

(SCS) не привели к желаемому результату. Проведенная в октябре 2023 года DREZ – операция купировала нейропатический болевой синдром, но ближайший послеоперационный период осложнился нарушением глубокой чувствительности в нижних конечностях, гипестезией в правой половине тела, однако в течение 3 месяцев наблюдения отмечается регресс сенситивной атаксии, улучшения функции ходьбы, на фоне купирования прежнего болевого синдрома.

### **ВЫВОДЫ**

1. Нейропатическая боль – это вид боли, который, в отличие от обычной боли, возникает не вследствие реакции на физическое повреждение, а в результате патологического возбуждения нейронов в периферической или центральной нервной системы, отвечающих за реакцию на физическое повреждение [1].

2. Глобальные эпидемиологические исследования показали, что частота хронической нейропатической боли составляет 7–10% во всем мире. На сегодняшний день нет ни одного метода лечения нейропатического болевого синдрома, который бы демонстрировал одновременно 100% противоболевой эффект и безопасность в долгосрочном периоде. DREZ– операция относится к терапии условного «последнего ряда», прежде всего, по причине рисков послеоперационных осложнений, однако, обеспечивает длительный и полный регресс болевого синдрома и может быть использована у пациентов, когда другие методы недоступны или неэффективны [3].

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Достижения в интервенционном лечении нейропатической боли/Варшни В., Осборн Дж., Чатурведи Р., Шах В., Чакраварти К.// Ann Transl Med. – 2021.– С.187.
2. Рекомендации EAN по терапии центральной нейростимуляцией при хронических болевых состояниях/Кручу Г., Гарсия–Ларреа Л., Ханссон П., Кейндл М., Лефошер Дж.П., Паулос В., Тейлор Р., Тронье В., Труини А., Аттал Н.// Eur J Neurol.– 2016.– С.99
3. Полезность инструментов скрининга для оценки долгосрочной эффективности лечения поражения DREZ при лечении невропатической боли после травмы плечевого сплетения./Ханинек П., Кайзер Р., Менкл Л. и др.// BMC Neurol 14. –2014.– С.114

### **Сведения об авторах**

А. Н. Гридина– студент  
Г.С. Дресвянкин– студент  
С.В. Озорнина\* – студент  
Е.П. Михайлова – ассистент кафедры

### **Information about the authors**

A.N. Gridina– student  
G.S. Dresvyankin – student  
S.V. Ozornina – student  
E.P. Mikhailova – Department assistant

\*Автор ответственный за переписку (Corresponding author):  
sofaozornina@gmail.com

УДК: 616.8–00

## **ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ И ВИТАМИНА Д У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ КОГНИТИВНОГО СТАТУСА**

Кодинцев Антон Николаевич, Волкова Лариса Ивановна

Поликлиника ИВТЭ УрО РАН

Екатеринбург, Россия

### **Аннотация**

**Введение.** В настоящее время наблюдается рост когнитивных нарушений у пациентов старше 60 лет. Важным аспектом является разработка дополнительных методов диагностики когнитивной дисфункции путем поиска различных биомаркеров. **Цель исследования** – изучение активности периферической холинэстеразы и уровня витамина Д у пожилых пациенток женского пола с различными показателями оценки когнитивного статуса. **Материал и методы.** В одномоментное кросс–секционное исследование было включено 60 пациенток женского пола старше 60 лет. В зависимости от показателей когнитивного статуса (шкалы MoCA, MMSE, FAB) было выделено 2 группы: основная группа с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) и контрольная группа

без УКН. В обеих группах изучены показатели периферической холинэстеразы (ПХЭ) и витамина Д. **Результаты.** Более высокий показатель ПХЭ достоверно ассоциировался с УКН, отношение шансов (ОШ)=1,0007, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,0002–1,0012. Активность ПХЭ более 9978 Ед/л обладала чувствительностью – 47%, специфичностью – 97% для диагностики УКН. **Выводы.** Высокая активность ПХЭ достоверно связана с УКН и может являться потенциальным биомаркером когнитивной дисфункции. Уровень витамина Д не имел достоверного значения для диагностики УКН.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, холинэстераза, витамин Д, биомаркер, диагностика.

## EVALUATION OF PERIPHERAL CHOLINESTERASE ACTIVITY AND VITAMIN D IN ELDERLY PATIENTS WITH DIFFERENT INDICES OF COGNITIVE STATUS

Kodintcev Anton Nikolaevich, Volkova Larisa Ivanovna

Polyclinic of the Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Yekaterinburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** Currently, there is an increase in cognitive impairment in patients over 60 years of age. An important aspect is the development of additional methods for diagnosing cognitive dysfunction by searching for various biomarkers. **The aim of the study** to assess the activity of peripheral cholinesterase and vitamin D levels in elderly female patients with various indices of cognitive status assessment. **Material and methods.** 60 female patients over 60 years of age were included in a cross-sectional study. According to cognitive status assessment (MoCA, MMSE, FAB scales), 2 groups were identified: major group with mild cognitive impairment (MCI) and the control group without MCI. The analysis of peripheral cholinesterase (PChE) and vitamin D levels was studied in both groups. **Results.** A higher PChE level was reliably associated with MCI, odds ratio (OR)–1,0007, 95% confidence interval (CI): 1,0002–1,0012. The activity of PChE over 9978 U/l had a sensitivity of 47%, specificity of 97% for the diagnosis of MCI. **Conclusion.** High activity of PChE is significantly associated with MCI and may be a potential biomarker of cognitive dysfunction. Vitamin D does not have sufficient significance to diagnose MCI.

**Keywords:** cognitive impairment, cholinesterase, vitamin D, biomarker, diagnosis

### ВВЕДЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни обуславливает рост в Российской Федерации доли лиц пожилого и старческого возраста, что диктует необходимость развития персонифицированной медицинской помощи пациентам старше 60 лет.

Врачи различных специальностей все чаще в практической деятельности сталкиваются с клиническими проявлениями синдрома когнитивных нарушений у лиц старшего возраста. Когнитивная дисфункция достоверно чаще встречается у женщин, что может быть связано с особенностями гормональной дисрегуляции, функционирования различных физиологических систем и развитием нейромедиаторных нарушений.

Диагностика когнитивных нарушений осуществляется преимущественно клиническими и нейропсихологическими методами исследования. Однако продолжается поиск потенциальных лабораторных и инструментальных биомаркеров, использование которых позволит улучшить диагностику и прогноз развития когнитивного дефицита. В частности, одним из возможных маркеров когнитивных нарушений является витамин Д (VitD). Предполагается, что VitD может играть медиаторную роль в развитии умеренных когнитивных нарушений (УКН). Несмотря на достоверные данные, демонстрирующие более низкий уровень витамина Д у пациенток с когнитивными нарушениями, остается неизвестной предиктивная роль и клиническая значимость данного параметра [1].

Периферическая холинэстераза (ПХЭ) сыворотки крови относится к еще одному потенциальному, доступному и недорогому показателю, изменение активности которого может отражать развитие и прогрессирование нейродегенеративных процессов, сопровождающихся когнитивными нарушениями. ПХЭ представлена в виде двух основных изоформ: бутирилхолинэстераза (БХЭ) и ацетилхолинэстераза (АЦХ). Активация нейровоспаления и гиперэкспрессия БХЭ в центральной нервной системе (ЦНС) сопровождается изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера, что позволяет предположить взаимосвязь между повышением активности бутирилхолинэстеразы в ЦНС и периферической холинэстеразы в крови у пациентов с когнитивными нарушениями, в частности, с болезнью Альцгеймера [2].

Несмотря на данные о более низком уровне витамина Д и периферической холинэстеразы у пациенток с когнитивными нарушениями, в настоящее время отсутствуют клинически валидизированные данные, посвященные диагностической точности данных параметров.

**Цель исследования** – изучение активности периферической холинэстеразы и уровня витамина Д у пожилых пациенток женского пола с различным уровнем когнитивного статуса.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В одномоментное исследование методом случайной выборки было включено 60 женщин старше 60 лет, наблюдавшихся в поликлинике ИВТЭ УрО РАН г. Екатеринбурга. В результате комплексного клинического обследования в соответствии с критериями включения/невключения была сформирована основная клиническая выборка. Протокол исследования и форма информированного согласия одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ (заседание №9 от 18.12.2020).

Дизайн исследования: одномоментное кросс–секционное исследование.

Критерии включения:

1. Женский пол;
2. Возраст старше 60 лет;
3. Подписание информированного согласия;
4. Наличие УКН по данным нейропсихологического тестирования.

Критерии не включения:

1. Возраст менее 60 лет;
2. Наличие тяжелой декомпенсированной соматической, неврологической или психиатрической патологии;
3. Невозможность проведения нейропсихологического тестирования в виду тяжести соматического состояния и (или) психических или неврологических нарушений (по данным анамнеза жизни).
4. Прием препаратов групп: М–холиномиметиков, М–холиноблокаторов, ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

5. Наличие хронического гепатита, тяжелой и декомпенсированной патологии печени.

Для оценки когнитивного статуса использовались три валидизированные шкалы: краткая шкала оценки когнитивного статуса (англ. MMSE), монреальская когнитивная шкала (англ. MoCA), батарея тестов на лобную дисфункцию (англ. FAB).

Измерение активности периферической холинэстеразы крови и витамина Д.

Забор венозной крови для измерений концентрации холинэстеразы проводился в процедурном кабинете поликлиники ИВТЭ УрО РАН. Оценка уровня холинэстеразы выполнялась кинетическим колориметрическим методом (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария) в ООО «НПФ «ХЕЛИКС». Данный тест основан на методе, опубликованном E. Schmidt с соавт. [3]. Оценка уровня витамина Д производилась путем электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA).

Статистический анализ. Для расчета данных использовались статистические пакеты STATISTICA10, MedCalc v. 20.104, OpenEpi (<http://www.openepi.com>). Выбор критерия и теста для статистического анализа базировался на оценке нормальности распределения каждого параметра (критерий Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка). Если данные подчинялись закону нормального распределения, то для анализа использовались параметрические методы статистики. В остальных случаях – непараметрические тесты. Качественные данные сравнивались критерием хи–квадрат ввиду независимости выборок. В работе применен ROC–анализ с оценкой области под кривой (англ. AUC) и логистический многофакторный регрессионный анализ.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Всего в исследовании участвовало 60 женщин в возрасте старше 60 лет (средний возраст – 70,3±3,7 года). В зависимости от результатов оценки когнитивного статуса все пациентки были разделены на 2 группы (таблица 1). В основную группу с УКН (n=28) вошли

пациентки с показателями шкалы MoCA <26 баллов, контрольную группу (n=32) составили пациентки без УКН на основании показателей шкалы MoCA  $\geq 26$ . В обеих группах показатель шкалы MMSE >24 баллов.

Пациентки в группах были сравнимы по возрасту и индексу массы тела – ИМТ (двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA,  $p > 0,05$ ), распространенности артериальной гипертензии и наличию высшего образования (критерий  $\chi^2 > 0,05$ ). Поэтому полученные выборки были сопоставимы по основным социально–демографическим и ряду клинических показателей (Таблица 1).

Таблица 1.

Основные демографические и клинические характеристики исследуемых групп

УКН (по данным MoCA <26 баллов, MMSE >24 баллов)	Группа без УКН (контрольная группа), n=32	Группа с УКН, n=28
Средний возраст (лет)	69,6 $\pm$ 4,2	70,9 $\pm$ 3,3
ИМТ	27,4 $\pm$ 4,4	28,9 $\pm$ 5
Артериальная гипертензия (абс.)	25	24
Высшее образование (абс.)	17	15

\* – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой на уровне <0,05.  
УКН – умеренные когнитивные нарушения, ИМТ – индекс массы тела.

При оценке корреляции определялась достоверная ассоциация показателей шкалы MoCA с уровнем витамина Д, коэффициент Спирмена (S) =0,34, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,1–0,56 и обратная корреляция с активностью ПХЭ, S =–0,3, 95% ДИ: –0,52– –0,05. При этом показатели шкалы MMSE, FAB, уровень витамина Д и ПХЭ не имели достоверной корреляции.

Корреляция параметров шкалы MoCA с активностью ПХЭ и уровнем витамина Д подтверждается данными о статистически значимом различии данных лабораторных параметров в группе пациенток с умеренными когнитивными нарушениями. Так в группе пациенток с УКН активность ПХЭ =9681 $\pm$ 2009 Ед/л, в группе пациенток без УКН = 8332 $\pm$ 1543 Ед/л, критерий Стьюдента (t) = 2,95,  $p = 0,005$ . Также в группе пациенток с УКН наблюдался меньший уровень витамина Д (27,6 Ед/л) по сравнению с группой без УКН (32,9 Ед/л), однако, данное различие статистически недостоверно, критерий Манна–Уитни = 335,  $p = 0,11$ .

Для оценки степени ассоциации синдрома УКН и активности ПХЭ был выполнен ROC–анализ (Рис. 1). Чувствительность активности ПХЭ составила – 46,4%, 95% ДИ: 29,5–64,2, специфичность – 97%, 95% ДИ: 84,3–99,5 при пороговой точке 9978 Ед/л (согласно индексу Юдена), AUC =0,756,  $p < 0,01$ , каппа Коэна 0,45 (умеренная степень согласия), отношение правдоподобия для положительного теста 14,86, отношение правдоподобия для отрицательного теста 0,56.

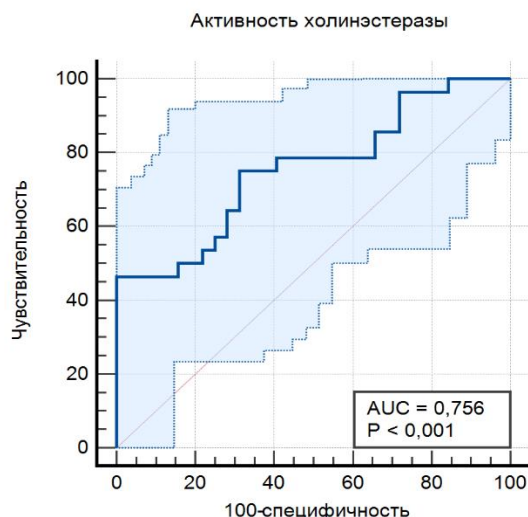


Рис. 1 ROC–кривая оценки чувствительности и специфичности активности периферической холинэстеразы для диагностики синдрома умеренных когнитивных нарушений

При проведении множественной логистической регрессии с введением в модель основных социально–демографических факторов (наличие высшего образования, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, возраст, индекс массы тела, витамин Д), сохраняется ассоциация активности ПХЭ с распространенностью УКН, ОШ = 1,0007, 95%ДИ: 1,0002–1,0012. Ассоциация уровня витамина Д с УКН не подтверждается одно– и многофакторным логистическим регрессионным анализом.

#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

В настоящее время продолжается поиск доступных и недорогих биомаркеров, которые могут быть использованы для повышения точности диагностики и прогноза развития умеренных когнитивных нарушений. Предполагается, что при болезни Альцгеймера наблюдается повышение активности периферической холинэстеразы вследствие прогрессирующей дисфункции холинергической системы, что ассоциируется не только с уменьшением уровня ацетилхолина, но и опосредованно с аккумуляцией бета–амилоида и нейрофибриллярных белков в центральной нервной системе [2]. Данная концепция подтверждается обзором G. Mushtaq с соавт., в котором указывается на повышение концентрации АЦХ и БХЭ у пациентов с болезнью Альцгеймера. Авторы предположили, что нейровоспаление способствует активации процессов амилоидогенеза [4]. Результаты работы Mushtaq с соавт. согласуются с результатами настоящего исследования, в котором была выявлена достоверная ассоциация более высокой активности ПХЭ и умеренных когнитивных нарушений. Необходимо отметить, что в других работах, посвященных изучению сосудистой деменции и деменции при болезни Паркинсона, наблюдалось уменьшение концентрации ПХЭ, что, вероятно, может быть связано с другими патогенетическими аспектами прогрессирования данных заболеваний [5, 6]. Однако в исследовании С.Г. Бурговой с соавт. у пациентов с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия I стадии» и в возрастной группе 51–70 лет с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия II стадии» (установлены на основании шкал MMSE и FAB) наблюдалось повышение активности ПХЭ по сравнению с контрольной группой:  $6,62 \pm 0,26$  нмоль/с\*л,  $7,85 \pm 0,29$  нмоль/с\*л,  $6,86 \pm 0,24$  нмоль/с\*л и  $6,16 \pm 0,37$  нмоль/с\*л в контрольной группе. По мере прогрессирования когнитивных нарушений выявлено снижение активности холинэстеразы, что может быть связано с прогрессированием общей нейромедиаторной дисфункции [7]. Данные настоящего исследования подтверждают данные С.Г. Бурговой с соавт., однако, взаимосвязи активности ПХЭ со шкалами MMSE и FAB не было получено. Обнаружение ассоциации со шкалой MoCA является важным направлением дальнейшего изучения в виду большей чувствительности MoCA для диагностики УКН по сравнению со шкалой MMSE. Однако необходимо проведение более крупных когортных

исследований с целью оценки динамики ПХЭ в условиях прогрессирования УКН различной этиологии.

Ограничения исследования и дальнейшие перспективы. В настоящей работе выполнена оценка диагностической точности активности ПХЭ для оценки синдрома УКН. Одномоментное кросс–секционное исследование не позволило выявить причинно–следственные связи исследуемых параметров. Выборка состояла из амбулаторных пациентов женского пола старше 60 лет, что не позволяет экстраполировать результаты для других групп населения. Диагностика когнитивных нарушений использовалась на основе распространенных валидизированных шкал без дополнительного углубленного нейропсихологического обследования.

В то же время, однородный характер выборки, доступность стандартизированных инструментов оценки и соответствие выявленных тенденций данным других исследователей позволяют рассчитывать на получение более значимых результатов при исследовании большей выборки с включением пациентов мужского пола и дополнительной этиологической оценкой когнитивной дисфункции.

### **ВЫВОДЫ**

1. Выявлена достоверная ассоциация высокой активности периферической холинэстеразы с УКН, что подтверждается данными многофакторного логистического анализа (ОШ – 1,0007, 95%ДИ: 1,0002–1,0012).

2. Высокая специфичность теста позволяет прогнозировать развитие умеренных когнитивных нарушений при показателе ПХЭ > 9978 Ед/л и использовать, данный показатель в качестве потенциального биомаркера УКН. В связи с низким уровнем чувствительности предполагается высокий риск ложноотрицательных результатов.

3. Значимой взаимосвязи витамина Д и УКН выявлено не было.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. J. Xiong. 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 // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – Vol. 9. – The role of vitamin D in the link between physical frailty and cognitive function. – P. 922673.
2. Plasma Cholinesterase Activity in Alzheimer’s Disease / Hosoi M., Hori K., Konishi K. [et al.] // *Neuro–Degenerative Diseases*. – 2015. – Vol. 15. – № 3. – P. 188–190.
3. Schmidt E. Proposal for standard methods for the determination of enzyme catalytic concentrations in serum and plasma at 37 degrees C / Schmidt E., Henkel E., Klauke R. [et al.] // *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*. – 1990. – Vol. 28. – № 10. – P. 805–808.
4. Status of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer’s disease and type 2 diabetes mellitus / Mushtaq G., Greig N.H., Khan J.A., Kamal M.A. // *CNS & neurological disorders drug targets*. – 2014. – Vol. 13. – № 8. – P. 1432–1439.
5. Serum Butyrylcholinesterase Activity: A Biomarker for Parkinson’s Disease and Related Dementia / Dong M.X., Xu X.M., Hu L. [et al.] // *BioMed Research International*. – 2017. – Vol. 2017. – Serum Butyrylcholinesterase Activity. – P. 1524107.
6. Serum Level and Activity of Butyrylcholinesterase: A Biomarker for Post–Stroke Dementia / Chen Y.C., Chou W.H., Fang C.P. [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8. – Serum Level and Activity of Butyrylcholinesterase. – № 11. – P. 1778.
7. Бугрова С.Г. Когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии и нейромедиаторные нарушения / Бугрова С.Г., Новиков А.Е. // *Клиническая геронтология*. – 2007. – Т. 13. – № 11. – С. 38–42.

### **Сведения об авторах**

А.Н. Кодинцев\* – младший научный сотрудник ИВТЭ УрО РАН.

Л.И. Волкова – доктор медицинских наук, профессор

### **Information about the authors**

A.N. Kodintsev\* — Junior Researcher

L.I. Volkova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

antonkodintsev@mail.ru

УДК: 616.8–009.11–031.48

**СИНДРОМ КОББА: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

Лешукова Мария Андреевна<sup>1</sup>, Бехтер Алексей Андреевич<sup>1</sup>, Михайлова Екатерина Петровна<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии и нейрохирургии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup>ГАУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер»