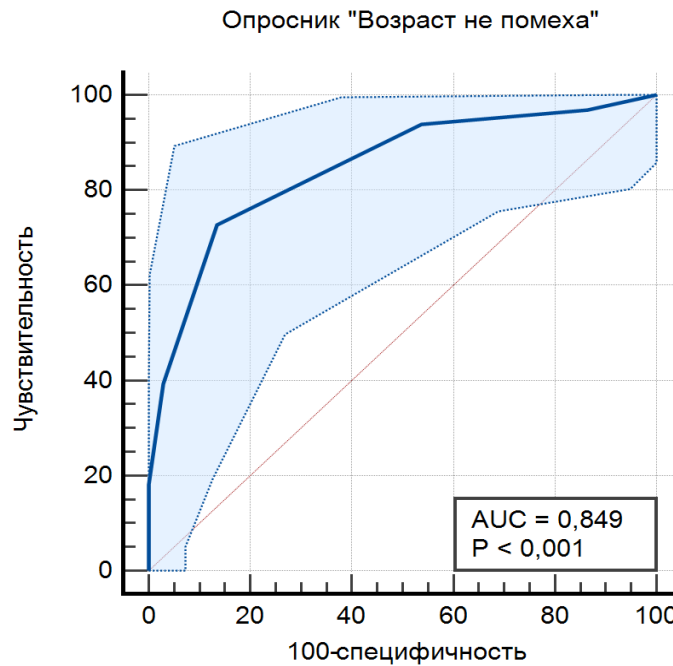


Рисунок 5 – ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности опросника «Возраст не помеха» для диагностики старческой астении (по ИСА)

Таким образом пороговый уровень для диагностики высокого риска старческой астении в 3 балла и более согласно опроснику «Возраст не помеха» обладал достаточной чувствительностью и специфичностью для использования в качестве скринингового метода. Согласно данным множественной логистической и линейной регрессии индекс массы тела был связан с более высоким риском старческой астении. При проведении однофакторного логистического анализа ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) достоверно ассоциировалось с высоким риском старческой астении, ОШ = 2,9, 95% ДИ: 1,18 – 7,01, $p=0,02$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,03$, $\text{AUC} = 0,615$, 95% ДИ: 0,513 – 0,711.

Рост, возраст и высшее образование достоверно не были связаны с параметрами индекса старческой астении.

3.2 Взаимосвязь показателей когнитивного статуса и степени выраженности старческой астении

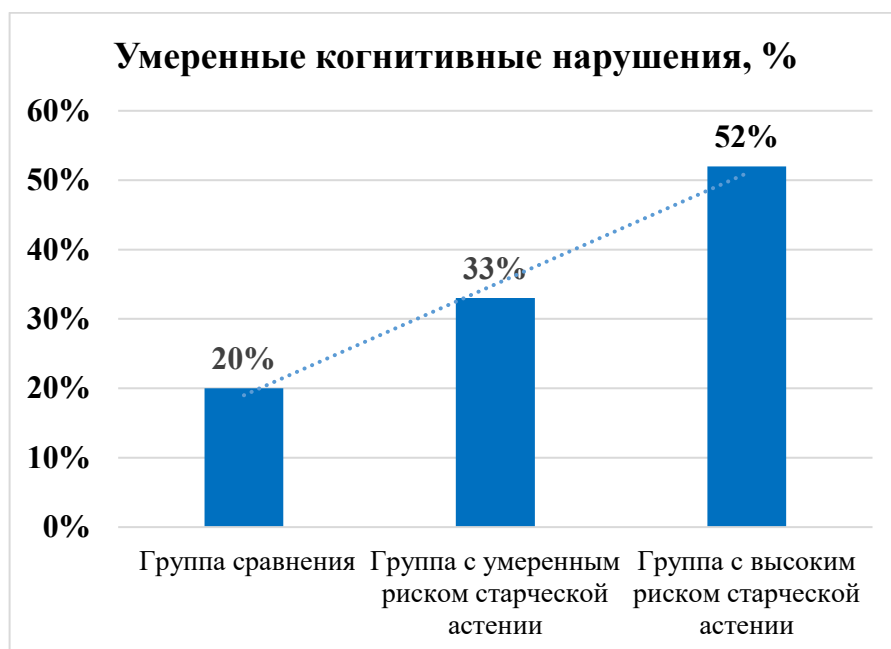
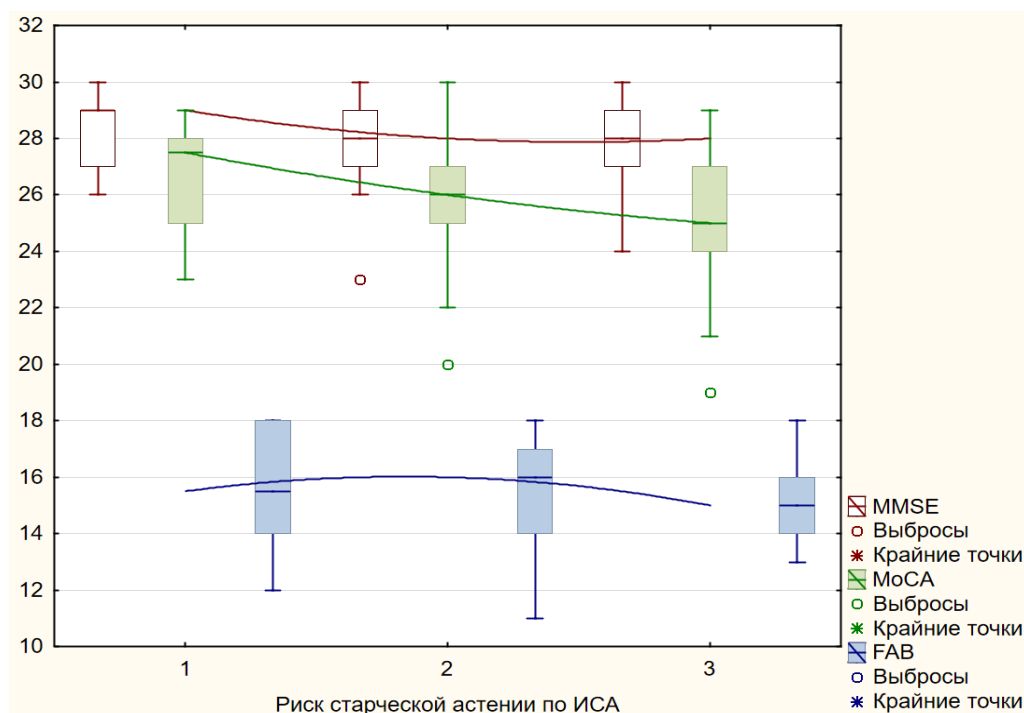
Для оценки взаимосвязи показателей когнитивного статуса и старческой астении использовались валидизированные шкалы: MMSE, MoCA, FAB.

Дополнительно оценивались показатели тестов речевой семантической и фонетической активности (Таблица 4).

При эмпирической оценке у пациенток с большей выраженностью старческой астении наблюдались более низкие показатели шкал MMSE, MoCA, FAB, что соответствовало более высокому проценту пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (Рисунок 6, Рисунок 7, Рисунок 8).

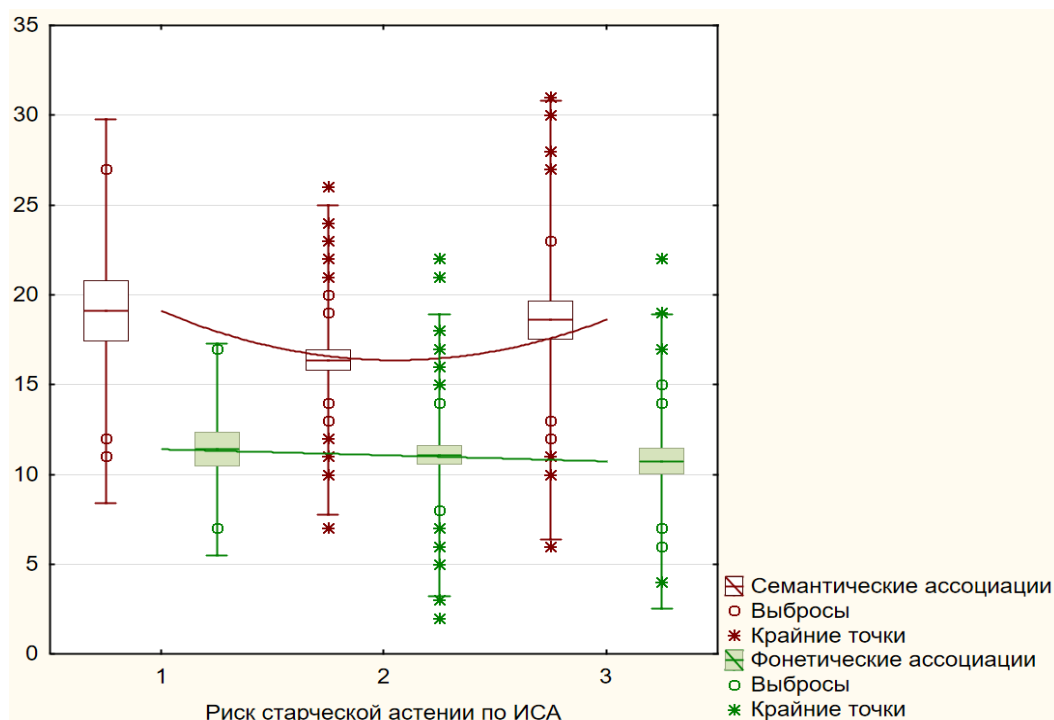
Таблица 4 – Оценка когнитивного статуса в зависимости от выраженности старческой астении (СА)

Признаки старческой астении (на основании ИСА)	MoCA Me (Q1÷Q3)	MMSE Me (Q1÷Q3)	FAB Me (Q1÷Q3)	Тест семантической активности Mean (SD)	Тест фонетической активности Mean (SD)	УКН (число пациентов, %)
Группа сравнения, n=10	27 (25÷28)	29 (27÷29)	15,5 (14÷18)	19,1±5,3	11,4±3	2 (20%)
Старческая преастения (умеренный риск СА), n=57	26 (25÷27)	28 (27÷29)	16 (14÷17)	16,4±4,3	11,1±3,9	19 (33%)
Высокий риск СА, n=33	25 (24÷27)	28 (27÷29)	15 (14÷16)	18,6±6,1	10,7±4,1	17 (52%)



* уровень значимости критерия $<0,05$

Рисунок 7 – Распространенность синдрома умеренных когнитивных нарушений в группах пациенток с разной степенью выраженности старческой астении



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

Рисунок 8 – Распределение показателей теста семантической и фонетической речевой активности в группах пациенток с разной степенью выраженности старческой астении

При анализе взаимосвязи параметров была выявлена слабая обратная корреляция между показателями опросника «Возраст не помеха» и шкалами MoCA ($S = -0,24$, 95%ДИ: $-0,41 - -0,04$), FAB ($S = -0,27$, 95%ДИ: $-0,43 - -0,06$). Также была выявлена обратная корреляция между индексом старческой астении и шкалой MoCA, $S = -0,2$, 95% ДИ: $-0,39 - -0,007$, $p=0,04$ (Таблица 5).

На основании полученных данных для поиска различий изучаемых признаков в группах использовался тест Краскела-Уоллиса. Показатели шкал MoCA ($p=0,12$), MMSE ($p=0,35$) и FAB ($p=0,49$) согласно данному тесту достоверно не отличались. Использование опросника «Возраст не помеха» в качестве классификационного инструмента оценки риска старческой астении также характеризовалось отсутствием достоверных различий по показателям когнитивного статуса.

Таблица 5 – Корреляционная матрица различных параметров оценки когнитивного статуса и старческой астении путем оценки коэффициента Спирмена

Показатели	Опросник «Возраст не помеха»	Индекс Старчес кой астении	MMSE	MoCA	FAB	Тест речевой семантичес- кой активности	Тест речевой фонетичес- кой активности
Опросник «Возраст не помеха»	1,0	0,59*	-0,06	-0,24*	- 0,27*	-0,06	-0,08
Индекс старческой астении	0,59*	1,0	-0,03	-0,2*	-0,11	-0,14	-0,01
MMSE	-0,05	-0,03	1,0	0,30*	0,31*	0,19	0,15
MoCA	-0,24*	-0,2*	0,3*	1,0	0,34*	0,47*	0,23*
FAB	-0,27*	-0,11	0,31*	0,34*	1,0	0,24*	0,12
Тест речевой семантичес- кой активности	-0,06	-0,14	0,19	0,47*	0,24*	1,0	0,44*
Тест речевой фонетичес- кой активности	-0,08	-0,01	0,15	0,23*	0,12	0,44*	1,0
* – уровень значимости критерия <0,05							

При построении модели однофакторной логистической регрессии значимой ассоциации параметра шкалы «Возраст не помеха» с умеренными когнитивными нарушениями выявлено не было (по данным MoCA), ОШ = 1,4, 95% ДИ: 0,97 – 1,8, $p=0,08$. Также не было выявлено взаимосвязи между ИСА и УКН, ОШ = 6,01, 95% ДИ: 0,09 – 413, $p=0,4$.

Однако при проведении линейного регрессионного анализа была выявлена ассоциация индекса старческой астении и шкалы MoCA, что позволяет рассматривать данную взаимосвязь статистически значимой, $b = -5,44$, 95% ДИ: -10,3 – -0,6, $p=0,028$, F-отношение 4,98, $p=0,028$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,05$, распределение остатков не подчинялось закону нормального распределения,

$W = 0,96$, $p=0,0041$, что ограничивало предсказательную способность модели (Рисунок 9). При включении в модель социально-демографических факторов (рост, возраст, высшее образование, ИМТ), данная ассоциация становилась незначимой, что обуславливалось эффектом подавления.

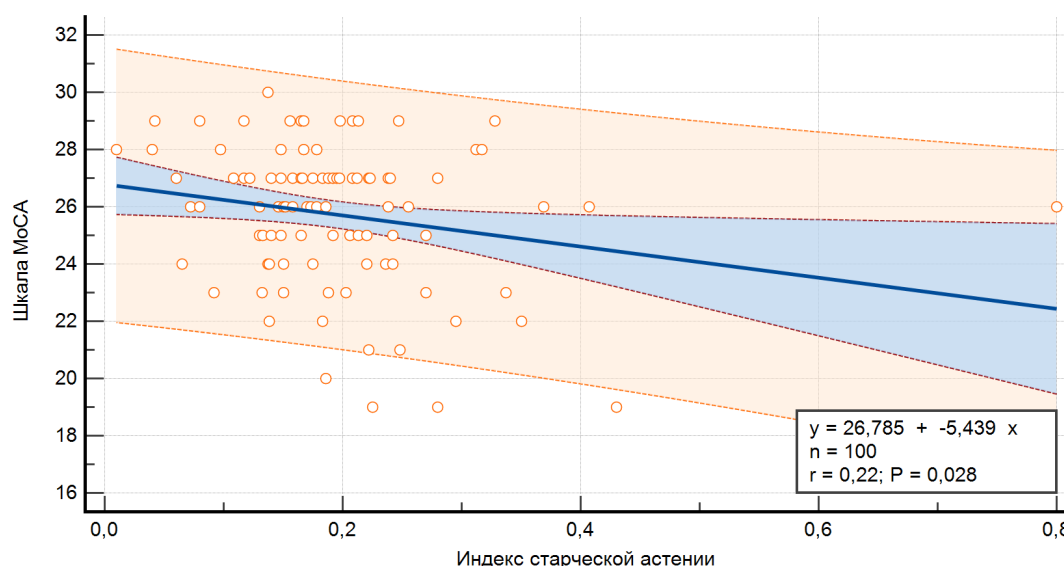


Рисунок 9 – Модель однофакторной линейной регрессии оценки взаимосвязи индекса старческой астении и шкалы MoCA

При оценке взаимосвязи показателей опросника «Возраст не помеха» и шкалы MoCA также была подтверждена ассоциация исследуемых параметров, $b = -0,57$, 95% ДИ: $-0,9 - -0,2$, $p=0,0014$, F-отношение 10,8, $p=0,0014$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,1$, распределение остатков не подчинялось закону нормального распределения, $W = 0,97$, $p=0,02$, что ограничивало предсказательную способность модели (Рисунок 10). При включении в модель социально-демографических факторов, данная ассоциация несколько уменьшалась, однако величина дисперсии и распределение остатков улучшало качество модели, коэффициент детерминации $R^2 = 0,15$, распределение остатков подчинялось закону нормального распределения, $W = 0,98$, $p=0,15$ (Таблица 6). В построенной модели признаков мультиколлинеарности выявлено не было, $VIF < 3$.

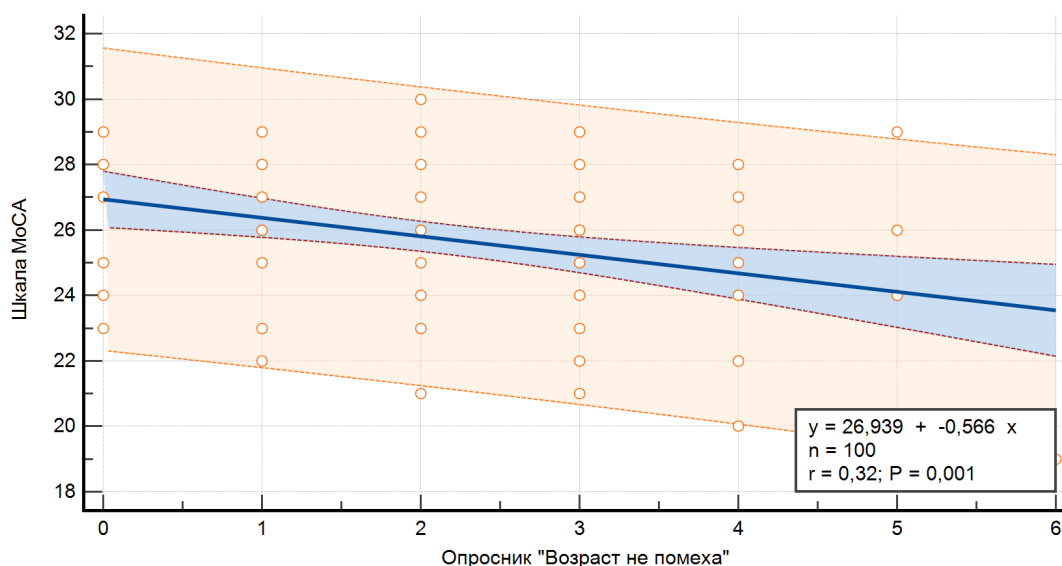


Рисунок 10 – Модель однофакторной линейной регрессии оценки взаимосвязи опросника «Возраст не помеха» и шкалы MoCA

Таблица 6 – Множественный линейный регрессионный анализ ассоциации опросника «Возраст не помеха» и шкалы MoCA с включением социально-демографических факторов

Показатели	b-коэффициент	p-уровень
Опросник «Возраст не помеха»	-0,47	0,01
Высшее образование	-0,08	0,9
Индекс массы тела	-0,08	0,1
Рост	0,03	0,08
Возраст	-0,07	0,18

Несмотря на эмпирические данные, свидетельствующие о более высокой распространенности когнитивных нарушений у пациенток со старческой астенией, статистических различий в показателях когнитивного статуса в исследуемых группах выявлено не было. Отсутствие взаимосвязи исследуемых параметров в модели логистической регрессии может быть связано с недостаточной мощностью исследования и высоким риском ошибки второго рода – ложноотрицательного результата. Результаты исследования свидетельствуют о наличии слабой обратной корреляции индекса старческой астении, опросника «Возраст не помеха» с показателями шкалы MoCA. Данные линейного регрессионного анализа также подтверждают достоверную ассоциацию

исследуемых параметров. Увеличение показателя опросника «Возраст не помеха» на 1 балл сопровождается уменьшением параметра шкалы МоСА на 0,6 баллов. Увеличение показателя индекса старческой астении на 0,1 сопровождаются снижением данных шкалы МоСА на 0,55 баллов. Данные построенных моделей демонстрируют, что при пороговом значении ИСА 0,21 предсказанное значение шкалы МоСА = 25,6, 95% ДИ: 25,2 – 26,1, при показателе опросника «Возраст не помеха» 3 балла предсказанное значение шкалы МоСА – 25,2, 95% ДИ: 24,7 – 25,8. Однако необходимо учитывать ограниченную предиктивную способность моделей в виду ненормального распределения остатков и невысокого показателя величины дисперсии.

Достоверной взаимосвязи ИСА и батареи тестов на лобную дисфункцию по данным однофакторного линейного регрессионного анализа выявлено не было, $b = -2,2$, 95% ДИ: -5,97 – 1,5, $p=0,233$. Однако была обнаружена связь опросника «Возраст не помеха» и FAB, $b = -0,34$, 95% ДИ: -0,6 – -0,08, $p=0,011$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,06$, распределение остатков подчинялось закону нормального распределения, $W = 0,96$, $p=0,0042$. Несмотря на низкую величину дисперсии и ненормальное распределение остатков, увеличение показателя опросника «Возраст не помеха» на 1 балл сопровождается уменьшением показателя шкалы FAB на 0,34, однако необходимо учитывать ограниченную предсказательную способность построенной модели (Рисунок 11). При значении опросника «Возраст не помеха» 3 балла предсказанное значение FAB – 15,1 95% ДИ: 14,7 – 15,6.

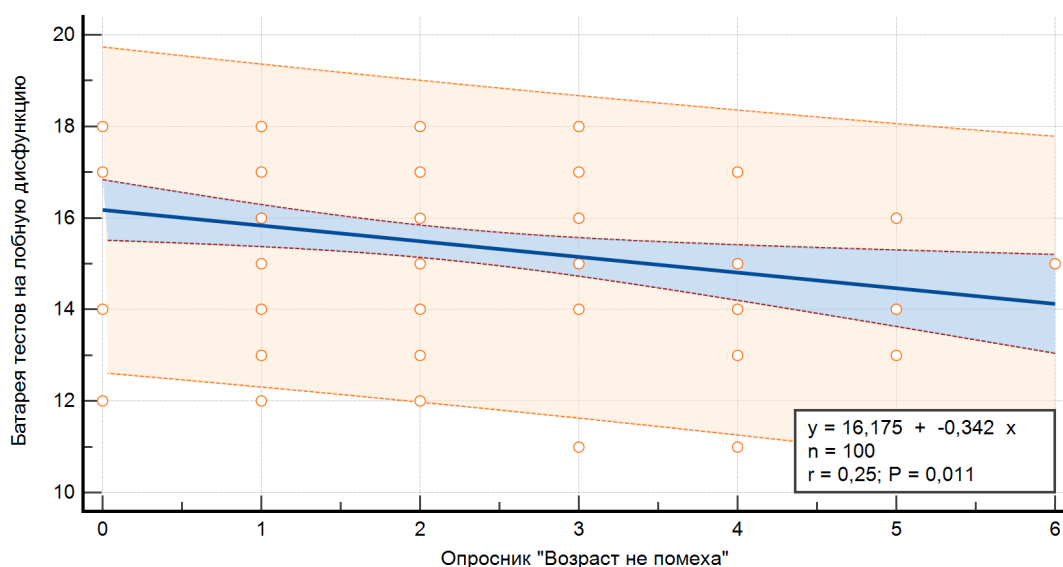


Рисунок 11 – Модель однофакторной линейной регрессии оценки взаимосвязи опросника «Возраст не помеха» и батареи тестов на лобную дисфункцию

При оценке взаимосвязи показателей старческой астении и когнитивных доменов, была выявлена слабая обратная корреляция опросника «Возраст не помеха» и показателей оценки зрительно-пространственных/исполнительных функций, $S = -0,223$, 95% ДИ: $-0,4 - -0,02$ $p=0,03$. Данная корреляция подтверждалась результатами однофакторного линейного регрессионного анализа, $b = -0,23$, 95% ДИ: $-0,4 - -0,07$, $p=0,005$, F-отношение = 8,3, $p=0,005$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,08$, распределение остатков не подчинялось закону нормального распределения, $W = 0,97$, $p=0,02$, что ограничивало предсказательную способность модели.

Несмотря на наличие корреляции, достоверных нарушений данного домена в группах с разной степенью выраженности старческой астении (по данным ИСА) обнаружено не было, тест Краскела-Уоллиса $H = 2,9$, $p=0,24$. Взаимосвязи между показателями оценки старческой астении и другими когнитивными доменами (в том числе индекс памяти) выявлено не было.

Дополнительно в модели однофакторной логистической регрессии была выявлена ассоциация ожирения и умеренных когнитивных нарушений, ОШ = 2,5, 95% ДИ: 1,03 – 6, $p=0,04$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,06$, AUC = 0,598, 95% ДИ: 0,495 –

0,694, что подтверждает достоверность более высокого показателя ИМТ в группах пациенток с УКН.

При построении модели однофакторной логистической регрессии подтверждалась достоверная ассоциация опросника «Возраст не помеха» с когнитивной астенией, ОШ = 3,43, 95% ДИ: 1,95 – 6, $p < 0,0001$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 2,35, $p = 0,67$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,38$, AUC = 0,868, 95% ДИ: 0,772 – 0,919 (Рисунок 12). При включении в модель социально-демографических факторов данная связь сохранялась, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 7,6, $p = 0,47$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,45$, AUC = 0,885, 95% ДИ: 0,806 – 0,940 (Таблица 7). В построенной модели признаков мультиколлинеарности выявлено не было, VIF < 3 , более того определялась высокая вариативность, дискриминативная способность и хорошая калибровка модели.

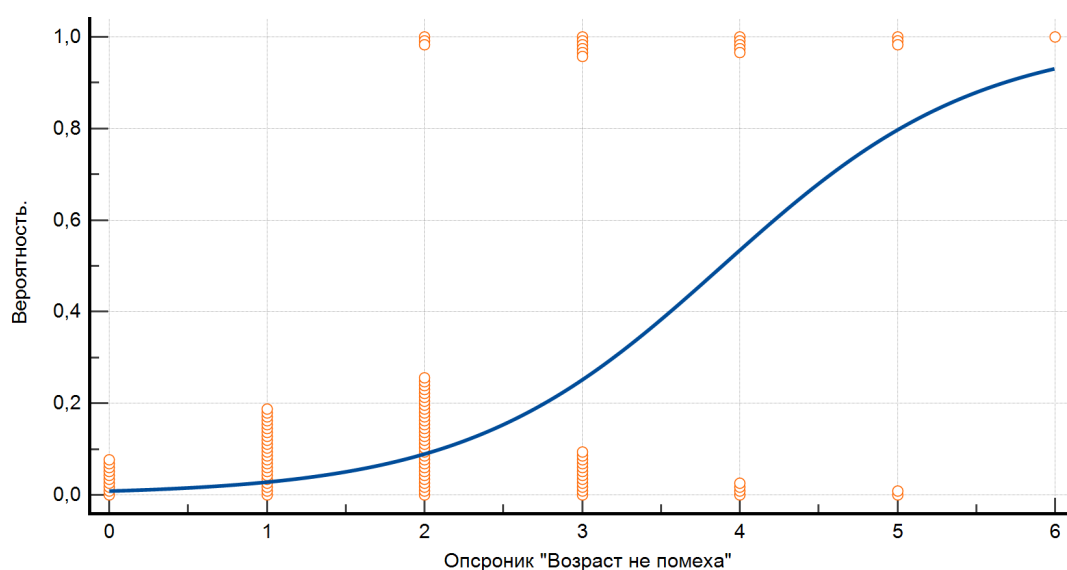


Рисунок 12 – Оценка ассоциации показателей опросника «Возраст не помеха» с когнитивной астенией по данным однофакторной логистической регрессии

Таблица 7 – Множественный логистический регрессионный анализ ассоциации опросника «Возраст не помеха» и когнитивной астении с включением социально-демографических факторов

Показатели	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Опросник «Возраст не помеха»	3,4	1,83-6,31
Высшее образование	1,24	0,29-5,24
Индекс массы тела	1,1	0,97-1,23
Рост	0,97	0,85-1,11
Возраст	0,9	0,77-1,5

Более высокий показатель ИМТ также был ассоциирован с более высоким риском когнитивной астении: Ме (Q1÷Q3) в группе пациенток без КА: 27 (25÷29,7), в группе с КА: 31,4 (27,2÷35,6), критерий Манна-Уитни $p=0,003$. Согласно критерию χ^2 (6,77, $p=0,009$) ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) достоверно ассоциировалось с когнитивной астенией, что подтверждалось в модели однофакторной логистической регрессии, ОШ = 3,32, 95% ДИ: 1,02 – 1,24, $p=0,03$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,08$, AUC = 0,638, 95% ДИ: 0,536 – 0,732.

Для верификации взаимосвязи показателя опросника «Возраст не помеха» и когнитивной астении был выполнен ROC-анализ. Было установлено, что пороговый показатель опросника «Возраст не помеха» 3 балла и более обладал чувствительностью – 83,3% (95% ДИ: 60,9 – 94,2), специфичностью – 78% (95% ДИ: 68 – 85,7), AUC = 0,868, $p<0,001$ для диагностики КА (Рисунок 13).

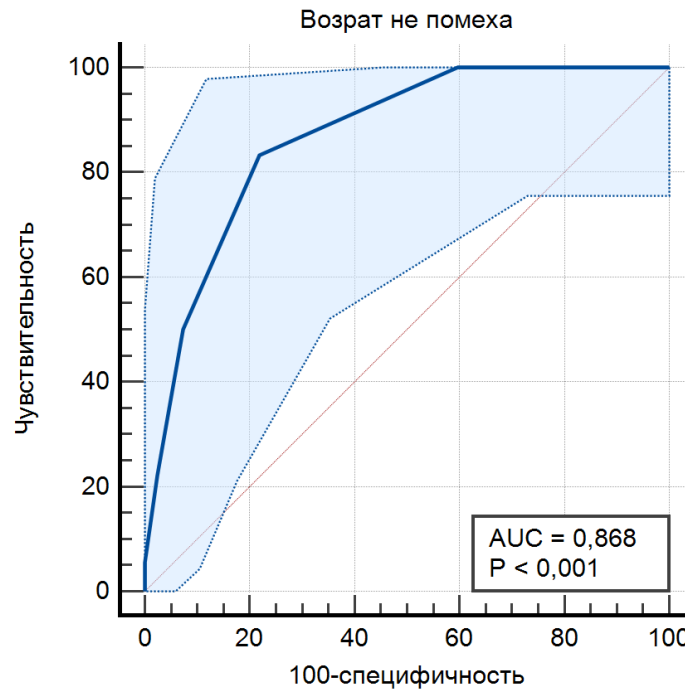


Рисунок 13 – ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности опросника «Возраст не помеха» для диагностики когнитивной астении

ОП для положительного теста = 3,7 (95% ДИ: 3,3 – 4,3), для отрицательного теста = 0,2 (95% ДИ: 0,11 – 0,41). В исследуемой выборке положительное предсказательное значение теста = 45,45% (95% ДИ: 29,9 – 63,62), отрицательное предсказательное значение теста = 95,6% (95% ДИ: 87,6 – 98,5). Диагностическая точность = 79%. Каппа Коэна = 0,46, что демонстрировало умеренную степень согласия.

При оценке взаимосвязи опросника «Возраст не помеха» и когнитивной астении было установлено, что показатель 3 балла и менее с высокой вероятностью позволял исключить КА, что было связано с высоким предсказательным значением отрицательного результата (96%). Таким образом показатель опросника «Возраст не помеха» 3 балла и более ассоциировался с высоким риском старческой астении и в меньшей степени с когнитивной астенией.

Было подтверждено, что данная ассоциация является обоснованием изучения взаимосвязи когнитивной дисфункции и старческой астении в контексте когнитивной астении. Более того, наиболее вероятным подтипом когнитивной

дисфункции, ассоциированным со старческой астенией, является нарушение зрительно-пространственных и исполнительных функций.

3.3 Взаимосвязь показателей тревоги и депрессии с параметрами старческой астении

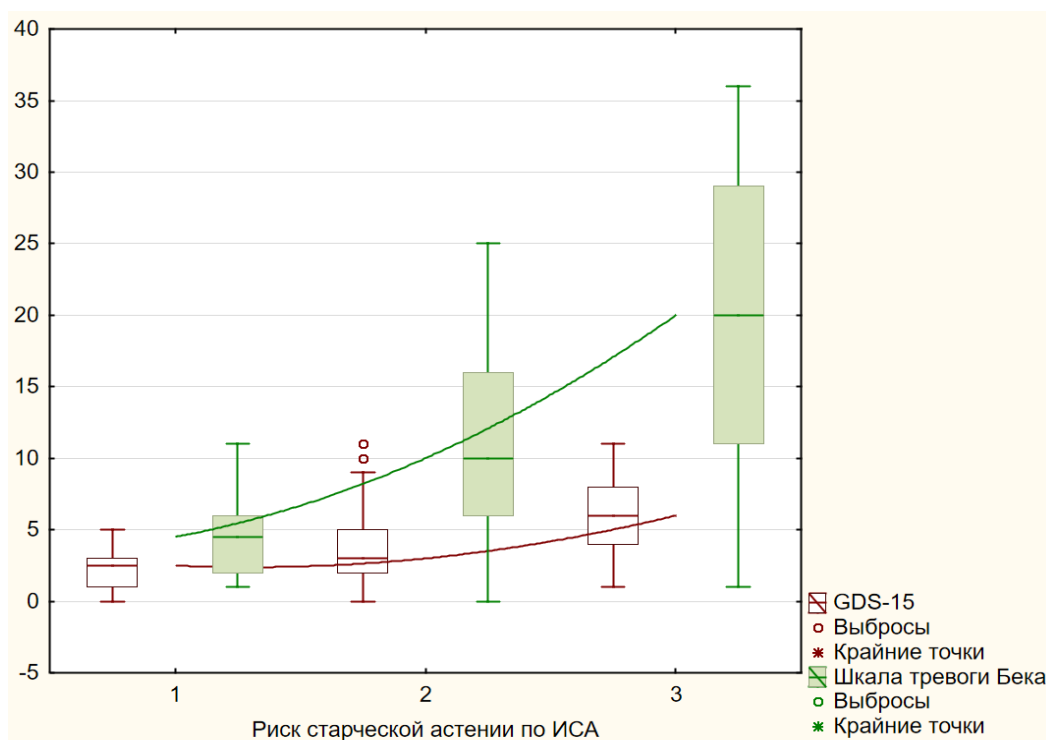
В связи с высокой распространенностью тревожных и депрессивных расстройств в гериатрической практике, а также на амбулаторном неврологическом и общетерапевтическом приеме, является необходимым провести изучение распространенности эмоциональных расстройств у пациенток в зависимости от различной степени выраженности старческой астении и когнитивной астении. Для оценки уровня тревоги и депрессии использовались шкалы: шкала тревоги Бека и гериатрическая шкала депрессии-15 (GDS-15).

Эмпирическая оценка показателей данных шкал демонстрирует более высокий балл в группе пациенток с высоким риском старческой астении (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели тревоги и депрессии при различной степени выраженности старческой астении

Признаки старческой астении (на основании ИСА)	Шкала тревоги Бека Me (Q1÷Q3)	GDS-15 Me (Q1÷Q3)
Группа сравнения, n=10	4 (2÷6)	2,5 (1÷3)
Старческая преастения (умеренный риск старческой астении), n=57	10 (6÷16)*	3 (2÷5)
Высокий риск старческой астении, n=33	20 (11÷29)*	6 (4÷8)*
* p < 0,05 по сравнению с контрольной группой		

Согласно тесту Краскела-Уоллиса показатели шкалы тревоги Бека достоверно различаются в группах пациенток с разной степенью выраженности старческой астении, $H = 23,37$, $p < 0,00001$. Также у пациенток с высоким риском старческой астении наблюдался более высокий уровень депрессии по данным шкалы GDS-15, $H = 19,29$, $p = 0,0001$ (Рисунок 14).



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

Показатели данных шкал имели прямую корреляцию с параметрами шкалы «Возраст не помеха» и индексом старческой астении. Также показатели тревоги и депрессии характеризовались прямолинейной взаимосвязью (Таблица 9).

Таблица 9 – Корреляционная матрица показателей шкалы тревоги Бека, шкалы GDS-15, опросника «Возраст не помеха», ИСА с использованием коэффициента Спирмена

Показатели	GDS-15	Шкала тревоги Бека	ИСА	Опросник «Возраст не помеха»
GDS-15	1,00	0,32*	0,43*	0,57*
Шкала тревоги Бека	0,32*	1,00	0,51*	0,45*
ИСА	0,43*	0,51*	1,00	0,59*
Опросник «Возраст не помеха»	0,57*	0,45*	0,59*	1,00
* уровень значимости критерия <0,05				

В модели однофакторной логистической регрессии более высокий показатель шкалы тревоги Бека был связан с более высоким показателем индекса старческой астении, ОШ = 1,14, 95% ДИ: 1,07 – 1,21, $p < 0,0001$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 11,94, $p = 0,15$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,29$, AUC = 0,748, 95% ДИ: 0,651 – 0,829 (Рисунок 15).

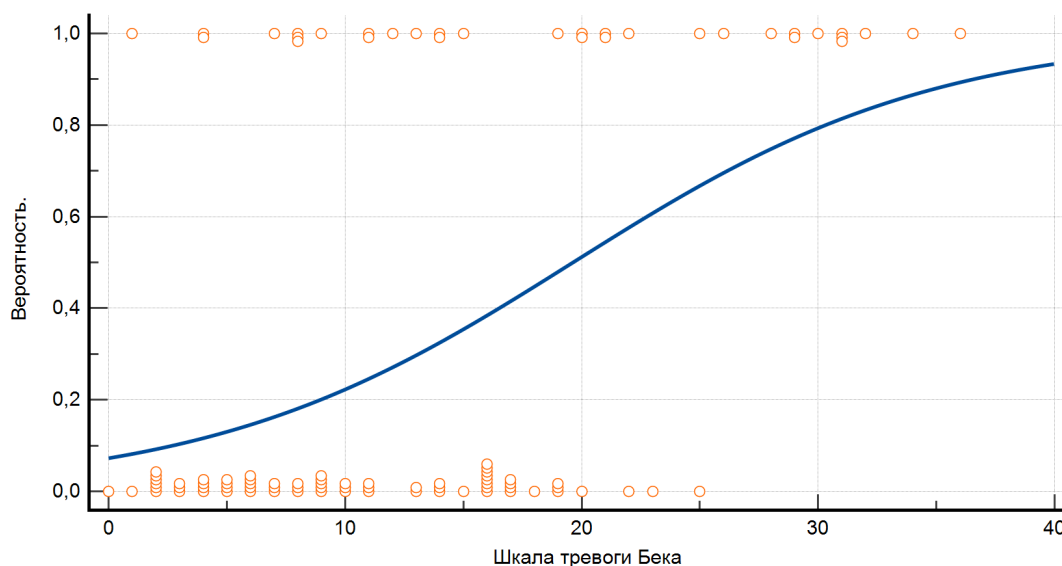


Рисунок 15 – Оценка ассоциации высокого риска старческой астении и шкалы тревоги Бека по данным однофакторной логистической регрессии

При анализе шкалы GDS-15, более высокий показатель ассоциировался с более высокой вероятностью СА, ОШ = 1,38, 95% ДИ: 1,15 – 1,65, $p = 0,014$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 10,2, $p = 0,11$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,1$, AUC = 0,678, 95% ДИ: 0,577 – 0,768 (Рисунок 16).

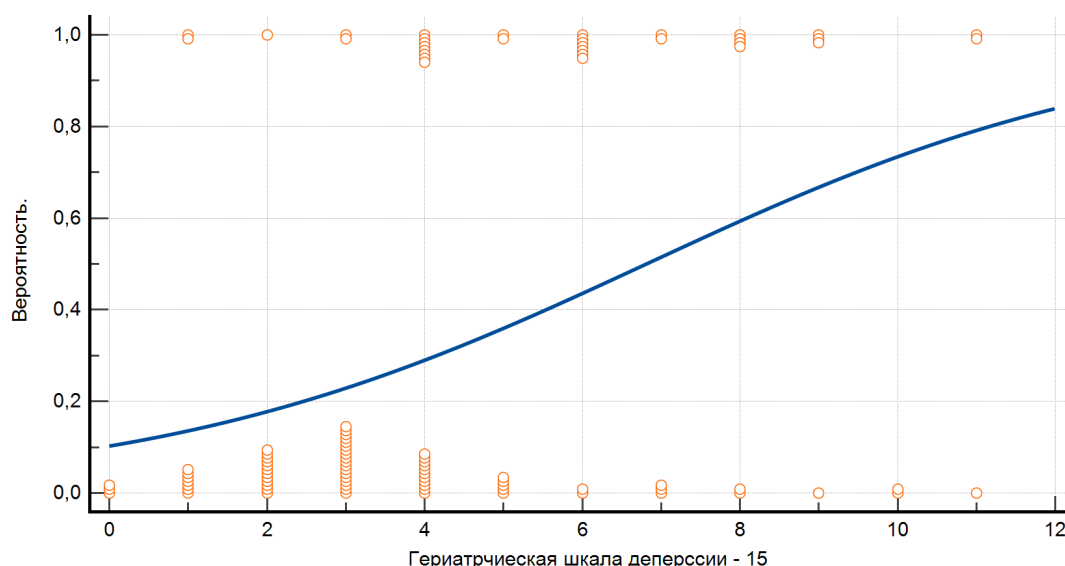


Рисунок 16 – Оценка ассоциации высокого риска старческой астении и гериатрической шкалы депрессии-15 по данным однофакторной логистической регрессии

Исходя из полученных данных была выполнена оценка возможности использования шкалы тревоги Бека и шкалы GDS-15 в качестве косвенных клинических признаков высокого риска старческой астении с помощью ROC-анализа. Были выявлены пороговые точки с наибольшим процентом чувствительности и специфичности на основании индекса Юдена.

Пороговая точка 20 баллов и более по шкале тревоги Бека характеризовалась чувствительностью = 51,52% (95% ДИ: 35,22 – 67,5) и специфичностью = 94,03% (95% ДИ: 85,63 – 97,65), AUC = 0,748, $p < 0,001$ (Рисунок 17).

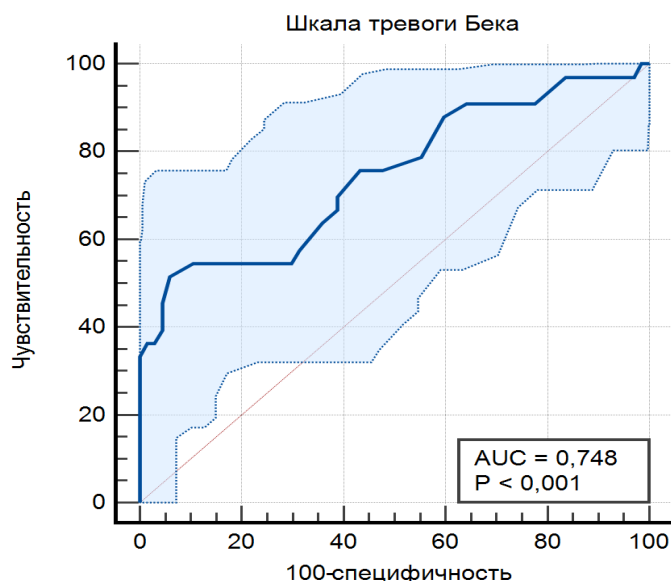


Рисунок 17 – ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности шкалы тревоги Бека для диагностики высокого риска старческой астении

ОП для положительного теста = 8,63 (95% ДИ: 3,15 – 23,6), для отрицательного теста = 0,52 (95% ДИ: 0,36 – 0,74). В данной популяции положительное предсказательное значение теста = 80,95% (95% ДИ: 60 – 92,33), отрицательное предсказательное значение теста = 79,75% (95% ДИ: 69,6 – 87,13). Диагностическая точность = 80%. Каппа Козна = 0,5, что демонстрировало умеренную степень согласия.

Таким образом данный параметр обладал диагностической ценностью при показателе 20 баллов и более, что позволяло прогнозировать высокий риск старческой астении в виду высокой специфичности и высокого положительного предсказательного значения теста, что подтверждалось хорошей калибровкой модели, высокой дискриминативной способностью и оптимальной величиной вариативности.

При оценке показателя гериатрической шкалы депрессии – 15 было установлено, что пороговая точка в 4 балла и более характеризовалась чувствительностью 84,85% (95% ДИ: 69,08 – 93,35) и специфичностью 59,7% (95% ДИ: 47,74 – 70,61), AUC = 0,747, $p < 0,001$ (Рисунок 18).

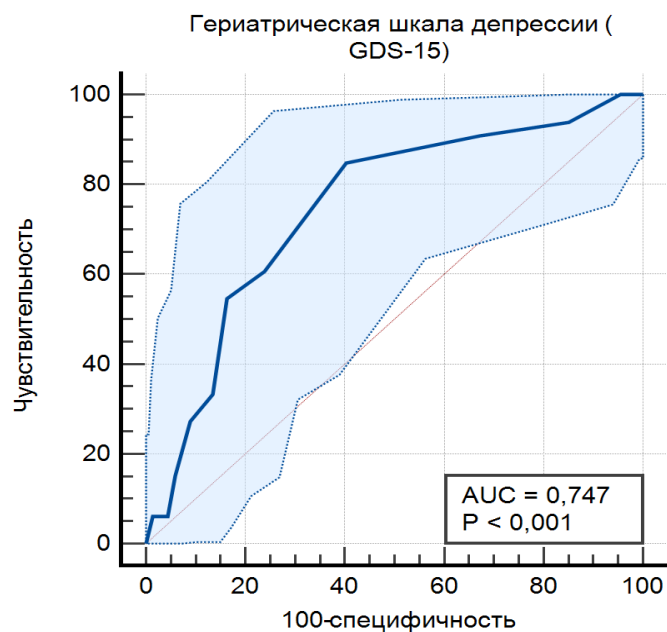


Рисунок 18 – ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности гериатрической шкалы депрессии-15 для диагностики старческой астении

ОП для положительного теста = 2,11 (95% ДИ: 1,52 – 2,91), для отрицательного теста = 0,25 (95% ДИ: 0,11 – 0,58). В исследуемой выборке положительное предсказательное значение теста = 50,91% (95% ДИ: 38,08 – 63,62), отрицательное предсказательное значение теста = 88,89% (95% ДИ: 76,5 – 95,16). Диагностическая точность = 68%. Каппа Коэна = 0,38, что демонстрировало слабую степень согласия.

Таким образом, пороговый показатель 3 балла и менее по шкале GDS-15 ассоциировался с высокой вероятностью отсутствия высокого риска старческой астении.

При построении модели однофакторной линейной регрессии было установлено, что шкала тревоги Бека и GDS-15 достоверно ассоциировались с более высоким показателем индекса старческой астении: $b = 0,005$, $p < 0,0001$, F-отношение = 25, $p < 0,0001$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,2$ и $b = 0,009$, $p = 0,0075$, F-отношение = 7,5, $p = 0,0075$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,07$ соответственно (Рисунки 19, 20). Распределение остатков в построенных моделях

не подчинялось закону нормального распределения согласно критерию Шапиро-Уилка, $p < 0,0001$, что ограничивало предсказательную способность.

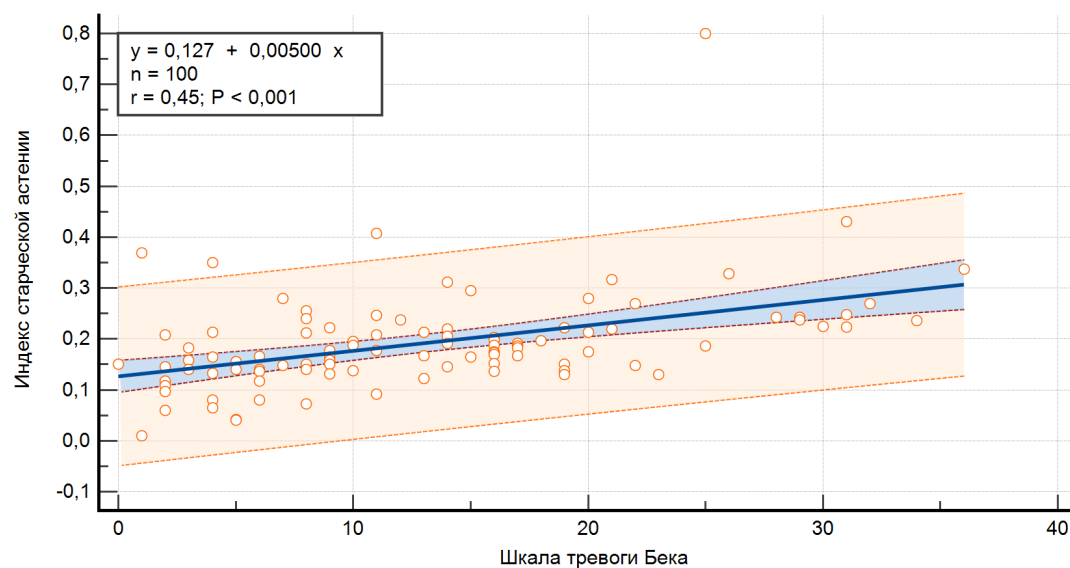


Рисунок 19 – Модель однофакторной линейной регрессии оценки взаимосвязи шкалы тревоги Бека и индекса старческой астении

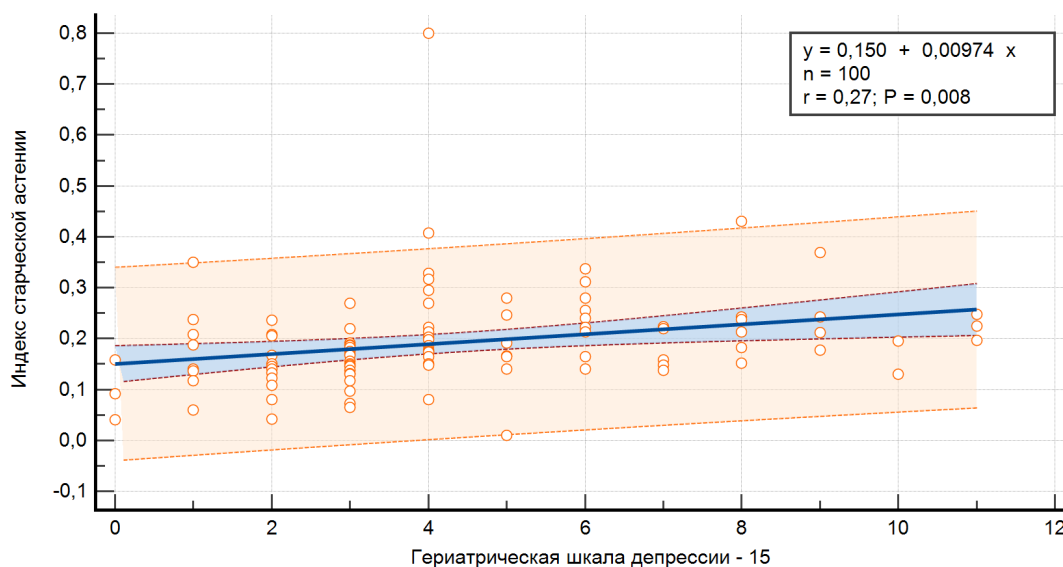


Рисунок 20 – Модель однофакторной линейной регрессии оценки ассоциации гериатрической шкалы депрессии – 15 и индекса старческой астении

Комбинированная оценка показателей тревоги и депрессии в качестве косвенных предиктивных факторов высокого риска старческой астении

характеризовалась следующими параметрами: чувствительность составила 45,45% (95% ДИ: 29,84 – 62,01), а специфичность - 89,55% (95% ДИ: 79,97 – 94,85%), $AUC = 0,819$, 95% ДИ: 0,73 – 0,89. Построенная модель характеризовалась хорошей калибровкой, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 7,3, $p=0,5$, высокой вариативностью, Нэйджелкерк $R^2 = 0,35$ и хорошей дискриминативной способностью. Сравнение ROC-кривых шкалы тревоги Бека и гериатрической шкалы депрессии-15 продемонстрировано на рисунке 21.

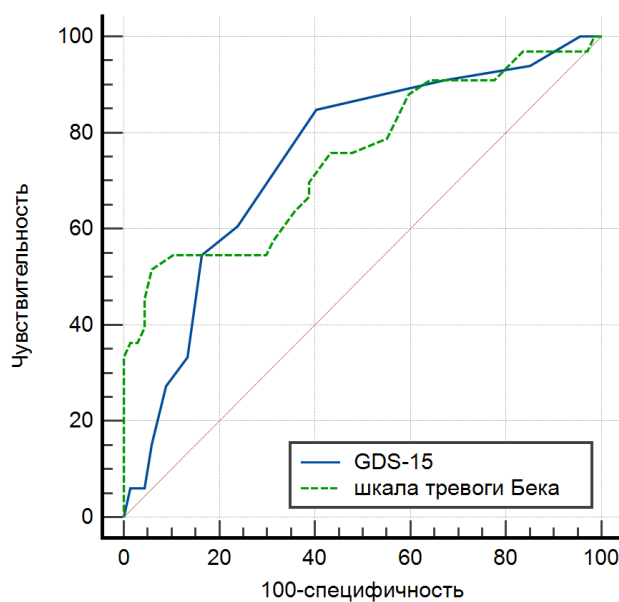


Рисунок 21 – Сравнение двух ROC-кривых показателей шкалы тревоги Бека и GDS-15

Таким образом, более ценным являлся высокий уровень показателя шкалы тревоги Бека более 20, что в 81% случаев позволяло заподозрить высокий риск старческой астении, а низкий показатель шкалы GDS-15 – 3 балла и менее позволял с высокой вероятностью (89%) исключить высокий риск СА. Однако более высокой предсказательной ценностью обладала шкала тревоги Бека. Использование данной шкалы и GDS-15 в ежедневной клинической гериатрической и амбулаторной практике позволит верифицировать не только наличие расстройств настроения, требующих терапевтических подходов, но и выявлять пациентов высокого риска с целью диагностики сопутствующей

В связи с доказанной взаимосвязью между высоким риском старческой астении и когнитивной дисфункцией, целесообразно изучение ассоциации показателей тревоги и депрессии у пациенток с различными показателями когнитивного статуса. Для оценки взаимосвязи между показателями когнитивного статуса, тревоги и депрессии был выполнен поиск корреляции между исследуемыми параметрами (Таблица 10).

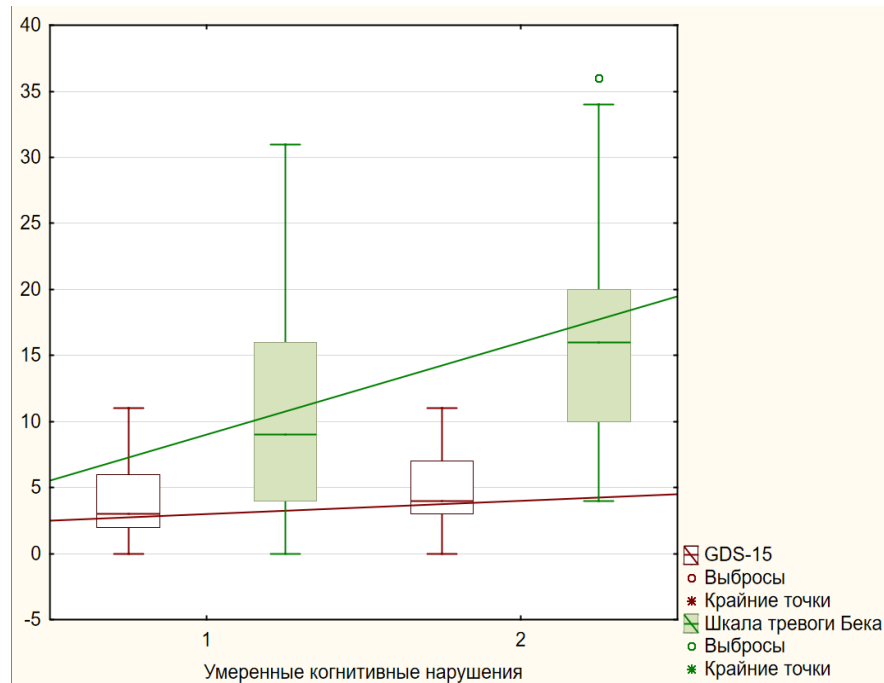
[illegible]

Была выявлена обратная корреляция между показателями шкалы тревоги Бека/GDS-15 и шкалами MoCA, MMSE, FAB, тестами на семантическую и фонетическую речевую активность. Однако статистически достоверной взаимосвязи между GDS-15 и MMSE выявлено не было. Наиболее сильная корреляция наблюдалась между показателями тревоги/депрессии и шкалой MoCA ($S = -0,37$, 95% ДИ: $-0,53 - -0,19$ и $-0,21$, 95% ДИ: $-0,39 - -0,02$ соответственно), что вероятно связано с большей чувствительностью данной шкалы для выявления умеренного когнитивного дефицита.

Дальнейшая оценка взаимосвязи параметров тревоги и депрессии выполнялась в группах пациенток без когнитивных нарушений и в группе с признаками УКН (Таблица 11, Рисунок 22).

Таблица 11 – Результаты оценки шкалы тревоги Бека и GDS-15 в группе пациенток с разным статусом УКН

Клинические показатели	Шкала тревоги Бека Me (Q1÷Q3)	GDS-15 Me (Q1÷Q3)
Группа пациенток без УКН, n=62	9 (4÷16)	3 (2÷6)
Группа пациенток с УКН, n=38	16 (10÷20)*	4 (3÷7)
* уровень значимости критерия $<0,05$		



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

Рисунок 22 – Показатели гериатрической шкалы депрессии – 15 и шкалы тревоги Бека в группах пациенток с разным когнитивным статусом

Для проверки эмпирической гипотезы о более высоком уровне тревоги и депрессии в группе пациенток с УКН был использован тест Манна-Уитни. Согласно полученным результатам, статистические различия были подтверждены для уровня тревоги ($p < 0,0001$), но не для уровня депрессии ($p = 0,097$). При оценке модели однофакторной логистической регрессии было выявлено, что более высокий показатель по шкале тревоги Бека ассоциировался с большей вероятностью УКН, ОШ = 1,09, 95% ДИ: 1,03 – 1,14, $p = 0,0009$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 19,8, $p = 0,01$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,16$, AUC = 0,702, 95% ДИ: 0,602 – 0,789, однако необходимо отметить недостаточную калибровку и невысокую вариативность построенной модели (Рисунок 23).

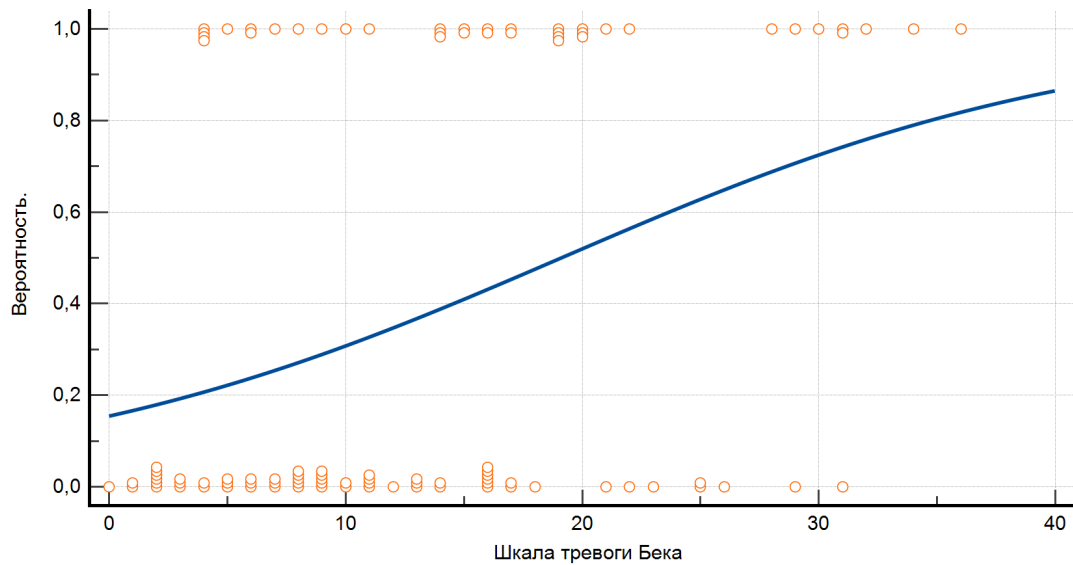


Рисунок 23 – Оценка ассоциации умеренных когнитивных нарушений и шкалы тревоги Бека по данным однофакторной логистической регрессии

При построении модели множественной логистической регрессии с включением ИМТ, возраста, роста и уровня образования, ассоциация шкалы тревоги Бека характеризовалась не только статистической значимостью, но и оптимальной калибровкой, ОШ = 1,09, 95% ДИ: 1,02 – 1,16, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 7,2, $p=0,5$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,22$, AUC = 0,742, 95% ДИ: 0,644 – 0,824. В построенной модели признаков мультиколлинеарности выявлено не было, VIF <3 (Таблица 12).

Таблица 12 – Множественный логистический регрессионный анализ шкалы тревоги Бека и умеренных когнитивных нарушений астении с включением социально-демографических факторов

Показатели	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Шкала тревоги Бека	1,09	1,03-1,15
Высшее образование	1,52	0,6-3,87
Индекс массы тела	1,07	0,98-1,18
Рост	0,97	0,9-1,05
Возраст	1,05	0,95-1,18

При построении модели однофакторной линейной регрессии было выявлено влияние показателя шкалы тревоги Бека на шкалу MoCA, $b = -0,1$, $p=0,0001$, F-

отношение = 15,96, $p=0,0001$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,14$, распределение остатков не подчинялось закону нормального распределения $W = 0,97$, $p=0,046$ (Рисунок 24).

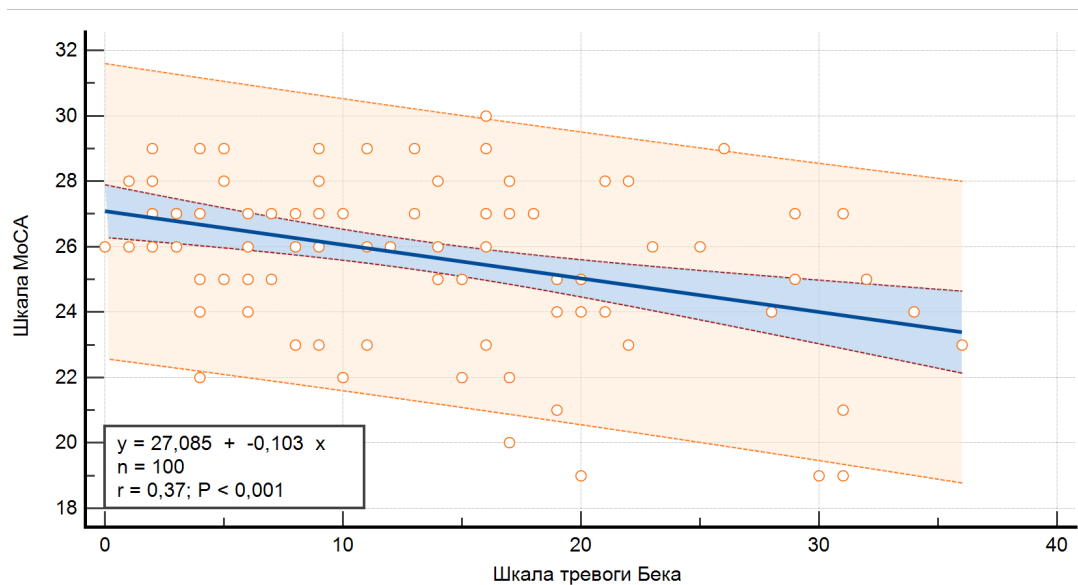


Рисунок 24 – Модель однофакторной линейной регрессии оценки взаимосвязи шкалы тревоги Бека и шкалы MoCA

При проведении ROC-анализа была обнаружена пороговая точка показателя шкалы тревоги Бека - 13 баллов и более, который имел чувствительность 68,4% (95% ДИ: 50,17 – 77,58) и специфичность 70,2% (95% ДИ: 57,34 – 80,47) для диагностики УКН. $AUC = 0,702$, $p < 0,001$ (Рисунок 25). ОП для положительного теста = 2,18 (95% ДИ: 1,39 – 3,44), для отрицательного теста = 0,5 (95% ДИ: 0,32 – 0,77).

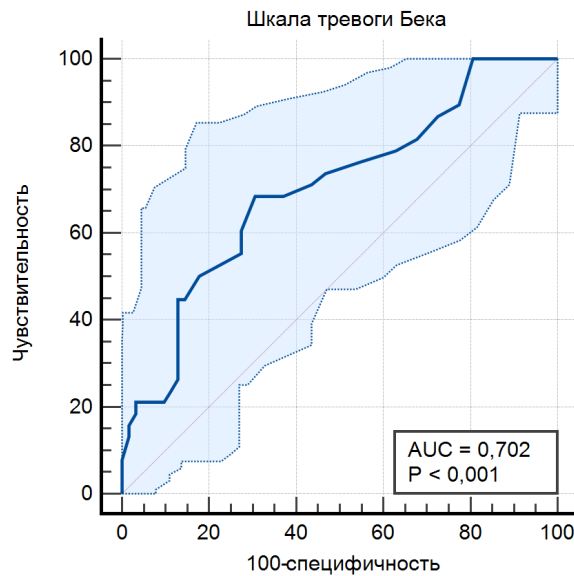


Рисунок 25 – ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности шкалы тревоги Бека для диагностики умеренных когнитивных нарушений

В исследуемой выборке положительное предсказательное значение теста = 62,22% (95% ДИ: 47,63 – 74,89), отрицательное предсказательное значение теста = 72,73% (95% ДИ: 59,77 – 82,72). Диагностическая точность = 68%. Каппа Коэна = 0,35, что демонстрировало слабую степень согласия. Таким образом шкала тревоги Бека являлась ассоциативным признаком умеренных когнитивных нарушений, и более высокий уровень тревоги ассоциировался с более низкими показателями шкалы МоСА. Данная взаимосвязь может объясняться наличием общих механизмов развития и более высокой распространенностью синдрома УКН на фоне нарушений эмоционального спектра.

Дополнительно была выявлена обратная корреляция показателей шкалы тревоги Бека и зрительно-пространственных/исполнительных функций, $S = -0,27$, 95% ДИ: $-0,44 - -0,07$, $p = 0,0091$. В модели однофакторной линейной регрессии более высокий показатель шкалы тревоги Бека достоверно ассоциировался с более низкими параметрами оценки данных когнитивных доменов: $b = -0,05$, $p = 0,0003$, F -отношение = 14,09, $p = 0,0003$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,13$, распределение остатков подчинялось закону нормального распределения $W = 0,97$, $p = 0,051$. Таким образом более высокая степень тревожности достоверно

ассоциировалась с более выраженными нарушениями зрительно-пространственных и исполнительных функций (Рисунок 26).

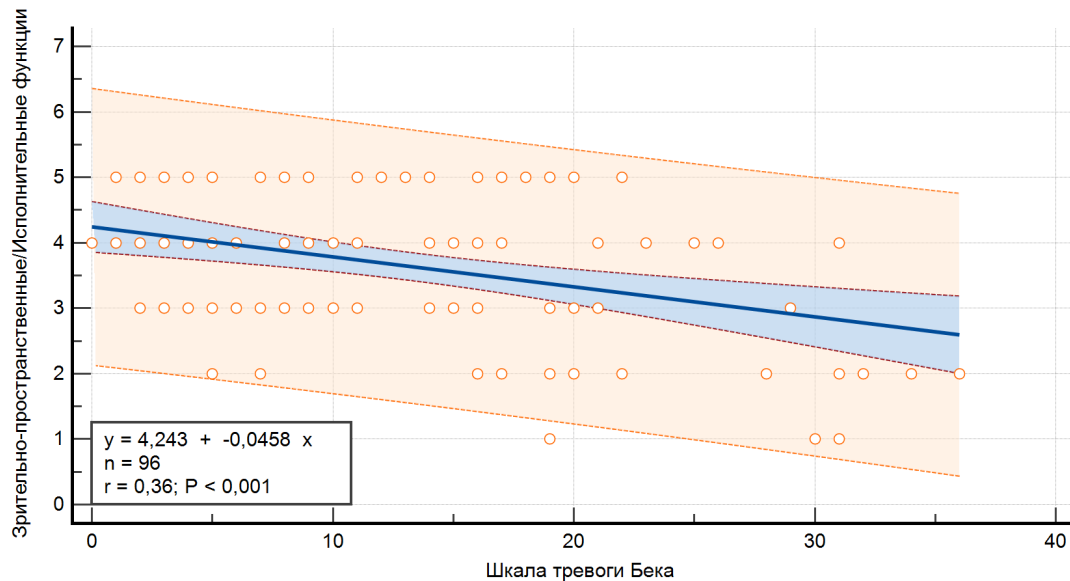


Рисунок 26 – Модель однофакторной линейной регрессии оценки ассоциации шкалы тревоги Бека и зрительно-пространственных/исполнительных функций

Параметры GDS-15, несмотря на слабую корреляцию с показателями когнитивного статуса, статистически не различались в исследуемых группах и не ассоциировались с более высокой вероятностью выявления умеренных когнитивных нарушений.

3.5 Показатели уровня тревоги и депрессии у пациенток с когнитивной астенией

На основании показателей шкал когнитивного статуса и старческой астении было выявлено 18 пациенток с признаками умеренных когнитивных нарушений и старческой астении. То есть распространенность когнитивной астении (КА) в настоящем исследовании составила 18%. В данной группе наблюдался более высокий уровень тревоги и депрессии по сравнению с пациентками только с умеренными когнитивными нарушениями или старческой астенией (Таблица 13).

Таблица 13 – Результаты оценки шкал тревоги Бека и GDS-15 у пациенток с разным статусом когнитивной астении

Клинические показатели	Шкала тревоги Бека Me (Q1÷Q3)	GDS-15 Me (Q1÷Q3)
Группа пациенток без КА, n=82	9 (6÷16)	3,5 (2÷5)
Группа пациенток с КА, n=18	21* (15÷31)	5* (4÷8)
* уровень значимости критерия <0,05		

При выполнении однофакторного логистического анализа для оценки ассоциации исследуемых параметров с распространенностью когнитивной астении была выявлена достоверная взаимосвязь с показателем шкалы тревоги Бека, ОШ = 1,16, 95% ДИ: 1,08 – 1,25, $p < 0,0001$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 20,62, $p = 0,0083$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,38$, AUC = 0,831, 95% ДИ: 0,743 – 0,899, и с опросником GDS-15, ОШ = 1,3 95% ДИ: 1,05 – 1,55, $p = 0,014$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 2,9, $p = 0,82$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,1$, AUC = 0,678, 95% ДИ: 0,577 – 0,768 (Рисунки 27, 28). Однако модель логистической регрессии для оценки ассоциации шкалы тревоги Бека и когнитивной астении характеризовалась недостаточной калибровкой, но большей вариативностью и более высокой дискриминативной способностью.

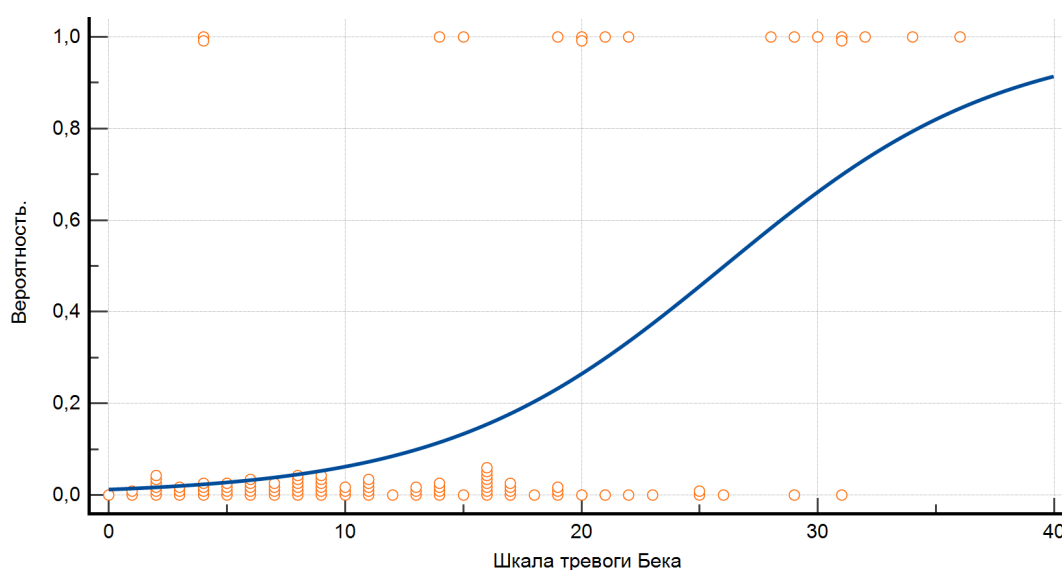


Рисунок 27 – Оценка ассоциации шкалы тревоги Бека и когнитивной астении по данным однофакторной логистической регрессии

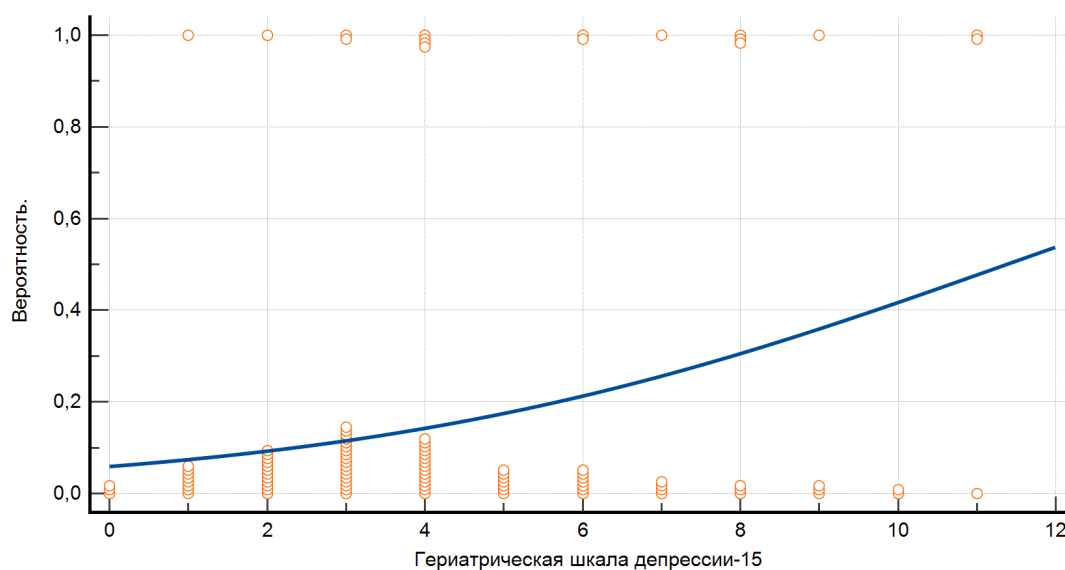


Рисунок 28 – Оценка ассоциации гериатрической шкалы депрессии – 15 и когнитивной астении по данным однофакторной логистической регрессии

При принудительном включении в модель социально-демографических факторов выявленные ассоциации сохранялись (Таблица 14, Таблица 15). В построенных моделях признаков мультиколлинеарности выявлено не было, VIF <3.

Таблица 14 – Взаимосвязь показателей шкалы тревоги Бека и когнитивной астении с включением в модель социально-демографических факторов

Показатели	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Шкала тревоги Бека	1,16	1,07-1,25
Возраст	0,99	0,86-1,15
Высшее образование	1,1	0,29-4,13
Индекс массы тела	1,13	0,94-1,27
Рост	0,93	0,83-1,05

Таблица 15 – Взаимосвязь показателей гериатрической шкалы депрессии – 15 и когнитивной астении с включением в модель социально-демографических факторов

Показатели	Отношение шансов	95% доверительный интервал
GDS-15	1,48	1,14-1,91
Возраст	0,87	0,74-1,02
Высшее образование	0,72	0,21-2,49
Индекс массы тела	1,15	1,03-1,29
Рост	0,9	0,81-1,01

При проведении ROC анализа было обнаружено, что показатель шкалы тревоги Бека 19 баллов и более имел чувствительность = 76% (95% ДИ: 46,5 – 90,3) и специфичность = 85,6% (95% ДИ: 75,8 – 92,2) для диагностики КА. AUC = 0,831, $p < 0,001$ (Рисунок 29). Положительное предсказательное значение теста = 52%, (95% ДИ: 33,5 – 70), отрицательное предсказательное значение теста = 93,3% (95% ДИ: 85,3 – 97,1). ОП для положительного теста = 4,94 (95% ДИ: 2,72 – 8,96), для отрицательного теста = 0,33 (95% ДИ: 0,15 – 0,69). Диагностическая точность = 84%. Каппа Коэна = 0,5, что демонстрировало умеренную степень согласия.

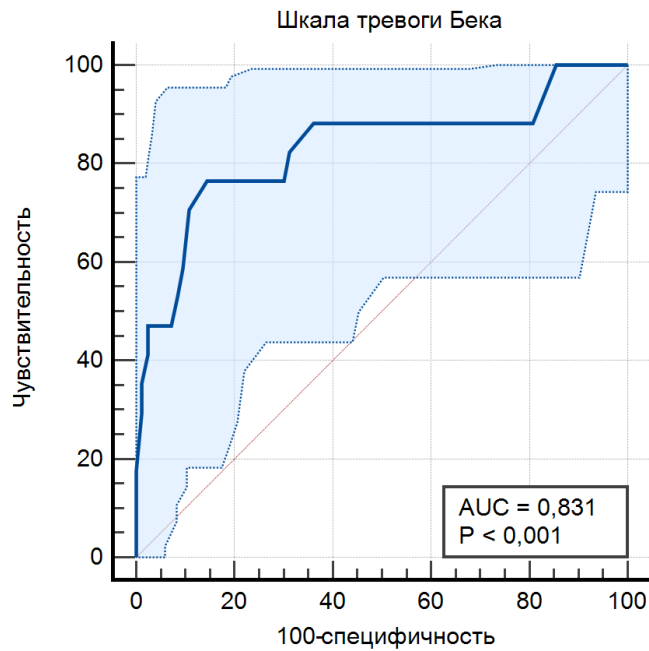


Рисунок 29 – ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности шкалы тревоги Бека для диагностики когнитивной астении

При оценке диагностической значимости GDS-15 для ассоциации с когнитивной астенией по данным ROC-анализа было установлено, что пороговый показатель 6 баллов и более характеризовался чувствительностью = 52,9% (95% ДИ: 27,8 – 77) и специфичностью = 75,9% (95% ДИ: 65,3 – 84,6). AUC = 0,678, $p=0,016$ (Рисунок 30). Положительное предсказательное значение теста = 31%, (95% ДИ: 17,3 – 49,2), отрицательное предсказательное значение теста = 88,7% (95% ДИ: 79,3 – 94,2). ОП для положительного теста = 2,2 (95% ДИ: 1,64 – 2,94), для отрицательного теста = 0,62 (95% ДИ: 0,48 – 0,8). Диагностическая точность = 72%. Каппа Коэна = 0,22, что демонстрировало слабую степень согласия.

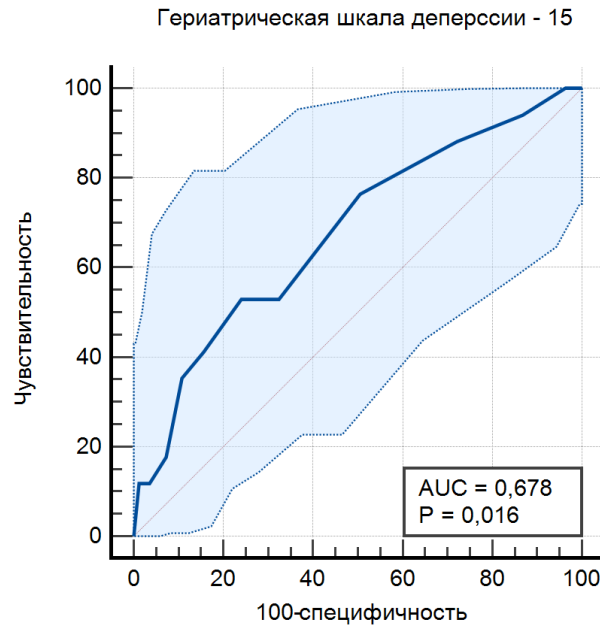


Рисунок 30 – ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности шкалы GDS-15 для диагностики когнитивной астении

Таким образом показатель шкалы тревоги Бека достоверно был связан не только с умеренными когнитивными нарушениями и старческой астенией, но и с когнитивной астенией. В то время, как показатель GDS-15 достоверно ассоциировался со старческой и когнитивной астенией.

Независимо от возраста, роста, индекса массы тела и степени образования показатель шкалы тревоги Бека 18 баллов и менее, а также показатель GDS-15 5 баллов и менее достоверно ассоциировались с отсутствием когнитивной астении, что обуславливалось высоким результатом отрицательного предсказательного значения тестов.

ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ОЦЕНКИ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ, КОГНИТИВНОГО СТАТУСА, ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ

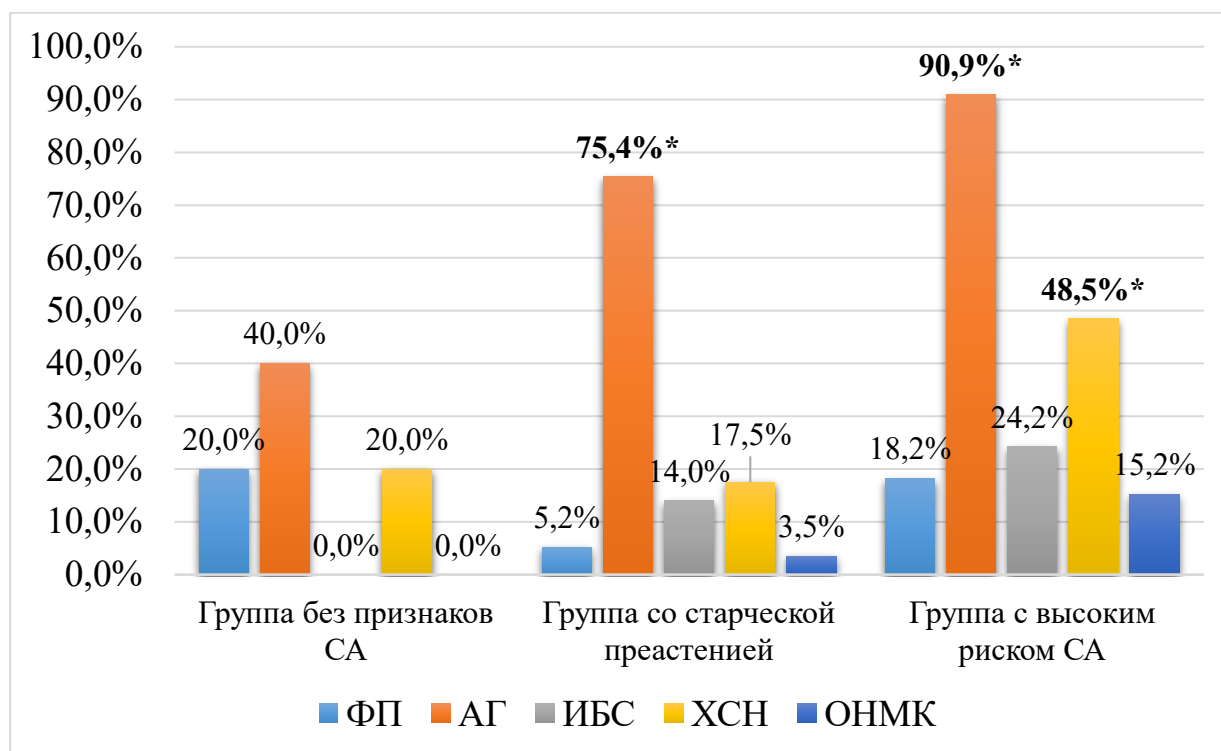
4.1 Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний со старческой астенией

В ежедневной клинической практике характерно сочетание различных гериатрических синдромов и коморбидных заболеваний, среди которых доминирующую роль занимают сердечно-сосудистые заболевания (СС-заболевания). В связи с этим возрастает распространенность сочетания данных патологий со старческой астенией, что приводит к более быстрому прогрессированию симптомов и неблагоприятному прогнозу. Таким образом важным направлением гериатрии является изучение взаимосвязи старческой астении и наиболее распространенных СС-заболеваний для стратификации групп риска с целью улучшения диагностики и определения тактики ведения.

На основании оценки распространенности основных сердечно-сосудистых заболеваний в группах исследования были выявлены следующие нозологии (по данным анамнеза и выписок из амбулаторных карт): артериальная гипертензия (любой формы согласно МКБ-10 в стадии компенсации), фибрилляция предсердий (любой формы согласно МКБ-10 в стадии компенсации), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака), компенсированная ишемическая болезнь сердца (любой формы согласно МКБ-10 в стадии компенсации), компенсированная хроническая сердечная недостаточность (Таблица 16, Рисунок 31).

Таблица 16 – Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в исследуемых группах

Признаки старческой преастении/астении (на основании ИСА)	АГ n (%)	ФП n (%)	ХСН n (%)	ОНМК в анамнезе n (%)	ИБС n (%)
Группа сравнения, n=10	4 (40%)	2 (20%)	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)
Старческая преастения (умеренный риск СА), n=57	43 (75,4%)*	3 (5,2%)	10 (17,5%)	2 (3,5%)	8 (14%)
Высокий риск СА, n=33	30 (90,9%)*	6 (18,2%)	16 (48,5%)*	5 (15,2%)	8 (24,2%)*
* уровень значимости критерия <0,05					



* уровень значимости критерия <0,05

Рисунок 31 – Сердечно-сосудистые заболевания в группах пациенток с разной степенью выраженности старческой астении

По данным статистического анализа было выявлено, что процент случаев с артериальной гипертензией был достоверно выше в группе пациенток с высоким риском СА, точный критерия Фишера $p < 0,04$. У пациенток с высокой вероятностью старческой астении наблюдался более высокий процент случаев ХСН: $\chi^2 = 10,15$, $p = 0,001$. Количество пациенток с ФП и ОНМК достоверно не

отличалось в исследуемых группах, так как уровень значимости точного критерия Фишера $>0,05$ для обеих переменных, для ИБС $\chi^2 = 2,47$, $p=0,12$. При построении модели однофакторной логистической регрессии было установлено, что наличие артериальной гипертензии ассоциировалось с более высоким риском СА, 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 (Рисунок 32).

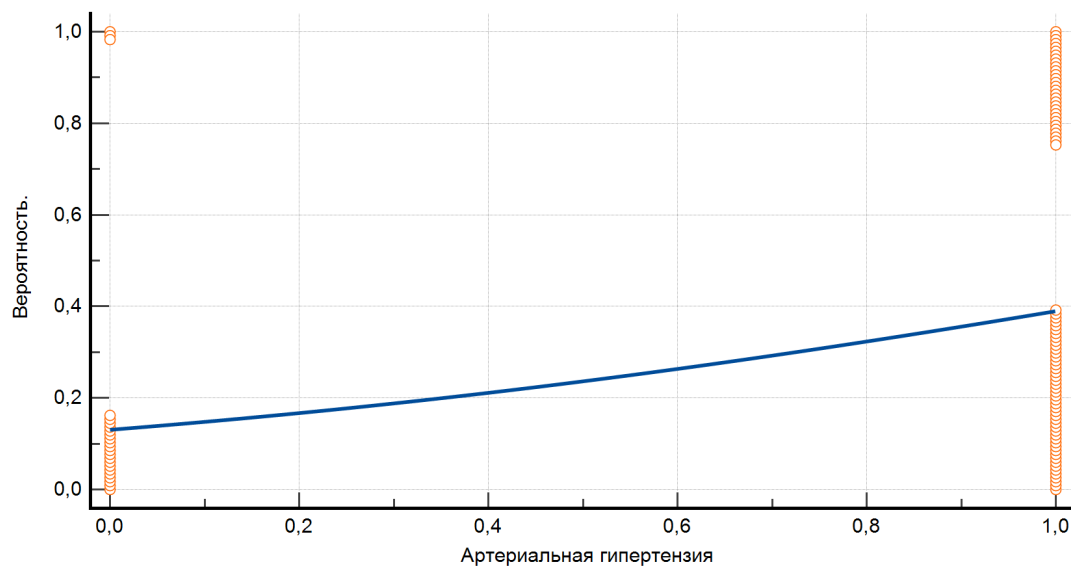


Рисунок 32 – Оценка ассоциации артериальной гипертензии и старческой астении по данным однофакторной логистической регрессии

При принудительном включении в модель многофакторной логистической регрессии основных социально-демографических показателей и остальных сердечно-сосудистых заболеваний только артериальная гипертензия достоверно была связана со старческой астенией (Таблица 17).

Таблица 17 – Многофакторный логистический регрессионный анализ ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний с высоким риском старческой астении

Показатели	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Артериальная гипертензия	3,83	1,04-16,60
Ишемическая болезнь сердца	1,79	0,46-7,02
Фибрилляция предсердий	2,31	0,50-10,65
Хроническая сердечная недостаточность	3,09	0,91-10,48
Острое нарушение кровообращения (в анамнезе)	2,90	0,38-22,02
Возраст	0,92	0,81-1,03
Высшее образование	1,17	0,42-3,25
Индекс массы тела	1,06	0,96-1,19
Рост	0,90	0,82-0,99

В построенной модели признаков мультиколлинеарности между категориальными и количественными переменными выявлено не было, $VIF < 3$. Однако была выявлена взаимосвязь категориальных переменных ИБС и ХСН, V Крамера = 0,5, а также связь ХСН и ФП, V Крамера = 0,45. При исключении ХСН из модели статистическая значимость ассоциации АГ с высоким риском СА сохранялась. В модели однофакторной логистической регрессии взаимосвязи ИБС и ФП с СА выявлено не было. Однако была выявлена ассоциация ХСН с высоким риском СА, 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, которая сохранялась при исключении из модели корреляционных факторов: ИБС, ФП, ОШ = 4,1, 95% ДИ: 1,3 – 12,6, $p=0,009$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 13,4, $p=0,1$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,32$, AUC = 0,786, 95% ДИ: 0,693 – 0,862 (Рисунок 33).

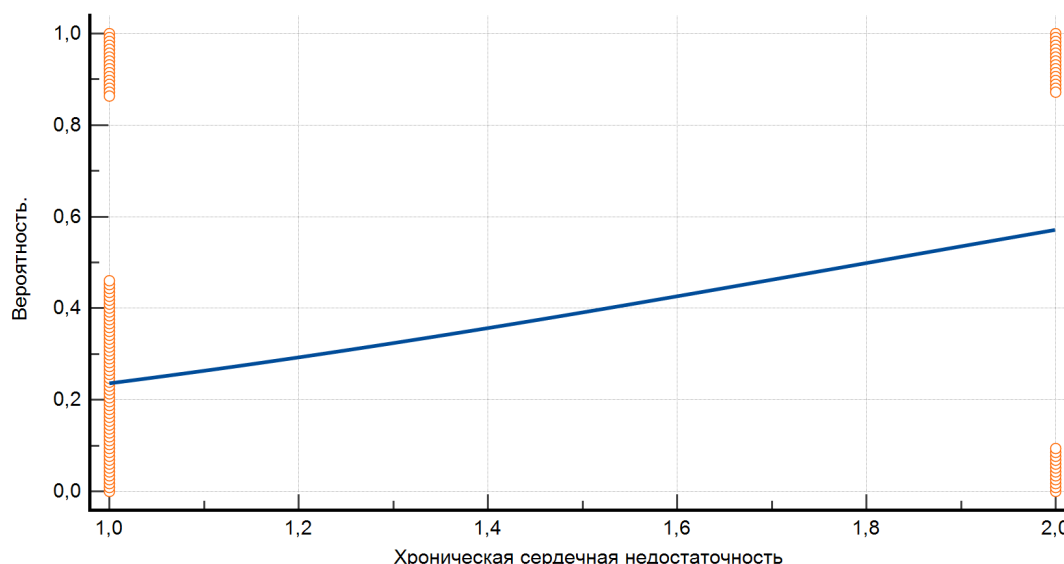


Рисунок 33 – Оценка ассоциации хронической сердечной недостаточности и старческой астении по данным однофакторной логистической регрессии

Таким образом, при суммарной оценке и учете всех исследуемых было установлено, что артериальная гипертензия и ХСН достоверно ассоциировались с высоким риском старческой астении. Отсутствие значимой ассоциации ХСН с СА в модели многофакторной логистической регрессии с включением социально-демографических факторов и сердечно-сосудистых заболеваний обуславливалось эффектом мультиколлинеарности ХСН с ИБС и ФП, то есть с эффектом подавления.

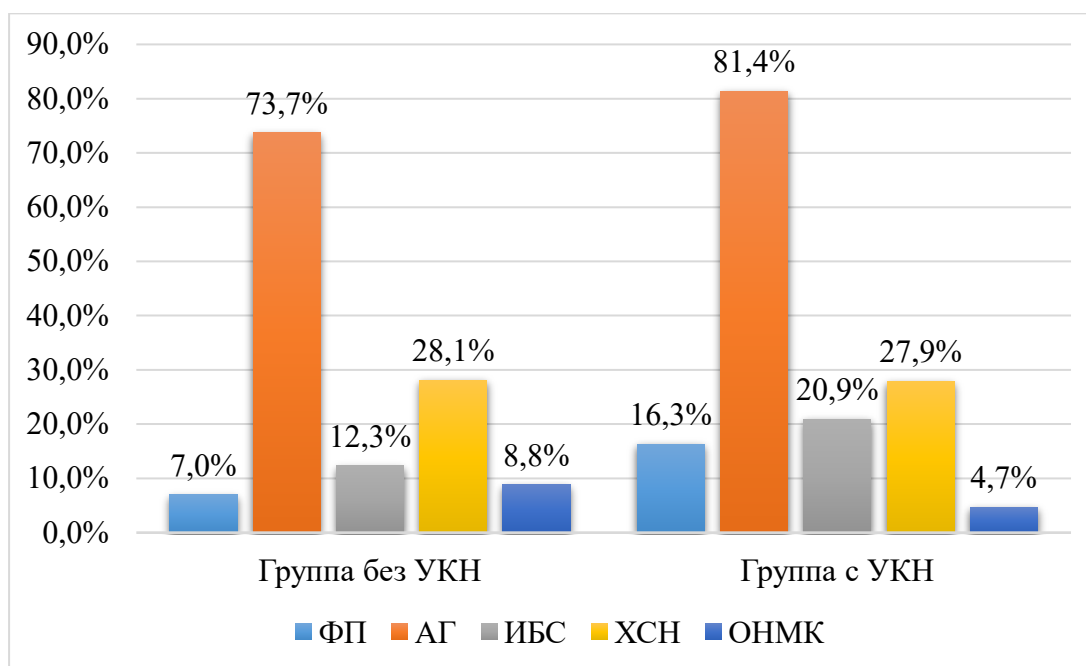
4.2 Ассоциативные связи сердечно-сосудистых заболеваний с показателями когнитивного статуса

Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения имеют общие патофизиологические и патохимические механизмы развития, что нередко приводит к сочетанию данных патологий. Таким образом изучение взаимосвязи когнитивных нарушений и СС-заболеваний позволит установить взаимосвязь между определёнными нозологиями, что в свою очередь позволит персонифицировать лечебно-диагностическую тактику.

Анализ взаимосвязи между исследуемыми сердечно-сосудистыми заболеваниями и умеренными когнитивными нарушениями производился путем сравнения эмпирических данных (Таблица 18, Рисунок 34).

Таблица 18 – Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от когнитивных нарушений

Когнитивный статус	ИБС	ФП	ОНМК	ХСН	АГ
Группа пациенток без УКН, n=62	7 (12,3%)	4 (7%)	5 (8,8%)	16 (28,1%)	42 (73,7%)
Группа пациенток с УКН, n=38	9 (20,9%)	7 (16,3%)	2 (4,7%)	12 (27,9%)	35 (81,4%)
* уровень значимости критерия <0,05					



* уровень значимости критерия <0,05

Рисунок 34 – Сердечно-сосудистые заболевания в группах пациенток с разным статусом когнитивных функций

Несмотря на преобладание (кроме ОНМК) случаев с СС-патологией в группе пациенток с УКН, статистические различия были недостоверны на основании оценки критерия χ^2 и точного критерия Фишера ($p > 0,05$). Изучаемые переменные не ассоциировались с умеренными когнитивными нарушениями и в модели многофакторной логистической регрессии (Таблица 19).

Таблица 19 – Многофакторный логистический регрессионный анализ ассоциации сердечно-сосудистой патологии с умеренными когнитивными нарушениями

Показатель	Отношение шансов	95% Доверительный интервал
Артериальная гипертензия	1,37	0,47 – 3,89
Ишемическая болезнь сердца	2,05	0,60 – 6,85
Фибрилляция предсердий	2,75	0,66 – 11,37
Хроническая сердечная недостаточность	0,59	0,18 – 1,63
Острое нарушение мозгового кровообращения (в анамнезе)	0,66	0,11 – 4,67
Возраст	0,97	0,89 – 1,08
Высшее образование	0,87	0,33 – 1,81
Индекс массы тела	1,04	0,96 – 1,15
Рост	0,97	0,90 – 1,04

В построенной модели признаков мультиколлинеарности между категориальными и количественными переменными выявлено не было, $VIF < 3$. Однако была выявлена взаимосвязь категориальных переменных: ИБС и ХСН, V Крамера = 0,5, а также связь ХСН и ФП, V Крамера = 0,45. При построении модели однофакторной логистической регрессии ассоциации ХСН, ИБС и ФП с УКН выявлено было. При повторной оценке модели многофакторной логистической регрессии с пошаговым исключением мультиколлинеарных факторов (ХСН, ИБС, ФП) значимые ассоциации с УКН отсутствовали. Для исключения эффекта подавления были построены модели однофакторной логистической регрессии сердечно-сосудистых заболеваний с УКН, которые не продемонстрировали убедительную взаимосвязь (АГ, $p=0,39$, ИБС, $p=0,96$, ФП, $p=0,24$, ХСН, $p=0,53$, ОНМК, $p=0,53$).

В результате можно сделать вывод об отсутствии убедительной связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и УКН в группе пациенток старше 60 лет. Вероятно, полученные результаты носят ложноотрицательный характер ввиду достоверно установленных ассоциаций между умеренными когнитивными нарушениями и СС-патологией на более крупных выборках, а также в связи с возможным недоучетом конфаундеров и смещающих переменных.

4.3 Взаимосвязь остеопороза, сахарного диабета и хронической болезни почек с показателями старческой астении, и когнитивного статуса

Помимо изучения взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и старческой астении, не менее важным является оценка ассоциации степени выраженности СА и часто встречающихся сопутствующих заболеваний у пациентов пожилого возраста, таких как сахарный диабет 2 типа, постменопаузальный остеопороз и хроническая болезнь почек. Выявление клинической взаимосвязи между СА и данными заболеваниями позволит оптимизировать лечебно-диагностический процесс.

Распространенность сахарного диабета 2 типа, постменопаузального остеопороза и хронической болезни почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) в исследуемых группах отражена в таблице 20.

Таблица 20 – Распространенность ХБП, остеопороза и сахарного диабета 2 типа в группе пациенток с разной степенью риска старческой астении

Риск старческой астении (на основании ИСА)	ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²)	Остеопороз	Сахарный диабет 2 типа
Группа сравнения, n=10	0	3 (30%)	1 (10%)
Старческая преастения (умеренный риск старческой астении), n=57	10 (17,5%)	18 (31,6%)	10 (17,5%)
Высокий риск старческой астении, n=33	11 (33,3%)*	12 (36,4%)	7 (21,2%)
* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой			

По данным статистического анализа, несмотря на эмпирическое увеличение процента случаев с сопутствующей патологией, в группе пациенток со старческой астенией, согласно критерию χ^2 , только увеличение процента случаев с ХБП носило статистически достоверный характер, $\chi^2 = 4,47$, $p = 0,03$. Наблюдалась также ассоциация между ХБП и высокой вероятностью старческой астении в модели однофакторной логистической регрессии, 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 (Рисунок 35).

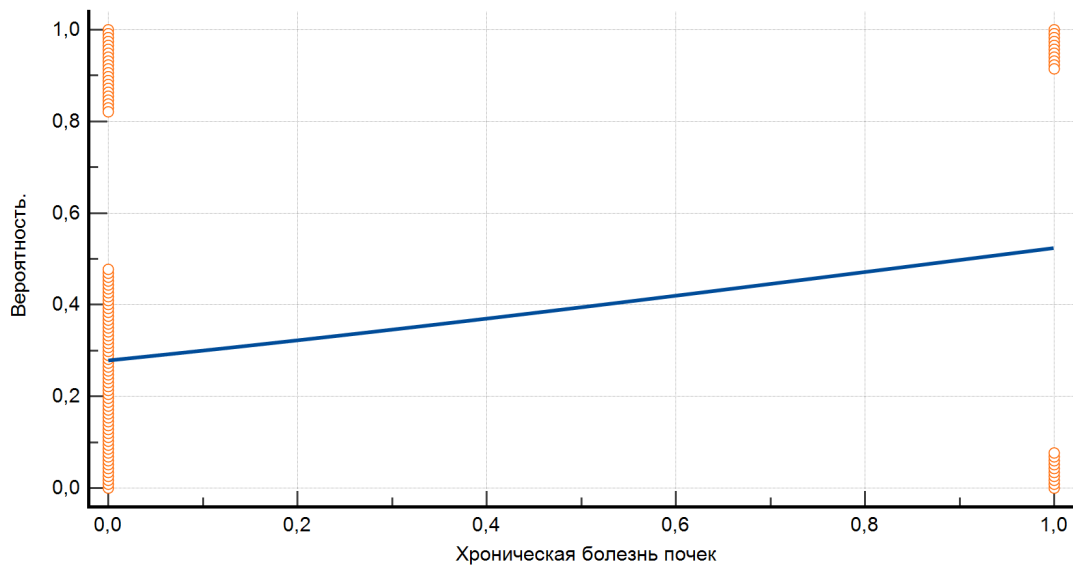


Рисунок 35 – Оценка ассоциации хронической болезни почек и старческой астении по данным однофакторной логистической регрессии

При принудительном включении в модель возраста, роста, ИМТ и уровня образования, данная ассоциация становилась более значимой, ОШ = 3,3, 95% ДИ: 1,15 – 9,4, $p=0,03$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 8,1, $p=0,42$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,14$, AUC = 0,674, 95% ДИ: 0,573 – 0,764. В таблице 21 представлены показатели отношения шансов, полученные на основе множественного логистического регрессионного анализа. Построенная модель характеризовалась хорошей калибровкой, но недостаточной вариативностью и дискриминативной способностью.

Таблица 21 – Многофакторный логистический регрессионный анализ ассоциации сопутствующей патологии с высоким риском старческой астении с включением переменных

Показатель	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²)	3,3	1,15-9,4
Сахарный диабет 2 типа	1,06	0,34-3,29
Постменопаузальный остеопороз	1,56	0,54-4,56
Возраст	0,94	0,84-1,05
Рост	0,94	0,86-1,02
Высшее образование	1,17	0,43-3,17
ИМТ	1,16	1,05-1,28

В построенной модели признаков мультиколлинеарности выявлено не было, VIF <3. V Крамера при сравнении категориальных переменных <0,3, однако была выявлена умеренная связь между остеопорозом и высшим образованием, V Крамера – 0,23. При исключении фактора «высшего образования», ассоциация постменопаузального остеопороза с СА не подтверждалась, ОШ = 1,5, 95% ДИ: 0,5 – 4,2, p=0,61. В модели однофакторной логистической регрессии ни остеопороз, ни высшее образование достоверно не были взаимосвязаны с высоким риском СА.

Согласно представленному анализу, хроническая болезнь почек достоверно ассоциировалась с более высоким риском старческой астении. Оценка взаимосвязь сопутствующих заболеваний с когнитивными нарушениями продемонстрировала отсутствие значимых различий, так как для всех трех переменных: ХБП, СД и остеопороза уровень значимости критерия $\chi^2 > 0,05$. В модели многофакторной логистической регрессии с включением в модель возраста, роста, ИМТ и уровня образования определялась ассоциация постменопаузального остеопороза и синдрома умеренных когнитивных нарушений (Таблица 22).

Таблица 22 – Многофакторный логистический регрессионный анализ ассоциации сопутствующей патологии с высоким риском УКН с включением переменных

Показатель	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²)	1,2	0,42-3,5
Сахарный диабет 2 типа	1,18	0,37-3,8
Постменопаузальный остеопороз	3,6	1,32-9,8
Возраст	0,99	0,9-1,01
Рост	0,97	0,9-1,05
Высшее образование	1,79	0,7-4,6
ИМТ	1,13	1,03-1,24

В построенной модели признаков мультиколлинеарности выявлено не было, VIF <3. С учетом умеренной взаимосвязи между остеопорозом и высшим образованием, V Крамера – 0,23, была построена модель без включения фактора «высшего образования», в которой ассоциация постменопаузального остеопороза и УКН сохранялась, ОШ = 3,1, 95% ДИ: 1,2 – 8,2, $p=0,03$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 8,07, $p=0,42$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,18$, AUC = 0,720, 95% ДИ: 0,621 – 0,805. Однако при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа достоверной взаимосвязи остеопороза и УКН выявлено не было, ОШ = 2,3, 95% ДИ: 0,9 – 5,5, $p=0,053$, что может обуславливаться эффектом подавления и появлением значимого результата в многофакторной регрессии за счет других переменных.

Таким образом, достоверной ассоциации ХБП ($p=0,31$), СД 2 типа ($p=0,51$) и постменопаузального остеопороза ($p=0,053$) с умеренными когнитивными нарушениями в моделях однофакторной логистической регрессии выявлено не было.

4.4 Взаимоотношение показателей шкалы тревоги Бека и гериатрической шкалы депрессии (GDS-15) с коморбидной патологией

Достоверные данные о взаимосвязи старческой астении с различными сопутствующими заболеваниями и эмоциональными расстройствами, позволяют оценить ассоциацию между тревожностью и депрессией с различными коморбидными состояниями, т.к. их сочетание характеризуется более неблагоприятным прогнозом.

Наличие артериальной гипертензии характеризовалось более высоким показателем шкалы тревоги Бека и гериатрической шкалы депрессии-15 (GDS-15), что подтверждается тестом Манна-Уитни: шкала тревоги Бека, $p=0,034$, GDS-15, $p=0,018$ (Таблица 23).

Таблица 23 – Показатели шкалы тревоги Бека и GDS-15 в группе пациенток с разным статусом артериальной гипертензии

Показатели	Шкала тревоги Бека Me (Q1÷Q3)	GDS-15 Me (Q1÷Q3)
Пациентки без АГ, n=23	6,5 (5÷11)	3 (2÷4)
Пациентки с АГ, n=77	14 (8÷19)*	4 (3÷6)*
* уровень значимости критерия <0,05		

При построении модели однофакторной логистической регрессии более высокий показатель шкалы тревоги Бека ассоциировался с артериальной гипертензией, ОШ = 1,07, 95% ДИ: 1,002 – 1,4, $p=0,04$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 14,5, $p=0,07$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,07$, AUC = 0,642, 95% ДИ: 0,54 – 0,736. Данная ассоциация сохранялась при принудительном включении в модель возраста, ИМТ, роста и уровня образования, ОШ = 1,08, 95% ДИ: 1,01 – 1,15, $p=0,04$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 2,7, $p=0,95$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,2$, AUC = 0,642, 95% ДИ: 0,652 – 0,83 (Рисунок 36).

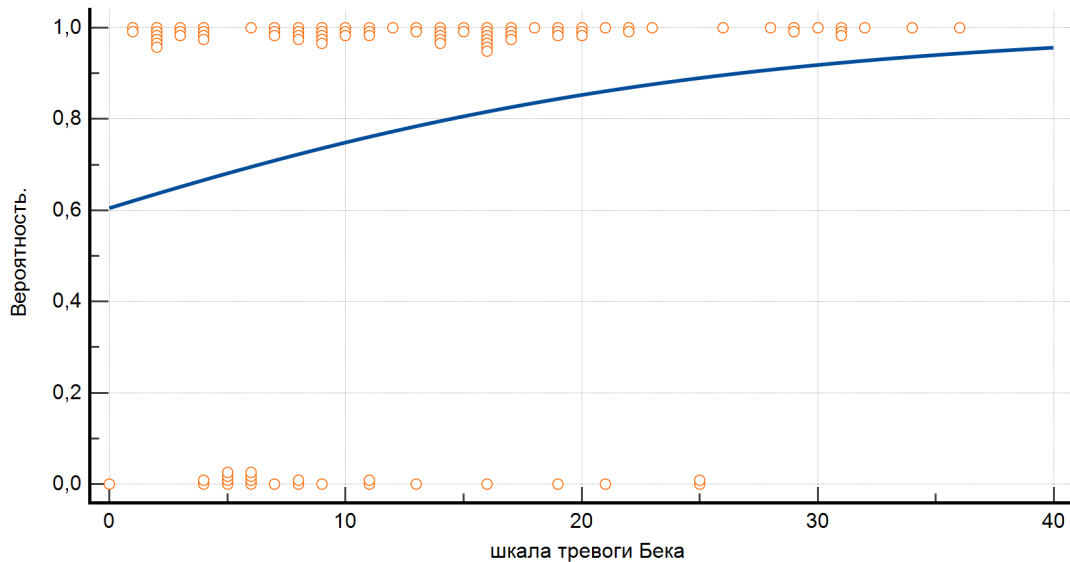


Рисунок 36 – Оценка ассоциации шкалы тревоги Бека и артериальной гипертензией по данным однофакторной логистической регрессии

При построении модели однофакторной логистической регрессии более высокий показатель GDS-15 ассоциировался с артериальной гипертензией, ОШ = 1,4, 95% ДИ: 1,07 – 1,71, $p=0,01$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 5,5, $p=0,48$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,12$, AUC = 0,679, 95% ДИ: 0,578 – 0,77. Данная ассоциация сохранялась при принудительном включении в модель возраста, ИМТ, роста и уровня образования, ОШ = 1,53, 95% ДИ: 1,15 – 2,03, $p=0,003$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 8,4, $p=0,4$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,28$, AUC = 0,809, 95% ДИ: 0,718 – 0,881 (Рисунок 37).

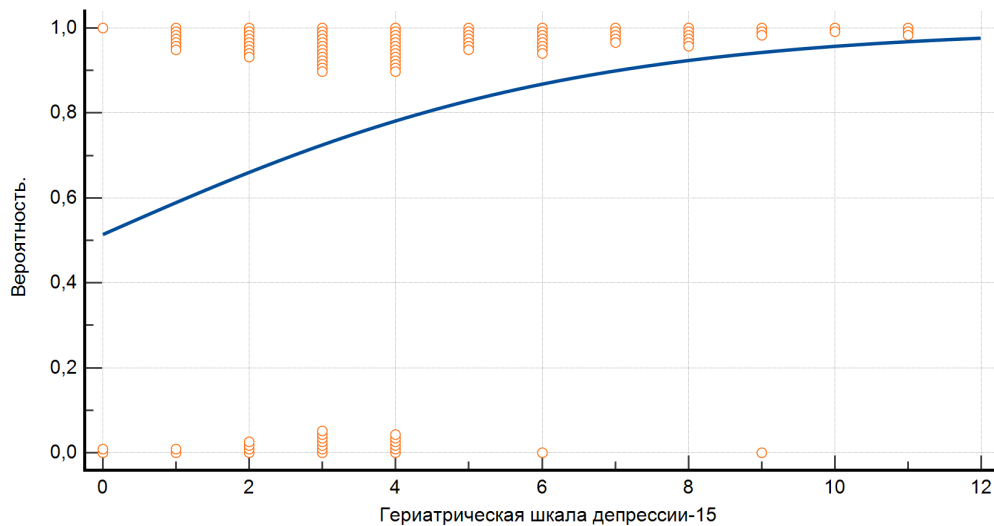


Рисунок 37 – Оценка ассоциации гериатрической шкалы депрессии и артериальной гипертензией по данным однофакторной логистической регрессии

Таким образом был сделан вывод о достоверной ассоциации между GDS-15, шкалы тревоги Бека и артериальной гипертензией, которая сохранялась в условиях многофакторного анализа.

Было отмечено, что у пациентов с ИБС наблюдался более высокий показатель GDS-15. В группе без ИБС: GDS-15 – 4 (2 – 5,5) в группе с ИБС: 5,5 (3,5 – 7,5). Полученные различия были статистически достоверны согласно тесту Манна-Уитни, $p < 0,05$. Однако показатели шкалы тревоги Бека в исследуемых группах достоверно не отличались (тест Манна-Уитни, $p > 0,05$).

Тем не менее при построении модели однофакторной логистической регрессии показатели GDS-15 достоверно не ассоциировались с ИБС, ОШ = 1,21, 95% ДИ: 0,99 – 1,46, $p = 0,057$.

Дальнейшая оценка показателей шкал тревоги Бека и GDS-15 в группах пациенток с разным статусом ХСН, ОНМК, ФП и ИБС продемонстрировала отсутствие статистически достоверных различий в исследуемых группах, критерий Манна-Уитни, $p > 0,05$.

Таким образом, только артериальная гипертензия достоверно ассоциировалась с более высокими показателями шкалы тревоги Бека и гериатрической шкалы депрессии – 15.

Интересным фактом являлся более высокий уровень депрессии у пациентов с ХБП согласно тесту Манна-Уитни, $p < 0,027$, но не у пациенток с СД 2 типа ($p = 0,33$) и постменопаузальным остеопорозом ($p = 0,34$). Показатель GDS-15 достоверно ассоциировался с ХБП, ОШ = 1,25, 95% ДИ: 1,05 – 1,5, $p = 0,015$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 5,4, $p = 0,49$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,09$, AUC = 0,658, 95% ДИ: 0,556 – 0,750. Данная ассоциация сохранялась при принудительном включении в модель возраста, роста, ИМТ и уровня образования, ОШ = 1,26 95% ДИ: 1,05 – 1,52, $p = 0,02$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 12,3, $p = 0,14$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,11$, AUC = 0,672, 95% ДИ: 0,571 – 0,763. (Рисунок 38). Показатели шкалы тревоги Бека достоверно не отличались у пациенток с ХБП ($p = 0,08$), СД 2 типа ($p = 0,38$) и остеопорозом ($p = 0,43$) по сравнению с группой без данных патологий.

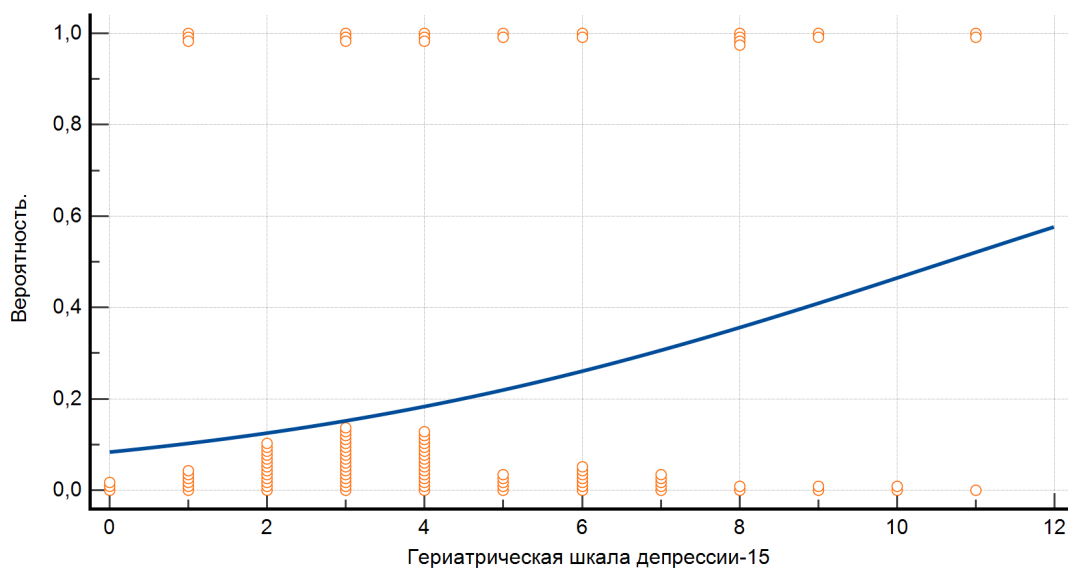


Рисунок 38 – Оценка ассоциации гериатрической шкалы депрессии-15 и хронической болезни почек по данным однофакторной логистической регрессии

4.5 Влияние приема статинов на показатели старческой астении и когнитивного статуса

Для оценки возможной ассоциации и изучения влияния статинов на показатели старческой астении и когнитивного статуса, в исследование были включены пациентки, принимающие какой-либо препарат из группы статинов

(розувастатин, аторвастатин, симвастатин) на протяжении более 6 месяцев без учета дозировки.

В группе пациенток с отсутствием признаков СА статины принимали 8 (80%) пациенток из 10, в группе с умеренным риском СА – 40 пациенток (70,2%), в группе с высоким риском СА – 25 (75,7%). Согласно критерию хи-квадрат данные различия статистически незначимы ($\chi^2 = 0,61$, $p=0,738$). Показатель индекса старческой астении в группе пациенток, принимавших и не принимавших данные препараты, достоверно не отличался, критерий Манна-Уитни, $p=0,14$. В модели однофакторной логистической регрессии достоверной ассоциации между приемом статинов и высоким риском СА выявлено не было, ОШ = 1,24, 95% ДИ: 0,48 – 3,22, $p=0,661$. Таким образом, в исследуемой выборке достоверной связи между приемом гиполипидемической терапии группы статинов и высоким риском старческой астении выявлено не было.

Однако при оценке взаимосвязи фактора приема статинов и когнитивного статуса был выявлен достоверный тренд. В группе пациенток без признаков УКН статины принимали 46 пациенток (80,7%), а в группе с УКН – 27 (62,8%), данные различия оказались статистически достоверными, $\chi^2 = 3,95$, $p=0,047$. В модели однофакторной логистической регрессии прием статинов достоверно ассоциировался с уменьшением шанса УКН в 2,7 раза, ОШ = 0,37, 95% ДИ: 0,15 – 0,91, $p=0,03$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,06$, AUC = 0,601, 95% ДИ: 0,498 – 0,697 (Рисунок 39). При принудительном включении в модель возраста, роста, ИМТ и уровня образования ассоциация между приемом статинов и снижением шанса УКН сохранялась, ОШ = 0,38, 95% ДИ: 0,15 – 0,96, $p=0,04$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 10,6, $p=0,23$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,14$, AUC = 0,693, 95% ДИ: 0,593 – 0,781 (Таблица 24). Несмотря на невысокую вариативность и дискриминативную способность, модель отличалась достаточной калибровкой.

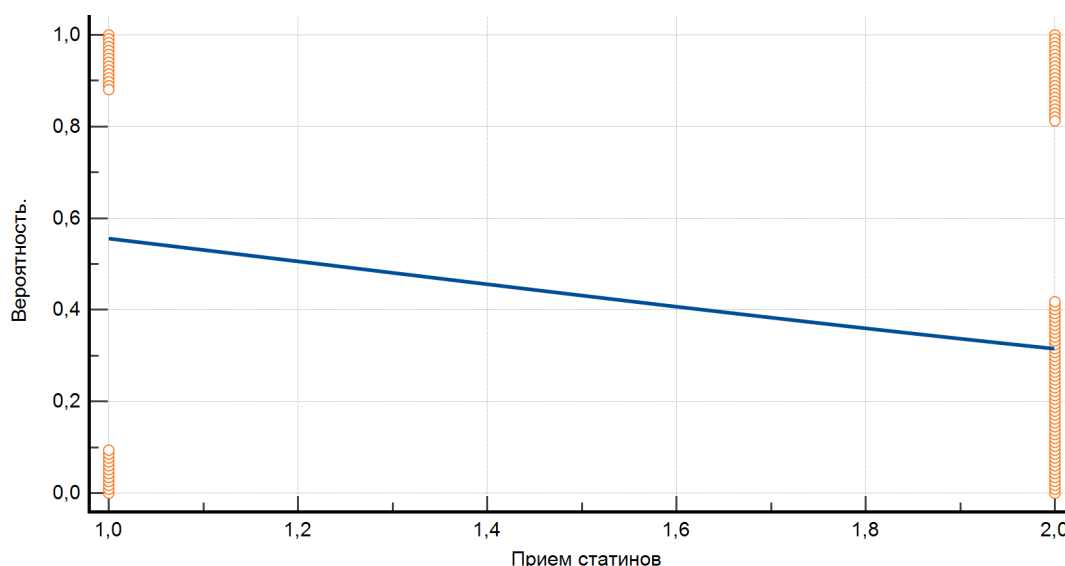


Рисунок 39 – Оценка ассоциации приема статинов и умеренных когнитивных нарушений по данным однофакторной логистической регрессии

Таблица 24 – Многофакторная логистическая регрессия для поиска ассоциации между приемом статинов и УКН

Показатели	Отношение шансов	95% Доверительный интервал
Прием статинов	0,38	0,15-0,96
Возраст	0,98	0,89-1,08
Рост	0,98	0,91-1,05
Высшее образование	0,62	0,26-1,47
Индекс массы тела	1,04	0,96-1,13

В построенной модели признаков мультиколлинеарности выявлено не было, $VIF < 3$. V Крамера между приемом статинов и фактором «высшее образование» = 0,11.

Таким образом, был сделан вывод о возможном протективном влиянии статинов (аторвастатина, розувастатина, симвастатина) в отношении когнитивных функций независимо от принимаемой дозы, так как пациентки пожилого возраста, не принимающие статины, вероятно, имели большую вероятность УКН.

При изучении влияния приема статинов в отношении старческой астении достоверной ассоциации между приемом данных препаратов и СА выявлено не

было, что в свою очередь согласуется с отсутствием достоверной ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний с высоким риском СА, для профилактики и терапии которых назначаются препараты данной группы.

4.6 Влияние коморбидной патологии, приема статинов на развитие когнитивной астении

Для комплексной оценки взаимосвязи распространенности сердечно-сосудистой патологии, остеопороза, хронической болезни почек, сахарного диабета 2 типа, приема статинов и когнитивной астении был применен критерий χ^2 (Таблица 25).

Таблица 25 – Оценка взаимосвязи сопутствующих заболеваний, приема статинов и когнитивной астении

Переменные	Критерий χ^2	Точный критерий Фишера	p-уровень
Ишемическая болезнь сердца		1	>0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения (в анамнезе)		0,07	>0,05
Фибрилляция предсердий		0,41	>0,05
Хроническая сердечная недостаточность	1,278		0,26
Артериальная гипертензия	3,734		0,05
Остеопороз	1,287		0,26
Сахарный диабет 2 типа		0,52	>0,05
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²)	7,200		0,007*
Прием статинов	1,558		0,21
* уровень значимости критерия <0,05			

Было отмечено, что единственным сопутствующим заболеванием, достоверно связанным с когнитивной астенией являлась хроническая болезнь почек, в том числе при выполнении многофакторного логистического анализа с пошаговым включением переменных в модель. При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа была установлена значимая ассоциация

ХБП и КА, ОШ = 4,8, 95% ДИ: 1,6 – 14,7, $p=0,0062$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,12$, AUC = 0,657, 95% ДИ: 0,555 – 0,749 (Рисунок 40).

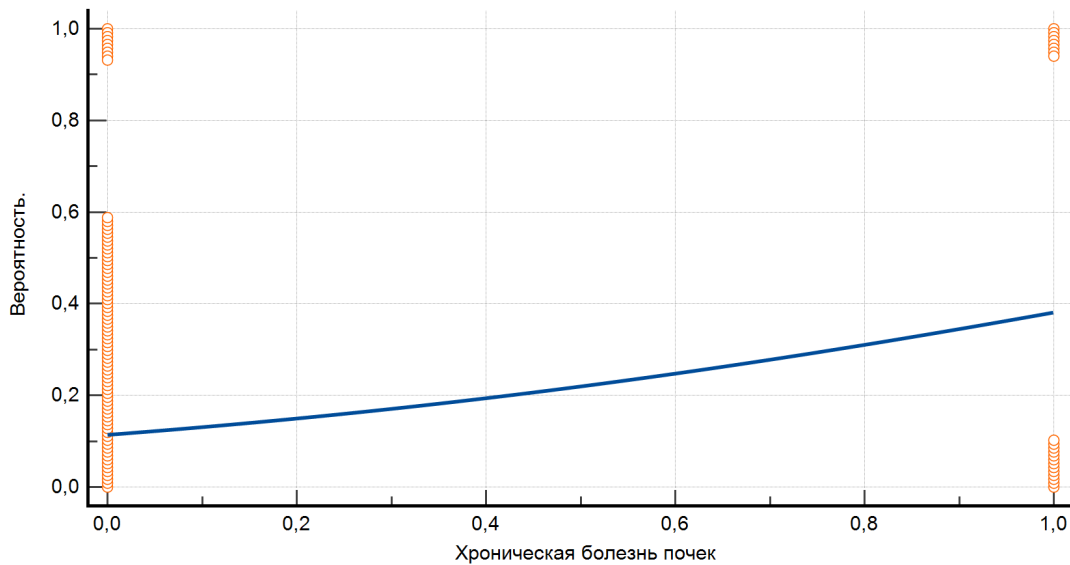


Рисунок 40 – Оценка ассоциации хронической болезни почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и когнитивной астении по данным однофакторной логистической регрессии

Таким образом, была выявлена достоверно большая распространенность хронической болезни почек в группе пациенток с когнитивной астенией по сравнению с группой без КА (44% и 16% соответственно), что может быть связано с влиянием эндогенной интоксикации и дисметаболических нарушений на развитие старческой астении и когнитивных нарушений на фоне общих факторов риска.

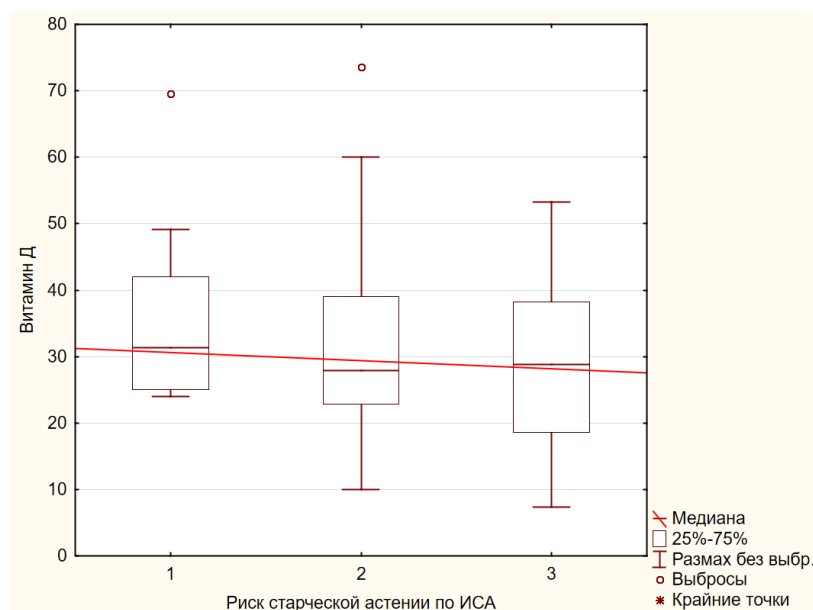
Отсутствие ассоциации когнитивной астении с сердечно-сосудистыми заболеваниями и остеопорозом может быть объяснено недостаточным количеством респондентов и, как следствие, недостаточной мощностью исследования, что требует дальнейшего изучения данной взаимосвязи на более крупной выборке.

ГЛАВА 5. ИЗУЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В КАЧЕСТВЕ ЛАБОРАТОРНЫХ БИОМАРКЕРОВ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

5.1 Влияние уровня витамина Д на риск развития старческой астении, когнитивных и психоэмоциональных нарушений

Исходя из опубликованных данных, свидетельствующих об ассоциации низкого уровня витамина Д и более высокого риска старческой астении, в исследование был включен анализ данного показателя для определения потенциальной ассоциативной роли данного витамина у 85 пациенток.

Эмпирически медианный показатель уровня витамина Д был выше в группе пациенток без СА (31,3 нг/мл) по сравнению с группой пациенток с умеренным и высоким риском СА (27,9 нг/мл и 28,8 нг/мл) (Рисунок 41). Однако согласно тесту Краскела-Уоллиса данные различия оказались статистически незначимы, $H = 1,46$, $p = 0,48$. Полученные данные подтверждались отсутствием достоверной ассоциации между уровнем витамина Д и высоким риском СА в модели однофакторной логистической регрессии, ОШ = 0,98, 95% ДИ: 0,95 – 1,02, $p = 0,68$. Также не было выявлено влияния концентрации витамина Д на показатель индекса старческой астении, $b = -0,0009$, 95% ДИ: -0,002 – -0,0008, $p = 0,27$ и на показатель опросника «Возраст не помеха», $b = -0,009$, 95% ДИ: -0,03 – 0,01, $p = 0,42$ в моделях однофакторной линейной регрессии.



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

Рисунок 41 – Уровень витамина Д в группах пациенток с различным риском старческой астении

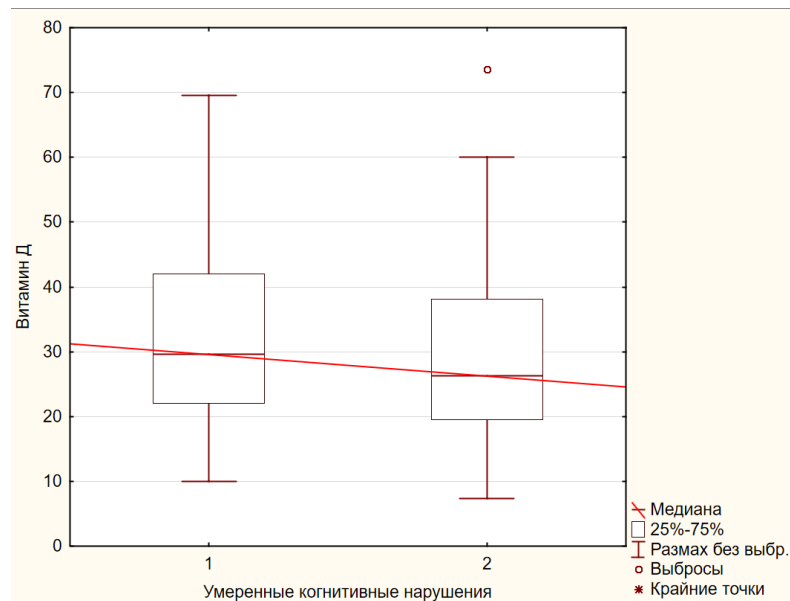
Помимо отсутствия взаимосвязи с показателями оценки риска старческой астении, также не была выявлена связь уровня витамина Д с клиническими параметрами когнитивного статуса, социально-демографическими факторами и нейропсихологическими нарушениями (Таблица 26).

Таблица 26 – Корреляционная матрица уровня витамина Д и различных клинических параметров с использованием коэффициента корреляции Спирмена

Показатели	Возраст	ИМТ	Возраст не помеха	ИСА	MMSE	MoCA	GDS-15	Шкала тревоги Бека	FAB
Витамин Д	0,02	-0,14	-0,1	-0,18	-0,03	0,19	-0,04	-0,28	-0,18
* уровень значимости коэффициента корреляции <0,05									

Исходя из полученных результатов корреляционного анализа можно сделать вывод об отсутствии взаимосвязи показателя витамина Д не только с параметрами оценки риска старческой астении, но и с показателями когнитивного статуса. Несмотря на более высокий уровень витамина Д в группе пациенток без УКН (31,3 нг/мл) по сравнению с группой с УКН (24,7 нг/мл), данные различия были

статистически незначимы, тест Манна-Уитни $p=0,07$ (Рисунок 42). Оценка модели однофакторной логистической регрессии также демонстрировала отсутствие убедительной взаимосвязи между уровнем витамина Д и умеренными когнитивными нарушениями, ОШ = 0,97, 95%ДИ: 0,94 – 1,01, $p=0,09$. Не было выявлено влияния витамина Д и на показатель шкалы МоСА в модели однофакторной линейной регрессии: $b = 0,02$, 95% ДИ: -0,03 – 0,06, $p=0,5$.



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

Рисунок 42 – Уровень витамина Д в группах пациенток с разным когнитивным статусом

На основании теста Манна-Уитни также не было выявлено достоверных различий уровня витамина Д у пациенток с артериальной гипертензией ($p=0,49$), ФП ($p=0,47$), ОНМК ($p=0,57$), ХБП ($p=0,18$), и в группе пациенток, принимавших статины ($p=0,67$).

Наиболее вероятной причиной отрицательных результатов являлось наличие неучтенных конфаундеров, затрудняющих достоверный поиск ассоциаций в рамках одномоментного исследования. Не исключался и высокий риск ошибки второго рода вследствие недостаточной мощности исследования.

Однако у пациенток с ИБС ($p=0,04$) и ХСН ($p=0,04$) наблюдался более низкий уровень витамина Д (группа с ИБС – 23,4 (19÷33) нг/мл, без ИБС – 34

(24,6÷42); группа с ХСН – 25 (19,9÷34,4) нг/мл, группа без ХСН – 35 (24÷42) нг/мл).

В модели однофакторной логистической регрессии была выявлена значимая ассоциация недостаточности витамина Д (<30 нг/мл) и ИБС, ОШ = 3,4, 95% ДИ: 1,01 – 11,7, $p=0,048$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,08$, AUC = 0,642, 95% ДИ: 0,533 – 0,741 (Рисунок 43).

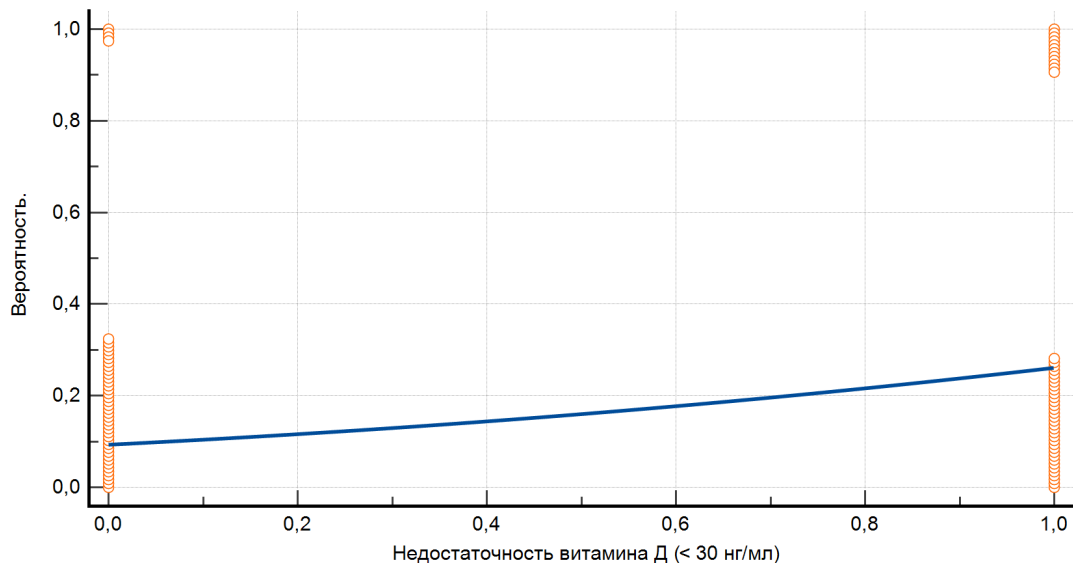


Рисунок 43 – Оценка ассоциации недостаточности витамина Д и ишемической болезни сердца по данным однофакторной логистической регрессии

В группе пациенток с постменопаузальным остеопорозом наблюдалась более высокая концентрация витамина Д (38,3 (24,7÷46,3) нг/мл, группа без остеопороза – 27,3 (22,1÷37,3) нг/мл, $p=0,01$), однако достоверной взаимосвязи выявлено не было: ОШ = 1,902, 95% ДИ: 0,99 – 1,06, $p=0,24$. Эмпирически более высокий уровень VitD может быть связан с приемом данного витамина у пациенток с диагностированным остеопорозом. Достоверная модель оценки ассоциации с ХСН не была построена в связи с недостатком исходных данных.

Также в группе пациенток с сахарным диабетом 2 типа наблюдался достоверно более низкий уровень витамина Д (22,8 (18,5÷35,7) нг/мл) по сравнению с группой без сахарного диабета 2 типа (33,7 (24,7÷42) нг/мл), критерий Манна-Уитни $p=0,008$. Однако значимой ассоциации недостаточности

витамина Д и сахарного диабета 2 типа выявлено не было: ОШ – 0,98, 95% ДИ: 0,94 – 1,02, $p=0,43$.

Концентрация витамина Д достоверно не отличалась у пациенток с когнитивной астенией (36,2 (19÷42) нг/мл) и в группе пациенток без когнитивной астении (29,4 (23÷41) нг/мл), критерий Манна-Уитни $p>0,05$, что подтверждалось результатами однофакторной логистической регрессии, ОШ = 1,001, 95% ДИ: 0,95 – 1,05, $p=0,96$.

Таким образом, витамин Д не обладал достаточной значимостью для диагностики старческой астении, умеренных когнитивных нарушений и когнитивной астении, что может быть связано с недостаточной мощностью исследования и недоучетом конфаундера в виде приема добавок данного витамина, что могло исказить истинную ассоциацию с выбранными клиническими показателями. Однако выявлены статистически более низкие показатели витамина Д у пациенток с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа, а также было установлено, что недостаточность VitD ассоциируется с увеличением шанса ишемической болезни сердца в 3,4 раза ($p=0,048$), что требует исключения данных патологии при низкой концентрации VitD в соответствующих клинических обстоятельствах.

5.2 Оценка уровня периферической холинэстеразы как лабораторного предиктора старческой астении, когнитивных нарушений и коморбидной патологии

Анализ периферической холинэстеразы был проведен у 85 респондентов в соответствующих исследуемых группах.

Достоверных различий по уровню холинэстеразы в группах пациенток с разным риском старческой астении согласно тесту Краскела-Уоллиса выявлено не было, $H = 2,35$, $p=0,31$. Однако наблюдался более высокий уровень холинэстеразы в контрольной группе пациенток с низким риском старческой астении (9264 (8524÷9893) Ед/л) по сравнению с группой с умеренным и высоким риском СА

(8390 (7414÷9591) Ед/л и 8594 (7461÷9978) Ед/л соответственно). Тем не менее эмпирические данные не подтвердились статистически: низкий уровень периферической холинэстеразы достоверно не ассоциировался с более высоким риском СА, ОШ = 1, 95% ДИ: 0,99 – 1, $p=0,44$. Показатели ПХЭ не коррелировали с индексом старческой астении, $S = -0,16$, 95% ДИ: -0,36 – 0,05, $p=0,13$, и результатами опросника «Возраст не помеха», $S = -0,05$, 95% ДИ: -0,26 – 0,16, $p=0,64$.

При оценке взаимосвязи активности ПХЭ и когнитивного статуса была выявлена корреляция данного параметра со шкалой МоСА: $S = -0,24$, 95% ДИ: -0,43 – -0,03, $p=0,03$ (таблица 27).

Таблица 27 – Корреляционная матрица уровня холинэстеразы и показателей когнитивного статуса с использованием коэффициента Спирмена

Параметры	МоСА	MMSE	FAB	Тест семантической речевой активности	Тест фонетической речевой активности
Периферическая холинэстераза	-0,24*	0,03	0,14	-0,07	0,04
* уровень значимости коэффициента корреляции $<0,05$					

В группе пациенток без УКН медианный показатель периферической холинэстеразы = 8217 (7473÷9399) Ед/л, в группе с УКН = 9068 (7498÷10956) Ед/л, тест Манна-Уитни $p<0,05$. Более высокий уровень активности ПХЭ достоверно ассоциировался с более низким показателем шкалы МоСА по данным однофакторного линейного регрессионного анализа: $b = -0,0003$, 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, $W = 0,92$, $p<0,0001$ (Рисунок 44).

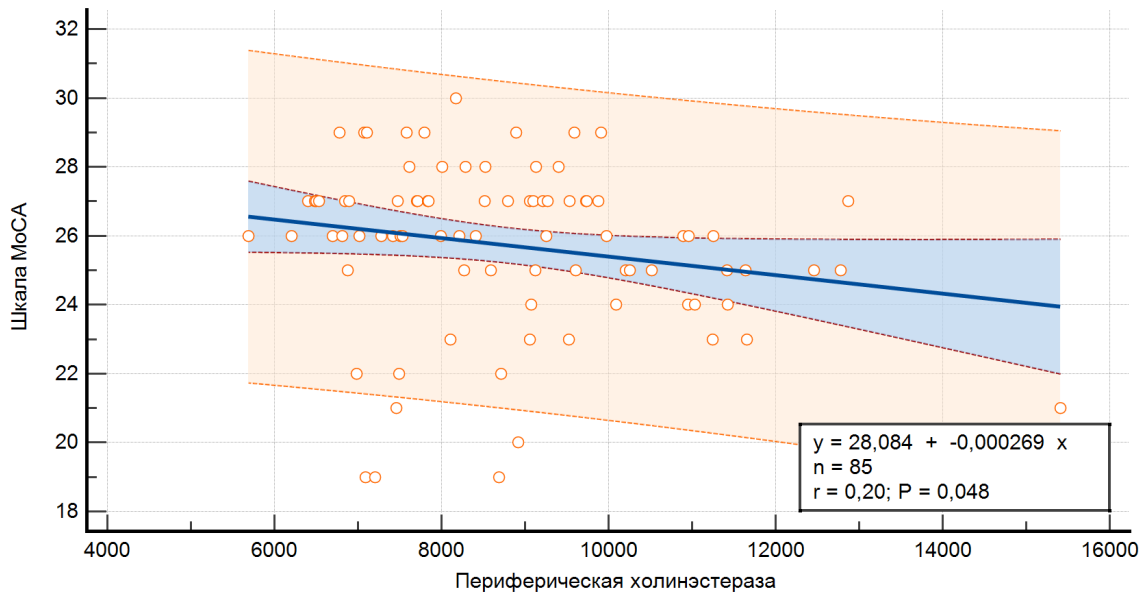


Рисунок 44 – Модель однофакторной линейной регрессии оценки взаимосвязи периферической холинэстеразы и шкалы MoCA

В связи с достоверным влиянием метаболических факторов, таких как сахарный диабет 2 типа, заболевания печени и нарушения липидного обмена на показатель активности периферической холинэстеразы, был выполнен множественный линейный регрессионный анализ для проверки взаимосвязи исследуемых параметров с включением в модель потенциальных конфаундеров. В построенной модели была выявлена мультиколлинеарность для параметров ЛПНП (VIF = 14,5), ЛПВП (VIF = 4,6), общего холестерина (VIF = 21), общего белка (VIF = 3,8), триглицеридов (VIF = 5), креатинина (VIF = 4,7), АЛТ (VIF = 6,5), АСТ (VIF = 4,9), неалкогольной жировой болезни печени (VIF = 3,7), сахарного диабета 2 типа (VIF = 5,6). V Крамера оценки взаимосвязи категориальных переменных (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, высшее образование) <0,3. Для улучшения качества модели и нивелирования эффекта подавления параметр глюкозы исключен в связи с высокой лабильностью, показатели липидного спектра (ЛПВП, ЛПНП, триглицериды) были объединены с уровнем общего холестерина, показатели АСТ и АЛТ исключены в связи с корреляцией с фактором неалкогольной жировой болезни печени. Однако при повторном построении множественной линейной регрессии с включением переменных

ассоциация между ПХЭ и шкалой МоСА становилась статистически незначимой, что может обуславливаться эффектом подавления (Таблица 28). В построенной модели признаков мультиколлинеарности выявлено не было: $VIF < 3$, V Крамера $< 0,3$.

Таблица 28 – Множественный линейный регрессионный анализ влияния различных параметров на показатель шкалы МоСА

Показатели	b-коэффициент	p-уровень
Возраст	-0,12	0,4
Высшее образование	-0,41	0,71
Прием статинов	-0,64	0,61
Индекс массы тела	-0,11	0,3
Артериальная гипертензия	0,35	0,8
Сахарный диабет 2 типа	1,05	0,53
Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)	1,9	0,22
Периферическая холинэстераза	-0,0002	0,41
Креатинин	-0,03	0,5
Общий белок	-0,03	0,98
Холестерин	0,14	0,65
* – уровень значимости коэффициента регрессии $< 0,05$		

Для оценки взаимосвязи периферической холинэстеразы и распространенности умеренных когнитивных нарушений был выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ, продемонстрировавший достоверную статистическую взаимосвязь: $ОШ = 1,0005$, 95% ДИ: 1,0002 – 1,0008, $p=0,04$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 10,4, $p=0,24$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,2$, $AUC = 0,719$, 95% ДИ: 0,611 – 0,811 (Рисунок 45). Таким образом построенная модель характеризовалась хорошей калибровкой и достаточной дискриминативной способностью.

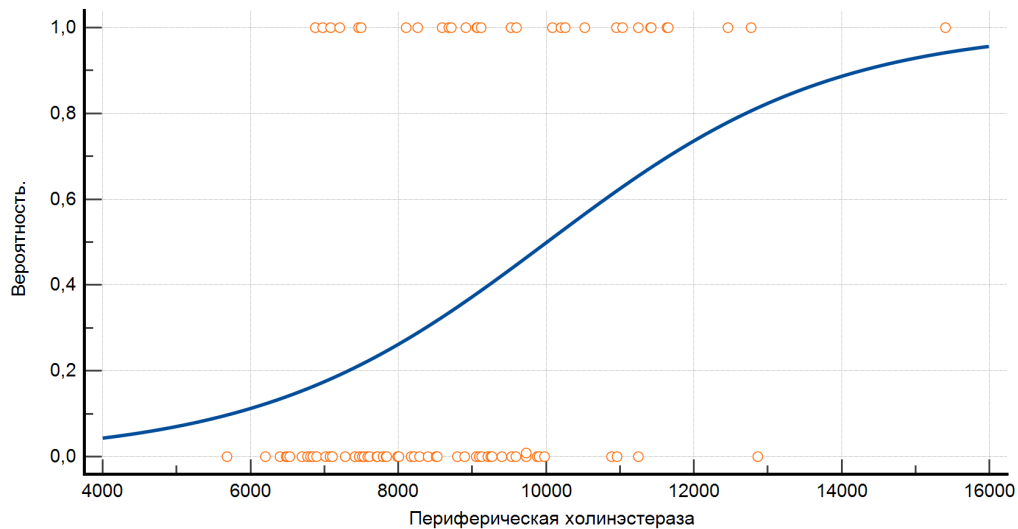


Рисунок 45 – Оценка ассоциации периферической холинэстеразы и умеренных когнитивных нарушений по данным однофакторной логистической регрессии

При принудительном включении факторов и параметров, ранее учтенных в модели линейной регрессии, ассоциация ПХЭ с УКН сохранялась: ОШ = 1,0007, 95% ДИ: 1,0002 – 1,0013, $p=0,01$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 13,01, $p=0,1$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,5$, AUC = 0,865, 95% ДИ: 0,720 – 0,952 (Таблица 29). Построенная модель характеризовалась хорошей калибровкой, высокой вариативностью и дискриминативной способностью.

Таблица 29 – Множественный логистический регрессионный анализ взаимосвязи различных параметров и распространенности умеренных когнитивных нарушений

Показатели	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Возраст	1,01	0,85-1,19
Высшее образование	0,9	0,18-4,23
Прием статинов	0,95	0,18-5,05
Индекс массы тела	1,3	1,05-1,5
Артериальная гипертензия	0,43	0,06-2,8
Сахарный диабет 2 типа	0,03	0,03-2,2
Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)	0,03	0,03-2,51
Периферическая холинэстераза	1,0007	1,0002-1,0013
Креатинин	1,03	0,97-1,1
Общий белок	0,99	0,81-1,2
Холестерин	1,14	0,7- 1,84

Таким образом более высокая активность периферической холинэстеразы достоверно была связана с увеличением распространенности умеренных когнитивных нарушений и более высоким показателем по шкале MoCA, что подтверждалось логистическим и линейным регрессионным анализом.

Для проверки данной гипотезы был выполнен ROC-анализ (Рисунок 46).

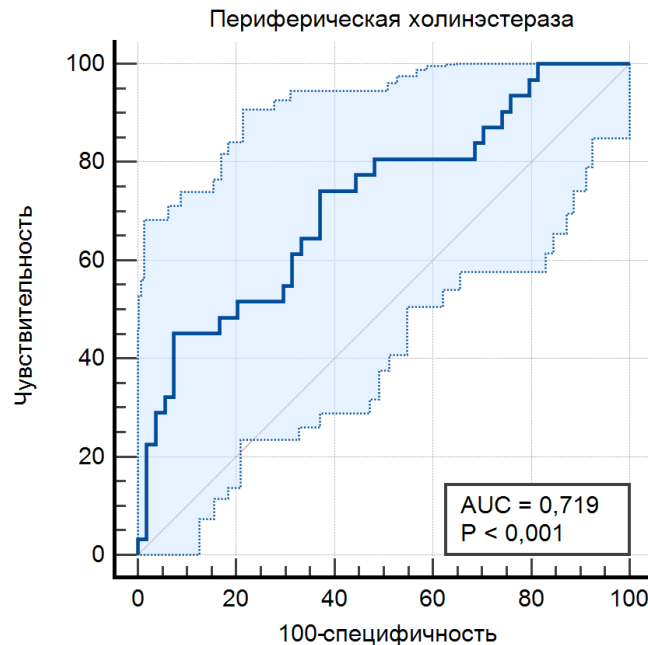


Рисунок 46 – ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности активности периферической холинэстеразы для диагностики умеренных когнитивных нарушений

При оценке показателя активности ПХЭ было установлено, что пороговая точка >9978 Ед/л характеризовалась чувствительностью 45,2 (95% ДИ: 27,3 – 64) и специфичностью 92,6% (95% ДИ: 82,1 – 97,9), $AUC = 0,719$, $p < 0,001$. ОП для положительного теста = 6,1 (95% ДИ: 2,2 – 16,9), для отрицательного теста = 0,59 (95% ДИ: 0,43 – 0,82). В исследуемой выборке положительное предсказательное значение теста = 78% (95% ДИ: 55,8 – 91), отрицательное предсказательное значение теста = 75% (95% ДИ: 65,2 – 83). Диагностическая точность = 75%. Каппа Коэна = 0,41, что демонстрировало умеренную степень согласия.

Итак, пороговый уровень активности ПХЭ более 9978 Ед/л с высокой вероятностью ассоциировался с высоким риском умеренных когнитивных нарушений.

Так как следующий после 9978 Ед/л показатель ПХЭ 10089 Ед/л обладал схожей чувствительностью (42%) и идентичной специфичностью (92,6%), с целью улучшения интерпретации отношения шансов было выполнено линейное преобразование переменной периферической холинэстеразы с целью масштабирования (оценка шага изменений ПХЭ на 1000 Ед/л вместо 1 Ед/л). Было установлено, что новое ОШ = 1,7, 95% ДИ: 1,23 – 2,3, $p=0,0009$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 10,4, $p=0,24$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,2$, AUC = 0,719, 95% ДИ: 0,611 – 0,820. Характеристики построенной модели были идентичны данным логистического регрессионного анализа при оценке изменений показателя ПХЭ на 1 ЕД/л. Проверка линейности связи между показателем ПХЭ и логарифмом отношения шансов осуществлялась путем добавления в модель квадратичного члена переменной периферической холинэстеразы. Было получено, что коэффициент квадратичного значения ПХЭ характеризовался $p=0,93$, что подтверждало линейность взаимосвязи и достоверность масштабированной модели. При выполнении подобного масштабирования в модели линейной регрессии было выявлено, что увеличение ПХЭ на 1000 Ед/л характеризуется снижением показателя шкалы МоСА на 0,3 балла, $b = -0,3$, 95% ДИ: -0,6 - -0,02, $p=0,046$, F-отношение = 3,5, $p=0,046$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,04$, распределение остатков не подчинялось закону нормального распределения, $W = 0,92$, $p<0,0001$.

Таким образом, была выявлена достоверная взаимосвязь между активностью ПХЭ и когнитивной дисфункцией, что позволяло рассматривать уровень ПХЭ в качестве потенциального ассоциативного признака когнитивных нарушений, так как рост показателя ПХЭ на 1000 Ед/л характеризовался увеличением шансов ассоциации с умеренными когнитивными нарушениями в 1,7 раза и снижением показателя шкалы МоСА в среднем на 0,3 балла.

Несмотря на достоверную взаимосвязь между показателями ПХЭ и шкалы МоСА, корреляции между активностью данного фермента и отдельными когнитивными доменами выявлено не было, уровень значимости коэффициента

корреляции Спирмена $>0,05$. Таким образом, вероятно, показатель периферической холинэстеразы не ассоциирован с конкретным подтипом УКН.

В связи с данными о достоверной взаимосвязи периферической холинэстеразы и УКН была выполнена оценка активности данного параметра у пациенток с когнитивной астенией. Несмотря на эмпирически более высокий показатель ПХЭ в группе пациенток с КА (9158 (7461÷11246) Ед/л) по сравнению с контрольной группой (8406 (7473÷9591) Ед/л), данное различие было статистически незначимо, критерий Манна-Уитни $>0,05$.

При выполнении однофакторного логистического регрессионного анализа была выявлена ассоциация периферической холинэстеразы и когнитивной астении: ОШ = 1,0003, 95% ДИ: 1,0001 – 1,0006, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 18,7, $p=0,02$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,08$, AUC = 0,609, 95% ДИ: 0,497–0,713 (Рисунок 47). При принудительном включении в модель коморбидных и социально-демографических факторов данная связь становилась статистически незначимой, что, как и в случае множественной линейной регрессии оценки ПХЭ и шкалы МоСА, обуславливалось эффектом подавления (Таблица 30). Более того такие сопутствующие факторы как АГ и НАЖБП были исключены из модели в связи с невозможностью расчета достоверных значений.

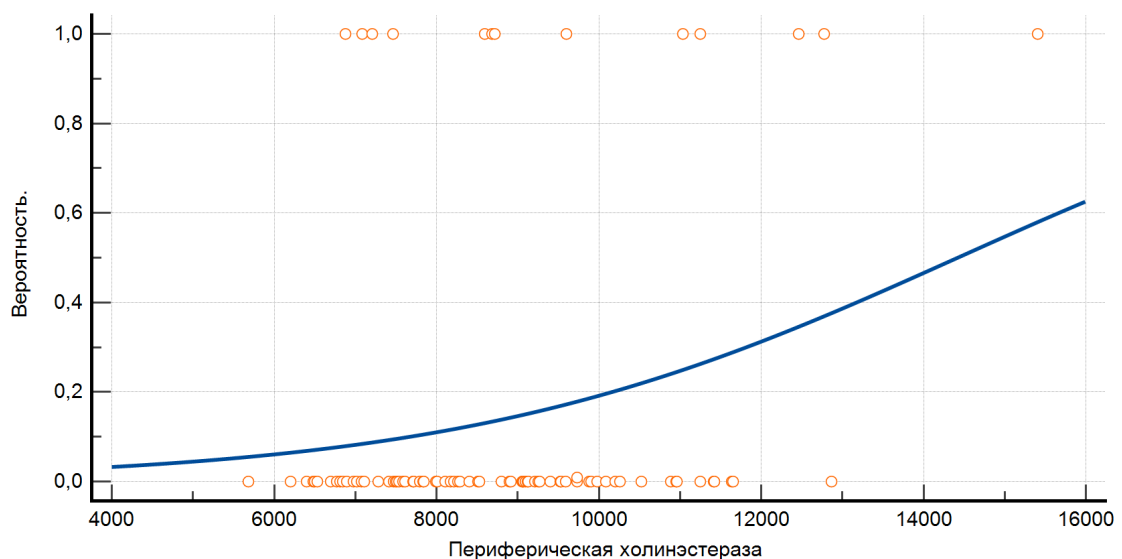


Рисунок 47 – Оценка ассоциации периферической холинэстеразы и когнитивной астении по данным однофакторной логистической регрессии

Таблица 30 – Множественный логистический регрессионный анализ взаимосвязи различных параметров и распространенности когнитивной астении

Показатели	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Возраст	1,13	0,8-1,51
Высшее образование	0,99	0,11-8,7
Прием статинов	2,74	0,19-39,7
Индекс массы тела	1,11	0,9-1,4
Сахарный диабет 2 типа	1,74	0,12-25,78
Периферическая холинэстераза	1,0005	0,99-1,001
Креатинин	0,99	0,91-1,09
Общий белок	1,09	0,86-1,38
Холестерин	1,0007	0,56-1,8

При оценке диагностической точности показателя активности ПХЭ для выявления КА было установлено, что пороговая точка >10961 Ед/л характеризовалась чувствительностью 38,5% (95% ДИ: 13,9 – 68,4) и специфичностью 91,7% (95% ДИ: 82,7 – 96,9), $AUC = 0,609$, $p=0,264$, однако низкий уровень дискриминативной значимости и вариативности, а также недостаточная калибровка модели, не позволяли рассматривать данный показатель в качестве статистически значимого. При линейном преобразовании переменной показателя ПХЭ было установлено, что увеличение активности данного фермента на 1000 ЕД наблюдалось увеличение шансов ассоциации с когнитивной астенией, $ОШ = 1,4$, 95% ДИ: 1,01 – 1,9, $p=0,04$, χ^2 проверки согласия Хосмера-Лемешева = 18,7, $p=0,02$, Нэйджелкерк $R^2 = 0,08$, $AUC = 0,609$, 95% ДИ: 0,497– 0,713. Проверка линейности связи между показателем ПХЭ и логарифмом отношения шансов продемонстрировала, что коэффициент квадратичного значения ПХЭ характеризовался $p=0,16$, что подтверждало линейность взаимосвязи и достоверность масштабированной модели.

То есть можно сделать вывод о достоверной статистической ассоциации показателя периферической холинэстеразы и шкалы МоСА, что в свою очередь обуславливало взаимосвязь ПХЭ и умеренных когнитивных нарушений. Несмотря

на статистически значимую ассоциацию ПХЭ и когнитивной астении, пороговый диагностический уровень по результатам ROC-анализа выявлен не был, что требует дальнейшего изучения активности данного фермента в качестве потенциального признака когнитивной астении на большей выборке. Однако увеличение показателя ПХЭ на 1000 ЕД/л сопровождалось увеличением шансов ассоциации с когнитивной астенией в 1,4 раза.

Отсутствие корреляции показателей активности ПХЭ и отдельных когнитивных доменов не позволяло верифицировать конкретный подтип когнитивных нарушений.

5.3 Клинические случаи

5.3.1 Клинический пример № 1

Пациентка Ф. (амбулаторная карта №61), 71 год.

На момент осмотра жалоб активно не предъявляет. При дополнительном расспросе отмечает: снижение памяти, сложность с концентрацией внимания, неустойчивость во время ходьбы. Пациентка наблюдается амбулаторно, проживает в г. Екатеринбурге, в настоящее время не работает, является вдовой, имеет высшее образование. Объективные данные: масса = 74 кг, рост = 167 см, ИМТ = 26,5 кг/м².

Данные объективного осмотра: состояние удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Выраженность подкожно-жировой клетчатки умеренная. Пастозность голеней. Щитовидная железа не увеличена. Лимфоузлы не пальпируются. Форма грудной клетки нормостеническая. В акте дыхания участвует симметрично. Частота дыхательных движений 15 в минуту. Перкуторный звук ясный. При аускультации определяется везикулярное дыхание, хрипов нет. Область сердца не изменена. Границы относительной тупости сердца расширены влево +1,5 см от среднеключичной линии. При аускультации: тоны сердца приглушены, ритмичные. Акцент II тона над аортой. Частота сердечных сокращений (ЧСС) - 80 ударов в 1 минуту. Шумы не выслушиваются. Пульс 80

ударов в 1 минуту. Артериальное давление - 140/90 мм.рт.ст. Язык чистый, влажный. Живот симметричен, не увеличен. При пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень по краю реберной дуги. Поясничная область не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Данные неврологического осмотра: черепные нервы - ослаблена конвергенция с двух сторон, движение глазных яблок в полном объеме, чувствительность на лице сохранена, лицо симметрично, восприятие шепотной речи сохранено, язык по средней линии. Подбородочный и глоточный рефлекс сохранены, симметричны. Двигательная сфера: мышечная сила в верхних и нижних конечностях – 5 баллов. Сухожильные рефлекс: бицепс-рефлекс, трицепс-рефлекс, карпорадиальный, коленный рефлекс - равномерные, живые. Ахилловы рефлекс отсутствуют. Патологические кистевые и стопные знаки не определяются. Тонус и трофика мышц не изменены. Чувствительная сфера: поверхностная чувствительность сохранена. Симметрично снижена вибрационная чувствительность на нижних конечностях дистально. В позе Ромберга – пошатывание, без сторонности. Тандемная ходьба – сохранена. Статокординаторные пробы – без особенностей.

Данные скринингового нейропсихологического обследования: шкала MMSE = 28 баллов, шкала MoCA = 25 баллов, батарея тестов на лобную дисфункцию = 17 баллов, тест на семантическую речевую активность = 21 слово за 1 минуту, тест на фонетическую речевую активность = 10 слов за 1 минуту. Шкала тревоги Бека = 29 баллов, шкала GDS-15 = 9 баллов. Оценка степени выраженности старческой астении: индекс старческой астении = 0,242, опросник «Возраст не помеха» = 4 балла. Когнитивные домены (по шкале MoCA): внимание = 6 баллов, речь = 1 балл, зрительно-пространственные/исполнительные функции = 3 балла, индекс памяти = 14 баллов, название = 3 балла, ориентация = 6 баллов, абстракция = 2 балла.

Лабораторные данные: уровень витамина Д = 18,6 Ед/л, общий холестерин = 7,1 ммоль/л, глюкоза = 6,1 ммоль/л, общий белок 66,8 г/л, АСТ = 24,8 Ед/л, АЛТ = 18,5 Ед/л, активность периферической холинэстеразы = 12458 Ед/л.

Диагноз соматический (на анамнестических данных, результатов ранее проведенного объективного осмотра, клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования): Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия контролируемая, риск 4. ИБС: фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма. ХСН 2 ФК. Неврологический диагноз: Хроническая неуточненная сенсорная полинейропатия с преимущественным поражением нервов нижних конечностей. Цереброваскулярная болезнь: дисциркуляторная энцефалопатия II стадии смешанного генеза (атеросклеротического, гипертонического) в вертебробазилярном бассейне, умеренные статико-координаторные нарушения, компенсация. Из документов: Злокачественное новообразование толстой кишки, осложненное метастазированием в брюшину.

По результатам клинического и нейропсихологического тестирования высокий риск старческой астении. Синдром умеренных когнитивных нарушений, неамнестический вариант. Признаки синдрома когнитивной астении. Вероятное неуточненное тревожное и депрессивное расстройство.

Назначенную терапию регулярно принимает: амлодипин 5 мг в сутки, кандесартан 16 мг в сутки, пароксетин 20 мг в сутки, омепразол 20 мг в сутки, фосфоглив 1 таблетка * 3 раза в сутки, панкреатин во время еды. Курсами 2 раза в год: этилметилгидроксипиридина сукцинат 125 мг * 2 раза в сутки, ипидакрин 20 мг * 2 раза.

Резюме. У пациентки наблюдается сочетание клинических признаков, демонстрирующих высокий риск старческой астении (высокие показатели ИСА и опросника «возраст не помеха»), высокий риск синдрома УКН (показатель шкалы МоСА <26 баллов), а также высокий уровень тревоги и депрессии согласно показателям шкалы тревоги Бека и GDS-15. Высокий показатель индекса памяти позволяет расценить как неамнестический вариант УКН. Более того наблюдается высокий показатель периферической холинэстеразы (12458 Ед/л) характерный для синдрома УКН (>9978 Ед/л). Таким образом наличие артериальной гипертензии, высокий уровень тревоги и депрессии, повышение уровня периферической

холинэстеразы можно рассматривать как факторы риска СА и когнитивной астении. Также у пациентки наблюдается низкий уровень витамина Д, ИБС и ХСН, что согласуется с результатами настоящего исследования.

Целесообразна верификация эффективности терапии нейропсихологических нарушений пароксетином (целесообразна коррекция дозы, консультация психотерапевта). Регулярный контроль артериального давления (целевой показатель – 130/80 мм.рт.ст.), показателя уровня глюкозы и липидограммы в динамике. Верификация этиологии когнитивных нарушений: МРТ головного мозга, показатель витамина В12 + уровень метилмалоновой кислоты, оценка ТТГ. Рекомендуемые общетерапевтические мероприятия: продолжать ранее назначенную терапию с учетом коррекции, средиземноморская диета, регулярно ходьба и прогулки на свежем воздухе в умеренном темпе, общеукрепляющая гимнастика, когнитивные тренировки, наблюдение терапевта, гериатра, кардиолога, невролога, врача-онколога.

5.3.2 Клинический пример № 2

Пациентка Б. (амбулаторная карта №44), 68 лет.

На момент осмотра жалоб активно не предъявляет. При дополнительном расспросе отмечает: снижение памяти, быструю утомляемость, отсутствие энергии. Пациентка наблюдается амбулаторно, проживает в г. Екатеринбурге, в настоящее время не работает – на пенсии, замужем, имеет среднее специальное образование. Объективные данные: масса – 63 кг, рост – 153 см, ИМТ – 26,9 кг/м². Данные объективного осмотра: состояние удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Выраженность подкожно-жировой клетчатки умеренная. Периферических отеков нет. Щитовидная железа не увеличена. Лимфоузлы не пальпируются. Форма грудной клетки нормостеническая. В акте дыхания участвует симметрично. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Перкуторный звук ясный. При аускультации определяется везикулярное дыхание, хрипов нет. Область сердца не изменена. Границы относительной тупости сердца расширены влево +1 см от среднеключичной линии. При аускультации: тоны

сердца приглушены, ритмичные. Акцент II тона над аортой. ЧСС - 74 ударов в 1 минуту. Шумы не выслушиваются. Пульс 74 ударов в 1 минуту. Артериальное давление - 135/84 мм.рт.ст. Язык умеренно обложен белым налетом, влажный. Живот симметричен, не увеличен. При пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень по краю реберной дуги. Поясничная область не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Данные неврологического осмотра: черепные нервы - движение глазных яблок в полном объеме, чувствительность на лице сохранена, лицо симметрично, восприятие шепотной речи сохранено, язык по средней линии. Подбородочный и глоточный рефлексы сохранены, симметричны. Двигательная сфера: мышечная сила верхних и нижних конечностей – 5 баллов. Сухожильные рефлексы: бицепс-рефлекс, трицепс-рефлекс, карпорадиальный, коленный рефлексы - равномерные, живые. Ахилловы рефлексы отсутствуют. Патологические кистевые и стопные знаки не определяются. Тонус и трофика мышц не изменены. Чувствительная сфера: поверхностная и глубокая чувствительность сохранены. В позе Ромберга – устойчива. Тандемная ходьба – сохранена. Стато-координаторные пробы – без особенностей.

Данные скринингового нейропсихологического обследования: шкала MMSE = 26 баллов, шкала MoCA = 25 баллов, батарея тестов на лобную дисфункцию = 17 баллов, тест на семантическую речевую активность = 13 слов за 1 минуту, тест на фонетическую речевую активность = 9 слов за 1 минуту. Шкала тревоги Бека = 32 балла, шкала GDS-15 = 3 балла. Оценка степени выраженности старческой астении: индекс старческой астении = 0,27, опросник «Возраст не помеха» = 4 балла. Когнитивные домены (по шкале MoCA): внимание = 6 баллов, речь = 1 балл, зрительно-пространственные/исполнительные функции = 2 балла, индекс памяти = 15 баллов, называние = 2 балла, ориентация = 6 баллов, абстракция = 2 балла.

Лабораторные данные: уровень витамина Д = 35,6 Ед/л, общий холестерин = 2,8 ммоль/л, глюкоза = 7,5 ммоль/л, общий белок 65,2 г/л, АСТ = 22,3 Ед/л, АЛТ = 20 Ед/л, активность периферической холинэстеразы = 12776 Ед/л.

Диагноз соматический (на анамнестических данных, результатов ранее проведенного объективного осмотра, клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования): Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия контролируемая, риск 4. Сахарный диабет 2 типа, неинсулинозависимый. Хроническая болезнь почек c3a (СКФ – 52,4 мл/мин/1,73м²). Неврологический диагноз: Диабетическая сенсомоторная полинейропатия. По документам: Лучевой колит вследствие радиотерапии по поводу злокачественного новообразования толстой кишки. Постменопаузальный остеопороз.

Дополнительные коморбидные состояния, выявленные по результатам клинического обследования: Высокий риск старческой астении. Синдром умеренных когнитивных нарушений, неамнестический вариант. Признаки синдрома когнитивной астении. Вероятное неуточненное тревожное расстройство.

Назначенную терапию регулярно принимает: лозартан 50 мг в сутки, индапамид 2,5 мг в сутки, бисопролол 5 мг в сутки, аторвастатин 20 мг в сутки, гипогликемические препараты по рекомендации эндокринолога.

Резюме. У пациентки наблюдается сочетание признаков, демонстрирующих высокий риск старческой астении (высокие показатели ИСА и опросника «возраст не помеха»), высокий риск синдрома УКН (показатель шкалы МоСА <26 баллов), а также высокий уровень тревоги согласно показателям шкалы тревоги Бека. Высокий показатель индекса памяти позволяет заподозрить неамнестический вариант УКН. Более того, наблюдается высокий показатель периферической холинэстеразы, превышающий диагностический порог для подтверждения синдрома УКН (9978 Ед/л).

В дальнейшем целесообразна верификация тревожного расстройства и определение показаний к анксиолитикам или антидепрессантам. Регулярный контроль артериального давления (целевой показатель – 130/80 мм.рт.ст.), показателя уровня глюкозы, гликированного гемоглобина (целевой показатель <7%) и липидограммы в динамике. Дополнительно рекомендуется оценка уровня альбумина мочи и верификация этиологии когнитивных нарушений: МРТ

головного мозга, показатель витамина B12 + уровень метилмалоновой кислоты, оценка ТТГ. Рекомендуемые общетерапевтические мероприятия: продолжать ранее назначенную терапию, средиземноморская диета, регулярно ходьба и прогулки на свежем воздухе в умеренном темпе, общеукрепляющая гимнастика, когнитивные тренировки, наблюдение терапевта, гериатра, эндокринолога, офтальмолога, невролога, эндокринолога.

Клинический пример №1 и №2 демонстрируют достоверную взаимосвязь клинических предикторов синдрома УКН на фоне высокого риска СА: показатель опросника «Возраст не помеха» >4 баллов и высокий показатель шкалы тревоги. Клинические данные подтверждаются повышением активности ПХЭ в периферической крови. Однако во втором случае показатель GDS-15 характеризуется нормальным значением, что не позволяет рассматривать данный параметр в качестве ценного клинического предиктора синдрома УКН или СА.

5.3.3 Клинический пример № 3

Пациентка Н. (амбулаторная карта №50), 70 лет.

На момент осмотра жалоб активно не предъявляет. Пациентка наблюдается амбулаторно, проживает в г. Екатеринбурге, в настоящее время не работает – на пенсии, замужем, имеет высшее образование. Объективные данные: масса – 72 кг, рост – 160 см, ИМТ – 28,1 кг/м². Данные объективного осмотра: состояние удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Выраженность подкожно-жировой клетчатки умеренная. Периферических отеков нет. Щитовидная железа не увеличена. Лимфоузлы не пальпируются. Форма грудной клетки нормостеническая. В акте дыхания участвует симметрично. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Перкуторный звук ясный. При аускультации определяется везикулярное дыхание, хрипов нет. Область сердца не изменена. Границы относительной тупости сердца расширены влево +1 см от среднеключичной линии. При аускультации: тоны сердца приглушены, ритмичные. Акцент II тона над аортой. ЧСС - 66 ударов в 1 минуту. Шумы не выслушиваются. Пульс 66 ударов в 1 минуту. Артериальное давление - 124/74

мм.рт.ст. Язык чистый, влажный. Живот симметричен, умеренно увеличен. При пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень по краю реберной дуги. Поясничная область не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Данные неврологического осмотра: черепные нервы - движение глазных яблок в полном объеме, чувствительность на лице сохранена, лицо симметрично, восприятие шепотной речи сохранено, язык по средней линии. Подбородочный и глоточный рефлексы сохранены, симметричны. Двигательная сфера: мышечная сила верхних и нижних конечностей – 5 баллов. Сухожильные рефлексы: бицепс-рефлекс, трицепс-рефлекс, карпорадиальный, коленный, ахиллов рефлексы равномерные, живые. Патологические кистевые и стопные знаки не определяются. Тонус и трофика мышц не изменены. Чувствительная сфера: поверхностная и глубокая чувствительность сохранены. В позе Ромберга – пошатывание, без сторонности. Тандемная ходьба – сохранена. Статокординаторные пробы: пальценосовая проба с легкой интенцией, симметрично, пяточно-коленная проба – без особенностей.

Данные скринингового нейропсихологического обследования: шкала MMSE = 29 баллов, шкала MoCA = 27 баллов, батарея тестов на лобную дисфункцию = 18 баллов, тест на семантическую речевую активность = 18 слов за 1 минуту, тест на фонетическую речевую активность = 11 слов за 1 минуту. Шкала тревоги Бека – 3 балла, шкала GDS-15 - 3 балла. Оценка степени выраженности старческой астении: индекс старческой астении – 0,183, опросник «Возраст не помеха» = 1 балл. Когнитивные домены (по шкале MoCA): внимание = 5 баллов, речь = 1 балл, зрительно-пространственные/исполнительные функции = 5 баллов, индекс памяти – 14 баллов, называние – 3 балла, ориентация – 6 баллов, абстракция – 2 балла.

Лабораторные данные: уровень витамина Д = 37,4 Ед/л, общий холестерин = 5,3 ммоль/л, глюкоза = 5,4 ммоль/л, общий белок 82,9 г/л, АСТ = 24,4 Ед/л, АЛТ = 15,5 Ед/л, активность периферической холинэстеразы = 6848 Ед/л.

Диагноз соматический (на анамнестических данных, результатов ранее проведенного объективного осмотра, клинических, лабораторных и

инструментальных методов обследования): Гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия контролируемая, риск 3. По документам: Аутоиммунный тиреоидит, синдром гипотиреоза, компенсация.

Назначенную терапию регулярно принимает: эналаприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг 1 раз в сутки, утром, L-тироксин 50 мкг 1 раз в сутки.

Резюме. У пациентки наблюдается сочетание признаков, демонстрирующих отсутствие признаков старческой астении (показатели ИСА и опросника «возраст не помеха» в пределах референсного диапазона), низкий риск синдрома УКН (показатель шкалы MoCA >26 баллов), а также низкие показатели шкалы тревоги Бека и шкалы GDS-15. Показатель периферической холинэстеразы демонстрирует активность данного фермента, характерного для отсутствия признаков когнитивной дисфункции (<9978 Ед/л).

У пациентки отсутствуют клинические и лабораторные предикторы развития когнитивной астении. Выявлены нормальные показатели оценки когнитивного статуса, степени выраженности старческой астении, показателей тревоги и депрессии, характеризуются отсутствием повышения активности периферической холинэстеразы, что демонстрирует прямую взаимосвязь исследуемых параметров.

В дальнейшем целесообразен регулярный контроль артериального давления (целевой показатель – 130/80 мм.рт.ст.), показателей уровня глюкозы и липидограммы в динамике. Рекомендуемые общетерапевтические мероприятия: продолжать ранее назначенную терапию, средиземноморская диета, регулярно ходьба и прогулки на свежем воздухе в умеренном темпе, общеукрепляющая гимнастика, наблюдение терапевта, эндокринолога.

5.3.4 Клинический пример № 4

Пациентка С. (амбулаторная карта №87), 72 года.

На момент осмотра жалоб активно не предъявляет. При дополнительном расспросе: утомляемость, общая слабость, неустойчивость во время ходьбы. Пациентка наблюдается амбулаторно, проживает в г. Екатеринбурге, в настоящее

время не работает – на пенсии, замужем, имеет высшее образование. Объективные данные: масса – 97 кг, рост – 154 см, ИМТ – 40,9 кг/м². Данные объективного осмотра: состояние удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Выраженность подкожно-жировой клетчатки значительная. Пастозность голеней. Щитовидная железа не увеличена. Лимфоузлы не пальпируются. Форма грудной клетки гиперстеническая. В акте дыхания участвует симметрично. Частота дыхательных движений 15 в минуту. Перкуторный звук ясный. При аускультации определяется везикулярное дыхание, хрипов нет. Область сердца не изменена. Границы относительной тупости сердца расширены влево +2 см от среднеключичной линии. При аускультации: тоны сердца приглушены, ритмичные. Акцент II тона над аортой. ЧСС - 82 ударов в 1 минуту. Шумы не выслушиваются. Пульс 82 удара в 1 минуту. Артериальное давление - 150/94 мм.рт.ст. Язык умеренно обложен коричневатым налетом, влажный. Живот симметричен, увеличен. При пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень выступает из-под края реберной дуги +2 см. Пастозность поясничной области, болезненность при пальпации. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Данные неврологического осмотра: черепные нервы - движение глазных яблок в полном объеме, ослаблена конвергенция с двух сторон, чувствительность на лице сохранена, лицо симметрично, восприятие шепотной речи сохранено, язык по средней линии. Подбородочный и глоточный рефлекс сохранены, симметричны. Положительный рефлекс Маринеско-Радовичи слева. Двигательная сфера: мышечная сила верхних и нижних конечностей – 5 баллов. Сухожильные рефлексы: бицепс-рефлекс, трицепс-рефлекс, карпорадиальный равномерные, живые. Рефлексы с нижних конечностей снижены. Патологические кистевые и стопные знаки не определяются. Тонус и трофика мышц не изменены. Чувствительная сфера: поверхностная чувствительность сохранена, глубокая чувствительность – снижена на нижних конечностях. В позе Ромберга – пошатывание, без сторонности. Тандемная ходьба – с затруднениями, без падений. Стато-координаторные пробы - без особенностей. Пальпация пояснично-

крестцового отдела позвоночника болезненная, дефанс паравертебральных мышц 2 степени. Симптом Лассега и Нери – отрицательные. Ограничен объем движений в поясничном отделе, наклоны до нижней трети голени, сглажены физиологические изгибы позвоночника.

Данные скринингового нейропсихологического обследования: шкала MMSE = 28 баллов, шкала MoCA = 29 баллов, батарея тестов на лобную дисфункцию = 16 баллов, тест на семантическую речевую активность = 18 слово за 1 минуту, тест на фонетическую речевую активность = 13 слов за 1 минуту. Шкала тревоги Бека = 26 балла, шкала GDS-15 = 4 балла. Оценка степени выраженности старческой астении: индекс старческой астении = 0,328, опросник «Возраст не помеха» = 3 балла. Когнитивные домены (по шкале MoCA): внимание = 6 баллов, речь = 3 балла, зрительно-пространственные/исполнительные функции = 3 балла, индекс памяти = 14 баллов, название = 3 балла, ориентация = 6 баллов, абстракция = 2 балла.

Лабораторные данные: уровень витамина Д = 37,9 Ед/л, общий холестерин = 3,2 ммоль/л, глюкоза = 5,6 ммоль/л, общий белок = 76 г/л, АСТ = 18,5 Ед/л, АЛТ = 20,8 Ед/л, активность периферической холинэстеразы = 7586 Ед/л.

Диагноз соматический (на анамнестических данных, результатах ранее проведенного объективного осмотра, клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования): Гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия контролируемая, риск 4. Неврологически: Хроническая диабетическая сенсорная полинейропатия с поражением нервов нижних конечностей? По данным документов: Дислипидемия. Гиперурикемия. Сахарный диабет 2 типа, неинсулинозависимый. Ожирение 3 степени. Метаболический синдром. Генерализованный полиостеоартроз, ФН-1, ремиссия. Язвенная болезнь желудка, стадия ремиссии. Постменопаузальный остеопороз. Аутоиммунный тиреоидит, синдром гипотиреоза, компенсация.

По результатам клинического обследования: Вероятное неуточненное тревожное расстройство. Высокий риск старческой астении.

Назначенную терапию регулярно принимает: лерканидипин 20 мг 1 раз в сутки, бисопролол 2,5 мг 1 раз в сутки, лозартан 50 мг 1 раз в сутки, розувастатин 20 мг 1 раз в сутки, L-тироксин 100 мкг 1 раз в сутки, торасемид 5 мг 1 раз в сутки, эзетемиб 10 мг 1 раз в сутки, аллопуринол 200 мг 1 раз в сутки, гипогликемические препараты по рекомендации эндокринолога.

Резюме. У пациентки наблюдается сочетание признаков, демонстрирующих высокий риск старческой астении (высокие показатели ИСА и опросника «возраст не помеха»), низкий риск синдрома УКН (показатель шкалы МоСА >26 баллов), а также высокий показатель шкалы тревоги Бека (26 баллов). Показатель периферической холинэстеразы демонстрирует нормальную активность данного фермента, характерного для отсутствия признаков когнитивной дисфункции (<9978 Ед/л).

Данный клинический случай демонстрирует отсутствие достоверной взаимосвязи между активностью периферической холинэстеразы и признаками старческой астении. Показатель опросника «Возраст не помеха» согласуется с данными оценки ИСА, при нормальных показателях оценки когнитивных функций. Высокий результат шкалы тревоги Бека сочетается с высоким риском синдрома СА, однако, необходимо учитывать ограничение чувствительности и специфичности данной шкалы для поиска ассоциации с синдромом УКН.

В дальнейшем целесообразна верификация тревожного расстройства и определение показаний к антидепрессивной терапии препаратами из группы СИОЗСН с учетом сочетания тревожного расстройства и хронического болевого синдрома (венлафаксин/дулоксетин). Регулярный контроль артериального давления (целевой показатель – 130/80 мм.рт.ст.), показателей уровня глюкозы, гликированного гемоглобина (целевой показатель <7%) и липидограммы в динамике. Дополнительно рекомендуется оценка уровня альбумина мочи. Рекомендуемые общетерапевтические мероприятия: продолжать ранее назначенную терапию, средиземноморская диета, регулярно ходьба и прогулки на свежем воздухе в умеренном темпе, общеукрепляющая гимнастика, лечебная физкультура для поясничного отдела позвоночника, кинезиотерапия,

физиотерапия на область поясницы, наблюдение терапевта, гериатра, эндокринолога, офтальмолога, невролога.

5.3.5 Клинический пример № 5

Пациентка А. (амбулаторная карта №6), 68 года.

На момент осмотра жалоб активно не предъявляет. При дополнительном расспросе: общая слабость, снижение памяти. Пациентка наблюдается амбулаторно, проживает в г. Екатеринбурге, в настоящее время работает, замужем, имеет высшее образование. Объективные данные: масса – 79 кг, рост – 164 см, ИМТ – 29,4 кг/м². Данные объективного осмотра: состояние удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Выраженность подкожно-жировой клетчатки умеренная. Периферических отеков нет. Щитовидная железа не увеличена. Лимфоузлы не пальпируются. Форма грудной клетки гиперстеническая. В акте дыхания участвует симметрично. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Перкуторный звук ясный. При аускультации определяется везикулярное дыхание, хрипов нет. Область сердца не изменена. Границы относительной тупости сердца не расширены. При аускультации: тоны сердца приглушены, ритмичные. Акцент II тона над аортой. ЧСС – 70 ударов в 1 минуту. Шумы не выслушиваются. Пульс 70 ударов в 1 минуту. Артериальное давление – 135/85 мм.рт.ст. Язык обложен белым налетом, влажный. Живот симметричен, умеренно увеличен. При пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень по краю реберной дуги. Поясничная область не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Данные неврологического осмотра: черепные нервы – движение глазных яблок в полном объеме, чувствительность на лице сохранена, лицо симметрично, восприятие шепотной речи сохранено, язык по средней линии. Подбородочный и глоточный рефлексы сохранены, симметричны. Двигательная сфера: мышечная сила верхних и нижних конечностей – 5 баллов. Сухожильные рефлексы: бицепс-рефлекс, трицепс-рефлекс, карпорадиальный, коленный, ахиллов рефлексы равномерные, живые. Патологические кистевые и стопные знаки не

определяются. Тонус мышц не изменен, объем мышц сохранен. Чувствительная сфера: поверхностная и глубокая чувствительность сохранена. В позе Ромберга – устойчива. Тандемная ходьба – сохранена. Стато-координаторные пробы – без особенностей.

Данные скринингового нейропсихологического обследования: шкала MMSE = 26 баллов, шкала MoCA = 24 баллов, батарея тестов на лобную дисфункцию = 15 баллов, тест на семантическую речевую активность = 12 слово за 1 минуту, тест на фонетическую речевую активность = 9 слов за 1 минуту. Шкала тревоги Бека = 4 балла, шкала GDS-15 = 3 балла. Оценка степени выраженности старческой астении: индекс старческой астении = 0,065, опросник «Возраст не помеха» = 0 баллов. Когнитивные домены (по шкале MoCA): внимание = 5 баллов, речь = 2 балла, зрительно-пространственные/исполнительные функции = 5 балла, индекс памяти = 8 баллов, название = 3 балла, ориентация = 6 баллов, абстракция = 2 балла.

Лабораторные данные: уровень витамина Д = 25 Ед/л, общий холестерин = 6,3 ммоль/л, глюкоза = 3,8 ммоль/л, общий белок = 76 г/л, АСТ = 23,4 Ед/л, АЛТ = 20,4 Ед/л, активность периферической холинэстеразы = 11425 Ед/л.

Диагноз (на анамнестических данных, результатах ранее проведенного объективного осмотра, клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования): Нарушение ритма сердца: фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма. Гиперхолестеринемия.

По результатам клинического обследования: синдром умеренных когнитивных нарушений, вероятный амнестический вариант.

Назначенную терапию регулярно принимает: розувастатин 20 мг 1 раз в сутки.

Резюме. У пациентки наблюдается сочетание признаков, демонстрирующих отсутствие признаков старческой астении (высокие показатели ИСА и опросника «возраст не помеха»), высокий риск синдрома УКН (показатель шкалы MoCA <26 баллов), а также низкие показатели шкалы тревоги Бека и GDS-15. В связи с низким показателем индекса памяти, не исключается амнестический вариант

УКН. Показатель периферической холинэстеразы демонстрирует повышенную активность данного фермента, характерную для когнитивной дисфункции (>9978 Ед/л).

Данный клинический случай демонстрирует отсутствие прямой ассоциации клинических признаков старческой астении и когнитивной дисфункции. Нормальные показатели шкалы тревоги Бека и GDS-15 позволяют исключить значимые расстройства настроения. Однако высокая активность ПХЭ согласуется с полученными клиническими данными, свидетельствующими о синдроме УКН. Высокая активность ПХЭ является потенциальным признаком когнитивной дисфункции и отражает результаты оценки когнитивного статуса, но не старческой астении.

В дальнейшем целесообразен регулярный контроль артериального давления, показателей уровня глюкозы и липидограммы в динамике. Верификация этиологии когнитивных нарушений: МРТ головного мозга, показателей витамина В12 + уровня метилмалоновой кислоты, оценка ТТГ. Рекомендуемые общетерапевтические мероприятия: продолжать ранее назначенную терапию, средиземноморская диета, регулярно ходьба и прогулки на свежем воздухе в умеренном темпе, общеукрепляющая гимнастика, когнитивные тренировки, наблюдение терапевта, кардиолога, невролога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном обществе в связи с постарением населения возрастает медико-социальная значимость ведущих проблем лиц старшего возраста – старческой астении и когнитивных нарушений, сопровождающихся высоким риском потери физического и психического здоровья, ранним наступлением летального исхода. В связи с этим актуальны поиски совершенствования методов своевременного выявления групп риска по развитию старческой астении и когнитивного дефицита. СА и когнитивные нарушения имеют общие патофизиологические и патобиохимические механизмы, развитие одной патологии способствует прогрессированию другой и наоборот [95, 132]. Данное сочетание характеризуется не только увеличением риска развития деменции и эмоциональных расстройств, но и было выделено в отдельную нозологическую единицу – когнитивная астения (КА) [104, 118]. Выявление когнитивной астении связано с наиболее неблагоприятным прогнозом развития функциональной дисфункции, высоким риском развития осложнений и увеличением смертности [82]. В настоящее время клинические и лабораторно-инструментальные критерии диагностики КА не разработаны [245].

Несмотря на большое количество исследуемых инструментальных и лабораторных параметров оценки когнитивных нарушений, в частности болезни Альцгеймера, большинство из них (ПЭТ, анализ ликвора, оценка специфических белков крови) являются малодоступными и дорогостоящими для применения в ежедневной клинической практике [19]. Таким образом целесообразно изучение более дешевых и доступных клинических и лабораторных маркеров, использование которых позволит в значительной степени расширить возможности своевременной диагностики СА, УКН и КА.

Старческая астения и синдром умеренных когнитивных нарушений, по данным литературы, достоверно ассоциированы с увеличением распространенности различных коморбидных состояний: тревога, депрессия, сердечно-сосудистая патология и т.д., при этом не изучены ассоциативные модели

данных нозологий с целью построения общих диагностических подходов, применимых в реальной клинической практике. Определение прямых клинических взаимосвязей требуется для верификации групп риска с целью персонификации лечебно-диагностической тактики ведения пациента.

Целью настоящего исследования являлось выявление клинических, нейропсихологических и лабораторных ассоциативных признаков старческой астении и когнитивных нарушений у пожилых пациенток амбулаторного профиля. В соответствии с целью и задачами исследования было проведено одномоментное аналитическое кросс-секционное исследование с выделением групп сравнения для выполнения достоверного поиска ассоциативных факторов и определения оптимального диагностического порога исследуемых клинических и лабораторных параметров.

На первом этапе исследования выполнена сравнительная оценка диагностической точности двух скрининговых тестов: опросника «Возраст не помеха» и индекса старческой астении (ИСА) (Hoover M., et al. 2013), принятым в настоящее время в качестве основного для выявления старческой астении в амбулаторной практике. При этом следует отметить длительность и трудоемкость подсчета ИСА, что ограничивает его использование в условиях временного дефицита консультативного приема невролога и терапевта. Было подтверждено, что скрининговый опросник «Возраст не помеха» обладает оптимальной диагностической точностью относительно индекса старческой астении. Пороговый уровень 3 балла и более является оптимальным для выявления пациентов с высоким риском старческой астении на основании логистического регрессионного анализа и ROC-анализа (чувствительность – 72%, специфичность – 87%). Модель демонстрировала умеренную степень согласия, каппа Коэна = 0,57, и характеризовалась хорошим качеством: площадь под кривой = 0,849, $p < 0,0001$. Данные настоящего исследования согласуются с работой Бельдиева С. Н. с соавт. (2021) в которой приводятся данные о точности опросника «Возраст не помеха» по отношению к индексу старческой астении: чувствительность - 86,7%, специфичность - 42,8% при пороговой точке 3 балла, что в целом является

удовлетворительными параметрами для скринингового теста [31]. В работе Ткачевой О. Н. с соавт. (2017), посвященной валидации опросника «Возраст не помеха», также приводятся данные о более высокой диагностической точности порогового уровня в 3 балла и более для выявления высокого уровня старческой астении по сравнению с уровнями, изложенными в клинических рекомендациях (5-6 баллов и более) [3]. Так, чувствительность уровня ≥ 3 составляет 87%, при пороговом уровне ≥ 5 - 46,7% относительно индекса старческой астении. В сравнении с моделью фенотипа хрупкости, чувствительность показателя ≥ 3 составила 93%, ≥ 5 - 46,4%. Таким образом, пороговая точка ≥ 3 баллов опросника «Возраст не помеха» является более ценной в качестве скрининга старческой астении, т.к. высокая чувствительность является первостепенной характеристикой скринингового теста [3, 153]. То есть результаты проведенного исследования позволяют достоверно подтвердить воспроизводимость результатов работ Бельдиева С.Н. с соавт., и Ткачевой О. Н. с соавт.

Особенностью данного исследования являлось также изучение взаимосвязи показателей опросника «Возраст не помеха» и индекса старческой астении с учетом социально-демографических параметров. В результате высокий индекс массы тела явился дополнительным ассоциативным показателем, связанным с более высоким результатом оценки старческой астении, ОШ = 2,9, 95% ДИ: 1,18 – 7,01, $p=0,02$. Рост, возраст и высшее образование достоверно не влияли на параметры показателей СА.

На втором этапе исследования была изучена взаимосвязь клинических показателей когнитивной дисфункции и старческой астении в 3-х исследуемых группах ($n=100$), разделенных по степени риска развития СА, дополнительно была выделена группа с признаками, характерными для когнитивной астении. В работе была изучена взаимосвязь показателей опросника «Возраст не помеха» и комплекса шкал для оценки когнитивного статуса (MMSE, MoCA, FAB). Данные опубликованных работ свидетельствуют о корреляции параметров шкалы MoCA с индексом старческой астении и опросником «Возраст не помеха» [3, 31, 91]. Однако отсутствуют данные о диагностической точности опросника «Возраст не

помеха» для выявления синдрома умеренных когнитивных нарушений (УКН). В настоящем исследовании была получена достоверная ассоциация индекса старческой астении и опросника «Возраст не помеха» с показателями шкалы МоСА, которая является оптимальным скрининговым методом диагностики когнитивных нарушений у пожилых пациентов [146]. Данные множественного линейного регрессионного анализа подтвердили достоверную ассоциацию изменений показателей индекса старческой астении, опросника «Возраст не помеха» и шкалы МоСА, $b = -5,44$, $p < 0,028$, и $b = -0,54$, $p = 0,0036$ соответственно. Увеличение индекса старческой астении на 0,1 балл сопровождается снижением данных шкалы МоСА на 0,55 баллов, в то время как увеличение показателя опросника «Возраст не помеха» на 1 балл сопровождается уменьшением показателя шкалы МоСА на 0,6 баллов. Данные построенной модели демонстрируют, что при значении индекса старческой астении - 0,21, предсказанное значение шкалы МоСА - 25,6, 95% ДИ: 25,2 - 26,1), а при показателе опросника «Возраст не помеха» 3 балла, предсказанное значение шкалы МоСА - 25,2 (95% ДИ: 24,7 - 25,8), что соответствует умеренным когнитивным нарушениям. Также было установлено, что увеличение результатов тестирования опросника «Возраст не помеха» на 1 балл сопровождается уменьшением показателя батареи тестов на лобную дисфункцию на 0,34 балла ($p = 0,011$), что отражает косвенную связь между высоким риском старческой астении и нарушением лобных функций. Также выявлена взаимосвязь между опросником «Возраст не помеха» и более низкими показателями зрительно-пространственных/исполнительных функций, что позволяет рассматривать дисфункцию данных когнитивных доменов в качестве потенциальных ассоциативных признаков СА. В связи с этим, в случае диагностики СА, важно проводить нейропсихологическое тестирование для выявления когнитивных нарушений в связи с высокой вероятностью коморбидности. Выявленные ассоциации подтверждают взаимосвязь когнитивной дисфункции и старческой астении в контексте развития когнитивной астении. Высокие показатели опросника «Возраст не помеха» и диагностика когнитивных нарушений с

применением шкалы MoCA могут рассматриваться как клинические признаки когнитивной астении в амбулаторной практике. Дополнительно была выявлена взаимосвязь ожирения и УКН: ОШ = 2,5, 95% ДИ: 1,03 – 6, $p=0,04$.

На третьем этапе исследования было изучено влияние общесоматических параметров, коморбидной и сопутствующей патологии, психоэмоциональных нарушений с целью выявления маркеров развития СА и когнитивной дисфункции.

Выявлена прямолинейная взаимосвязь высокого уровня тревоги и депрессии с высокими показателями как индекса старческой астении, так и опросника «Возраст не помеха». Полученные результаты соответствуют ранее проведенным проспективным и кросс-секционным исследованиям [62, 63, 217, 262]. Достоинством настоящей работы является определение пороговых значений для диагностики наличия или отсутствия СА. В частности, показатель шкалы тревоги Бека ≥ 20 баллов в 81% случаев позволял определить высокий риск старческой астении.

При оценке взаимосвязи показателей тревоги и депрессии с параметрами когнитивного статуса была выявлена достоверная ассоциация между шкалой тревоги Бека и шкалой MoCA, которая сохранялась и при проведении множественного логистического регрессионного анализа с включением в модель основных социально-демографических показателей. Было обнаружено, что показатель шкалы тревоги Бека 13 баллов и более имел чувствительность 65,1% и специфичность 70,2% для выявления синдрома УКН.

Показатель шкалы тревоги Бека следует рассматривать как ценный нейropsychологический маркер высокого риска старческой астении и когнитивных нарушений. Так, была выявлена достоверная ассоциация высокого уровня тревоги – 20 и более баллов с высоким риском СА, 13 баллов и более с высоким риском синдрома УКН. Показатель 18 баллов и менее ассоциировался с низким риском когнитивной астении.

При этом высокие показатели тревожности достоверно ассоциировались с нарушениями зрительно-пространственных и исполнительных функций, аналогичная закономерность наблюдалась и при высоком показателе опросника

«Возраст не помеха». В связи с этим выявление дисфункции в данных когнитивных доменах является важным признаком не только высокого риска старческой астении, но и более высокого уровня тревожности. Полученные данные свидетельствуют о необходимости коррекции тревоги как ассоциативного фактора риска, УКН и СА, сочетание которых способствует ухудшению качества жизни пациентов.

Согласно данным опубликованных исследований, у лиц с когнитивными нарушениями часто наблюдается сочетание тревоги и депрессии [100, 161, 162, 180]. В настоящем исследовании было установлено, что показатель гериатрической шкалы депрессии достоверно не ассоциировался с показателями оценки когнитивного статуса. Однако было установлено, что данные GDS-15 с вероятностью 89% при показателе 5 баллов и менее позволяли исключить высокий риск когнитивной астении, 3 балла и менее - исключить высокий риск старческой астении.

Использование шкал тревоги и депрессии в ежедневной клинической, гериатрической и амбулаторной практике позволит верифицировать не только наличие нейропсихологических расстройств, требующих терапевтических подходов, но и выявлять пациентов высокого риска с целью дополнительной диагностики сопутствующей старческой астении и когнитивных нарушений в виду значимой клинической взаимосвязи.

На третьем этапе исследования также оценивалась взаимосвязь коморбидной сердечно-сосудистой патологии и ряда сопутствующих заболеваний (хроническая болезнь почек, постменопаузальный остеопороз, сахарный диабет 2 типа) с показателями степени выраженности старческой астении, когнитивных и психоэмоциональных нарушений в исследуемых группах (n=100). В результате была выявлена достоверная взаимосвязь высокого риска старческой астении у пациентов с артериальной гипертензией (точный критерия Фишера $p < 0,04$) и ХСН: $\chi^2 = 10,15$, $p = 0,001$. Данные ассоциации подтверждались результатами однофакторного логистического регрессионного анализа, ОШ = 4,26, 95% ДИ: 1,16 – 15,6, $p = 0,03$ и ОШ = 4,3, 95% ДИ: 1,7 – 10,9, $p = 0,002$ соответственно, что

подтверждает результаты ранее опубликованных работ [8, 13]. Достоверной взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний с когнитивной дисфункцией выявлено не было, что может быть объяснено высокой вероятностью ошибки второго рода.

В группе пациенток со старческой астенией, согласно критерию χ^2 , увеличение процента случаев с ХБП носило статистически достоверный характер, $\chi^2 = 4,47$, $p=0,03$. Ассоциация между ХБП и высокой вероятностью старческой астении подтверждалась результатами однофакторной логистической регрессии, ОШ = 2,85, 95% ДИ: 1,06 – 7,65, $p=0,04$, что согласуется с данными литературы [92, 109, 129]. Достоверной связи сахарного диабета 2 типа и постменопаузального остеопороза с высоким риском СА выявлено не было. Также не обнаружена ассоциация ХБП, СД 2 типа и остеопороза с умеренными когнитивными нарушениями. Отрицательные результаты могут обуславливаться недостаточной мощностью исследования <80%.

В исследовании также был проведен анализ взаимосвязи между тревогой, депрессией и коморбидными заболеваниями, часто сопровождающими СА и УКН. Показатели шкалы тревоги Бека и гериатрической шкалы депрессии-15 достоверно отличались у пациенток с артериальной гипертензией и в группе без АГ, тест Манна-Уитни: шкала тревоги Бека, $p=0,034$, GDS-15, $p=0,018$. Более высокие показатели данных шкал ассоциировались с увеличением шанса выявления АГ, ОШ = 1,07, 95% ДИ: 1,002 – 1,4, $p=0,04$ и ОШ = 1,4, 95% ДИ: 1,07 – 1,71, $p=0,01$ соответственно. Также более высокий показатель шкалы GDS-15 ассоциировался с увеличением шанса выявления хронической болезни почек, ОШ = 1,25, 95% ДИ: 1,05 – 1,5, $p=0,015$. Нейропсихологические нарушения, артериальная гипертензия и снижение функции почек нередко являются коморбидными процессами в структуре СА и когнитивных нарушений. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными работами, свидетельствующими о прогностической важности депрессии и тревоги у пациентов с ХБП и АГ, так как сочетание данных нозологий характеризуется

более высокой вероятностью развития неблагоприятных клинических исходов [61, 247].

Несмотря на активное изучение сопутствующих заболеваний в группе пациентов с СА и УКН, литературные данные о взаимосвязи различных соматических заболеваний и КА остаются весьма ограниченными. В настоящее время появляется все больше информации о важности взаимосвязи ХБП и КА [266], что подтверждается результатами настоящего исследования, где была выявлена достоверно более высокая распространенность хронической болезни почек в группе пациенток с когнитивной астенией по сравнению с группой без КА (44% и 16% соответственно). Полученные данные позволяют рассматривать хроническую болезнь почек в качестве важной клинической ассоциации когнитивной астении, ОШ = 4,8, 95% ДИ: 1,6 – 14,7, $p=0,0062$. Дополнительным важным ассоциативным фактором КА являлось ожирение, ОШ = 3,32, 95% ДИ: 1,02 – 1,24, $p=0,03$. Поэтому при обследовании и наблюдении пациентов старшего возраста следует проводить своевременную диагностику и лечение этих взаимосвязанных параметров: не только СА и КА, но и ХБП, и ожирение.

В связи с разноречивыми литературными данными о влиянии приема статинов в контексте первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на развитие СА и когнитивных нарушений, было проведено изучение данного аспекта в рамках соматической патологии [55, 113, 261]. В группах пациенток с разной степенью выраженности старческой астении достоверных различий распространенности приема статинов выявлено не было $\chi^2 = 0,61$, $p=0,738$. Данные однофакторной логистической регрессии подтверждали отсутствие ассоциации между приемом данных препаратов и СА, ОШ = 1,24, 95% ДИ: 0,48 – 3,22, $p=0,661$. В группе пациенток без признаков УКН статины принимали 46 пациенток (80,7%), а в группе с УКН – 27 (62,8%), данные различия оказались статистически достоверными, $\chi^2 = 3,95$, $p=0,047$. В модели однофакторной логистической регрессии была выявлена достоверная ассоциация между приемом статинов и низким риском СА и УКН, ОШ = 0,37, 95% ДИ: 0,15 – 0,91, $p=0,03$. Вероятно, полученные ассоциации связаны с положительным

влиянием препаратов данной группы на снижение сердечно-сосудистого риска [223, 224].

На четвертом этапе исследования выполнялся поиск лабораторных маркеров развития СА и когнитивных нарушений, в частности изучение роли витамина Д и периферической холинэстеразы ($n=85$). Данные крупных кросс-секционных и когортных работ демонстрируют достоверно более низкий уровень витамина Д как у пациентов со старческой астенией, так и у пациентов с различными вариантами когнитивных нарушений [59, 148, 159, 257]. Продолжает изучаться роль VitD в манифестации и прогрессировании когнитивной астении в связи с его потенциальной модулирующей ролью в прогрессировании данной патологии [265].

В рамках настоящего исследования, несмотря на то, что эмпирически медианный показатель уровня витамина Д был выше в контрольной группе пациенток без риска СА (31,3 нг/мл) и по сравнению с группой пациенток с умеренным и высоким риском СА (27,9 нг/мл и 28,8 нг/мл), достоверная ассоциация между уровнем витамина Д и СА отсутствовала, что вероятнее всего связано с недостаточной мощностью исследования. Не получено данных и за взаимосвязь уровня витамина Д с когнитивной астенией, критерий Манна-Уитни $p>0,05$. Однако было установлено, что дефицит витамина Д ассоциируется с увеличением шанса ИБС в 3,4 раза ($p=0,048$). Также у пациенток с ХСН и СД 2 типа наблюдается более низкая концентрация данного витамина, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [11].

В литературе опубликованы данные о повышении активности ПХЭ у пациенток с синдромом УКН сосудистого генеза и о снижении активности данного фермента у пациентов с постинсультной деменцией и на поздней стадии болезни Паркинсона, что явилось причиной исследования данного лабораторного параметра как потенциального лабораторного признака старческой астении, синдрома УКН и когнитивной астении [2, 76, 211, 213].

При исследовании активности периферической холинэстеразы (ПХЭ) была выявлена достоверно более высокая активность данного фермента в группе

пациенток с синдромом УКН и КА, но не у пациенток с высоким риском СА. Более того, ассоциация ПХЭ с умеренными когнитивными нарушениями сохранялась при принудительном включении в регрессионную модель различных социально-демографических, метаболических и лабораторных параметров, которые могли являться потенциальными конфаундерами, что подтверждается результатами ранее проведенных исследований [79, 177]. При линейном преобразовании параметра ПХЭ взаимосвязь с показателями шкалы МоСА и синдромом УКН значительно возрастала: рост активности фермента на 1000 Ед/л сопровождался уменьшением параметра шкалы МоСА на 0,3 балла и увеличением шанса УКН в 1,7 раза.

Было выявлено, что показатель активности ПХЭ 9978 Ед/л и более являлся специфичным для выявления синдрома УКН, что подтверждалось высоким положительным предсказательным значением теста.

Также активность периферической холинэстеразы достоверно ассоциировалась с когнитивной астенией. Увеличение активности данного фермента на 1000 Ед/л характеризовалось увеличением шанса когнитивной астении в 1,4 раза. Однако по данным ROC-анализа пороговый диагностический показатель ПХЭ выявлен не был в связи с недостаточной статистической значимостью.

Также не было обнаружено корреляции показателей активности ПХЭ с отдельными когнитивными доменами, что не позволяло верифицировать конкретный подтип когнитивных нарушений.

Таким образом, изменение активности периферической холинэстеразы может рассматриваться в качестве ассоциативного признака синдрома УКН и КА, что диктует необходимость дальнейших исследований изменения уровня ПХЭ в крупных когортных исследованиях с учетом различных социально-демографических факторов и клинико-лабораторных параметров. Более того, активность ПХЭ продемонстрировала потенциальную диагностическую значимость в отношении выявления синдрома УКН, однако необходимо

учитывать кросс-секционный дизайн исследования и важность исследования данной взаимосвязи на более крупной и гетерогенной выборке.

По результатам четырех основных этапов исследования были выделены следующие важные клинические и лабораторные взаимосвязи (Рисунок 48):

1. Доказана высокая чувствительность и специфичность порогового уровня в 3 и более баллов по опроснику «Возраст не помеха» для диагностики высокого риска старческой астении по сравнению с индексом старческой астении, что позволяет использовать опросник в качестве скринингового метода диагностики СА в амбулаторной практике.

2. Определены важные клинические ассоциации старческой астении: показатель шкалы тревоги Бека ≥ 20 баллов; артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность; хроническая болезнь почек; ожирение (ИТМ > 30 кг/м²). Показатель гериатрической шкалы депрессии-15 3 балла и менее с большой вероятностью позволял исключить высокий риск СА.

3. Выявлены основные клинико-лабораторные ассоциации синдрома умеренных когнитивных нарушений: показатель шкалы тревоги Бека ≥ 13 баллов; ожирение (ИТМ > 30 кг/м²); активность ПХЭ > 9978 Ед/л; увеличение результатов опросника «Возраст не помеха» на 1 балл характеризовалось снижением показателя шкалы МоСА на 0,6 балла и шкалы FAB на 0,33 балла; увеличение ИСА на 1 балл характеризовалось снижением показателя шкалы МоСА на 0,55 балла. Прием статинов ассоциировался с уменьшением вероятности выявления синдрома УКН.

4. Основные клинико-лабораторные ассоциации когнитивной астении: хроническая болезнь почек; ожирение (ИТМ > 30 кг/м²); показатель опросника «Возраст не помеха» < 3 баллов, показатель шкалы тревоги Бека ≤ 18 баллов, параметр GDS-15 ≤ 5 баллов позволяли с высокой вероятностью исключить КА; увеличение активности ПХЭ на 1000 Ед/л сопровождалось увеличением шанса КА в 1,4 раза.

5.

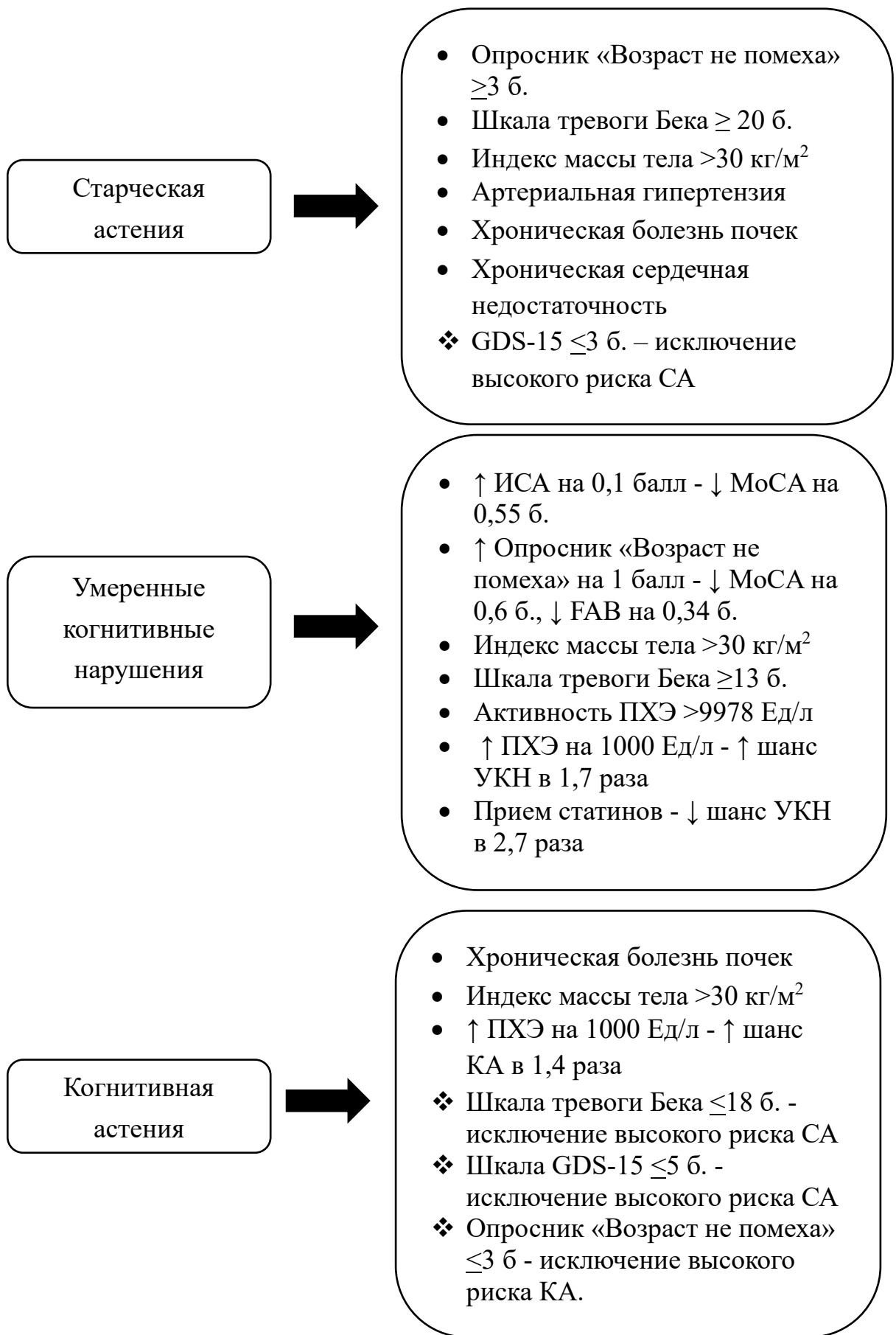


Рисунок 48 – Основные клинико-лабораторные ассоциации СА, УКН, КА

Опираясь на вышеизложенные результаты, опросник «Возраст не помеха» с пороговой точкой более 3 баллов следует применять в клинической практике в качестве скрининга старческой астении. Важным клиническим признаком старческой астении и когнитивных нарушений являлся показатель шкалы тревоги Бека, а среди коморбидной патологии высокий риск старческой астении был ассоциирован с артериальной гипертензией и ХСН, при этом хроническая болезнь почек ассоциировалась как с СА, так и с КА. Все три нейрогерiatricких синдрома (СА, УКН, КА) достоверно ассоциировались с ожирением. Определен пороговый уровень периферической холинэстеразы для диагностики УКН, а также выявлена достоверная взаимосвязь данного параметра с когнитивной астенией, что позволяет рассматривать периферическую холинэстеразу в качестве потенциального биомаркера данных заболеваний, однако необходимо его изучение в более крупных когортных исследованиях.

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, $p < 0,0001$, χ^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 баллов и более 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

3-КТ – 3 три когнитивных
нейропсихологических теста

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЦХ – ацетилхолинэстераза

БА – болезнь Альцгеймера

БХЭ – бутирилхолинэстераза

ВИЧ – вирус иммунодефицита
человека

ГГТП – гамма-
глутамилтранспептидаза

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДАД – диастолическое артериальное
давление

ДИ – доверительный интервал

иАХЭ – ингибиторы
ацетилхолинэстеразы

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИСА – индекс старческой астении

ИФР – Инсулиноподобный фактор
роста

КА – когнитивная астения

КГО – комплексное гериатрическое
обследование

КИМ – комплекс интима-медиа

КТ – компьютерная томография

ЛКН – легкие когнитивные
нарушения

ЛПВП – липопротеиды высокой
плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой
плотности

МКБ-10 – международная
классификация болезней 10
пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная
томография

НАЖБП – неалкогольная жировая
болезнь печени

ОНМК – острое нарушение мозгового
кровообращения

ОП – отношение правдоподобия

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПХЭ – периферическая холинэстераза

ПЭТ – позитронно-эмиссионная
томография

РКИ – рандомизированные
клинические испытания

СА – старческая астения

САД – систолическое артериальное
давление

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

СКФ – скорость клубочковой
фильтрации

СР – свободные радикалы

ССЗ – сердечно-сосудистые
заболевания

УДД – уровень достоверности
доказательств

УКН – умеренные когнитивные
нарушения

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ФК – функциональный класс

ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ACE-R – адденбрукская когнитивная шкала (Addenbrooke's Cognitive Examination)

ANOVA – дисперсионный анализ (Analysis Of Variance)

AUC – область под кривой (Area Under Curve)

CFS – шкала клинической хрупкости (Clinical Frailty Scale)

ECLIA – электрохемилюминесцентный иммуноанализ

EFS – эдмонтонская шкала оценки хрупкости (Edmonton Frail Scale)

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)

IAGG – международная ассоциация геронтологии и гериатрии (International Association of Gerontology and Geriatrics)

IANA – международная академия питания и старения (International Academy on Nutrition and Aging)

ICFSR – Международное руководство по клинической практике по скринингу, диагностике и лечению саркопии (International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia)

IL-6 – интерлейкин – 6 (Interleukin-6)

Me – медиана

Mini-cog – опросник оценки когнитивных функций

MMSE – краткая шкала оценки когнитивного статуса (Mini-mental State Examination)

MoCA – монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment)

NF-kB – ядерный фактор «каппа-би» (Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells)

NT-proBNP – Натрийуретического гормона (В-типа) N-концевой пропептид

Q1÷Q3 – первый и третий квартиль

ROC – рабочая характеристика приемника (Receiver Operating Characteristic)

SFS – шкала простой оценки хрупкости (Simple Frailty Score)

SLUMS – шкала оценки нейропсихологического статуса по методике Сент-Луисского университета

TFI – индикатор старческой астении Тилбурга (Tilburg Frailty Indicator)

TUG – тест «Встань и иди» (Timed Up and Go)

USPSTF – Рекомендации целевой группы профилактических служб США для практики первичной медико-санитарной помощи (United States Preventive Services Task Force)

VitD – витамин D (Vitamin D)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активность холинэстераз и неприлизина плазмы крови как потенциальные биомаркеры синдрома мягкого когнитивного снижения и болезни Альцгеймера / И. А. Журавин, Н. Н. Наливаева, Д. И. Козлова [и др.]. – DOI 10.17116/jnevro2015115112110-117 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 12. – С. 110–117.
2. Бугрова, С. Г. Когнитивные расстройства при дискуляторной энцефалопатии и нейромедиаторные нарушения / С. Г. Бугрова, А. Е. Новиков // Клиническая геронтология. – 2007. – Т. 13, № 11. – С. 38–42.
3. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике / О. Н. Ткачева, Н. К. Рунихина, В. С. Остапенко [и др.] // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 30, № 2. – С. 236–242.
4. Васенина, Е. Е. Метаболический синдром и когнитивные расстройства / Е. Е. Васенина, О. А. Ганькина // РМЖ. – 2024. – № 5. – С. 12–18.
5. Васенина, Е. Е. Стресс, астения и когнитивные расстройства / Е. Е. Васенина, О. А. Ганькина, О. С. Левин. – DOI 10.17116/jnevro202212205123 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 5. – С. 23–29.
6. Вахнина, Н. В. Умеренные когнитивные нарушения: диагностика и лечение / Н. В. Вахнина, Д. О. Громова // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 25. – С. 18–26.
7. Взаимосвязь депрессии, когнитивных нарушений и старческой астении у пожилых пациентов на терапевтическом участке / Р. Б. Ибрагимов, О. С. Посметьева, А. А. Зуйкова, Н. И. Остроушко // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 48–53.
8. Влияние синдрома старческой астении на сердечно-сосудистые заболевания (обзор литературы) / М. М. Петрова, Д. С. Афанасьева, А. С.

Кононова [и др.]. – DOI 10.20333/25000136-2024-3-12-20 // Сибирское медицинское обозрение. – 2024. – № 3 (147). – С. 12–20.

9. Вольф, Е. А. Изменение когнитивных функций у пациентов геронтологического профиля / Е. А. Вольф, В. И. Шевцова, Л. Б. Завальная // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 19–23.

10. Гуторова, Д. А. Скрининг когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста с помощью шкалы 3-КТ / Д. А. Гуторова, Е. Е. Васенина, О. С. Левин. – DOI 10.17116/jnevro20161166235-40 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 6-2. – С. 35–40.

11. Дубовая, А. В. Влияние витамина D на возникновение и прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) / А. В. Дубовая // Крымский терапевтический журнал. – 2016. – № 4 (31). – С. 13–18.

12. Житова, О. А. Старческая астения: Взгляни в лицо проблеме / О. А. Житова, Е. В. Рацина. – Текст : электронный // Медицина завтрашнего дня : Материалы XVI межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 18–21 апреля 2017 года, г. Чита / Читинская государственная медицинская академия. – Чита : Редакционно-издательский центр Читинской государственной медицинской академии, 2017. – С. 38–39. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29859739_89509103.pdf (дата обращения: 03.03.25).

13. Зарудский, А. А. Старческая астения и сердечно-сосудистые болезни как факторы взаимоотношения / А. А. Зарудский, К. И. Прощаев. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – С. 131. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21451110_92824227.pdf. – Дата публикации: 04.02.2014.

14. Захаров, В. В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте ("Прометей") / В. В. Захаров // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 27–32.

15. Захаров, В. В. Современный взгляд на диагностику и лечение умеренных когнитивных нарушений / В. В. Захаров, Д. О. Громова. – DOI 10.46393/27129675_2024_1_6 // Поведенческая неврология. – 2024. – № 1. – С. 6–14.
16. Захаров, В. В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения / В. В. Захаров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2. – С. 16–21.
17. Ковтун, О. П. Современные аспекты диагностики болезни Альцгеймера / О. П. Ковтун, Л. И. Волкова, А. Н. Козинцев. – DOI 10.25694/URMJ.2019.08.15 // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 8 (176). – С. 5–13.
18. Когнитивная дисфункция и старческая астения / С. П. Мелихова, В. И. Шевцова, Е. А. Вольф, А. А. Зуйкова. – Текст : электронный // Молодежь, наука, медицина: материалы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием, Тверь, 17–18 апреля 2019 года. – Тверь : Редакционно-издательский центр Тверского государственного медицинского университета, 2019. – С. 652–654. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42628058_59587838.pdf (дата обращения: 03.03.25).
19. Козинцев, А. Н. Биомаркеры слюны в диагностике ранних стадий болезни Альцгеймера / А. Н. Козинцев, О. П. Ковтун, Л. И. Волкова. – DOI 10.31857/S1027813320040044 // Нейрохимия. – 2020. – Т. 37, № 4. – С. 368–378.
20. Короткевич, Н. Д. Синдром умеренных когнитивных нарушений / Н. Д. Короткевич // Центральный научный вестник. – 2016. – Т. 1, № 1 (1). – С. 22–24.
21. Локшина, А. Б. Современные представления о недементных когнитивных расстройствах / А. Б. Локшина // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 1. – С. 36–44.
22. Оценка распространенности старческой астении, уровня когнитивных функций и риска падений у лиц пожилого возраста / В. И. Шевцова, Е. Ю. Есина, А. А. Зуйкова [и др.] // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: VI Всероссийская научная конференция

студентов и молодых ученых с международным участием, Иваново, 07–08 апреля 2020 года. – Иваново : Ивановская государственная медицинская академия, 2020. – С. 51–53.

23. Пилипович, А. А. Умеренные когнитивные расстройства / А. А. Пилипович // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 44–49.

24. Полищук, Ю. И. Синдром старческой астении в геронтологии и гериатрии с точки зрения геронтопсихиатрии / Ю. И. Полищук, З. В. Летникова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – Т. 28, № 4. – С. 71–74.

25. Половозрастные особенности патофизиологии когнитивных нарушений: взгляд на молекулярные механизмы / Р. И. Дубошинский, О. А. Кичерова, Л. Р. Ахмадеева [и др.]. – DOI 10.34883/PI.2025.15.1.057 // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2025. – Т. 15, № 1. – С. 84–93.

26. Потребность, обоснование и проблемы применения гериатрической шкалы "Возраст не помеха" в работе участкового врача на врачебном участке / Д. Л. Логунов, А. С. Винтовкин, В. С. Лучкевич, О. Г. Сироткин. – Текст : электронный // Здоровье населения и качество жизни : материалы VIII Всероссийской с международным участием заочной научно-практической конференции. Часть 1. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 346–352. – URL: <https://szgmu.ru/rus/pdo/k/162/> (дата обращения: 03.03.25).

27. Преображенская, И. С. Легкие и умеренные когнитивные нарушения: клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования ноотропной терапии / И. С. Преображенская // Фарматека. – 2013. – № S3. – С. 14–19.

28. Распространённость гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ / О. Н. Ткачева, Н. М. Воробьева, Ю. В. Котовская [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3985 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 10. – С. 168–178.

29. Старческая астения : клинические рекомендации : год утверждения 2024 / разработчик Общероссийская общественная организация «Российская

ассоциация геронтологов и гериатров». – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/613_2 (дата обращения: 03.03.25).

30. Ткачева, О. Н. Обследование пациентов с когнитивными нарушениями / О. Н. Ткачева, М. А. Чердак, Э. А. Мхитарян // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 25. – С. 1880–1883.

31. Целесообразность скрининга синдрома старческой астении у пожилых пациентов с артериальной гипертензией: возраст не помеха? / С. Н. Бельдиев, Е. В. Андреева, Е. И. Березина [и др.]. – DOI 10.29234/2308-9113-2021-9-1-36-57 // Медицина. – 2021. – Т. 9, № 1 (33). – С. 36–57.

32. Четверикова, И. С. Встречаемость синдрома старческой астении у женщин с сахарным диабетом 2 типа пожилого и старческого возраста / И. С. Четверикова, С. В. Булгакова. – DOI 10.14341/Cong23-26.05.23-278 // Персонализированная медицина и практическое здравоохранение : сборник тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием, Москва, 23–26 мая 2023 года. – Москва : [б. и.], 2023. – С. 278.

33. Эделева, А. Н. Скрининг синдрома старческой астении среди пациентов участкового терапевта и пациентов отделений сестринского ухода / А. Н. Эделева, Т. П. Сабгайда. – DOI 10.21045/2071-5021-2019-65-5-2. – Текст : электронный // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – Т. 65, № 5. – С. 1–26. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42328556_13059365.pdf. – Дата публикации: 08.11.2019.

34. A 6-year prospective clinical cohort study on the bidirectional association between frailty and depressive disorder / R. C. Oude Voshaar, M. Dimitriadis, R. H. S. vandenBrink [et al.]. – DOI 10.1002/gps.5588 // International journal of geriatric psychiatry. – 2021. – Vol. 36, iss. 11. – Pp. 1699–1707.

35. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people / K. Rockwood, X. Song, C. MacKnight [et al.]. – DOI 10.1503/cmaj.050051 // CMAJ. – 2005. – Vol. 173, iss. 5. – Pp. 489–495.

36. A scoping review of the Clinical Frailty Scale / S. Church, E. Rogers, K. Rockwood, O. Theou. – DOI 10.1186/s12877-020-01801-7. – Text : electronic // BMC geriatrics. – 2020. – Vol. 20, iss. 1. – URL: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-020-01801-7>. – Published: 07.10.2020.
37. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers / C. R. Jr. Jack, D. A. Bennett, K. Blennow [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000002923 // Neurology. – 2016. – Vol. 87, iss. 5. – Pp. 539–547.
38. Additive Role of a Potentially Reversible Cognitive Frailty Model and Inflammatory State on the Risk of Disability: The Italian Longitudinal Study on Aging / V. Solfrizzi, E. Scafato, M. Lozupone [et al.]. – DOI 10.1016/j.jagp.2017.05.018 // The American journal of geriatric psychiatry. – 2017. – Vol. 25, iss. 11. – Pp. 1236–1248.
39. Allison, R. Frailty: Evaluation and Management / R. Allison, S. Assadzandi, M. Adelman. // American family physician. – 2021. – Vol. 103, iss. 4. – Pp. 219–226.
40. Altered levels of acetylcholinesterase in Alzheimer plasma / M. S. García-Ayllón, I. Riba-Llena, C. Serra-Basante [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0008701. – Text : electronic // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, iss. 1. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0008701>. – Published: 14.01.2010.
41. An overview of osteoporosis and frailty in the elderly / G. Li, L. Thabane, A. Papaioannou [et al.]. – DOI 10.1186/s12891-017-1403-x // BMC musculoskeletal disorders. – 2017. – Vol. 18, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1403-x>. – Published: 26.01.2017.
42. Anderson, J. PrecivityAD for Diagnosis of Alzheimer Disease / J. Anderson, C. Pierce // American family physician. – 2022. – Vol. 105, iss 1. – Pp. 79–81.
43. Anderson, N. D. State of the science on mild cognitive impairment (MCI) / N. D. Anderson. – DOI 10.1017/S1092852918001347 // CNS spectrums. – 2019. – Vol. 24, iss. 1. – Pp. 78–87.

44. Antidepressant use, depressive symptoms, and incident frailty in women aged 65 and older from the Women's Health Initiative Observational Study / S. L. Lakey, A. Z. LaCroix, S. L. Gray [et al.]. – DOI 10.1111/j.1532-5415.2012.03940.x // Journal of the American Geriatrics Society. – 2012. – Vol. 60, iss. 5. – Pp. 854–861.
45. Anxiety and depression in Alzheimer's disease: a systematic review of pathogenetic mechanisms and relation to cognitive decline / R. Botto, N. Callai, A. Cermelli [et al.]. – DOI 10.1007/s10072-022-06068-x // Neurological sciences. – 2022. – Vol. 43, iss. 7. – Pp. 4107–4124.
46. Assessment of Frailty and Occurrence of Anxiety and Depression in Elderly Patients with Atrial Fibrillation / I. Uchmanowicz, K. Lomper, M. Gros [et al.]. – DOI 10.2147/CIA.S258634 // Clinical interventions in aging. – 2020. – Vol. 15. – Pp. 1151–1161.
47. Association between anxiety and frailty in postmenopausal women / A. García-Vigara, J. Fernandez-Garrido, P. Chedraui [et al.]. – DOI 10.1080/09513590.2024.2329714. – Text : electronic // Gynecological endocrinology. – 2024. – Vol. 40, iss. 1. – URL: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/09513590.2024.2329714?needAccess=true>. – Published: 19.03.2024.
48. Association between Dysphagia and Frailty in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. Y. Yang, A. Y. Yang, Y. C. Chen [et al.]. – DOI 10.3390/nu14091812. – Text : electronic // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, iss. 9. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/9/1812>. – Published: 27.04.2022.
49. Association between frailty and carotid intima media thickness and inflammatory marker in an elderly population / C. C. Chang, C. Y. Hsu, P. H. Huang [et al.]. – DOI 10.1111/ggi.13099 // Geriatrics and gerontology international. – 2017. – Vol. 17, iss. 12. – Pp. 2449–2454.
50. Association between frailty and chronic pain among older adults: a systematic review and meta-analysis / T. Lin, Y. Zhao, X. Xia [et al.]. – DOI 10.1007/s41999-020-00382-3 // European geriatric medicine. – 2020. – Vol. 11, iss. 6. – Pp. 945–959.

51. Association between frailty and depression: A bidirectional Mendelian randomization study / M. G. Deng, F. Liu, Y. Liang [et al.]. – DOI 10.1126/sciadv.adi3902. – Text : electronic // Science advances. – 2023. – Vol. 9, iss. 38. – URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adi3902>. – Published: 20.09.2023.

52. Association between frailty and the cardio-ankle vascular index / Q. Xue, M. Z. Qin, J. Jia [et al.]. – DOI 10.2147/CIA.S195109 // Clinical interventions in aging. – 2019. – Vol. 14. – Pp. 735–742.

53. Association between Statins Prescribed for Primary and Secondary Prevention and Major Adverse Cardiac Events among Older Adults with Frailty: A Systematic Review / M. Hale, H. Zaman, D. Mehdizadeh [et al.]. – DOI 10.1007/s40266-020-00798-3 // Drugs and aging. – 2020. – Vol. 37, iss. 11. – Pp. 787–799.

54. Association between Vitamin D, Frailty, and Progression of Frailty in Community-Dwelling Older Women / D. Buchebner, P. Bartosch, L. Malmgren [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2019-00573 // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2019. – Vol. 104, iss. 12. – Pp. 6139–6147.

55. Association of cognitive frailty and abdominal obesity with cardiometabolic multimorbidity among middle-aged and older adults: A longitudinal study / X. Zhu, L. Ding, X. Zhang, Z. Xiong. – DOI 10.1016/j.jad.2023.08.067 // Journal of affective disorders. – 2023. – Vol. 340. – Pp. 523–528.

56. Association of frailty with outcomes in individuals with COVID-19: A living review and meta-analysis / F. Dumitrascu, K. E. Branje, E. S. Hladkiewicz [et al.]. – DOI 10.1111/jgs.17299 // Journal of the American Geriatrics Society. – 2021. – Vol. 69, iss. 9. – Pp. 2419–2429.

57. Association of low 25-hydroxyvitamin D levels with the frailty syndrome in an aged population: results from the KORA-age Augsburg study / G. Pabst, A. K. Zimmermann, C. Huth [et al.]. – DOI 10.1007/s12603-014-0546-9 // Journal of nutrition, health, and aging. – 2015. – Vol. 19, iss. 3. – Pp. 258–264.

58. Association of polypharmacy and hyperpolypharmacy with frailty states: a systematic review and meta-analysis / K. Palmer, E. R. Villani, D. L. Vetrano [et al.]. –

DOI 10.1007/s41999-018-0124-5 // European geriatric medicine. – 2019. – Vol. 10, iss. 1. – Pp. 9–36.

59. Association of vitamin D deficiency and frailty: A systematic review and meta-analysis / J. Zhou, P. Huang, P. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.maturitas.2016.09.003 // Maturitas. – 2016. – Vol. 94. – Pp. 70–76.

60. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty / A. B. Newman, J. S. Gottdiener, M. A. Mcburnie [et al.]. – DOI 10.1093/gerona/56.3.m158 // Biological sciences and medical sciences. – 2001. – Vol. 56, iss. 3. – Pp. M158–M166.

61. Bahall, M. Depression among patients with chronic kidney disease, associated factors, and predictors: a cross-sectional study / M. Bahall, G. Legall, C. Lalla. – DOI 10.1186/s12888-023-05249-y. – Text : electronic // BMC Psychiatry. – 2023. – Vol. 23, iss. 1. – URL: <https://bmcpsy psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-023-05249-y>. – Published: 10.10.2023.

62. Bernal-López, C. Frailty is associated with anxiety in community-dwelling elderly adults / C. Bernal-López, O. Potvin, J. A. Avila-Funes. – DOI 10.1111/jgs.12014 // Journal of the American Geriatrics Society. – 2012. – Vol. 60, iss. 12. – Pp. 2373–2374.

63. Bidirectional Longitudinal Study of Frailty and Depressive Symptoms Among Older Chinese Adults / L. Cao, Y. Zhou, H. Liu [et al.]. – DOI 791971. 10.3389/fnagi.2022.791971. – Text : electronic // Frontiers in aging neuroscience. – 2022. – Vol. 14. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2022.791971/full>. – Published: 10.02.2022.

64. Biomarkers shared by frailty and sarcopenia in older adults: A systematic review and meta-analysis / A. Picca, H.J. Coelho-Junior, R. Calvani [et al.]. – DOI 10.1016/j.arr.2021.101530. – Text : electronic // Ageing research reviews. – 2022. – Vol. 73. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568163721002774?via%3Dihub>. – Published: January 2022.

65. Blood biomarkers in mild cognitive impairment patients: Relationship between analytes and progression to Alzheimer disease dementia / A. Silva-Spínola, M. Lima, M. J. Leitão [et al.]. – DOI 10.1111/ene.15762 // *European journal of neurology*. – 2023. – Vol. 30, iss. 6. – Pp. 1565–1573.

66. Blood cells cholinesterase activity in early stage Alzheimer's disease and vascular dementia / R. von Bernhardt, R. Alarcón, D. Mezzano [et al.]. – DOI 10.1159/000083500 // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2005. – Vol. 19, iss. 4. – Pp. 204–212.

67. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies / Y. N. Ou, C. C. Tan, X. N. Shen [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993 // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76, iss. 1. – Pp. 217–225.

68. Buell, J. S. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing “D”ecline? / J. S. Buell, B. Dawson-Hughes. – DOI 10.1016/j.mam.2008.05.001 // *Molecular aspects of medicine*. – 2008. – Vol. 29, iss. 6. – Pp. 415–422.

69. Bunce, D. Long-term Associations Between Physical Frailty and Performance in Specific Cognitive Domains / D. Bunce, P. J. Batterham, A. J. Mackinnon. – DOI 10.1093/geronb/gbx177 // *Psychological sciences and social sciences*. – 2019. – Vol. 74, iss. 6. – Pp. 919–926.

70. Byers, A. L. Depression and risk of developing dementia / A. L. Byers, K. Yaffe. – DOI 10.1038/nrneurol.2011.60 // *Neurology*. – 2011. – Vol. 7, iss. 6. – Pp. 323–331.

71. Can Salivary Acetylcholinesterase be a Diagnostic Biomarker for Alzheimer? / S. Bakhtiari, N. B. Moghadam, M. Ehsani [et al.]. – DOI 10.7860/JCDR/2017/21715.9192 // *Journal of clinical and diagnostic research*. – 2017. – Vol. 11, iss. 1. – Pp. ZC58–ZC60.

72. Canevelli, M. Cognitive Frailty: Far From Clinical and Research Adoption / M. Canevelli, M. Cesari. – DOI 10.1016/j.jamda.2017.07.004 // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2017. – Vol. 18, iss. 10. – Pp. 816–818.

73. Cardiovascular Dysfunction and Frailty Among Older Adults in the Community: The ARIC Study / W. Jr. Nadruz, D. Kitzman, B. G. Windham [et al.]. – DOI 10.1093/gerona/glw199 // Biological sciences and medical sciences. – 2017. – Vol. 72, iss. 7. – Pp. 958–964.

74. Cardiovascular risk profile and frailty in a population-based study of older British men / S. E. Ramsay, D. S. Arianayagam, P. H. Whincup [et al.]. – DOI 10.1136/heartjnl-2014-306472 // Heart. – 2015. – Vol. 101, iss. 8. – Pp. 616–622.

75. Cerebral Hemodynamics in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review / L. Beishon, V. J. Haunton, R. B. Panerai, T. G. Robinson. – DOI 10.3233/JAD-170181 // Journal of Alzheimer's disease. – 2017. – Vol. 59, iss. 1. – Pp. 369–385.

76. Cerebrospinal fluid (CSF) 25-hydroxyvitamin D concentration and CSF acetylcholinesterase activity are reduced in patients with Alzheimer's disease / P. Johansson, E. G. Almqvist, J. O. Johansson [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0081989. – Text : electronic // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, iss. 11. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0081989>. – Published: 29.11.2013.

77. Cerebrovascular Hemodynamics in Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Transcranial Doppler Studies / D. Fresnais, H. Ihle-Hansen, E. Lundström [et al.]. – DOI 10.1159/000535422 // Dementia and geriatric cognitive disorders. – 2023. – Vol. 52, iss. 5–6. – Pp. 277–295.

78. Cesari, M. Frailty in Older Persons / M. Cesari, R. Calvani, E. Marzetti. – DOI 10.1016/j.cger.2017.02.002 // Clinics in geriatric medicine. – 2017. – Vol. 33, iss. 3. – Pp. 293–303.

79. Cholinesterase enzymes in the blood of patients with Alzheimer's disease / R. C. Smith, B. T. Ho, L. Hsu [et al.]. – DOI 10.1016/0024-3205(82)90267-3 // Life sciences. – 1982. – Vol. 30, iss. 6. – Pp. 543–546.

80. Chronic kidney disease-related physical frailty and cognitive impairment: a systemic review / Z. Shen, Q. Ruan, Z. Yu, Z. Sun. – DOI 10.1111/ggi.12758 // Geriatrics and gerontology international. – 2017. – Vol. 17, iss. 4. – Pp. 529–544.

81. Cognitive Frailty and Incidence of Dementia in Older Persons / H. Shimada, H. Makizako, K. Tsutsumimoto [et al.]. – DOI 10.14283/jpad.2017.29 // The journal of prevention of Alzheimer's disease. – 2018. – Vol. 5, iss. 1. – Pp. 42–48.

82. Cognitive frailty as a predictor of adverse outcomes among older adults: A systematic review and meta-analysis / Z. Bu, A. Huang, M. Xue [et al.]. – DOI 10.1002/brb3.1926. – Text : electronic // Brain and behavior. – 2021. – Vol. 11, iss. 1. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.1926>. – Published: 06.11.2020.

83. Cognitive frailty as a predictor of dementia among older adults: A systematic review and meta-analysis / L. Zheng, G. Li, D. Gao [et al.]. – DOI 10.1016/j.archger.2019.103997. – Text : electronic // Archives of gerontology and geriatrics. – 2020. – Vol. 87. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167494319302407?via%3Dihub>. – Published: March–April 2020.

84. Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency / Q. Ruan, Z. Yu, M. Chen [et al.] // Ageing research reviews. – 2015. – Vol. 20. – Pp. 1–10.

85. Cognitive frailty: A conceptual systematic review and an operational proposal for future research / D. Facal, A. Maseda, A. X. Pereiro [et al.]. – DOI 10.1016/j.maturitas.2018.12.006 // Maturitas. – 2019. – Vol. 121. – Pp. 48–56.

86. Cognitive Frailty: An Update / D. Facal, C. Burgo, C. Spuch [et al.]. – DOI 10.3389/fpsyg.2021.813398. – Text : electronic // Frontiers in psychology. – 2021. – Vol. 12. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2021.813398/full>. – Published: 16.12.2021.

87. Cognitive frailty: Predementia syndrome and vascular risk factors / F. Panza, A. D'Introno, A. M. Colacicco [et al.]. – DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.008 // Neurobiology of aging. – 2006. – Vol. 27, iss. 7. – Pp. 933–940.

88. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group / E. Kelaiditi, M. Cesari, M. Canevelli [et al.]. – DOI

10.1007/s12603-013-0367-2 // Journal of nutrition, health, and aging. – 2013. – Vol. 17, iss. 9. – Pp. 726–734.

89. Cognitive Impairment and Disability in Older Japanese Adults / H. Shimada, H. Makizako, T. Doi [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0158720. – Text : electronic // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, iss. 7. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0158720>. – Published: 14.07.2016.

90. Cognitive impairment and low physical activity are the components of frailty more strongly associated with disability / J. A. Ávila-Funes, S. D. Pina-Escudero, S. Aguilar-Navarro [et al.]. – DOI 10.1007/s12603-011-0111-8 // Journal of nutrition, health, and aging. – 2011. – Vol. 15, iss. 8. – Pp. 683–689.

91. Cognitive Impairment, Frailty, and Adverse Outcomes Among Prevalent Hemodialysis Recipients: Results From a Large Prospective Cohort Study in the United Kingdom / B. M. Anderson, M. Qasim, G. Correa [et al.]. – DOI 10.1016/j.xkme.2023.100613. – Text : electronic // Kidney medicine. – 2023. – Vol. 5, iss. 4. – URL: [https://www.kidneymedicinejournal.org/article/S2590-0595\(23\)00021-3/fulltext](https://www.kidneymedicinejournal.org/article/S2590-0595(23)00021-3/fulltext). – Published: April 2023.

92. Cognitive reserve and midlife vascular risk: Cognitive and clinical outcomes / A. Soldan, C. Pettigrew, Y. Zhu [et al.]. – DOI 10.1002/acn3.51120 // Annals of clinical and translational neurology. – 2020. – Vol. 7, iss. 8. – Pp. 1307–1317.

93. Comorbid depressive and anxiety symptoms and frailty among older adults: Findings from the West China health and aging trend study / W. Zhao, Y. Zhang, X. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.jad.2020.08.070 // Journal of affective disorders. – 2020. – Vol. 277. – Pp. 970–976.

94. Comorbidity and risk-patterns of depression, generalised anxiety disorder and mixed anxiety-depression in later life: results from the AMSTEL study / R. A. Schoevers, A. T. Beekman, D. J. Deeg [et al.]. – DOI 10.1002/gps.1001 // International journal of geriatric psychiatry. – 2003. – Vol. 18, iss. 11. – Pp. 994–1001.

95. Co-occurrence of cognitive impairment and physical frailty, and incidence of dementia: Systematic review and meta-analysis / G. Grande, M. L. Haaksma, D.

Rizzuto [et al.]. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2019.09.001 // Neuroscience and biobehavioral reviews. – 2019. – Vol. 107. – Pp. 96–103.

96. C-Reactive Protein and Frailty in the Elderly: A Literature Review / D. Velissaris, N. Pantzaris, I. Koniari [et al.]. – DOI 10.14740/jocmr2959w // Journal of clinical medicine research. – 2017. – Vol. 9, iss. 6. – Pp. 461–465.

97. Cross-Sectional Association Between Cognitive Frailty and White Matter Hyperintensity Among Memory Clinic Patients / T. Sugimoto, R. Ono, A. Kimura [et al.]. – DOI 10.3233/JAD-190622 // Journal of clinical medicine research. – 2019. – Vol. 72, iss. 2. – Pp. 605–612.

98. CSF and Plasma Cholinergic Markers in Patients With Cognitive Impairment / A. Karami, T. Darreh-Shori, M. Schultzberg, M. Eriksdotter. – DOI 10.3389/fnagi.2021. – Text : electronic// Frontiers in aging neuroscience. – 2021. – Vol. 13. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2021.704583/full>. – Published: 26.08.2021.

99. Depression and frailty in older adults: A population-based cohort study / F. A. F. Da Mata, M. Miranda Forte Gomes, J. Lício Ferreira Santos [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, iss. 3. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0247766>. – Published: 04.03.2021.

100. Depression Is Associated with the Aberration of Resting State Default Mode Network Functional Connectivity in Patients with Amyloid-Positive Mild Cognitive Impairment / S. M. Wang, D. W. Kang, Y. H. Um [et al.]. – DOI 10.3390/brainsci13071111. – Text : electronic // Brain sciences. – 2023. – Vol. 13, iss. 7. – URL: <https://www.mdpi.com/2076-3425/13/7/1111>. – Published: 22.07.2023.

101. Different Cognitive Frailty Models and Health- and Cognitive-related Outcomes in Older Age: From Epidemiology to Prevention / F. Panza, M. Lozupone, V. Solfrizzi [et al.]. – DOI 10.3233/JAD-170963 // Journal of Alzheimer's disease. – 2018. – Vol. 62, iss. 3. – Pp. 993–1012.

102. Does vascular endothelial dysfunction play a role in physical frailty and sarcopenia? A systematic review / A. T. Amarasekera, D. Chang, P. Schwarz, T. C. Tan. – DOI 10.1093/ageing/afaa237 // Age Ageing. – 2021. – Vol. 50, iss. 3. – Pp. 725–732.

103. Effect of frailty syndrome on the outcomes of patients with carotid stenosis / V. Pandit, A. Lee, M. Zeeshan [et al.]. – DOI 10.1016/j.jvs.2019.08.235 // Journal of vascular surgery. – 2020. – Vol. 71, iss. 5. – Pp. 1595–1600.

104. Epidemiological and clinical significance of cognitive frailty: A mini review / T. Sugimoto, T. Sakurai, R. Ono [et al.]. – DOI 10.1016/j.arr.2018.03.002 // Ageing research reviews. – 2018. – Vol. 44. – Pp. 1–7.

105. Erratum: Trimethylamine N-Oxide, a Gut Microbiota-Dependent Metabolite, is Associated with Frailty in Older Adults with Cardiovascular Disease [Corrigendum] / W. He, Y. Luo, J. P. Liu [et al.]. – DOI 10.2147/CIA.S316846. – Text : electronic // Clinical interventions in aging. – 2021. – Vol. 16. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8096413>. – Published: 30.04.2021.

106. Exploring the concept of psychological frailty in older adults: a systematic scoping review / J. Zhao, Y. W. J. Liu, S. Tyrovolas, J. Mutz. – DOI 10.1016/j.jclinepi.2023.05.005 // Journal of clinical epidemiology. – 2023. – Vol. 159. – Pp. 300–308.

107. Frailty and affective disorders throughout adult life: A 5-year follow-up of the Lifelines Cohort Study / M. K. Borges, H. W. Jeurings, R. M. Marijnissen [et al.]. – DOI 10.1111/jgs.18021 // Journal of the American Geriatrics Society. – 2022. – Vol. 70, iss. 12. – Pp. 3424–3435.

108. Frailty and chronic disease / M. B. Zazzara, D. L. Vetrano, A. Carfi, G. Onder. – DOI 10.23736/S0031-0808.19.03731-5 // Panminerva medica. – 2019. – Vol. 61, iss. 4. – Pp. 486–492.

109. Frailty and chronic kidney disease: associations and implications / L. Bansal, A. Goel, A. Agarwal [et al.]. – DOI 10.1590/2175-8239-JBN-2022-0117en // Jornal brasileiro de nefrologia. – 2023. – Vol. 45, iss. 4. – Pp. 401–409.

110. Frailty and Cognitive Impairment in Predicting Mortality Among Oldest-Old People / Q. Hao, B. Dong, M. Yang [et al.]. – DOI 10.3389/fnagi.2018.00295. – Text :

electronic // *Frontiers in aging neuroscience*. – 2018. – Vol. 10. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2018.00295/full>. – Published: 18.10.2018.

111. Frailty and coronary plaque characteristics on optical coherence tomography / H. Amano, R. Noike, T. Yabe [et al.]. – DOI 10.1007/s00380-019-01547-2 // *Heart Vessels*. – 2020. – Vol. 35, iss. 6. – Pp. 750–761.

112. Frailty and depression in older adults: a high-risk clinical population / P. J. Brown, S. P. Roose, R. Fieo [et al.]. – DOI 10.1016/j.jagp.2013.04.010 // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2014. – Vol. 22, iss. 11. – Pp. 1083–1095.

113. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants / P. Hanlon, B. I. Nicholl, B. D. Jani [et al.]. – DOI 10.1016/S2468-2667(18)30091-4. – Text : electronic // *The Lancet. Public health*. – 2018. – Vol. 3, iss. 7. – URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(18\)30091-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(18)30091-4/fulltext). – Published: July 2018.

114. Frailty and Risk of Cardiovascular Diseases in Older Persons: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study / N. Veronese, K. Sigeirsdottir, G. Eiriksdottir [et al.]. – DOI 10.1089/rej.2016.1905 // *Rejuvenation research*. – 2017. – Vol. 20, iss. 6. – Pp. 517–524.

115. Frailty And Subclinical Atherosclerosis / S. A. Moatassem, A. W. M. Randa, H. O. Omar [et al.]. – DOI 10.5281/zenodo.343751 // *Indian Journal of Medical Research and Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – Vol. 4, iss. 3. – Pp. 1–9.

116. Frailty and subclinical coronary atherosclerosis: The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) / S. K. C. Korada, D. Zhao, M. Tibuakuu [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.026 // *Atherosclerosis*. – 2017. – Vol. 266. – Pp. 240–247.

117. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis / S. Vermeiren, R. Vella-Azzopardi, D. Beckwée [et al.]. – DOI 10.1016/j.jamda.2016.09.010 // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2016. – Vol. 17, iss. 12. – Pp. 1163.e1–1163.e17.

118. Frailty and the risk of dementia: is the association explained by shared environmental and genetic factors? / G. Bai, Y. Wang, R. Kuja-Halkola [et al.]. – DOI 10.1186/s12916-021-02104-3. – Text : electronic // BMC medicine. – 2021. – Vol. 19, iss. 1. – URL: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-021-02104-3>. – Published: 18.10.2021.

119. Frailty and Vascular Cognitive Impairment: Mechanisms Behind the Link / S. G. Aguilar-Navarro, A. J. Mimenza-Alvarado, A. Anaya-Escamilla, L. M. Gutiérrez-Robledo // Revista de investigación clínica. – 2016. – Vol. 68, iss. 1. – Pp. 25–32.

120. Frailty as a Predictor of Cognitive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. K. Borges, M. Canevelli, M. Cesari, I. Aprahamian. – DOI 10.3389/fmed.2019.00026. – Text : electronic // Frontiers in medicine. – 2019. – Vol. 6. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2019.00026/full>. – Published: 19.02.2019.

121. Frailty consensus: a call to action / J. E. Morley, B. Vellas, G. A. van Kan [et al.] // JAMDA. – 2013. – Vol. 14, iss 6. – Pp. 392–397.

122. Frailty in cardiology: definition, assessment and clinical implications for general cardiology. A consensus document of the Council for Cardiology Practice (CCP), Association for Acute Cardio Vascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Council on Valvular Heart Diseases (VHD), Council on Hypertension (CHT), Council of Cardio-Oncology (CCO), Working Group (WG) Aorta and Peripheral Vascular Diseases, WG e-Cardiology, WG Thrombosis, of the European Society of Cardiology, European Primary Care Cardiology Society (EPCCS) / D. Richter, L. Guasti, D. Walker [et al.]. – DOI 10.1093/eurjpc/zwaa167 // European journal of preventive cardiology. – 2022. – Vol. 29, iss. 1. – Pp. 216–227.

123. Frailty in Elderly Patients with Covid-19: A Narrative Review / S. Salini, A. Russo, G. De Matteis [et al.]. – DOI 10.1177/23337214221079956. – Text : electronic // Gerontology and geriatric medicine. – 2022. – Vol. 8. – URL:

<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/23337214221079956>. – Published: 04.03.2022.

124. Frailty in elderly people: an evolving concept / K. Rockwood, R. A. Fox, P. Stolee [et al.] // CMAJ. – 1994. – Vol. 150, iss. 4. – Pp. 489–495.

125. Frailty in individuals with depression, bipolar disorder and anxiety disorders: longitudinal analyses of all-cause mortality / J. Mutz, U. Choudhury, J. Zhao, A. Dregan. – DOI 10.1186/s12916-022-02474-2. – Text : electronic // BMC medicine. – 2022. – Vol. 20, iss. 1. – URL: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-022-02474-2>. – Published: 30.08.2022.

126. Frailty in older adults: evidence for a phenotype / L. P. Fried, C. M. Tangen, J. Walston [et al.] // Biological sciences and medical sciences. – 2001. – Vol. 56, iss. 3. – Pp. M146–M156.

127. Frailty Index and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease: Data from the Impact of Cholinergic Treatment USe Study / E. Kelaiditi, M. Canevelli, S. Andrieu [et al.]. – DOI 10.1111/jgs.13956 // Journal of the American Geriatrics Society. – 2016. – Vol. 64, iss. 6. – Pp. 1165–1170.

128. Frailty predictors and outcomes among older patients with cardiovascular disease: Data from Fragicor / A. Jr. Frisoli, S. J. Ingham, Â. T. Paes [et al.]. – DOI 10.1016/j.archger.2015.03.001 // Archives of gerontology and geriatrics. – 2015. – Vol. 61, iss. 1. – Pp. 1–7.

129. Frailty syndrome and associated factors among patients with hypertension: A cross-sectional study in Kumasi, Ghana / S. A. Sakyi, P. Tawiah, E. Senu [et al.]. – DOI 10.1002/hsr2.1664. – Text : electronic // Health science reports. – 2023. – Vol. 6, iss. 10. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hsr2.1664>. – Published: 25.10.2023.

130. Frailty Worsens Antidepressant Treatment Outcomes in Late Life Depression / P. J. Brown, A. Ciarleglio, S. P. Roose [et al.]. – DOI 10.1016/j.jagp.2020.12.024 // The American journal of geriatric psychiatry. – 2021. – Vol. 29, iss. 9. – Pp. 944–955.

131. Frailty, depression, and anxiety in later life / A. M. Ní Mhaoláin, C. W. Fan, R. Romero-Ortuno [et al.]. – DOI 10.1017/S1041610211002110 // International psychogeriatrics. – 2012. – Vol. 24, iss. 8. – Pp. 1265–1274.

132. Frailty, lifestyle, genetics and dementia risk / D. D. Ward, J. M. Ranson, L. M. K. Wallace [et al.]. – DOI 10.1136/jnnp-2021-327396 // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. – 2022. – Vol. 93, iss. 4. – Pp. 343–350.

133. Frailty: implications for clinical practice and public health / E. O. Hoogendijk, J. Afilalo, K. E. Ensrud [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(19)31786-6 // Lancet. – 2019. – Vol. 394, iss. 10206. – Pp. 1365–1375.

134. Gáll, Z. Role of Vitamin D in Cognitive Dysfunction: New Molecular Concepts and Discrepancies between Animal and Human Findings / Z. Gáll, O. Székely. – DOI 10.3390/nu13113672. – Text : electronic // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, iss. 11. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/11/3672>. – Published: 20.10.2021.

135. Gender-specific prevalence and risk factors of mild cognitive impairment among older adults in Chongming, Shanghai, China / Y. Liu, X. Yu, P. Han [et al.]. – DOI 10.3389/fnagi.2022.900523. – Text : electronic // Frontiers in aging neuroscience. – 2022. – Vol. 14. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2022.900523/full>. – Published: 01.09.2022.

136. Gill, S. S. All, some or none? Statin prescribing for frail older adults / S. S. Gill. – DOI 10.1503/cmaj.181671 // CMAJ. – 2019. – Vol. 191, iss. 2. – Pp. E30–E31.

137. Gold, J. The Role of Vitamin D in Cognitive Disorders in Older Adults / J. Gold, A. Shoaib, G. Gorthy. – DOI 10.17925/USN.2018.14.1.41. // US Neurology. – 2018. – Vol. 14, iss. 1. – Pp. 41–46.

138. Gurina, N. A. A roadmap of aging in Russia: the prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district-the “Crystal” study / N. A. Gurina, E. V. Frolova, J. M. Degryse. – DOI 10.1111/j.1532-5415.2011.03448.x // Journal of the American Geriatrics Society. – 2011. – Vol. 59, iss. 6. – Pp. 980–988.

139. Hilmer, S. N. Biology of frailty: Implications for clinical pharmacology and drug therapy in frail older people / S. N. Hilmer, H. Wu, M. Zhang. – DOI

10.1016/j.mad.2019.111119 // Mechanisms of ageing and development. – 2019. – Vol. 181. – Pp. 22–28.

140. Hiriscau, E. I. The Role of Depression and Anxiety in Frail Patients with Heart Failure / E. I. Hiriscau, C. Bodolea. – DOI 10.3390/diseases7020045. – Text : electronic // Diseases. – 2019. – Vol. 7, iss. 2. – URL: <https://www.mdpi.com/2079-9721/7/2/45>. – Published: 19.06.2019.

141. Hoover, M. Validation of an index to estimate the prevalence of frailty among community-dwelling seniors / M. Hoover, M. Rotermann, C. Sanmartin, J. Bernier // Health reports. – 2013. – Vol. 24, iss. 9. – Pp. 10–17.

142. Incidence and Predictors of Cognitive Frailty Among Older Adults: A Community-based Longitudinal Study / N. F. M. Rivan, S. Shahar, N. F. Rajab [et al.]. – DOI 10.3390/ijerph17051547. – Text : electronic // International journal of environmental research and public health. – 2020. – Vol. 17, iss. 5. – URL: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/5/1547>. – Published: 28.02.2020.

143. Increasing use of cognitive measures in the operational definition of frailty- A systematic review / R. Vella Azzopardi, I. Beyer, S. Vermeiren [et al.]. – DOI 10.1016/j.arr.2018.01.003 // Ageing research reviews. – 2018. – Vol. 43. – Pp. 10–16.

144. Inflammation and cerebral small vessel disease: A systematic review / A. Low, E. Mak, J. B. Rowe [et al.]. – DOI 10.1016/j.arr.2019.100916. – Text : electronic // Ageing research reviews. – 2019. – Vol. 53. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568163719300650?via%3Dihub>. – Published: August 2019.

145. Inflammation, Frailty and Cardiovascular Disease / P. Soysal, F. Arik, L. Smith [et al.]. – DOI 10.1007/978-3-030-33330-0_7 // Advances in experimental medicine and biology. – 2020. – Vol. 1216. – Pp. 55–64.

146. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis / N. Ciesielska, R. Sokołowski, E. Mazur, [et al.]. – DOI 10.12740/PP/45368 // Psychiatria polska. – 2016. – Vol. 50, iss. 5. – Pp. 1039–1052.

147. Jasiński, J. The Role of Butyrylcholinesterase and Iron in the Regulation of Cholinergic Network and Cognitive Dysfunction in Alzheimer's Disease Pathogenesis / J. Jasiński, M. Targońska, B. Wasąg. – DOI 10.3390/ijms22042033. – Text : electronic // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22, iss. 4. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/4/2033>. – Published: 18.02.2021.

148. Jayedi, A. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response † / A. Jayedi, A. Rashidy-Pour, S. Shab-Bidar. – DOI 10.1080/1028415X.2018.1436639 // Nutritional neuroscience. – 2019. – Vol. 22, iss. 11. – Pp. 750–759.

149. Jongsiriyanyong, S. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article / S. Jongsiriyanyong, P. Limpawattana. – DOI 10.1177/1533317518791401 // American journal of Alzheimer's disease and other dementias. – 2018. – Vol. 33, iss. 8. – Pp. 500–507.

150. Kaur, A. The MoCA-Memory Index Score: An Efficient Alternative to Paragraph Recall for the Detection of Amnesic Mild Cognitive Impairment / A. Kaur, S. D. Edland, G. M. Peavy. – DOI 10.1097/WAD.0000000000000240 // Alzheimer disease and associated disorders. – 2018. – Vol. 32, iss. 2. – Pp. 120–124.

151. Kidney function and cognitive decline in frail elderly: two faces of the same coin? / G. Coppolino, D. Bolignano, P. Gareri [et al.]. – DOI 10.1007/s11255-018-1900-3 // International urology and nephrology. – 2018. – Vol. 50, iss. 8. – Pp. 1505–1510.

152. Kojima, G. Frailty syndrome: implications and challenges for health care policy / G. Kojima, A. E. M. Liljas, S. Iliffe. – DOI 10.2147/RMHP.S168750 // Risk management and healthcare policy. – 2019. – Vol. 12. – Pp. 23–30.

153. Lalkhen, A. G. Clinical tests: sensitivity and specificity / A. G. Lalkhen, A. McCluskey. – DOI 10.1093/bjaceaccp/mkn041 // Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain. – 2008. – Vol. 8, iss. 6. – Pp. 221–223.

154. Langa, K. M. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review / K. M. Langa, D. A. Levine. – DOI 10.1001/jama.2014.13806 // JAMA. – 2014. – Vol. 312, iss. 23. – Pp. 2551–2561.

155. Lecanemab, Aducanumab, and Gantenerumab - Binding Profiles to Different Forms of Amyloid-Beta Might Explain Efficacy and Side Effects in Clinical Trials for Alzheimer's Disease / L. Söderberg, M. Johannesson, P. Nygren [et al.]. – DOI 10.1007/s13311-022-01308-6 // *Neurotherapeutics*. – 2023. – Vol. 20, iss. 1. – Pp. 195–206.

156. Levine, D. A. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications / D. A. Levine, K. M. Langa. – DOI 10.1007/s13311-011-0047-z // *Neurotherapeutics*. – 2011. – Vol. 8, iss. 3. – Pp. 361–373.

157. Longitudinal Association between Late-Life Depression (LLD) and Frailty: Findings from a Prospective Cohort Study (MiMiCS-FRAIL) / M. K. Borges, C.V. Romanini, N. A. Lima [et al.]. – DOI 10.1007/s12603-021-1639-x // *The journal of nutrition, health & aging*. – 2021. – Vol. 25, iss. 7. – Pp. 895–902.

158. Low Vitamin D and Its Association with Cognitive Impairment and Dementia / S. Sultan, U. Taimuri, S. A. Basnan [et al.]. – DOI 10.1155/2020/6097820 // *Journal of aging research*. – 2020. – Vol. 2020. – URL: <https://doi.org/10.1155/2020/6097820>. – Published: 30.04.2020.

159. Low Vitamin D Levels and Frailty Status in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. Marcos-Pérez, M. Sánchez-Flores, S. Proietti [et al.]. – DOI 10.3390/nu12082286 // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, iss. 8. – URL: <https://doi.org/10.3390/nu12082286>. – Published: 30.07.2020.

160. Low vitamin D status is an independent predictor of increased frailty and all-cause mortality in older men: the Health in Men Study / Y. Y. Wong, K. A. McCaul, B. B. Yeap [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2013-1702 // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2013. – Vol. 98, iss. 9. – Pp. 3821–3828.

161. Ma, L. Depression, Anxiety, and Apathy in Mild Cognitive Impairment: Current Perspectives / L. Ma. – DOI 10.3389/fnagi.2020.00009 // *Frontiers in aging neuroscience*. – 2020. – Vol. 12. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00009>. – Published: 30.01.2020.

162. Martin, E. Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: A Literature Review / E. Martin, L. Velayudhan. – DOI 10.1159/000507078 // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2020. – Vol. 49, iss. 2. – Pp. 146–155.

163. MCI is associated with deficits in everyday functioning / S. T. Farias, D. Mungas, B. R. Reed [et al.]. – DOI 10.1097/01.wad.0000213849.51495.d9 // *Alzheimer disease and associated disorders*. – 2006. – Vol. 20, iss. 4. – Pp. 217–223.

164. McKinnon, A. C. Relationships between sleep quality, depressive symptoms and MCI diagnosis: A path analysis / A. C. McKinnon, A. P. Beath, S. L. Naismith. – DOI 10.1016/j.jad.2019.05.045 // *Journal of affective disorders*. – 2019. – Vol. 256. – Pp. 26–32.

165. Mild cognitive impairment in a Spanish representative sample: prevalence and associated factors / E. Lara, A. Koyanagi, B. Olaya [et al.]. – DOI 10.1002/gps.4398 // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2016. – Vol. 31, iss. 8. – Pp. 858–867.

166. Mitnitski, A. B. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging / A. B. Mitnitski, A. J. Mogilner, K. Rockwood // *TheScientificWorldJournal*. – 2001. – Vol. 1. – Pp. 323–336.

167. Modrego, P. J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study / P. J. Modrego, J. Ferrández. – DOI 10.1001/archneur.61.8.1290 // *Archives of neurology*. – 2004. – Vol. 61, iss. 8. – Pp. 1290–1293.

168. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: A systematic review integrating three decades of multidisciplinary research / O. M. Bubu, A. G. Andrade, O. Q. Umasabor-Bubu [et al.]. – DOI 10.1016/j.smr.2019.101250 // *Sleep medicine reviews*. – 2020. – Vol. 50. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2019.101250>. – Published: Apr 2020.

169. Park, C. The Science of Frailty: Sex Differences / C. Park, F. C. Ko. – DOI 10.1016/j.cger.2021.05.008 // *Clinics in geriatric medicine*. – 2021. – Vol. 37, iss. 4. – Pp. 625–638.

170. Petersen, R. C. Mild Cognitive Impairment / R. C. Petersen. – DOI 10.1212/CON.0000000000000313 // Continuum (Minneapolis, Minn). – 2016. – Vol. 22, iss. 2. – Pp. 404–418.

171. Petersen, R. Consensus on mild cognitive impairment: EADC – ADCS / R. Petersen, J. Touchon // Research and Practice in Alzheimer's Disease. – 2005. – Vol. 10. – Pp. 38–46.

172. Physical Frailty and Brain White Matter Abnormalities: The Atherosclerosis Risk in Communities Study / E. L. Ducca, G. T. Gomez, P. Palta [et al.]. – DOI 10.1093/gerona/glac111 // The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. – 2023. – Vol. 78, iss. 2. – Pp. 357–364.

173. Physical Frailty and Cognitive Functioning in Depressed Older Adults: Findings From the NESDO Study / M. H. Arts, R. M. Collard, H. C. Comijs [et al.]. – DOI 10.1016/j.jamda.2015.07.016 // Journal of the American Medical Directors Association. – 2016. – Vol. 17, iss. 1. – Pp. 36–43.

174. Physical frailty and the risk of major depressive disorder: The Irish Longitudinal Study on Ageing / F. Jia, X. Shi, X. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpsychires.2020.03.002 // Journal of psychiatric research. – 2020. – Vol. 125. – Pp. 91–95.

175. Physical frailty predicts incident depressive symptoms in elderly people: prospective findings from the Obu Study of Health Promotion for the Elderly / H. Makizako, H. Shimada, T. Doi [et al.]. – DOI 10.1016/j.jamda.2014.08.017 // Journal of the American Medical Directors Association. – 2015. – Vol. 16, iss. 3. – Pp. 194–199.

176. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management / E. Dent, J. E. Morley, A. J. Cruz-Jentoft [et al.]. – DOI 10.1007/s12603-019-1273-z // The journal of nutrition, health & aging. – 2019. – Vol. 23, iss. 9. – Pp. 771–787.

177. Plasma Cholinesterase Activity in Alzheimer's Disease / M. Hosoi, K. Hori, K. Konishi [et al.]. – DOI 10.1159/000381532 // Neuro-degenerative diseases. – 2015. – Vol. 15, iss. 3. – Pp. 188–190.

178. Plasma esterases and inflammation in ageing and frailty / R. E. Hubbard, M. S. O'Mahony, B. L. Calver, K. W. Woodhouse. – DOI 10.1007/s00228-008-0499-1 // European journal of clinical pharmacology. – 2008. – Vol. 64, iss. 9. – Pp. 895–900.

179. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology / D. S. Knopman, S. T. DeKosky, J. L. Cummings [et al.]. – DOI 10.1212/wnl.56.9.1143 // Neurology. – 2001. – Vol. 56, iss. 9. – Pp. 1143–1153.

180. Prevalence and associated factors of cognitive frailty in community-dwelling older adults: Results from the Korean longitudinal study of aging / T. Lee, J. Chung, K. Song, Y. Ji. – DOI 10.1111/opn.12576. – Text : electronic // International journal of older people nursing. – 2023. – Vol. 18, iss. 6. – URL: <https://doi.org/10.1111/opn.12576>. – Published: 29.09.2023.

181. Prevalence and health outcomes of polypharmacy and hyperpolypharmacy in older adults with frailty: A systematic review and meta-analysis / J. J. Y. Toh, H. Zhang, Y. Y. Soh [et al.]. – DOI 10.1016/j.arr.2022.101811. – Text : electronic // Ageing research reviews. – 2023. – Vol. 83. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101811>. – Published: Jan 2023.

182. Prevalence and incidence of cognitive impairment in an elder Portuguese population (65-85 years old) / R. Pais, L. Ruano, C. Moreira [et al.]. – DOI 10.1186/s12877-020-01863-7. – Text : electronic // BMC geriatrics. – 2020. – Vol. 20, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01863-7>. – Published: 16.11.2020.

183. Prevalence and Prognosis of Coexisting Frailty and Cognitive Impairment in Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis / C. Yi, J. Lin, P. Cao [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-018-35548-4. – Text : electronic // Scientific reports. – 2018. – Vol. 8, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35548-4>. – Published: 23.11.2018.

184. Prevalence and risk factors of frailty in older patients with chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis / T. Li, Y. L. Jiang, J. Kang [et al.]. – DOI 10.1007/s40520-023-02587-5 // Aging clinical and experimental research. – 2023. – Vol. 35, iss. 12. – Pp. 2861–2871.

185. Prevalence and risk factors of osteosarcopenia: a systematic review and meta-analysis / T. Huang, C. Li, F. Chen [et al.]. – DOI 10.1186/s12877-023-04085-9. – Text : electronic // BMC geriatrics. – 2023. – Vol. 23, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04085-9>. – Published: 15.01.2023.

186. Prevalence of Frailty in Older Men and Women: Cross-Sectional Data from the Geelong Osteoporosis Study / M. C. Tembo, K. L. Holloway-Kew, S. X. Sui [et al.]. – DOI 10.1007/s00223-020-00713-3 // Calcified tissue international. – 2020. – Vol. 107, iss. 3. – Pp. 220–229.

187. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in hypertensive population: a cross-sectional study in less developed northwest China / M. Heizhati, L. Wang, N. Li [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000019891. – Text : electronic // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99, iss. 19. – URL: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019891>. – Published: May 2020.

188. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The Mayo Clinic Study of Aging / R. C. Petersen, R. O. Roberts, D. S. Knopman [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0b013e3181f11d85 // Neurology. – 2010. – Vol. 75, iss. 10. – Pp. 889–897.

189. Prevalence of Sarcopenia and Relationships Between Muscle and Bone in Indian Men and Women / A. Zengin, B. Kulkarni, A. V. Khadilkar [et al.]. – DOI 10.1007/s00223-021-00860-1 // Calcified tissue international. – 2021. – Vol. 109, iss. 4. – Pp. 423–433.

190. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study / L. Jia, Y. Du, L. Chu [et al.]. – DOI 10.1016/S2468-2667(20)30185-7 // Lancet Public Health. – 2020. – Vol. 5, iss. 12. – Pp. e661–e671.

191. Prognostic value of serial serum cholinesterase activities in organophosphate poisoned patients / H. Y. Chen, W. W. Wang, C. H. Chaou, C. C. Lin. – DOI 10.1016/j.ajem.2008.07.006 // American journal of emergency medicine. – 2009. – Vol. 27, iss. 9. – Pp. 1034–1039.

192. Proietti, M. Frailty: What Is It? / M. Proietti, M. Cesari. – DOI 10.1007/978-3-030-33330-0_1 // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2020. – Vol. 1216. – Pp. 1–7.

193. Proposal for standard methods for the determination of enzyme catalytic concentrations in serum and plasma at 37 degrees C / E. Schmidt, E. Henkel, R. Klauke [et al.] // *Zeitschrift fur klinische Chemie und klinische Biochemie*. – 1990. – Vol. 28, iss. 10. – Pp. 805–808.

194. Prospective association of vitamin D with frailty status and all-cause mortality in older adults: Results from the KORA-Age Study / S. Vogt, S. Decke, T. de Las Heras Gala [et al.]. – DOI 10.1016/j.ypmed.2015.01.010 // *Preventive medicine*. – 2015. – Vol. 73. – Pp. 40–46.

195. Protection of cholinergic and antioxidant system contributes to the effect of Vitamin D3 ameliorating memory dysfunction in sporadic dementia of Alzheimer's type / M. V. Rodrigues, J. M. Gutierrez, F. Carvalho [et al.]. – DOI 10.1080/13510002.2019.1617514 // *Redox report*. – 2019. – Vol. 24, iss. 1. – Pp. 34–40.

196. Pseudo-dementia: A neuropsychological review / H. Kang, F. Zhao, L. You [et al.]. – DOI 10.4103/0972-2327.132613 // *Annals of Indian Academy of Neurology*. – 2014. – Vol. 17, iss. 2. – Pp. 147–154.

197. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment / V. Orgeta, P. Leung, R. Del-Pino-Casado [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD009125.pub3. – Text : electronic // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2022. – Vol. 4, iss. 4. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009125.pub3>. – Published: 25.04.2022.

198. Quality improvement in neurology: Mild cognitive impairment quality measurement set / N. L. Foster, M. W. Bondi, R. Das [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.00000000000008259 // *Neurology*. – 2019. – Vol. 93, iss. 16. – Pp. 705–713.

199. Relationship between age and plasma esterases / K. Abou-Hatab, M. S. O'Mahony, S. Patel, K. Woodhouse. – DOI 10.1093/ageing/30.1.41 // *Age and ageing*. – 2001. – Vol. 30, iss. 1. – Pp. 41–45.

200. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis / P. Soysal, N. Veronese, T. Thompson [et al.]. – DOI 10.1016/j.arr.2017.03.005 // Ageing research reviews. – 2017. – Vol. 36. – Pp. 78–87.

201. Relationship Between Frailty and Depression Among Community-Dwelling Older Adults: The Mediating and Moderating Role of Social Support / Y. Jin, H. Si, X. Qiao [et al.]. – DOI 10.1093/geront/gnaa072 // Gerontologist. – 2020. – Vol. 60, iss. 8. – Pp. 1466–1475.

202. Relationship between serum pseudocholinesterase and triglycerides in experimentally induced diabetes mellitus in rats / V. Annapurna, I. Senciall, A. J. Davis, K. M. Kutty. – DOI 10.1007/BF00405003 // Diabetologia. – 1991. – Vol. 34, iss. 5. – Pp. 320–324.

203. Relevance of vitamin D in the pathogenesis and therapy of frailty / O. Bruyère, E. Cavalier, F. Buckinx, J. Y. Reginster. – DOI 10.1097/MCO.0000000000000334 // Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. – 2017. – Vol. 20, iss. 1. – Pp. 26–29.

204. Reversible Cognitive Frailty, Dementia, and All-Cause Mortality. The Italian Longitudinal Study on Aging / V. Solfrizzi, E. Scafato, D. Seripa [et al.]. – DOI 10.1016/j.jamda.2016.10.012 // Journal of the American Medical Directors Association. – 2017. – Vol. 18, iss. 1. – Pp. 89.e1-89.e8.

205. Royall, D. R. Blood-based protein mediators of senility with replications across biofluids and cohorts / D. R. Royall, R.F. Palmer. – DOI <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcz036>. – Text : electronic // Brain Communications. – 2020. – Vol. 2, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcz036>. – Published: 22.11.2019.

206. Salive, M. E. Multimorbidity in older adults / M. E. Salive. – DOI 10.1093/epirev/mxs009 // Epidemiologic reviews. – 2013. – Vol. 35. – P. 75–83.

207. Sanford, A. M. Mild Cognitive Impairment / A. M. Sanford. – DOI 10.1016/j.cger.2017.02.005 // Clinics in geriatric medicine. – 2017. – Vol. 33, iss. 3. – Pp. 325–337.

208. Sarcopenia and mild cognitive impairment among elderly adults: The first longitudinal evidence from CHARLS / Y. Hu, W. Peng, R. Ren [et al.]. – DOI 10.1002/jcsm.13081 // Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. – 2022. – Vol. 13, iss. 6. – Pp. 2944–2952.

209. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement / US Preventive Services Task Force; D. K. Owens, K. W. Davidson, A. H. Krist [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2020.0435 // JAMA. – 2020. – Vol. 323, iss. 8. – Pp. 757–763.

210. Serum and CSF cholinesterase activity in various kinds of dementia / A. K. Szilágyi, A. Németh, E. Martini [et al.]. – DOI 10.1007/BF00380958 // European archives of psychiatry and neurological sciences. – 1987. – Vol. 236, iss. 5. – P. 309–311.

211. Serum Butyrylcholinesterase Activity: A Biomarker for Parkinson's Disease and Related Dementia / M. X. Dong, X. M. Xu, L. Hu [et al.]. – DOI 10.1155/2017/1524107. – Text : electronic // BioMed research international. – 2017. – Vol. 2017. – URL: <https://doi.org/10.1155/2017/1524107>. – Published: 03.08.2017.

212. Serum cholinesterase is associated with incident diabetic retinopathy: the Shanghai Nisheng cohort study / R. Yu, X. Ye, X. Wang [et al.]. – DOI 10.1186/s12986-023-00743-2. – Text : electronic // Nutrition & metabolism (Lond). – 2023. – Vol. 20, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12986-023-00743-2>. – Published: 03.05.2023.

213. Serum Level and Activity of Butylcholinesterase: A Biomarker for Post-Stroke Dementia / Y. C. Chen, W. H. Chou, C. P. Fang [et al.]. – DOI 10.3390/jcm8111778. – Text : electronic // Journal of clinical medicine. – 2019. – Vol. 8, iss. 11. – URL: <https://doi.org/10.3390/jcm8111778>. – Published: 24.10.2019.

214. Shared mechanisms for cognitive impairment and physical frailty: A model for complex systems / L. Sargent, M. Nalls, E. J. Amella [et al.]. – DOI 10.1002/trc2.12027. – Text : electronic // Alzheimer's & dementia (N Y). – 2020. – Vol. 6, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1002/trc2.12027>. – Published: 15.07.2020.

215. Silent brain infarctions and cognition decline: systematic review and meta-analysis / F. Azeem, R. Durrani, C. Zerna, E. E. Smith. – DOI 10.1007/s00415-019-09534-3 // *Journal of neurology*. – 2020. – Vol. 267, iss. 2. – Pp. 502–512.

216. Singh, M. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease / M. Singh, R. Stewart, H. White. – DOI 10.1093/eurheartj/ehu197 // *European heart journal*. – 2014. – Vol. 35, iss. 26. – Pp. 1726–1731.

217. Sleep quality, depression and frailty among Chinese community-dwelling older adults / X. Liu, C. Wang, X. Qiao [et al.]. – DOI 10.1016/j.gerinurse.2021.02.020 // *Geriatric nursing*. – 2021. – Vol. 42, iss. 3. – Pp. 714–720.

218. Standard set of health outcome measures for older persons / A. Akpan, C. Roberts, K. Bandeen-Roche [et al.]. – DOI 10.1186/s12877-017-0701-3. – Text : electronic // *BMC geriatrics*. – 2018. – Vol. 18, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0701-3>. – Published: 02.02.2018.

219. Standardized results of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for neurocognitive screening in a Chilean population / M. Gaete, S. Jorquera, S. Bello-Lepe [et al.]. – DOI 10.1016/j.nrl.2020.08.017 // *Neurologia (Engl Ed)*. – 2023. – Vol. 38, iss. 4. – Pp. 246–255.

220. Staples, W. H. Examination of the Correlation Between Physical and Psychological Measures in Community-Dwelling Older Adults / W. H. Staples, A. Kays, R. Richman. – DOI 10.2147/CIA.S239053 // *Clinical interventions in aging*. – 2020. – Vol. 15. – Pp. 293–300.

221. Statin treatment, phenotypic frailty and mortality among community-dwelling octogenarian men: the HBS cohort / K. Luotola, S. Jyväkorpi, A. Urtamo [et al.]. – DOI 10.1093/ageing/afz138 // *Age and ageing*. – 2020. – Vol. 49, iss. 2. – Pp. 258–263.

222. Statin use and clinical outcomes in older men: a prospective population-based study / D. Gnjjidic, D. G. Le Couteur, F. M. Blyth [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2012-002333. – Text : electronic // *BMJ Open*. – 2013. – Vol. 3, iss. 3. – URL: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002333>. – Published: 09.03.2013.

223. Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies / E. Olmastroni, G. Molari, N. De Beni [et al.]. – DOI 10.1093/eurjpc/zwab208 // European journal of preventive cardiology. – 2022. – Vol. 29, iss. 5. – Pp. 804–814.

224. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects / K. J. Swiger, R. J. Manalac, R. S. Blumenthal [et al.]. – DOI 10.1016/j.mayocp.2013.07.013 // Mayo Clinic proceedings. – 2013. – Vol. 88, iss. 11. – Pp. 1213–1221.

225. Stewart, R. Do risk factors for cardiovascular disease also increase the risk of frailty? / R. Stewart. – DOI 10.1136/heartjnl-2014-307167 // Heart. – 2015. – Vol. 101, iss. 8. – Pp. 582–583.

226. Subclinical cardiovascular disease and frailty risk: the atherosclerosis risk in communities study / Y. Jia, D. Li, J. Yu [et al.]. – DOI 10.1186/s12877-022-02974-z. – Text : electronic // BMC geriatrics. – 2022. – Vol. 22, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12877-022-02974-z>. – Published: 12.04.2022.

227. Tan, M. The association between frailty and anxiety: A systematic review / M. Tan, C. Bhanu, R. Frost. – DOI 10.1002/gps.5918. – Text : electronic // International journal of geriatric psychiatry. – 2023. – Vol. 38, iss. 5. – URL: <https://doi.org/10.1002/gps.5918>. – Published: 08.05.2023.

228. Tangalos, E. G. Mild Cognitive Impairment in Geriatrics / E. G. Tangalos, R. C. Petersen. – DOI 10.1016/j.cger.2018.06.005 // Clinics in geriatric medicine. – 2018. – Vol. 34, iss. 4. – Pp. 563–589.

229. The age-specific comorbidity burden of mild cognitive impairment: a US claims database study / G. Li, N. Toschi, V. Devanarayan [et al.]. – DOI 10.1186/s13195-023-01358-8. – Text : electronic // Alzheimer's research & therapy. – 2023. – Vol. 15, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01358-8>. – Published: 06.12.2023.

230. The association between 25-hydroxyvitamin D concentration, physical performance and frailty status in older adults / A. M. M. Vaes, E. M. Brouwer-Brolsma,

N. Toussaint [et al.]. – DOI 10.1007/s00394-018-1634-0 // European journal of nutrition. – 2019. – Vol. 58, iss. 3. – Pp. 1173–1181.

231. The Association Between the Clinical Frailty Scale and Adverse Health Outcomes in Older Adults in Acute Clinical Settings - A Systematic Review of the Literature / H. Falk Erhag, G. Guðnadóttir, J. Alfredsson [et al.]. – DOI 10.2147/CIA.S388160 // Clinical interventions in aging. – 2023. – Vol. 18. – Pp. 249–261.

232. The Association of Vitamin D Deficiency and Incident Frailty in Older Women: The Role of Cardiometabolic Diseases / B. Buta, P. P. Choudhury, Q. L. Xue [et al.]. – DOI 10.1111/jgs.14677 // Journal of the American Geriatrics Society. – 2017. – Vol. 65, iss. 3. – Pp. 619–624.

233. The contribution of musculoskeletal factors to physical frailty: a cross-sectional study / M. C. Tembo, M. Mohebbi, K. L. Holloway-Kew [et al.]. – DOI 10.1186/s12891-021-04795-4. – Text : electronic // BMC musculoskeletal disorders. – 2021. – Vol. 22, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04795-4>. – Published: 01.11.2021.

234. The Depressed Frail Phenotype: The Clinical Manifestation of Increased Biological Aging / P. J. Brown, B. R. Rutherford, K. Yaffe [et al.]. – DOI 10.1016/j.jagp.2016.06.005 // The American journal of geriatric psychiatry. – 2016. – Vol. 24, iss. 11. – Pp. 1084–1094.

235. The effect of age and frailty upon blood esterase activities and their response to dietary supplementation / J. Summerbell, H. Wynne, C. R. Hankey, F. M. Williams. – DOI 10.1111/j.1365-2125.1993.tb00387.x // British journal of clinical pharmacology. – 1993. – Vol. 36, iss. 5. – Pp. 399–404.

236. The effects of twenty-one nutrients and phytonutrients on cognitive function: A narrative review / J. E. Lewis, J. Poles, D. P. Shaw [et al.] // Journal of clinical and translational research. – 2021. Vol. 7, iss. 4. – Pp. 575–620.

237. The Frail Depressed Patient: A Narrative Review on Treatment Challenges / I. Aprahamian, M. K. Borges, D. J. C Hanssen [et al.]. – DOI 10.2147/CIA.S328432 // Clinical interventions in aging. – 2022. – Vol. 17. – Pp. 979–990.

238. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice / G. Abellan van Kan, Y. Rolland, H. Bergman [et al.]. – DOI 10.1007/BF02982161 // The journal of nutrition, health & aging. – 2008. – Vol. 12, iss. 1. – Pp. 29–37.

239. The identification of frailty: a systematic literature review / S. A. Sternberg, A. Wershof Schwartz, S. Karunananthan [et al.]. – DOI 10.1111/j.1532-5415.2011.03597.x // Journal of the American Geriatrics Society. – 2011. – Vol. 59, iss. 11. – Pp. 2129–2138.

240. The Predictability of Frailty Associated with Musculoskeletal Deficits: A Longitudinal Study / M. C. Tembo, M. Mohebbi, K. L. Holloway-Kew [et al.]. – DOI 10.1007/s00223-021-00865-w // Calcified tissue international. – 2021. – Vol. 109, iss. 5. – Pp. 525–533.

241. The prevalence and influencing factors of frailty in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / B. H. Li, N. Sang, M. Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1007/s11255-023-03739-2 // International urology and nephrology. – 2024. – Vol. 56, iss. 2. – Pp. 767–779.

242. The Relationship between Anaemia and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / K. Palmer, D. L. Vetrano, A. Marengoni [et al.]. – DOI 10.1007/s12603-018-1049-x // The journal of nutrition, health & aging. – 2018. – Vol. 22, iss. 8. – Pp. 965–974.

243. The Role of Sleep Disturbance, Depression and Anxiety in Frail Patients with AF-Gender Differences / B. Jankowska-Polańska, J. Polański, K. Dudek [et al.]. – DOI 10.3390/jcm10010011. – Text : electronic // Journal of clinical medicine. – 2020. – Vol. 10, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.3390/jcm10010011>. – Published: 23.12.2020.

244. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies / E. von Elm, D. G. Altman, M. Egger [et al.]. – DOI 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008 // Journal of clinical epidemiology. – 2008. – Vol. 61, iss. 4. – Pp. 344–349.

245. Towards a Redefinition of Cognitive Frailty / E. Mantovani, C. Zucchella, F. Schena [et al.]. – DOI 10.3233/JAD-200137 // Journal of Alzheimer's disease. – 2020. – Vol. 76, iss. 3. – Pp. 831–843.

246. Turner, G. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report / G. Turner, A. Clegg. – DOI 10.1093/ageing/afu138 // Age and ageing. – 2014. – Vol. 43, iss. 6. – Pp. 744–747.

247. Unraveling the link between hypertension and depression in older adults: a meta-analysis / Q. Gan, R. Yu, Z. Lian [et al.]. – DOI 10.3389/fpubh.2023.1302341. – Text : electronic // Frontiers in public health. – 2023. – Vol. 11. – URL: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1302341>. – Published: 24.11.2023.

248. Usefulness of the 15-item geriatric depression scale (GDS-15) for classifying minor and major depressive disorders among community-dwelling elders / C. Shin, M. H. Park, S. H. Lee [et al.]. – DOI 10.1016/j.jad.2019.08.053 // Journal of affective disorders. – 2019. – Vol. 259. – Pp. 370–375.

249. Usefulness of the 15-item geriatric depression scale (GDS-15) for classifying minor and major depressive disorders among community-dwelling elders / C. Shin, M. H. Park, S. H. Lee [et al.]. – DOI 10.1016/j.jad.2019.08.053 // J Affect Disord. – 2019. – Vol. 259. – Pp. 370–375.

250. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale / D. B. Rolfson, S. R. Majumdar, R. T. Tsuyuki [et al.]. – DOI 10.1093/ageing/afl041 // Age and ageing. – 2006. – Vol. 35, iss. 5. – Pp. 526–529.

251. Vascular endothelial dysfunction may be an early predictor of physical frailty and sarcopenia: A meta-analysis of available data from observational studies / A. T. Amarasekera, D. Chang, P. Schwarz, T. C. Tan. – DOI 10.1016/j.exger.2021.111260. – Text : electronic // Experimental gerontology. – 2021. – Vol. 148. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111260>. – Published: Jun 2021.

252. Vaughan, L. Depression and frailty in later life: a systematic review / L. Vaughan, A. L. Corbin, J. S. Goveas. – DOI 10.2147/CIA.S69632 // Clinical interventions in aging. – 2015. – Vol. 10. – Pp. 1947–1958.

253. Veronese, N. Frailty as Cardiovascular Risk Factor (and Vice Versa) / N. Veronese. – DOI 10.1007/978-3-030-33330-0_6 // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2020. – Vol. 1216. – Pp. 51–54.

254. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons / D. J. Llewellyn, I. A. Lang, K. M. Langa [et al.]. – DOI 10.1001/archinternmed.2010.173 // *Archives of internal medicine*. – 2010. – Vol. 170, iss. 13. – Pp. 1135–1141.

255. Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons / F. Remelli, A. Vitali, A. Zurlo, S. Volpato. – DOI 10.3390/nu11122861. – Text : electronic // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, iss. 12. – URL: <https://doi.org/10.3390/nu11122861>. – Published: 21.11.2019.

256. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis / I. Sommer, U. Griebler, C. Kien [et al.]. – DOI 10.1186/s12877-016-0405-0. – Text : electronic // *BMC geriatrics*. – 2017. – Vol. 17, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0405-0>. – Published: 13.01.2017.

257. Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis / T. Etgen, D. Sander, H. Bickel [et al.]. – DOI 10.1159/000339702 // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2012. – Vol. 33, iss. 5. – Pp. 297–305.

258. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis / C. Balion, L. E. Griffith, L. Striffler [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0b013e31826c197f // *Neurology*. – 2012. – Vol. 79, iss. 13. – Pp. 1397–1405.

259. Volumetric and Diffusion Abnormalities in Subcortical Nuclei of Older Adults With Cognitive Frailty / M. Wan, R. Xia, H. Lin [et al.]. – DOI 10.3389/fnagi.2020.00202. – Text : electronic // *Frontiers in aging neuroscience*. – 2020. – Vol. 12. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00202>. – Published: 28.07.2020.

260. Wang, W. Vitamin D and neurodegenerative diseases / W. Wang, Y. Li, X. Meng. – DOI 10.1016/j.heliyon.2023.e12877. – Text : electronic // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 9, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e12877>. – Published: 12.01.2023.

261. Wang, X. Risk factors for frailty in older adults / X. Wang, J. Hu, D. Wu. – DOI 10.1097/MD.00000000000030169. – Text : electronic // Medicine (Baltimore). – 2022. – Vol. 101, iss. 34. – URL: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000030169>. – Published: 26.08.2022.

262. Wang, X. The Reciprocal Relationship between Frailty and Depressive Symptoms among Older Adults in Rural China: A Cross-Lag Analysis / X. Wang, K. Shen. – DOI 10.3390/healthcare9050593. – Text : electronic // Healthcare (Basel). – 2021. – Vol. 9, iss. 5. – URL: <https://doi.org/10.3390/healthcare9050593>. – Published: 17.05.2021.

263. Woo, J. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation / J. Woo, J. Leung, J. E. Morley. – DOI 10.1111/j.1532-5415.2012.04074.x // Journal of the American Geriatrics Society. – 2012. – Vol. 60, iss. 8. – Pp. 1478–1486.

264. Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged 50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies / W. Bai, P. Chen, H. Cai [et al.]. – DOI 10.1093/ageing/afac173. – Text : electronic // Age and ageing. – 2022. – Vol. 51, iss. 8. – URL: <https://doi.org/10.1093/ageing/afac173>. – Published: 02.08.2022.

265. Xiong, J. The role of vitamin D in the link between physical frailty and cognitive function: A mediation analysis in community-dwelling Chinese older adults / J. Xiong, W. X. Xue. – DOI 10.3389/fnut.2022.922673. – Text : electronic // Frontiers in nutrition. – 2022. – Vol. 9. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.922673>. – Published: 22.07.2022.

266. Yuan, Y. Research Progress on Cognitive Frailty in Older Adults with Chronic Kidney Disease / Y. Yuan, J. Chang, Q. Sun. – DOI 10.1159/000538689 // Kidney & blood pressure research. – 2024. – Vol. 49, iss. 1. – Pp. 302–309.

Приложение А

Опросник «Возраст не помеха»

N Вопросы	Ответ
1 Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев?*	да/нет
2 Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?	да/нет
3 Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением, или падения без травм?	да/нет
4 Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель?	да/нет
5 Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	да/нет
6 Страдаете ли Вы недержанием мочи?	да/нет
7 Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (Ходьба до 100 метров или подъем на 1 лестничный пролет)	да/нет

* Имеется в виду непреднамеренное снижение веса. Если пациент похудел намеренно - за счет соблюдения специальной диеты или регулярной физической активности, балл не засчитывается. За каждый положительный ответ начисляется 1 балл.

Приложение Б
Индекс старческой астении
 (Hoover M. et al., 2013)

Функциональные дефициты, включенные в ИСА

Самооценка здоровья	Отличная/очень хорошая	0
	Хорошая	0,5
	Сильно нарушенное/плохое	1
Изменения в состоянии здоровья	Значительно лучше/лучше/без перемен	0
	Некоторое ухудшение	0,5
	Значительное ухудшение	1
ИМТ	Нормальный или избыточный	0
	Ожирение	0,5
	Дефицит массы	1
Ограничение повседневной активности	Никогда	0
	Иногда	0,5
	Часто	1
Речь	Понятна всем окружающим людям или тем, кто общается с пациентом	0
	Частично понятна всем	0,5
	Не понятна всем окружающим людям или частично понятна тем, кто общается с пациентом	1
Эмоциональное здоровье	Счастливый или заинтересованный жизнью	0
	Чем-то увлеченный, радостный	0,25
	Почему-то несчастный	0,5
	Совсем несчастный	0,75
	Несчастный настолько, что считает жизнь бессмысленной	1
Боль	Нет	0
	Боль не мешает деятельности	0,25
	Боль мешает некоторым видам деятельности	0,5
	Боль мешает различным видам деятельности	0,75
	Боль ограничивает почти всякую деятельность	1
Зрение	Видит с помощью/без помощи очков	0
	Читает газету с помощью/без помощи очков, не может увидеть человека через улицу	0,25
	Может увидеть человека через улицу с помощью/без помощи очков, не может читать газету с помощью очков	0,5
	Не может увидеть человека через улицу и читать газету с помощью очков	0,75

	Нет зрения	1
Слух	Слышит в группе без слухового аппарата	0
	Слышит один на один без слухового аппарата, нуждается в слуховом аппарате в группах	0,20
	Слышит со слуховым аппаратом	0,40
	Слышит один на один без слухового аппарата, не слышит со слуховым аппаратом в группах	0,60
	Слышит один на один со слуховым аппаратом, не слышит со слуховым аппаратом в группах	0,80
	Не слышит	1
Мобильность	Ходит без затруднения и без к/л помощи	0
	Ходит с трудностями, но без к/л помощи	0,20
	Ходит с поддержкой (костыль), но без посторонней помощи	0,40
	Перемещается на короткие дистанции самостоятельно, нуждается в коляске – на длинные дистанции	0,60
	Перемещается на короткие дистанции с посторонней помощью, нуждается в коляске – на длинные дистанции	0,80
	Не может ходить	1
Когнитивная функция	Может помнить большую часть вещей, думать ясно, решать задачи	0
	Может помнить большую часть вещей, с затруднением думает, решает задачи	0,2
	Забычив, но думает, решает задачи	0,4
	Забычив, с затруднением думает, решает задачи	0,6
	Крайне забывчив, с большим затруднением думает, решает задачи	0,8
	Не способен запомнить что-либо, думать, решать задачи	1
Владение руками, десятью пальцами	Хорошо владеет обеими руками и десятью пальцами	0
	Ограниченно владеет обеими руками, не нуждается в помощи	0,2
	Ограниченно владеет руками, нуждается в специальных приспособлениях	0,25
	Ограниченно владеет руками, нуждается в помощи для выполнения некоторых заданий	0,5
	Ограниченно владеет руками, нуждается в помощи для выполнения многих заданий	0,75
	Ограниченно владеет руками, нуждается в	0,1

	помощи для выполнения всех заданий	
Хронические заболевания	Отсутствуют	0
	Артрит или ревматизм	1
	Проблемы с позвоночником	1
	Высокое АД	1
	Хронический бронхит или эмфизема легких	1
	Заболевания сердца	1
	СД	1
	Рак	1
	Последствия инсульта	1
	Недержание мочи	1
	Болезнь Альцгеймера	1
Ограничение повседневной активности	Способен выполнять повседневные дела	0
	Ограничен/ограничена возможность: приготовление пищи	1
	способность попасть на прием к врачу и выполнить назначения	1
	ведение повседневной работы по дому	1
	личная гигиена: такая как мытье, одевание	1
	перемещение внутри дома	1
	управление финансами	1
Другое	Нет травм в исходе падений в последние 12 мес.	0
	Прогулка – как физическая нагрузка – последние 3 мес.	0
	Травма в результате падения в последние 12 мес.	1
	Отсутствуют прогулки – как физическая нагрузка - последние 3 мес.	1

Приложение В

Монреальская когнитивная шкала – Montreal cognitive assessment, MoCA (Nasreddine Z. S., 1995)

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ: _____
Образование: _____
Пол: _____ Дата рождения: _____
ДАТА: _____

Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки		Скопируйте куб		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)		БАЛЛЫ			
							___/5		
НАЗЫВАНИЕ								___/3	
ПАМЯТЬ		Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	нет баллов
		Попытка 1							
		Попытка 2							
ВНИМАНИЕ		Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [] 2 1 8 5 4 Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [] 7 4 2						___/2	
		Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.		[] Ф Б А В М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б				___/1	
		Серийное вычитание по 7 из 100.		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65				___/3	
		4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.							
РЕЧЬ		Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [] Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. []						___/2	
		Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		[] _____ (N ≥ 11 слов)				___/1	
АБСТРАКЦИЯ		Что общего между словами, например, банан-яблоко – фрукты		[] поезд - велосипед [] часы - линейка				___/2	
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ		Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ
		Подсказка категории		[]	[]	[]	[]	[]	
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ		Множественный выбор							
ОРИЕНТАЦИЯ		[] Дата [] Месяц [] Год [] День недели [] Место [] Город						___/6	
© Z. Nasreddine MD Version 7.1		www.mocatest.org		Норма 26 / 30		КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ		___/30	
Проведено: _____				перевод: Посохина О. В. Смирнова А. Ю.		Добавить 1 балл, если образование ≤ 12			

Приложение Г

Краткая шкала оценки когнитивного статуса – Mini-mental state examination, MMSE

(Folstein M. F. et al., 1975)

Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE)⁵

ФИО: _____

Дата: _____

Пункт	Балл	Оценка
А. Ориентация		
1 Какой сейчас год?	1	
2 Какое сейчас время года?	1	
3 Какая сегодня дата?	1	
4 Какой сегодня день недели?	1	
5 Какой сейчас месяц?	1	
6 Скажите, где Вы сейчас находитесь? (Например, как называется эта клиника/больница?)	1	
7 В какой стране Вы находитесь?	1	
8 В каком городе Вы находитесь?	1	
9 Назовите, пожалуйста, адрес того места, где мы сейчас находимся	1	
10 На каком этаже Вы находитесь?	1	
В. Немедленная память (запоминание)		
11 Сейчас я назову три предмета. После того, как я их назову, пожалуйста, повторите их названия. Повторите их, потому что через несколько минут я вновь попрошу Вас их назвать. АВТОБУС ДВЕРЬ РОЗА Пожалуйста, повторите названия предметов для меня (1 секунда для называния каждого предмета. Засчитывайте по 1 баллу за каждое слово из трех, правильно повторенное с первой попытки. Сосчитайте количество попыток.) Запишите число попыток: _____	3	
С. Внимание и счет		
12 Последовательно вычитайте из 100 число 7. (93 – 86 – 79 – 72 – 65). (Оценка: Один балл дается за каждое правильное вычитание числа 7, подсчитайте количество правильных вычитаний (0 – 5))	5	
Д. Воспроизведение слов		
Назовите те три слова, которые я просил Вас запомнить		
13 Автобус _____	1	
14 Дверь _____	1	
15 Роза _____	1	

Е. Речь		Балл	Оценка
16	(Покажите наручные часы) Как это называется?	1	
17	(Покажите карандаш) Как это называется?	1	
18	Повторите за мной фразу: « Никаких если, и или но ». Только одна попытка	1	
19	Прочитайте слова, которые написаны на этом листе, и сделайте то, что написано. На бумаге написано « Закройте глаза ». Засчитывается правильный ответ, если пациент закрывает глаза	1	
20	Сейчас я дам Вам лист бумаги. Возьмите бумагу в правую руку, согните ее пополам двумя руками и положите на колени. Сначала прочитайте инструкцию полностью, затем передавайте бумагу. Не повторяйте инструкцию. (Засчитывается 1 балл за каждый правильно выполненный компонент задания.)	3	
21	Напишите на листе бумаги законченное предложение	1	
22	Вот рисунок, пожалуйста, скопируйте его на том же листе бумаги. Правильный ответ засчитывается, если два пятиугольника пересекаются, образуя при этом четырехугольник.	1	
Итоговая оценка		30	



Оценка результатов:

29–30 баллов	Нет нарушений
28 баллов	Легкие когнитивные нарушения
25–27 баллов	Умеренные когнитивные нарушения
20–24 балла	Легкая деменция
10–19 баллов	Умеренная деменция
< 10 баллов	Тяжелая деменция

Приложение Д
Батарея лобных функций – Frontal assessment battery, FAB
 (Dubois B. et al. 2000)

Функция	Баллы	Комментарии
1. Концептуализация	0–3	Пациента спрашивают: «Что общего между яблоком и грушей?» Правильным считают ответ, который содержит категориальное обобщение («Это фрукты»). Если больной затрудняется или дает иной ответ, ему говорят правильный ответ. Потом спрашивают: «Что общего между пальто и курткой?» «Что общего между столом и стулом?» Каждое категориальное обобщение оценивается в 1 балл.
2. Беглость речи	0–3	Просят закрыть глаза и в течение минуты называть слова на букву С. При этом имена собственные не засчитываются. Результат: более 9 слов за минуту – 3 балла, от 7 до 9 – 2 балла, от 4 до 6 – 1 балл, менее 4 – 0 баллов.
3. Динамический праксис	0–3	Больному предлагается повторить за врачом одной рукой серию из трех движений: <ul style="list-style-type: none"> • кулак (ставится горизонтально, параллельно поверхности стола) • ребро (кисть ставится вертикально на медиальный край) • ладонь (кисть ставится горизонтально, ладонью вниз). При первом предъявлении серии больной только следит за врачом, при втором предъявлении – повторяет движения врача, наконец, последующие две серии делает самостоятельно. При самостоятельном выполнении подсказки больному недопустимы. Результат: правильное выполнение трех серий — 3 балла, двух серий – 2 балла, одной серии (совместно с врачом) – 1 балл.
Функция	Баллы	Комментарии
4. Простая реакция выбора	0–3	Дается инструкция: «Сейчас я проверю Ваше внимание. Мы будем выстукивать ритм. Если я ударю один раз, Вы должны ударить два раза подряд. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз». Выстукивается следующий ритм: 1–1–2–1–2–2–2–1–1–2. Оценка результата: правильное – 3 балла, не более 2 ошибок – 2 балла, много ошибок – 1 балл, полное копирование ритма врача – 0 баллов.
5. Усложненная реакция выбора	0–3	Дается инструкция: «Теперь если я ударю один раз, то Вы ничего не должны делать. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз». Выстукивается ритм: 1–1–2–1–2–2–2–1–1–2. Оценка результата аналогично п. 4.
6. Исследование хватательных рефлексов	0–3	Больной сидит, его просят положить руки на колени ладонями вверх и проверяют хватательный рефлекс. Отсутствие хватательного рефлекса оценивается в 3 балла. Если больной спрашивает, должен ли он схватить, ставится оценка 2. Если больной хватает, ему дается инструкция не делать этого, и хватательный рефлекс проверяется повторно. Если при повторном исследовании рефлекс отсутствует, ставится 1, в противном случае – 0 баллов.

Приложение Е
Шкала тревоги Бека - Beck anxiety inventory, BAI
 (Beck A.T., 1961)

Симптом	Совсем не беспокоил (0)	Слегка. Не слишком меня беспокоил (1)	Умеренно. Это было неприятно, но я мог это переносить (2)	Очень сильно. Я с трудом мог это выносить (3)
1. Ощущение онемения или покалывания в теле				
2. Ощущение жары				
3. Дрожь в ногах				
4. Неспособность расслабиться				
5. Страх, что произойдет самое плохое				
6. Головокружение или ощущение легкости в голове				
7. Ускоренное сердцебиение				
8. Неустойчивость				
9. Ощущение ужаса				
10. Нервозность				
11. Дрожь в руках				
12. Ощущение удушья				
13. Шаткость походки				
14. Страх утраты контроля				
15. Затрудненность дыхания				
16. Страх смерти				
17. Испуг				
18. Желудочно-кишечные расстройства				
19. Обмороки				
20. Приливы крови к лицу				
21. Усиление потоотделения (не связанное с жарой)				

Приложение Ж

Гериатрическая шкала депрессии – geriatric depression scale-15, GDS-15

(J.A. Yesavage, 1982)

- | | | |
|----|--|-----|
| 1 | В целом, удовлетворены ли Вы своей жизнью? | НЕТ |
| 2 | Вы забросили большую часть своих занятий и интересов? | ДА |
| 3 | Вы чувствуете, что Ваша жизнь пуста? | ДА |
| 4 | Вам часто становится скучно? | ДА |
| 5 | У вас хорошее настроение большую часть времени? | НЕТ |
| 6 | Вы опасаетесь, что с Вами случится что-то плохое? | ДА |
| 7 | Вы чувствуете себя счастливым большую часть времени? | НЕТ |
| 8 | Вы чувствуете себя беспомощным? | ДА |
| 9 | Вы предпочитаете остаться дома, нежели выйти на улицу и заняться чем-нибудь новым? | ДА |
| 10 | Считаете ли Вы, что Ваша память хуже, чем у других? | ДА |
| 11 | Считаете ли Вы, что жить - это прекрасно? | НЕТ |
| 12 | Чувствуете ли Вы себя сейчас бесполезным? | ДА |
| 13 | Чувствуете ли Вы себя полным энергией и жизненной силой? | НЕТ |
| 14 | Ощущаете ли вы безнадежность той ситуации, в которой находитесь в настоящее время? | ДА |
| 15 | Считаете ли Вы, что окружающие Вас люди живут более полноценной жизнью в сравнении с Вами? | ДА |