На правах рукописи

Титаренко Анастасия Викторовна

СВЯЗЬ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С КОГНИТИВНЫМИ ФУНКЦИЯМИ ПРИ СТАРЕНИИ: 9-ЛЕТНЕЕ ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор **Малютина Софья Константиновна**

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук,
профессор **Петрова Марина Михайловна**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО

доктор медицинских наук **Акимова Екатерина Викторовна**

Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отдела инструментальных методов исследования

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «21» октября 2022 г. в 14^{00} часов на заседании диссертационного совета 24.1.239.02 созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, тел. 8 (383) 264-25-16.
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, https://iimed.ru)
Автореферат разослан «____» _____2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук С.В. Мустафина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Глобальная тенденция к увеличению продолжительности жизни и возрастание доли населения старших возрастных групп сопряжено с усугублением бремени хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), когнитивных расстройств и патологических состояний скелетно-мышечной системы (Масленникова Г.Я. и соавт., 2019; GBD 2015 Mortality, 2016). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ХНИЗ являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, обусловливая ежегодно около 71% от всех смертей (GBD 2015 Risk Factors, 2016; WHO, 2021). В России смертность на 68,5% обусловлена вкладом ХНИЗ (Бойцов С.А. и соавт., 2017). К основным типам ХНИЗ относят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), злокачественные новообразования, хронические респираторные заболевания и сахарный диабет 2 типа (СД 2); их развитие и прогрессирование в значительной степени определяется общими факторами риска (ФР).

Сохранные когнитивные функции (КФ) являются важным аспектом здорового старения и поддержания функциональной независимости (Salthouse T., 2012). Естественные инволютивные изменения головного мозга вызывают незначительный дефицит динамических составляющих КФ (Harada C.N. et al., 2013). Прогрессирующее ухудшение одной или нескольких КФ вне "нормального возрастного снижения" может быть маркером начала деменции, главной причины нетрудоспособности и зависимости среди пожилых людей во всем мире (WHO guidelines, 2019). В недавнем отчете ВОЗ болезнь Альцгеймера и другие виды деменции стали 7-й по распространенности причиной смерти в мире и 2-й - в странах с высоким уровнем дохода, унеся в 2019 г. жизни 814 000 человек (WHO, 2020). Учитывая трудности терапии выраженных когнитивных расстройств первостепенное значение приобретают мероприятия, по профилактике и контролю потенциально модифицируемых ФР развития нарушений КФ у лиц пожилого возраста (WHO, 2017). Предполагают, что общепринятые ФР ХНИЗ оказывают влияние на функцию головного мозга и вносят вклад в развитие когнитивных расстройств (WHO guidelines, 2019; Livingston G. et al., 2017).

Таким образом, определение роли ФР ХНИЗ в динамике когнитивного снижения в процессе старения является актуальным и имеет большое практическое значение в плане выбора стратегии профилактики когнитивных нарушений.

Степень разработанности темы диссертации. По результатам многочисленных исследований к общим ФР ХНИЗ помимо немодифицируемых (возраст, пол, наследственная предрасположенность) относят поведенческие — курение, чрезмерное потребление алкоголя, несбалансированное питание и низкая физическая активность, и метаболические — артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела/ожирение, гипергликемия, гиперлипидемия (WHO, 2021). В

популяционных исследованиях, выполненных преимущественно на европейских, североамериканских и азиатских популяциях, выявлены связи основных ФР ХНИЗ с риском развития когнитивных нарушений в позднем возрасте (Livingston G. et al., 2017; WHO guidelines, 2019). Значимость и направление ассоциаций с отдельными ФР ХНИЗ для различных доменов КФ могут изменяться в процессе старения, иметь популяционные, этнические и половые особенности. Изучение фактических данных о вкладе отдельных ФР ХНИЗ в динамику возрастного когнитивного снижения на популяционном уровне в неселективной выборке из типичной российской популяции является актуальной задачей и представляет тему диссертационной работы.

Цель исследования. Изучить ассоциации ряда основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний с возрастной динамикой показателей когнитивных функций за 9 лет наблюдения в популяции жителей г. Новосибирска среднего и пожилого возраста.

Задачи исследования.

1. Оценить ассоциации основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний с показателями когнитивных функций в одномоментном подходе в популяционной выборке мужчин и женщин 55-84 лет (Новосибирск).
2. В 9-летнем проспективном наблюдении проанализировать вклад базовых уровней основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, гипергликемия, курение, потребление алкоголя) и их изменений в популяционной выборке от возраста 47-74 до 55-84 лет в динамику показателей когнитивных функций при старении.
3. Среди факторов риска хронических неинфекционных заболеваний определить детерминанты наиболее низких уровней когнитивных функций, развившихся через 9 лет проспективного наблюдения в указанной выборке.
4. Изучить связи социально-экономических факторов (образование, экономическая активность, семейный статус) с 9-летней динамикой когнитивных функций в данной популяционной выборке.

Научная новизна исследования. Впервые для отечественной популяции (на примере Новосибирска) показаны ассоциации основных факторов риска ХНИЗ с когнитивными параметрами у мужчин и женщин старше 55 лет: обратная связь КФ с возрастом, метаболическими факторами (САД, ОТ/ОБ, ГП) и курением у лиц обоего пола и прямая связь КФ с уровнем ОХС и умеренным потреблением алкоголя у женщин.

Впервые на популяционном уровне в России в анализе ассоциаций основных ФР ХНИЗ и их изменений за 9 лет с динамикой КФ определены детерминанты когнитивного регресса при старении. В частности, независимыми детерминантами регресса КФ у мужчин явились исходные высокие уровни САД, ГП и низкий ИМТ, а также снижение за 9 лет уровня ОХС, продолжение курения и повышение разовой дозы алкоголя. Детерминантами регресса КФ у женщин явились исходное курение,

снижение за 9 лет ИМТ и разовой дозы алкоголя. При этом показано, что в возрасте 47-74 лет уровни ГП выше 6 ммоль/л, ИМТ ниже 24 кг/м^2, история прошлого курения у мужчин и статус непьющих у женщин связаны с риском формирования наиболее низких показателей КФ через 9 лет.

Впервые в российской популяционной выборке определен вклад социально-экономических факторов в возрастную динамику показателей КФ в среднем и пожилом возрасте. А именно, прекращение экономической активности у мужчин и низкий уровень образования у лиц обоего пола связаны с более высоким темпом снижения вербальной памяти; статус одиноких у женщин ассоциирован с замедленным снижением семантической речевой активности.

Теоретическая и практическая значимость работы. В исследовании определен профиль метаболических, поведенческих и социально-экономических факторов, ассоциированных с динамическим снижением показателей КФ у лиц среднего и пожилого возраста. Выявленные ассоциации отдельных ФР ХНИЗ (возраст, уровень АД, ГП, ОХС, ИМТ, ОТ/ОБ, курение, потребление алкоголя), уровня образования, статуса экономической активности с регрессом показателей разных доменов КФ указывают на фундаментальные патогенетические связи ФР ХНИЗ с функциями головного мозга и имеют теоретическое значение в отношении понимания лежащих в их основе механизмов.

В практическом отношении выявленные детерминанты снижения когнитивного статуса могут быть использованы для создания стратегии мер по профилактике когнитивных нарушений при старении. Обнаруженные маркеры низких показателей КФ могут быть применены для своевременной диагностики когнитивного снижения. Полученные данные могут быть использованы при массовых профилактических обследованиях, в практике ЛПУ общетерапевтического, кардиологического, неврологического и геронтологического профиля.

Методология и методы диссертационного исследования. Исследование выполнено на материале российской когорты международного проекта «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Центральной и Восточной Европе: когортное исследование» (HAPIEE). Объект исследования - случайная популяционная выборка исходного возраста 47-74 лет, обследованная дважды в 2006-2008 и 2015-2018 гг. Дизайн: кросс-секционное исследование и долгосрочное наблюдение. Использовали стандартизованные эпидемиологические, клинико-инструментальные, лабораторные методы оценки ФР, истории и лечения ССЗ и ХНИЗ; валидизированные методы нейропсихологического тестирования; современные методы статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту.

1. В одномоментном исследовании новосибирской популяционной выборки 55-84 лет возраст, метаболические факторы (систолическое артериальное давление у мужчин, индекс окружностей талия/ бедра, глюкоза плазмы крови) и курение у лиц обоего пола отрицательно связаны

с показателями когнитивных функций; уровень общего холестерина и умеренное потребление алкоголя у женщин положительно связаны с показателями когнитивных функций.

2. В 9-летнем проспективном наблюдении когорты (от 47-74 до 55-84 лет) независимыми детерминантами 9-летнего регресса показателей когнитивных функций помимо возраста являлись у мужчин: базовые высокие уровни систолического артериального давления и глюкозы плазмы, низкий уровень индекса массы тела, а также снижение за 9 лет уровня общего холестерина, продолжение курения и повышение разовой дозы алкоголя; у женщин: исходное курение, снижение за 9 лет индекса массы тела и разовой дозы алкоголя (вероятно, за счет обратной причинности).

3. Среди лиц в возрасте 47-74 лет уровень глюкозы плазмы выше 6 ммоль/л, значение индекса массы тела ниже 24 кг/м^2, курение в прошлом у мужчин и статус непьющих у женщин являются предикторами наиболее низких проспективных показателей когнитивных функций в возрасте 55-84 лет.

4. Социально-экономические факторы модифицируют когнитивную сферу при наблюдении от 47-74 до 55-84 лет. Низкий уровень образования у лиц обоего пола и прекращение экономической активности у мужчин являлись детерминантами ускорения регресса вербальной памяти. Семейный статус одиноких ассоциирован с более низкими показателями когнитивных функций у пожилых лиц, но у женщин сопровождается замедленным снижением семантической речевой активности.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки (n = 3153) из сформированной случайным образом когорты HAPIEE. Стандартизованные методы исследования с внешним и внутренним контролем качества по протоколу международного проекта также служат основанием достоверности результатов, выводов и рекомендаций диссертации. Биохимическое исследование крови выполнено в лаборатории НИИТПМ, имеющей стандартизацию по федеральному контролю качества. Нейропсихологическое тестирование выполнено квалифицированными неврологами с внутренним и внешним контролем качества (коэффициент согласия Каппа >0,8). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS (v.13.0), использовали современные методы анализа (линейный и логистический регрессионный анализ). Результаты исследования опубликованы в реферируемых изданиях и не получили существенных критических замечаний и комментариев.

Апробация и внедрение результатов исследования. Основные положения диссертации доложены на российских и международных конгрессах и конференциях в виде устных и стендовых докладов: на Конференции с международным участием «Фундаментальные исследования в эндокринологии: современная стратегия развития и технологии персонализированной медицины» (BRE 2020), г. Новосибирск,

2020; Международном симпозиуме «Междисциплинарный подход к развитию в поздней зрелости», г. Екатеринбург, 2020; Конгрессах «6th Congress of the European Academy of Neurology», 2020 и «ESC Congress 2021». Апробация работы состоялась на заседании межлабораторного семинара НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН 17 мая 2022 г. (Протокол № 23).

По данным работы подготовлена НМТ «Определение профиля риска возрастного снижения когнитивных функций на основе вклада модифицируемых факторов риска ССЗ и ХНИЗ в популяционной выборке» Титаренко А.В. и соавт., 2020 г. Материалы и выводы диссертации используются в работе Клиники НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН и в учебном процессе НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН и ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России по программам последипломной подготовки.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе, 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ, из них 4 статьи в журналах, индексированных в базах данных WoS и/или Scopus.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 142 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Список цитируемой литературы включает 22 российских и 184 зарубежных источника. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 11 рисунками.

Личный вклад автора. Автор принимала участие в разработке дизайна работы, лично проводила нейропсихологическое тестирование участников в 2015-2018 гг. (около 2000 человек). Участвовала в статистической обработке материалов под руководством математика (ст. науч. сотр. НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН Щербаковой Л.В.). Автором лично проведен обзор литературы по теме диссертации, анализ и интерпретация полученных результатов. Написаны и опубликованы в соавторстве печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, индексированных в WoS и Scopus, и отражают результаты диссертации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на материале российской когорты международного проекта HAPIEE (принц. иссл. – проф. С.К. Малютина и акад. РАН Ю.П. Никитин) (Peasey A. et al., 2006). Исходно в 2003-2005 гг. обследована случайная популяционная выборка жителей Новосибирска 45-69 лет – 9360 человек (54,9% женщин, отклик 61%), сформированная с помощью таблицы случайных чисел на основе избирательных списков в Октябрьском и Кировском районах города. Повторные обследования были проведены в 2006-2008 гг. и 2015-2018 гг. (отклик 70% и 61%).

Все участники подписали информированное согласие на исследование. Исследование, в рамках диссертационной работы, одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 164,

26.11.2019 г.). Диссертационная работа выполнена в рамках ГЗ № 122031700094-5 и при поддержке целевого гранта РФФИ-аспиранты № 20-313-90016; грантов РФФИ № 19-013-00681, РНФ № 20-15-00371.

Дизайн исследования: кросс-секционное исследование и долгосрочное наблюдение. Для долгосрочного исследования КФ включали только участников 2 и 3 скринингов, так как на этих этапах КФ исследовали в сплошных выборках. Данные скрининга 1 в анализ не включали, в связи с тестированием КФ в подгруппе и коротким периодом наблюдения с эффектом обучения (learning effect). В итоге, в настоящее исследование включена выборка 3153 человека: 1198 мужчин, 1955 женщин (средний исходный возраст 60,0 ± 6,9 и 60,6 ± 6,8 лет), имеющих двукратные измерения КФ и ФР ХНИЗ на 2-м и 3-м скринингах (минимум 1 из 4 ФР: курение, АГ, ИМТ, ОХС). Средняя длительность наблюдения: 9,2 (SD = 0,7) года (от 47-74 до 55-84 лет). Схема формирования подвыборки и дизайн исследования представлены на рисунке 1.

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Протокол исследования включал стандартизованные эпидемиологические методики: опрос для оценки медицинской истории АГ, СД 2 и их лечения; медицинской истории ССЗ и других ХНИЗ; поведенческих (курение, потребление алкоголя) и социально-демографических факторов (образование, семейный и экономический статус); клинико-инструментальное обследование включало

антропометрию, измерение АД, регистрацию ЭКГ, нейропсихологическое тестирование (Peasey A. et al., 2006).

Опросник по курению включал информацию о курении в настоящее время и в прошлом. Курящим считали человека, выкуривающего не менее 1 сигареты в день. Потребление алкоголя оценивали с помощью опросника градуированной частоты GFR (Rehm J., 1998). Количество потребляемого алкоголя конвертировали в чистый этанол (г), анализировали среднюю разовую дозу и частоту потребления.

Вес и рост измеряли в положении стоя, без верхней одежды и обуви, с точностью 0,1 кг и 0,1 см, соответственно. Сантиметровой лентой с точностью 0,1 см измеряли окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ). Рассчитывали отношение ОТ/ОБ и индекс массы тела (ИМТ) по формуле: ИМТ (кг/м^2) = вес (кг) / рост^2 (м^2).

Измерение АД проводили трехкратно аппаратом OMRON M 5-I (Japan) на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха с интервалами 2 минуты между измерениями. Рассчитывали среднее значение трех измерений АД. ЭКГ регистрировали в 12-ти стандартных отведениях (на электрокардиографе Cardiax, Hungary), с последующим кодированием изменений по Миннесотскому коду (МК) (Rose G.A., 1984).

КФ исследовали с помощью стандартного валидизированного нейропсихологического тестирования, включавшего оценку вербальной памяти (непосредственное и отсроченное воспроизведение), беглости речевой продукции и ассоциативного мышления (семантическая речевая активность), концентрации внимания и скорости обработки информации (Bobak M. et. al., 2009; Woodford H.J., 2007). Задания предлагались в следующем порядке: 1) прослушивание записи 10 семантически не связанных слов и их непосредственное воспроизведение - оценивали количество правильно названных слов, рассчитывали среднее число слов из 3-х измерений; 2) тест на семантическую речевую активность – оценивали максимальное количество, названных за 1 минуту животных; 3) тест на концентрацию внимания - оценивали общее количество правильно зачеркнутых букв («Р» и «Ш») на странице хаотично расположенных 780 букв русского алфавита в течение 1 минуты; 4) отсроченное воспроизведение 10 слов (1) - оценивали число правильно названных слов. Средний показатель функции памяти рассчитывали, как среднее арифметическое числа названных слов при непосредственном и отсроченном воспроизведении.

По уровню образования выделяли 4 группы: начальное (НО, <8 классов средней школы), профессиональное, среднее и высшее (ВО). Участников считали экономически активными (ЭА), если они имели оплачиваемую работу в течение всех последних 12 месяцев, экономически неактивными (ЭНА) – лиц не имеющих оплачиваемой работы. По семейному статусу выделяли 2 группы: одинокие и неодинокие (женатые/замужние или живущие с партнером вне брака).

Биохимическое исследование крови, взятой натощак, выполнено в лаборатории клинической биохимии НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества (ответственный – к.б.н. Стахнева Е.М., зав. лаб. д.м.н. Каштанова Е.В.). Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), и глюкозы сыворотки крови измеряли энзиматическим методом на анализаторе KoneLab Prime 30i (USA). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) вычисляли по формуле Friedewald W.T. (1972). Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы (ГП) выполняли по формуле EASD (2005).

АГ диагностировали при АД ≥140/90 мм рт. ст. (ESC, 2018) и/или приеме гипотензивной терапии в течение двух предшествующих недель. СД 2 диагностировали при уровнях ГП крови натощак ≥7,0 ммоль/л (WHO/IDF, 2006) и/или при нормогликемии у лиц с установленным СД 2 в анамнезе и получающих сахароснижающую терапию. Ишемическую болезнь сердца (ИБС) устанавливали с помощью опросника Rose для выявления стенокардии напряжения и при наличии ишемических изменений на ЭКГ (1, 4, 5 классы по МК) (Калинина А.М. и соавт., 2015) и/или наличии перенесенного инфаркта миокарда, острого коронарнарного синдрома или коронарнарной реваскуляризации в анамнезе, подтвержденных документально. Мозговой инсульт (МИ) устанавливали при наличии перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе, подтвержденных документально. В категорию ССЗ определяли участников, соответствующих критериям наличия ИБС и/или МИ.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ SPSS (V. 13.0). На I этапе использовали дескриптивную статистику, достоверность различий средних показателей оценивали по критерию Стьюдента (t) для нормально распределенных признаков, применяли анализ ANOVA с поправкой Бонферони (при сравнении >2-х групп). Достоверность различий качественных признаков оценивали по критерию Пирсона ($\chi 2$). При отличном от нормального распределения применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Рассчитывали динамическое изменение за 9 лет наблюдения (Δ) для показателей КФ и ФР ХНИЗ как разницу между проспективным уровнем этих показателей (на 3-м скрининге) и базовым (на 2-м скрининге). Данные представлены в таблицах и тексте как абсолютные и относительные величины (n, %); (M ± SD), где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение; Median (25%; 75%), где Median – медиана выборки, (25%; 75%) – интерквартильный размах.

II этапом оценивали кросс-секционные связи ФР ХНИЗ с показателями КФ у лиц 55 - 84 лет. В корреляционном анализе отселектированы ковариаты (возраст, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статус курения, частота потребления алкоголя, уровень образования) для включения в последующий линейный регрессионный анализ в

стандартизованной по возрасту (Модель 1) и в серии мультивариантных моделей (Модели 2–5) отдельно для каждого домена КФ в качестве зависимой переменной. Результаты представлены как ß (SE), где ß - коэффициент регрессии, SE - стандартная ошибка ß.

На III этапе оценивали связи базовых ФР ХНИЗ, а также их изменений за 9 лет наблюдения (Δ ФР) с динамикой показателей КФ (Δ КФ) в линейном регрессионном анализе в стандартизованных по базовым возрасту и уровню ФР (Модель 1) и серии мультивариантных моделей (Модели 2-5) отдельно для каждого домена КФ в качестве зависимой переменной. В качестве независимых переменных тестировали базовый уровень основных ФР и Δ ФР.

IV этапом оценивали ассоциации базовых ФР ХНИЗ с наиболее низким уровнем КФ через 9 лет наблюдения в логистическом регрессионном анализе (возраст-стандартизованные и мультивариантные модели). В качестве зависимой переменной мы сгенерировали дихотомизированную переменную проспективной КФ: наиболее низкий проспективный уровень КФ (нижний квартиль, Q1) кодировали =1, более высокий =0. Чтобы исключить влияние уже имеющихся когнитивных нарушений на изучаемые связи, лица со стабильно низкими показателями КФ (при серийных обследованиях) исключены из анализа (n =48). Полученные результаты представлены в виде OR [95% CI], где OR (Odds Ratio) - отношение шансов, [95% CI] (Confidence Interval) - 95% доверительный интервал.

Заключительным этапом оценивали связи социально-экономических факторов (СЭФ) с показателями КФ в кросс-секционном подходе (подвыборка 1663 человек) и с динамикой КФ. По изменению статуса экономической активности участников разделили на 3 группы: (1) – ЭА; (2) – прекратившие ЭА; (3) – ЭНА. По изменению семейного положения участников разделили на 4 группы: (1) - одинокие весь период наблюдения; (2) - одинокие на базовом скрининге, но неодинокие на повторном скрининге; (3) - неодинокие на базовом скрининге, но одинокие на повторном скрининге; (4) - неодинокие весь период наблюдения. Вычисляли среднюю скорость регресса КФ в год (ν КФ) по формуле ν КФ = Δ КФ/t, где t - время наблюдения и выполняли анализ ν КФ в зависимости от СЭФ. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка ассоциаций основных факторов риска ХНИЗ с показателями КФ в одномоментном подходе в популяционной выборке 55-84 лет. Дескриптивные характеристики обследованной выборки (3 скрининг, 55-84 года) представлены в таблице 1. Средний возраст участников выборки составил 69,5 ± 6,9 лет. У мужчин по сравнению с женщинами были выше уровни АД ($p < 0,001$ и 0,04), отношения ОТ/ОБ ($p < 0,001$), ГП ($p = 0,049$), более высокая частота ССЗ ($p = 0,006$) и ИБС ($p = 0,003$), чаще встречались лица с ВО, ЭА, женатые, курящие в прошлом или настоящем, употребляющие алкоголь чаще и в более высоких дозах (p

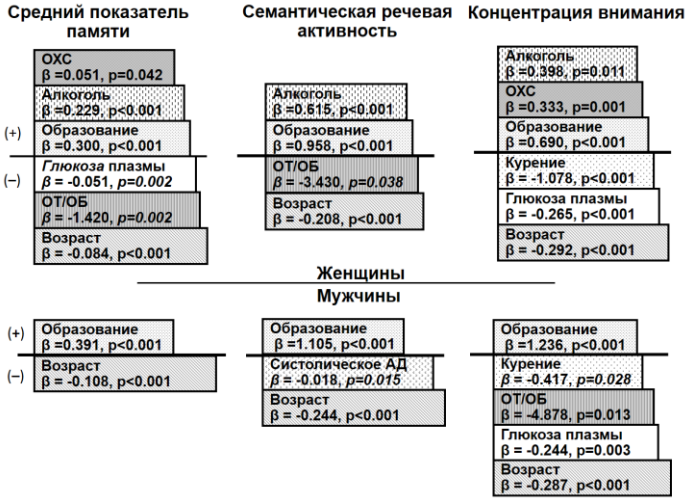
<0,001 во всех случаях). Женщины имели более высокие уровни ИМТ (p <0,001), липидных показателей (p от <0,001 до 0,048) и более высокую частоту АГ (p <0,001), выше оценки показателей КФ (p <0,001 во всех случаях), кроме семантической речевой активности.

Таблица 1 – Характеристики обследованной популяционной выборки (мужчины и женщины 55 - 84 лет, Новосибирск, n = 3153)

Параметры*		**Оба пола**	**Мужчины**	**Женщины**	***p***
		M ± SD или Median (25%; 75%) или n (%)			
Обследовано		3153	1198 (38)	1955 (62)	
Возраст, лет		69,5 ± 6,9	69,2 ± 7,0	69,7 ± 6,9	*0,050*
АГ, n (%)		2550 (81)	929 (78)	1621 (83)	***<0,001***
ИБС, n (%)		436 (14)	193 (16)	243 (13)	***0,003***
СД 2, n (%)		643 (21)	240 (20)	403 (21)	*0,390*
ССЗ, n (%)		580 (19)	248 (21)	332 (17)	***0,006***
ИМТ, кг/м2		29,5 ± 5,5	27,7 ± 4,6	30,6 ± 5,7	***<0,001***
ОТ/ОБ		0,90 ± 0,08	0,95 ± 0,08	0,87 ± 0,07	***<0,001***
САД, мм рт. ст.		145,7 ± 21,2	146,7 ± 20,5	145,1 ± 21,7	***0,040***
ДАД, мм рт. ст.		83,5 ± 11,4	85,6 ± 11,9	82,2 ± 11,0	***<0,001***
ОХС, ммоль/л		5,5 ± 1,2	5,2 ± 1,1	5,6 ± 1,2	***<0,001***
ХС-ЛПВП, ммоль/л		1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,4	***<0,001***
ХС-ЛПНП, ммоль/л		3,5 ± 1,0	3,3 ± 1,0	3,6 ± 1,1	***<0,001***
ТГ, ммоль/л		1,5 ± 0,9	1,4 ± 0,9	1,5 ± 0,9	***0,048***
ГП, ммоль/л		6,3 ± 1,8	6,4 ± 1,8	6,3 ± 1,8	***0,049***
Статус курения, n(%)	курящие	405 (13)	326 (27)	79 (4)	***<0,001***
	курение в прошлом	567 (18)	454 (38)	113 (6)	
	некурящие	2154 (69)	411 (35)	1743 (90)	
Средняя разовая доза этанола, г		17,6 (10,0; 25,0)	25,0 (10,0; 57,5)	17,5 (0; 25,0)	***<0,001***
Частота потребления алкоголя, n (%)	≥5 раз/неделю	39 (1)	32 (3)	7 (0,4)	***<0,001***
	1-4 раза/неделю	339 (11)	261 (22)	78 (4)	
	1-3 раза/месяц	685 (22)	363 (31)	322 (16,6)	
	<1 раза/месяц	1314 (42)	326 (27)	988 (51)	
	непьющие	749 (24)	209 (17)	540 (28)	
Семейный статус, n (%)	одинокие	1272 (41)	186 (16)	1086 (56)	***<0,001***
	неодинокие	1857 (59)	1006 (84)	851 (44)	
Уровень образования, n(%)	начальное	193 (6)	65 (5)	128 (7)	***<0,001***
	профессиональное	876 (28)	283 (24)	593 (30)	
	среднее	989 (31)	369 (31)	620 (32)	
	высшее	1095 (35)	481 (40)	614 (31)	
Экономическая активность, n (%)	активные	786 (25)	403 (34)	383 (20)	***<0,001***
	неактивные	2334 (75)	786 (66)	1548 (80)	
Когнитивные функции, баллы	непоср. воспроизв.	7,1 ± 1,5	6,7 ± 1,5	7,3 ± 1,4	***<0,001***
	отсроч. воспроизв.	7,4 ± 2,0	7,0 ± 2,1	7,7 ± 1,9	***<0,001***
	сем. речев. акт-ть	16,8 ± 5,1	17,2 ± 5,4	16,6 ± 4,9	***0,007***
	конц. внимания	16,6 ± 5,6	15,5 ± 5,4	17,2 ± 5,7	***<0,001***

Результаты линейного регрессионного анализа связей показателей КФ с ФР ХНИЗ у мужчин и женщин 55 - 84 лет в одномоментном подходе суммированы на рисунке 2. Включенные в итоговую модель ФР объясняли вариабельность показателей КФ на 15%-27% (R^2 от 0,149 до 0,276). С показателями КФ выявлена независимая обратная связь САД (p = 0,015 у мужчин), возраста (p <0,001), индекса ОТ/ОБ (p от 0,002 до 0,038), ГП (p от <0,001 до 0,003), курения (p от <0,001 до 0,028) у лиц обоего пола; прямая,

независимая от других факторов связь уровня ОХС (p от 0,001 до 0,042) и умеренной частоты потребления алкоголя (p от <0,001 до 0,011) у женщин.



Примечание: стандартизация по возрасту, САД, ОТ/ОБ, ГП, ОХС, ХС-ЛПВП, статусу курения, частоте потребления алкоголя, уровню образования.

Рисунок 2 – Результаты мультивариантного линейного регрессионного анализа связей показателей КФ с факторами риска ХНИЗ в популяционной выборке 55 - 84 лет

Оценка ассоциаций основных факторов риска ХНИЗ и их изменений за 9 лет с динамикой КФ. Средний возраст участников в исходном обследовании составил 60,3 ± 6,8 лет, в повторном - 69,5 ± 6,9 лет, период наблюдения - 9,2 лет (Median = 9,3; SD = 0,7). Средние уровни САД у мужчин и метаболических показателей (ИМТ, ОТ, ТГ и ГП) у мужчин и женщин возрастали за период наблюдения. Средний уровень САД у женщин, ДАД и липидов крови (кроме ТГ), потребление алкоголя и табака снижались за период наблюдения от возраста 47-74 лет до 55-84 лет у лиц обоего пола. Показатели КФ в среднем снижались за период наблюдения.

Результаты линейного регрессионного анализа связи базовых ФР ХНИЗ с динамическими изменениями показателей КФ за 9 лет наблюдения (Δ КФ) в популяционной выборке исходного возраста 47-74 лет представлены в таблице 2. Итоговая модель объясняла от 1% до 10% вариабельности Δ КФ (R^2 от 0,006 до 0,097). Выявлены независимые детерминанты регресса показателей КФ: возраст у лиц обоего пола (p <0,001), высокие базовые уровни САД (p = 0,005) и ГП (p = 0,003), низкий уровень ИМТ (p = 0,011) у мужчин и курение (p = 0,037) у женщин. Уровень разовой дозы алкоголя у женщин имел независимую прямую связь с динамическим регрессом семантической речевой активности (p <0,001) и обратную – с динамикой концентрации внимания (p = 0,027).

Таблица 2 – Ассоциации базовых уровней ФР ХНИЗ с изменениями показателей КФ за 9 лет (Δ КФ) в популяционной выборке (n = 3153, от 47-74 до 55-84 лет)

Базовые ФР	**Δ непоср. воспр.**		**Δ отср. воспр.**		**Δ сем. реч. акт.**		**Δ конц. вним.**	
	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*
	Мужчины (n = 1198)							
САД, мм рт. ст.	**-0,007 (0,002)**	***0,005***	-0,007 (0,004)	*0,057*	0,009 (0,015)	*0,528*	-0,009 (0,009)	*0,326*
ОХС, ммоль/л	0,085 (0,051)	*0,095*	-0,032 (0,078)	*0,679*	0,245 (0,327)	*0,454*	0,151 (0,196)	*0,440*
ИМТ, кг/м^2	0,017 (0,013)	*0,187*	**0,049 (0,019)**	***0,011***	-0,016 (0,082)	*0,848*	0,054 (0,049)	*0,269*
ГП, ммоль/л	-0,110 (0,064)	*0,085*	**-0,289 (0,098)**	***0,003***	-0,177 (0,410)	*0,665*	0,001 (0,240)	*0,996*
Курение	0,046 (0,060)	*0,445*	-0,018 (0,092)	*0,845*	0,385 (0,387)	*0,320*	0,064 (0,231)	*0,780*
Ср. доза этанола, г	0,001 (0,002)	*0,765*	0,001 (0,003)	*0,910*	-0,005 (0,013)	*0,709*	-0,011 (0,008)	*0,156*
Возраст, лет	**-0,041 (0,008)**	***<0,001***	**-0,046 (0,012)**	***<0,001***	0,033 (0,048)	*0,489*	-0,039 (0,029)	*0,182*
	Женщины (n = 1955)							
САД, мм рт. ст.	-0,001 (0,001)	*0,465*	-0,003 (0,002)	*0,129*	-0,006 (0,009)	*0,522*	-0,001 (0,006)	*0,924*
ОХС, ммоль/л	0,028 (0,033)	*0,406*	-0,007 (0,047)	*0,886*	-0,065 (0,191)	*0,735*	0,063 (0,133)	*0,637*
ИМТ, кг/м^2	0,001 (0,007)	*0,846*	0,001 (0,010)	*0,892*	0,053 (0,040)	*0,192*	0,027 (0,028)	*0,345*
ГП, ммоль/л	-0,024 (0,039)	*0,540*	0,018 (0,056)	*0,746*	-0,104 (0,227)	*0,647*	0,010 (0,164)	*0,953*
Курение	-0,091 (0,068)	*0,183*	-0,173 (0,097)	*0,076*	-0,689 (0,392)	*0,079*	**-0,556 (0,267)**	***0,037***
Ср. доза этанола, г	0,001 (0,003)	*0,688*	-0,005 (0,004)	*0,979*	**0,062 (0,015)**	***<0,001***	**-0,023 (0,011)**	***0,027***
Возраст, лет	**-0,046 (0,006)**	***<0,001***	**-0,061 (0,008)**	***<0,001***	-0,020 (0,032)	*0,538*	**-0,101 (0,022)**	***<0,001***
Примечание: Модель 5 линейной регрессии - стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, статусу курения, средней разовой дозе потребления алкоголя, уровню образования, СД 2, ССЗ								

Результаты мультивариантного линейного регрессионного анализа связи 9-летних изменений ФР ХНИЗ (Δ ФР) с Δ КФ в изучаемой выборке представлены в таблице 3. Модель 5 линейной регрессии объясняла от 3% до 11% (коэффициент детерминации R2 от 0,033 до 0,115) вариабельности Δ КФ. Снижение в динамике за 9 лет уровня ОХС (p = 0,027), сохранение статуса курящего (p = 0,032) и повышение разовой дозы алкоголя (p = 0,049) у мужчин; снижение ИМТ (p от 0,012 до 0,024) и средней разовой дозы алкоголя (p от 0,005 до 0,014) у женщин являлись независимыми детерминантами регресса показателей КФ. При этом у женщин повышение ГП в динамике ассоциировалось с ускорением регресса семантической речевой активности (p = 0,049), но с замедлением возрастного снижения непосредственного воспроизведения (p = 0,030).

Таблица 3 – Ассоциации изменений ФР ХНИЗ за 9 лет (Δ ФР) с изменениями КФ (Δ КФ) в популяционной выборке (n = 3153, от 47-74 до 55-84 лет)

Δ факторов риска	**Δ непоср. воспр.**		**Δ отср. воспр.**		**Δ сем. реч. акт.**		**Δ конц. вним.**	
	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*	ß, (SE)	*p*
	Мужчины (n = 1198)							
ΔСАД, мм рт. ст.	-0,003 (0,003)	*0,276*	-0,002 (0,004)	*0,691*	-0,021 (0,019)	*0,267*	0,010 (0,011)	*0,361*
ΔОХС, ммоль/л	**0,126 (0,057)**	***0,027***	0,122 (0,087)	*0,161*	-0,040 (0,364)	*0,913*	0,027 (0,216)	*0,901*
ΔИМТ, кг/м^2	-0,001 (0,024)	*0,956*	0,018 (0,036)	*0,617*	0,185 (0,152)	*0,223*	-0,104 (0,094)	*0,269*
ΔГП, ммоль/л	0,002 (0,044)	*0,960*	0,053 (0,068)	*0,433*	-0,139 (0,284)	*0,450*	-0,174 (0,165)	*0,292*
ΔКурения	-0,252 (0,168)	*0,134*	-0,303 (0,257)	*0,238*	**-2,309 (1,075)**	***0,032***	-0,191 (0,631)	*0,762*
ΔСр. дозы этанола, г	0,002 (0,002)	*0,352*	0,003 (0,003)	*0,332*	0,010 (0,014)	*0,469*	**-0,016 (0,008)**	***0,049***
ΔВозраста, лет	-0,105 (0,064)	*0,105*	-0,174 (0,098)	*0,077*	**1,582 (0,412)**	***<0,001***	-0,239 (0,239)	*0,318*
	Женщины (n = 1955)							
ΔСАД, мм рт. ст.	-0,001 (0,002)	*0,763*	-0,005 (0,003)	*0,078*	-0,019 (0,011)	*0,100*	-0,012 (0,008)	*0,141*
ΔОХС, ммоль/л	0,003 (0,036)	*0,936*	0,051 (0,051)	*0,313*	0,137 (0,206)	*0,508*	0,241 (0,143)	*0,091*
ΔИМТ, кг/м^2	**0,027 (0,012)**	***0,024***	0,018 (0,017)	*0,292*	0,104 (0,070)	*0,138*	**0,121 (0,048)**	***0,012***
ΔГП, ммоль/л	**0,058 (0,027)**	***0,030***	-0,003 (0,038)	*0,935*	**-0,308 (0,156)**	***0,049***	-0,077 (0,109)	*0,480*
ΔКурения	0,405 (0,241)	*0,093*	-0,065 (0,345)	*0,850*	-0,317 (1,397)	*0,821*	0,740 (0,949)	*0,436*
ΔСр. дозы этанола, г	**0,007 (0,003)**	***0,005***	**0,009 (0,004)**	***0,014***	-0,020 (0,015)	*0,203*	0,016 (0,011)	*0,136*
ΔВозраста, лет	-0,063 (0,048)	*0,187*	0,066 (0,068)	*0,335*	**0,840 (0,277)**	***0,002***	-0,180 (0,193)	*0,352*

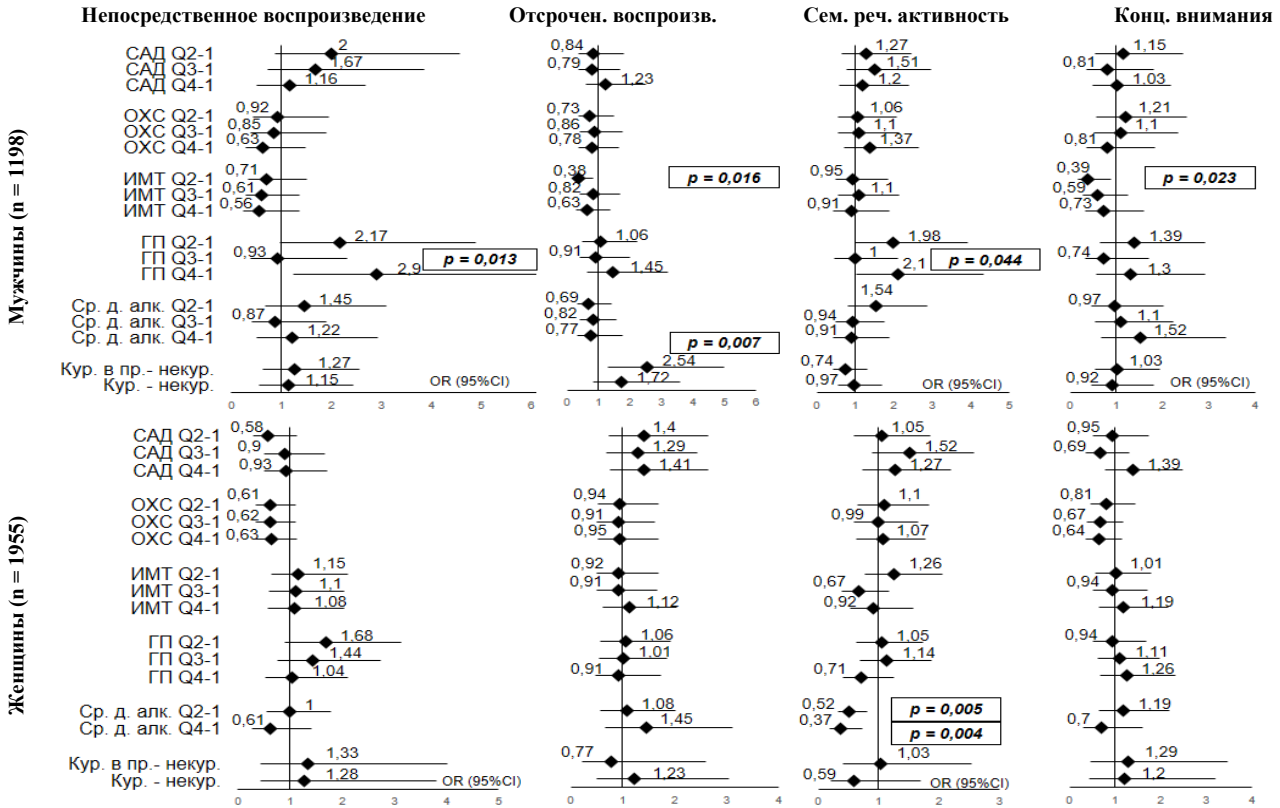
Примечание: Модель 5 линейной регрессии - стандартизация по базовому возрасту, базовым факторам риска, СД 2, ССЗ, уровню образования, Δ возраста, Δ САД, Δ ОХС, Δ ИМТ, Δ ГП, Δ статуса курения, Δ средней разовой дозы потребления алкоголя

Результаты оценки связи уровня базовых ФР ХНИЗ с дихотомизированными показателями КФ (наиболее выраженным снижением в течение 9 лет наблюдения) представлены на рисунке 3. Лица со стабильно низкими показателями КФ в 4-х тестах (n = 16, (1,3%) у мужчин и n = 32, (1,6%) у женщин) были исключены из анализа. Более высокий базовый уровень ГП (Q4 >5,95 ммоль/л - округленно 6 ммоль/л) у мужчин независимо увеличивал шанс значимого проспективного снижения непосредственного воспроизведения, OR = 2,9 [95% CI 1,25; 6,73], (p = 0,013) и семантической речевой активности, OR = 2,1 [95% CI 1,02; 4,32], (p = 0,044) по сравнению с Q1. Курение в прошлом у мужчин независимо положительно ассоциировалось с шансом наиболее выраженного проспективного снижения показателя отсроченного воспроизведения,

OR = 2,54 [95% CI 1,3; 4,98], (p = 0,007) по сравнению с некурящими. Средний уровень ИМТ близкий к нормальному (Q2 >24,2-26,8 кг/м^2 vs Q1 ≤24,2 кг/м^2 – округленно 24 кг/м^2) у мужчин отрицательно ассоциировался с шансом развития низкого проспективного показателя отсроченного воспроизведения, OR = 0,38 [95% CI 0,17; 0,84], (p = 0,016) и концентрации внимания, OR = 0,39 [95% CI 0,18; 0,88], (p = 0,023), полученные ассоциации не зависели от других ФР. Умеренное потребление алкоголя у женщин при базовом обследовании отрицательно ассоциировалось с шансом развития низкого проспективного значения семантической речевой активности, OR = 0,52 [95% CI 0,33; 0,82], (p = 0,005) и OR = 0,37 [95% CI 0,19; 0,73], (p =0,004) по сравнению с Q1 (непьющие).

Таким образом, полученные нами как в кросс-секционном подходе, так и при проспективном наблюдении результаты по негативной связи метаболических ФР (САД, ГП, ОТ/ОБ) и курения с КФ соответствуют данным большинства исследований (Forte G. et al., 2020; Levine D.A. et al., 2019; Z. Liu. et al., 2019; Wang F. et al., 2019; Kerti L. et al., 2013; Amini R. et al., 2021; Anstey K.J. et al., 2007; Суханов А.В. и соавт., 2021). Например, в исследовании ELSA выявлена ассоциация высоких уровней САД и ДАД с более низкими показателями общей КФ и памяти через 8 лет наблюдения (Dregan A. et al., 2013), а увеличение уровня HbA1c на 1 ммоль/моль было связано с ускорением 8-летнего снижения КФ (Zheng F. et al., 2018). В китайском популяционном исследовании повышение индекса ОТ/ОБ на 0,1 у лиц с ИМТ> 25,3 кг/м^2 увеличивало риск возникновения когнитивных нарушений (OR = 1,39, [95% CI 1,13; 1,70]) (Zhang T. et al., 2018). Курящие по сравнению с некурящими имели более низкие оценки КФ через 7 лет наблюдения в Tromsø study (Arntzen K.A. et al., 2011) и ускоренное 10-летнее снижение общей КФ и исполнительной функции по данным Whitehall II Cohort Study (S. Sabia et al., 2012).

В то же время, по результатам нашего исследования, более низкий базовый уровень ИМТ у мужчин и снижение ИМТ за 9 лет у женщин были независимо связаны с ускоренным регрессом показателей КФ. Это согласуется с данными ряда исследований (Qizilbash N. et al., 2015; Zhou Y. et al., 2020; Fitzpatrick A.L. et al., 2009). В Minority Aging Research Study и Rush Memory and Aging Project более низкий базовый уровень ИМТ был связан с ускоренным темпом снижения за 6 лет показателей КФ (p от <0,001 до 0,004) (Arvanitakis Z. et al., 2018). Авторы Health and Retirement Study предполагают наличие обратной причинно-следственной связи и связывают потерю веса с продромальным периодом деменции: избыточный вес у лиц 58 лет предсказывал лучшие показатели памяти через 6–16 лет, а снижение ИМТ ассоциировалось с более низкими оценками памяти в последующие 12 лет наблюдения (Suemoto C.K. et al., 2015).



Примечание: стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ, ГП, курению, средней разовой дозе алкоголя, образованию, СД 2, ССЗ. Низкий проспективный уровень КФ <Q1.

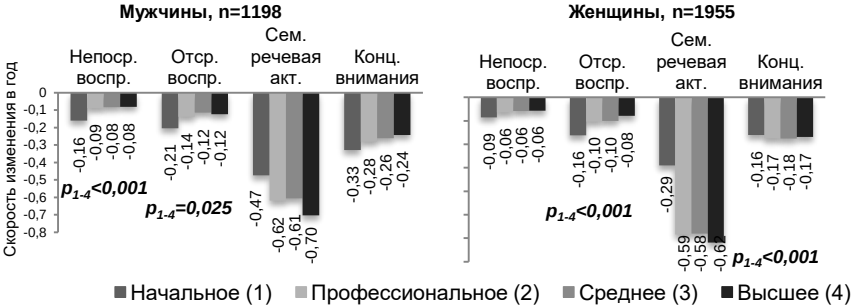
Рисунок 3 – Результаты логистического регрессионного анализа связи базовых уровней ФР ХНИЗ с низким уровнем показателей КФ через 9 лет наблюдения (n = 3153, возраст от 47-74 лет до 55-84 лет)

Данные о связи уровня ОХС с КФ оцениваются противоречиво. Так, наши данные о положительной ассоциации уровня ОХС с КФ у женщин в одномоментном анализе и связи снижения ОХС за 9 лет с ускорением возрастного снижения непосредственного воспроизведения у мужчин согласуются с результатами LASA, где у лиц ≥65 лет более высокий уровень ОХС являлся независимым предиктором более высокой общей КФ (p =0,012) и скорости обработки информации (p =0,045) через 6 лет наблюдения (van den Kommer T.N. et al., 2009). В то же время, в Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia study высокий ОХС в среднем возрасте был связан с когнитивными нарушениями в позднем возрасте, но при этом умеренное возрастное снижение ОХС (на 0,5 - 2 ммоль/л) ассоциировалось с риском ухудшения когнитивного статуса в позднем возрасте, независимо от других факторов, включая гиполипидемическую терапию (Solomon A. et al., 2007).

Противоречивы также оценки связи алкоголя с КФ. Обнаруженные в нашем исследовании данные о связи умеренного потребления алкоголя с протективным эффектом на возрастную динамику КФ у женщин имеют подтверждение в отдельных исследованиях (Stampfer M.J. et al., 2005; Horvat P. et al., 2015; Neafsey E.J. et al., 2011). По данным HRS употребление алкоголя от низкого до умеренного было связано с более высокими оценками КФ в динамике (p <0,001) и более низкой скоростью снижения КФ в год (p от 0,002 до 0,01) по сравнению с непьющими (Zhang R. et al., 2020). При этом в нашем анализе базовые низкие разовые дозы этанола у женщин оказывали негативный эффект на динамику семантической речевой активности, что согласуется с данным долгосрочного наблюдения (более 30 лет) Whitehall II о связи умеренного потребления алкоголя с ускоренным снижением фонетической речевой активности (Topiwala A. et al., 2017). Крупные систематические обзоры свидетельствуют о недостаточности данных для подтверждения защитного действия умеренного потребления алкоголя в отношении развития когнитивных нарушений (Wiegmann C. et al., 2020; Brennan S.E. et al., 2020).

Оценка ассоциаций социально-экономических факторов с динамикой КФ за 9 лет. В кросс-секционных оценках на исходном и повторном обследованиях участники с ВО (40% мужчин и 31% женщин) имели более высокие оценки показателей КФ (p <0,001) по сравнению с менее образованными лицами независимо от пола и возраста. За 9 лет наблюдения выявлен регресс КФ (p <0,001) во всех группах образования, кроме концентрации внимания у лиц с НО. Возрастной регресс функции памяти был ускорен у лиц с НО (p от <0,001 до 0,025) по сравнению с лицами с ВО, независимо от возраста (рисунок 4). Эти данные согласуются с результатами исследований, демонстрирующих позитивную связь высокого уровня образования в молодости с показателями КФ у пожилых лиц (Schaie K.W. et al.,1996; Opdebeeck C. et al., 2016; Zhang W. et al., 2019). Скорость снижения семантической речевой активности у женщин с ВО была выше, чем у участниц с НО (p <0,001), что связано с более низким

уровнем категориальных обобщений в группе с НО на базовом скрининге (17,8 vs 24,3, p <0,001).



Примечание: оценка ассоциаций стандартизована по возрасту

Рисунок 4 –Ассоциации скорости регресса показателей КФ в год с уровнем образования (n = 3153, от 47-74 до 55-84 лет)

За 9 лет наблюдения в изученной выборке число ЭА лиц снизилось у мужчин с 75% до 34%, у женщин с 52% до 20%. В кросс-секционных оценках ЭА участники имели более высокие показатели КФ на базовом и повторном обследовании по сравнению с ЭНА лицами независимо от возраста, пола и уровня образования (p от <0,001 до 0,047), кроме показателя семантической речевой активности на повторном обследовании. Выявлен регресс КФ за 9 лет наблюдения (p от <0,001 до 0,004) во всех группах экономической активности кроме непосредственного воспроизведения и концентрации внимания у ЭА лиц и показателя внимания у прекративших работу участниц. Прекращение экономической активности у мужчин ассоциировалось с ускорением регресса показателей памяти (p <0,001 и 0,001) по сравнению с ЭА весь период наблюдения независимо от возраста и уровня образования. Результаты ряда исследований также свидетельствуют об ускоренном снижении вербальной памяти после выхода на пенсию (Mazzonna F. et al., 2012; Börsch-Supan A. et al., 2013). По данным анализа HRS выход на пенсию независимо связан с двукратным увеличением ежегодного снижения эпизодической памяти (Clouston S.A. et al., 2017) при этом, в систематическом обзоре 7 продольных исследований выявлены слабые и противоречивые доказательства связи между выходом на пенсию и снижением КФ (Meng A. et al., 2017).

В обследованной выборке число одиноких по семейному статусу участников возросло за 9 лет наблюдения у мужчин с 10% до 16%, у женщин с 41% до 56%. В кросс-секционных оценках на базовом и повторном обследованиях у неодиноких женщин показатели КФ были выше (p от 0,009 до 0,049), чем у одиноких участниц исследования независимо от возраста и других ФР. У лиц обоего пола выявлено динамическое снижение за 9 лет (p от <0,001 до 0,037) во всех доменах КФ, кроме отсроченного воспроизведения у мужчин, изменивших семейный

статус на «неодинокие», при этом одинокие участники имели выраженное абсолютное динамическое снижение КФ (p <0,001) по сравнению с неодинокими. Эти результаты согласуются с выводами других исследований о негативной связи одиночества по семейному статусу с КФ у лиц пожилого возраста (Liu H. et al., 2019; Håkansson K. et al., 2009; Sundström A. et al., 2016) и данными мета-анализа 15 исследований о повышении риска развития деменции у холостых, RR = 1,42 [95% CI 1,07; 1,90] и овдовевших, RR = 1,20 [95% CI 1,02; 1,41] по сравнению с женатыми лицами (Sommerlad A. et al., 2018). При оценке скорости изменения КФ в год в условиях стандартизации по возрасту, образованию, САД, ИМТ и курению не было выявлено значимых отличий в группах с разным семейным статусом у участников обоего пола, кроме теста на речевую беглость у женщин. Неодинокие женщины имели более высокий темп снижения в тесте на семантическую речевую активность (p = 0,007) по сравнению с одинокими участницами, что частично может быть связано с более низким базовым уровнем этого показателя у одиноких женщин (21,6 vs 22,6, p=0,009).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено изучению ассоциаций ряда основных ФР ХНИЗ с возрастной динамикой показателей КФ за 9 лет наблюдения в стареющей популяции. Эта проблема представляет востребованное междисциплинарное направление, охватывающее терапию, неврологию и гериатрию, вследствие широкой распространенности в российской популяции и в мире ХНИЗ, их факторов риска и осложнений, в том числе, влияющих на функцию головного мозга.

Выявленные связи в типичной российской (сибирской) популяции во многом соответствуют данным других исследований в европейских и североамериканских популяциях, что подтверждает универсальность детерминант когнитивного регресса. В частности, полученные данные об обратной связи возраста, метаболических факторов (САД, ГП, ОТ/ОБ), а также курения и высоких доз алкоголя с КФ при старении согласуются с большинством других исследований. Негативная ассоциация низкого базового уровня ИМТ, 9-летнего динамического снижения ИМТ и ОХС, низкого проспективного уровня ОХС с показателями когнитивной сферы соответствует результатам некоторых работ, отличается от других и может быть объяснена U-образным характером связи или наличием обратной причинно-следственной связи. Положительная ассоциация умеренной частоты потребления низких и умеренных доз алкоголя с КФ подтверждается в ряде других популяционных выборок, однако крупные мета-анализы подчеркивают недостаточность доказательств протективного эффекта умеренного потребления алкоголя. Помимо возможного нейропротективного влияния умеренного употребления алкоголя, эту ассоциацию объясняют наличием обратной причинно-следственной связи. В анализе связи КФ с социально-экономическими факторами для обследованной выборки установлена независимая прямая ассоциация

прекращения экономической активности у мужчин и низкого уровня образования у лиц обоего пола, с ускорением возрастного регресса вербальной памяти; ассоциация одиночества по семейному статусу с более низкими показателями КФ, что согласуется с результатами других исследований.

Настоящее исследование позволило выделить профиль наиболее значимых ФР ХНИЗ, ассоциированных с показателями когнитивной сферы у лиц старшего возраста в городской российской популяции (Новосибирск). Выявленные в работе ассоциации подчеркивают важность управления модифицируемыми ФР не только для профилактики развития основных ХНИЗ и их осложнений, но и с целью сохранения когнитивного здоровья в процессе старения.

ВЫВОДЫ

1. В кросс-секционном исследовании популяционной выборки 55-84 лет (Новосибирск) возраст, метаболические факторы (систолическое артериальное давление у мужчин, индекс окружностей талия/ бедра, глюкоза плазмы крови) и курение обратно независимо связаны с показателями когнитивных функций у лиц обоего пола (p от <0,001 до 0,038). Уровень общего холестерина и умеренная частота потребления алкоголя прямо независимо связаны с показателями КФ у женщин (p от <0,001 до 0,042).
2. В анализе связи исходных факторов риска ХНИЗ с динамикой когнитивных функций за 9 лет наблюдения выборки (от 47-74 до 55-84 лет) степень регресса КФ ассоциировалась с возрастом у лиц обоего пола (p <0,001), высокими уровнями систолического АД (p = 0,005) и глюкозы плазмы крови (p = 0,003), низким уровнем ИМТ (p = 0,011) у мужчин и исходным курением у женщин (p = 0,037). Связи разовой дозы алкоголя с динамикой когнитивных функций у женщин были разнонаправлены (прямая - с семантической речевой активностью; обратная - с концентрацией внимания).
3. В анализе связи динамики факторов риска ХНИЗ с динамикой когнитивных функций за 9 лет ускорение регресса КФ у мужчин было связано со снижением уровня ОХС (p = 0,027), сохранением статуса курящего (p = 0,032), приростом разовой дозы алкоголя (p = 0,049); у женщин - со снижением ИМТ (p от 0,024 до 0,012) и разовой дозы алкоголя (p от 0,005 до 0,014). Повышение уровня глюкозы крови за 9 лет у женщин ассоциировалось с регрессом семантической речевой активности и замедленным снижением непосредственного воспроизведения.
4. Предикторами наиболее низких проспективных показателей когнитивных функций через 9 лет являлись уровень глюкозы плазмы выше 6 ммоль/л (p = 0,013; 0,044), индекс массы тела ниже 24 кг/м^2 (p = 0,016; 0,023), курение в прошлом (p = 0,007) у мужчин и статус непьющих у женщин (p = 0,005; 0,004).
5. В изученной выборке начальный уровень образования у лиц обоего пола (p от <0,001 до 0,025) и прекращение экономической

активности у мужчин (р <0,001 и 0,001) ассоциируются с ускорением регресса вербальной памяти. Семейный статус одиноких ассоциирован с более низкими показателями когнитивных функций. У женщин степень снижения семантической речевой активности наименее выражена в группе одиноких и при начальном образовании, что связано с исходно невысокой речевой активностью при низком уровне образования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основании определенных в работе детерминант когнитивного регресса рекомендуется у лиц среднего и пожилого возраста проводить комплексную динамическую оценку факторов риска ХНИЗ (АД, ОТ/ОБ, ИМТ, уровня ГП, ОХС, курения, потребления алкоголя) и направленное вмешательство по их контролю для профилактики когнитивного снижения.
2. Лицам старше 55 лет, имеющим снижение уровня ОХС и ИМТ в долгосрочной динамике, целесообразно проводить нейропсихологическое тестирование для выявления ранних признаков когнитивного снижения.
3. Результаты исследования показывают, что население и медицинских работников следует информировать о потенциальной пользе повышения уровня образования и длительного сохранения экономической активности в пожилом возрасте. Экономически неактивным лицам в пожилом возрасте, рекомендовать поддерживать достаточный уровень интеллектуальной активности и социальной вовлеченности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Факторы риска сердечно-сосудистых и хронических неинфекционных заболеваний и 9-летняя динамика когнитивных функций в популяции при старении / С.К. Малютина, **А.В. Титаренко,** С.В. Шишкин [и др.] // **Атеросклероз**. – 2022. - Т.18, № 1. - С. 14-32. doi:10.52727/2078-256X-2022-18-1-14-32
2. Когнитивные функции и модифицируемые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в российской популяционной выборке при старении / **А.В. Титаренко**, С.В. Шишкин, Л.В. Щербакова Л.В. [и др.] // **Успехи геронтологии**. - 2022. - Т.35. № 1. - С. 102–109. doi:10.34922/AE.2022.35.1.011
3. Связь динамики показателей когнитивных функций со статусом экономической активности в популяции при старении / **А.В. Титаренко,** С.В. Шишкин, Л.В. Щербакова Л.В. [и др.] // **Профилактическая медицина**. - 2020. - Т.23, № 3. - С. 27-34. doi:10.17116/profmed20202303127
4. Связь семейного статуса и возрастной динамики когнитивных функций при старении в российской популяционной выборке / **А.В. Титаренко,** С.В. Шишкин, Л.В. Щербакова Л.В. [и др.] // **Медицинский совет**. – 2022. - Т.16, № 11. - С. 27–35. doi:10.21518/2079-701X-2022-16-11-27-35
5. Динамика когнитивных функций при старении и их связь с уровнем образования / **А.В. Титаренко,** С.В. Шишкин, Л.В. Щербакова Л.В. [и др.] // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2018. - Т.10, № 4. С. 46-51. doi:10.14412/2074-2711-2018-4-46-51
6. Cardiovascular disease risk factors and cognitive functions in older Russian adults / **A.V. Titarenko**, S.V. Shishkin, L.V. Shcherbakova [et al.] // **European Heart Journ**. - 2021. – Vol. 42, Suppl 1. – P. ehab724.2467. - doi: 10.1093/eurheartj/ehab724.2467
7. Rate of age-related cognitive decline and socioeconomic indicators in ageing population sample / **A.V. Titarenko**, S.G. Shishkin, L.V. Scherbakova [et al.] // **European Journal of Neurology**. - 2020. - (EPO3013) P.1026-1027. - doi: 10.1111/ene.14308

8. Половые различия ассоциаций когнитивных функций с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяционной выборке при старении / **А.В. Титаренко**, С.В. Шишкин, Л.В. Щербакова, С.К. Малютина // **Атеросклероз**. - 2021. – Т. 17, № 3. – С. 39-40. - doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-3-39-40

9. Связь когнитивных функций и метаболического синдрома в популяции / С.В. Шишкин, С.В. Мустафина, **А.В. Титаренко** [и др.] // Материалы Росс. нац. конгр. кардиологов 2019. – Екатеринбург, 2019. - С.222

10. Влияние статуса экономической активности на динамику когнитивных функций в популяции Новосибирска при старении / **А.В. Титаренко**, С.В. Шишкин, Л.В. Щербакова, С.К. Малютина // Сборн. тез XXI конгр. с межд. уч. «Давиденковские чтения» - Санкт-Петербург, 2019. - С.325-326

11. Ассоциации показателей когнитивных функций с семейным статусом в российской популяции при старении / **А.В. Титаренко**, С.В. Шишкин, Л.В. Щербакова, Малютина С.К. // Материалы XXIII конгр. с межд. уч. «Давиденковские чтения» - Санкт-Петербург, 2021. – С. 341-342

12. Модифицируемые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и риск 9-летнего регресса когнитивных функций в российской популяции при старении / **А.В. Титаренко**, Л.В. Щербакова, С.В. Шишкин, С.К. Малютина // Сборн. тез. VIII съезд терапевтов СФО - Новосибирск, 2022. – С. 25-26

13. Когнитивные функции и социально-экономические параметры, популяционная выборка, г. Новосибирск. **А.В. Титаренко**, С.В. Шишкин, Л.В. Щербакова [и др.] (свид. о регистрации базы данных № 2018621636, 22.10.2018)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
ВО	- высшее образование
ГП	- глюкоза плазмы крови
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМТ	- индекс массы тела
КФ	- когнитивные функции
НО	- начальное образование
ОБ	- окружность бедер
ОТ	- окружность талии
ОХС	- общий холестерин
САД	- систолическое артериальное давление
СД 2	- сахарны диабет 2 типа
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	- триглицериды
ФР	- фактор риска
ХНИЗ	- хронические неинфекционные заболевания
ХС-ЛПВП	- холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП	- холестерин липопротеинов низкой плотности
ЭА	- экономически активные
ЭКГ	- электрокардиография
ЭНА	- экономически неактивные
Δ	- динамическое изменение за 9 лет наблюдения
HAPIEE	- Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe
Q	- квартиль
R^2	- коэффициент детерминации
vs	- versus - против