РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 837 128**(13) **C1**

(51) МПК
A61B 5/145 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)
A61B 8/06 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61B 5/145 (2025.01); G01N 33/49 (2025.01); A61B 5/4842 (2025.01); A61B 8/065 (2025.01)

(21)(22) Заявка: **2024127639, 19.09.2024**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.09.2024

Дата регистрации:
25.03.2025

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **19.09.2024**

(45) Опубликовано: **25.03.2025** Бюл. № **9**

Адрес для переписки:
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова", патентно-лицензионный отдел, начальнику отдела Иванову Ф.С.

(72) Автор(ы):
Сухомлинова Ирина Михайловна (RU),
Кабанов Максим Юрьевич (RU),
Бакулин Игорь Геннадьевич (RU),
Громова Надежда Петровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2759483 C1 15.11.2021. RU 2713905 C1 11.02.2020. CN 104225016 B 31.08.2016. CN 103550610 B 30.12.2015. ТКАЧЕВА О. Н. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017. Т. 30. N. 2. С. 236-242. SABGAYDA T. P. et al. Screening for senile asthenia syndrome. European Journal of** (см. прод.)

(54) Способ диагностики старческой астении у пациентов в возрасте от 61 до 100 лет

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к гериатрии и может быть использовано для диагностики старческой астении у пациентов в возрасте от 61 до 100 лет. Определяют возраста пациента, наличие сахарного диабета 2 типа и острого нарушения мозгового кровообращения. Определяют фракцию выброса по Симпсону на основе эхокардиографии, выполненной не ранее чем за 6 месяцев до определения индекса старческой астении (ИСА). Проводят общий анализ крови и определяют концентрацию тромбоцитов, после чего рассчитывают ИСА по оригинальной формуле. Если значение в диапазоне 0-0,20 диагностируют отсутствие старческой астении, при значении 0,21-0,40 - диагностируют умеренно выраженную старческую астению, а при значении 0,41 и более – диагностируют выраженную старческую астению. Способ позволяет диагностировать старческую астению, благодаря определению значения ИСА. 2 ил., 3 табл. 3 пр.

RU 2837128 C1

RU 2837128 C1

(56) (продолжение):
Public Health. 2020. Т. 30. N 5. - С. 166. 1297.

RU 2837128 C1

RU 2837128 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 837 128**(13) **C1**

(51) Int. Cl.
A61B 5/145 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)
A61B 8/06 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61B 5/145 (2025.01); G01N 33/49 (2025.01); A61B 5/4842 (2025.01); A61B 8/065 (2025.01)

(21)(22) Application: **2024127639, 19.09.2024**

(24) Effective date for property rights:
19.09.2024

Registration date:
25.03.2025

Priority:
(22) Date of filing: **19.09.2024**

(45) Date of publication: **25.03.2025** Bull. № **9**

Mail address:
191015, Sankt-Peterburg, ul. Kirochnaya, 41, FGBOU VO "Severo-Zapadnyj gosudarstvennyj meditsinskij universitet imeni I.I. Mechnikova", patentno-litsenzionnyj otdel, nachalniku otdela Ivanovu F.S.

(72) Inventor(s):
Sukhomlinova Irina Mikhailovna (RU),
Kabanov Maksim Iurevich (RU),
Bakulin Igor Gennadevich (RU),
Gromova Nadezhda Petrovna (RU)

(73) Proprietor(s):
Federalnoe gosudarstvennoe biudzhetnoe obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego obrazovaniia «Severo-Zapadnyi gosudarstvennyi meditsinskii universitet imeni I.I. Mechnikova» Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)

(54) METHOD FOR DIAGNOSING SENILE ASTHENIA IN PATIENTS AGED 61 TO 100 YEARS OLD

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely geriatrics, and can be used for diagnosing senile asthenia in patients aged 61 to 100 years. Patient's age, type 2 diabetes mellitus and acute cerebral circulation disorder are determined. Simpsons ejection fraction is determined on the basis of echocardiography performed not earlier than 6 months before determination of senile asthenia index (ISA). A general blood test is carried out and thrombocyte concentration is determined, after which ISA is calculated by the original formula. If the value is in range of 0-0.20, the absence of senile asthenia is diagnosed, if value is 0.21-0.40, moderate senile asthenia is diagnosed, and if value is 0.41 and more, severe senile asthenia is diagnosed.

EFFECT: method enables diagnosing senile asthenia by determining the value of ISA.

1 cl, 2 dwg, 3 tbl, 3 ex

RU 2837128 C1

RU 2837128 C1

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано для определения индекса старческой астении (ИСА) в рутинной клинической практике специалистами всех профилей без дополнительной гериатрической подготовки с целью коррекции тактики ведения пациента, определения оптимальной лечебной траектории.

Фармакотерапия всех нозологий, в том числе возраст-ассоциированных заболеваний, должна осуществляться с учетом принципов гериатрической фармакологии. Необходимость оценки уровня старческой астении при назначении лекарственных препаратов, титрации доз веществ, выбора оптимальной лекарственной формы препарата у лиц пожилого и старческого возраста прописана во многих клинических рекомендациях, но на практике соблюдается врачами неоднозначно.

На сегодня существуют исследования по прогнозированию развития синдрома старческой астении у конкретных групп пациентов (ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ)), онкопатологией, ишемической болезнью сердца и перенесенным острым инфарктом миокарда, отдельных эндемических групп РФ.

В настоящее время определены следующие ведущие методы оценки старческой астении с применением моделирования развития старческой астении: фенотипическая модель (1), включающая 5 критериев: низкий уровень физической активности, снижение мышечной силы (сила пожатия по результатам динамометрии), снижение массы тела, утомляемость, снижение скорости ходьбы и модель накопления «дефицитов» (2), представляющая собой анкету из 70 вопросов и позволяющую оценить различные заболевания, симптомы и гериатрические синдромы с расчетом ИСА по завершении данного анализа. В клинических рекомендациях прописано определение уровня старческой астении согласно опроснику «Возраст не помеха».

Однако определение ИСА фактически сопряжено с рядом организационно-методических проблем в ходе проведения тестирования и требует существенных усилий как со стороны медперсонала, так и со стороны пациента. В ходе исследования возможно искажение данных как ввиду нарушения техники проведения КГО, так и ввиду когнитивного снижения исследуемого, а также постепенной «обучаемости» пациентов при динамическом наблюдении с регулярной диагностикой по существующим методикам.

Скудность опубликованной информации по прогнозированию синдрома старческой астении, ограниченность объективных методик прогнозирования индекса старческой астении на фоне полиморбидности отдельными нозологическими группами побудили к проведению анализа с целью создания объективного инструмента рассчета ИСА.

Известен способ прогнозирования ухудшения состояния пожилого больного с инфарктом миокарда и синдромом старческой астении, характеризующийся тем, что определяют содержание эндотелина-1 и десквамированных эндотелиоцитов в крови, состояние больного определяют на основе регрессионной модели эндотелиальной дисфункции по формуле:

$y=5,14+2,63 \times x1+2,18 \times x2$, где

x1 - содержание эндотелина-1 в крови, фмоль/л,

x2 - содержание десквамированных эндотелиоцитов в крови, мкмоль/л;

и при значениях регрессионной модели эндотелиальной дисфункции, равных 25,72-33,84, прогнозируют ухудшение состояния пожилого больного с инфарктом миокарда и синдромом старческой астении (3).

К недостаткам данного способа можно отнести узкую направленность оценки астении: метод может быть применим только для пациентов, перенёсших инфаркт миокарда.

Технический результат состоит в обеспечении возможности прогнозирования индекса старческой астении на основании инструментально-анамнестических данных для полиморбидных пациентов в возрасте 61-100 лет.

Технический результат достигается тем, что в ходе осуществления способа диагностики старческой астении у пациентов в возрасте от 61 до 100 лет определяют возраст пациента, наличие сахарного диабета и острого нарушения мозгового кровообращения, а также определяют фракцию выброса по Симпсону по данным эхокардиографии, выполненной не ранее, чем за шесть месяцев до прогнозирования ИСА, а также проводят общий анализ крови и определяют концентрацию тромбоцитов, после чего рассчитывают ИСА в процентах по формуле:

$ИСА=10^{Лог_ИСА}$,

где Лог_ИСА =-0,779+0,008*a-0,007*b+0,0004*c+0,056*d +0,053*e, где

a – возраст в годах;

b – фракция выброса по Симпсону в %;

c – содержание тромбоцитов в крови, количество клеток $*10^9$/л;

d – наличие сахарного диабета 2 типа, где указывают 0 при его отсутствии и 1 при наличии;

e – острое нарушение мозгового кровообращения, где указывают 0 при его отсутствии и 1 при его наличии,

причем ИСА – индекс старческой астении и при его значении в диапазоне 0-0,20 прогнозируют отсутствие старческой астении, при значении 0,21-0,40 - прогнозируют умеренно выраженную старческую астению, а при значении 0,41 и более – прогнозируют выраженную старческую астению.

Выбор значимых диагностических критериев и построение формулы расчета были осуществлены следующим образом.

На основании проведенного ретроспективного анализ 268 пациентов, планово-госпитализированных на отделение для дообследования и коррекции медикаментозной терапии в 2022, 2023 и 2024 годах определены статистически независимые показатели, линейно взаимосвязанные с ИСА (с учетом влияния других показателей), и предсказания значений ИСА. Исследуемая переменная ИСА имела распределение, отличное от нормального (p=0,046), с целью «нормализации» ИСА было применено преобразование - логарифмирование. Полученная логарифмированием новая переменная Лог_ИСА= Log_{10}(ИСА) имеет нормальное распределение (p=0,69). Наибольшие значимые корреляции между логарифмом ИСА и показателями приведены в таблице 1:

Таблица 1. Установленные значимые корреляции между ИСА и исследуемыми величинами.

Корреляции		Возраст	SPPB	ИндексБартел	MMSE	ИСА	Лог_ИСА
Возраст	r	1	-0,338	-0,347	-0,354	0,374	0,389
	p		0	0	0	0	0
SPPB	r	-0,338	1	0,391	0,239	-0,400	-0,392
	p	0		0	0	0	0
Индекс Бартел	r	-0,347	0,391	1	0,341	-0,625	-0,612
	p	0	0		0	0	0
MMSE	r	-0,354	0,239	0,341	1	-0,495	-0,480
	p	0	0	0		0	0
ИСА	r	0,374	-0,400	-0,625	-0,495	1	0,980
	p	0	0	0	0		0
Лог_ИСА	r	0,389	-0,392	-0,612	-0,480	0,980	1

	p	0	0	0	0	0	

Для исключения мультиколлинеарности в модели в качестве дополнительных предикторов отбирались переменные, между которыми отсутствовали значимые корреляции (или же – присутствовали слабые значимые корреляции).

Из исследуемых показателей с показателем «Возраст» не коррелировали следующие показатели: Фракция выброса по Симпсону (ФВ), пульс, тромбоциты, АСТ, общий билирубин, калий, мочевая кислота. Данные показатели были включены в прогностическую модель на стартовых этапах (таблица 2).

Таблица 2. Анализ показателей, включенных на 1 этапе моделирования

Переменные		ФВ	Пульс	Тромбоциты	АСТ	Общий билирубин	Калий	Мочевая кислота
ФВ	r	1	-0,093	0,035	0,103	-0,044	0,019	-0,099
	p		0,13	0,571	0,092	0,47	0,756	0,105
Пульс	r	-0,093	1	0,199	0,032	0,052	-0,067	0,126
	p	0,13		0,001	0,6	0,395	0,275	0,039
Тромбоциты	r	0,035	0,199	1	0,051	-0,041	-0,011	-0,029
	p	0,571	0,001		0,408	0,503	0,862	0,631
АСТ	r	0,103	0,032	0,051	1	0,037	-0,016	0,032
	p	0,092	0,6	0,408		0,547	0,788	0,606
Общий билирубин	r	-0,044	0,052	-0,041	0,037	1	0,009	0,06
	p	0,47	0,395	0,503	0,547		0,886	0,331
калий	r	0,019	-0,067	-0,011	-0,016	0,009	1	0,137
	p	0,756	0,275	0,862	0,788	0,886		0,025
Мочевая кислота	r	-0,099	0,126	-0,029	0,032	0,06	0,137	1
	p	0,105	0,039	0,631	0,606	0,331	0,025	

Для поиска наилучшей комбинации предикторов был использован метод пошагового отбора, который завершился на 5 шаге: на 1 шаге в модель был включен «Возраст», на 2 – «ФВ», на 3 – «Тромбоциты», на 4 – «СД2», на 5 – «ОНМК». На основании проведенного дисперсионного анализа установлено, что хотя бы одна из независимых переменных значимо связана с зависимой переменной ($F_{5,262}$=22,295, p<0,0001).

Скорректированное значение R^2=28,5% (что дает большее согласие, чем у модели парной регрессии, основанной только на возрасте R^2=16,8%), следовательно, 28,5% дисперсии Лог_ИСА можно объяснить построенной моделью. Информация о независимых переменных в модели представлена в таблице 3:

Таблица 3. Отчет о множественной линейной регрессии с пятью предикторными переменными

Переменные	Нестандартизованные коэффициенты		*Стандартизованные коэффициенты*	t	Значение
	B	Стд. Ошибка	*Бета*		
Константа	- 0,779	0,146		- 5,348	<0,0001
Возраст	0,008	0,001	*0,426*	8,184	<0,0001
ФВ	- 0,007	0,002	*- 0,208*	- 3,947	<0,0001
Тромбоциты	0,0004	0,0001	*0,174*	3,333	0,001
СД2	0,056	0,018	*0,16*	3,066	0,002
ОНМК	0,053	0,022	*0,123*	2,336	0,02

Таким образом, с большими значениями ИСА значимо ассоциированы больший возраст пациента (p<0,0001), большее значение тромбоцитов (p=0,001), наличие СД (p= 0,002) и ОНМК (p=0,02). В результате проведенного анализа разработана модель для предсказания значений Лог_ИСА для пациентов (характеристика группы) на основе

следующих данных: Возраст, ФВ, уровень тромбоцитов, СД2 и ОНМК в анамнезе (0 – отсутствуют, 1 – установлено, для обоих показателей).

При этом остатки имели нормальное распределение (p=0,873, критерий Колмогорова-Смирнова), что проиллюстрировано на фиг. 1 и фиг. 2. Дисперсия остатков регрессионной модели постоянна на всех уровнях независимой переменной (подтверждение гомоскедатичности). На основании всех этих данных возможен вывод о достаточной адекватности полученной модели и возможности применения ее в практике.

Заявляемый способ осуществляют следующим образом.

В ходе осуществления способа определяют возраст пациента, наличие сахарного диабета и острого нарушения мозгового кровообращения, а также определяют фракцию выброса по Симпсону на основе Эхокардиографии, выполненной не ранее, чем за 6 месяцев до прогнозирования ИСА, а также проводят общий анализ крови и определяют концентрацию тромбоцитов, после чего рассчитывают ИСА в процентах по формуле:

$ИСА=10^{Лог_ИСА}$,

где Лог_ИСА =-0,779+0,008*a-0,007*b+0,0004*c+0,056*d +0,053*e, где

a – возраст в годах;

b – фракция выброса по Симпсону в %;

c – содержание тромбоцитов в крови, количество клеток $*10^9$/л;

d – наличие сахарного диабета 2 типа, где указывают 0 при его отсутствии и 1 при наличии;

e – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), где указывают 0 при его отсутствии и 1 при его наличии,

причем ИСА – индекс старческой астении и при его значении в диапазоне 0-0,20 прогнозируют отсутствие старческой астении, при значении 0,21-0,40 - прогнозируют умеренно выраженную старческую астению, а при значении 0,41 и более – прогнозируют выраженную старческую астению.

Заявляемое изобретение поясняется примерами.

Пример 1.

Пациент Ц. в возрасте 61 лет, фракция выброса (ФВ) по Симпсону на основании проведенного Эхо-КГ – 74%, ОНМК в анамнезе – отсутствует (0), сахарный диабет 2 типа (СД2) выявлен (1), уровень тромбоцитов в клиническом анализе крови $155*10^9$/л.

Лог_ИСА =-0,779+0,008*61-0,007*74+0,0004*155+0,056*0 +0,053*1 = -0,691

$ИСА=10^{-0,691} = 0,20$

ИСА в диапазоне 0-0,20.

Сделан вывод об отсутствии старческой астении. Вывод подтвержден в опросе пациента о его состоянии.

Пример 2.

Пациент А в возрасте 86 лет, ФВ по Симпсону на основании проведенного Эхо-КГ – 62%, ОНМК в анамнезе – отсутствует (0), СД2 типа отсутствует (0), уровень тромбоцитов в клиническом анализе крови $146*10^9$/л.

Лог_ИСА =-0,779+0,008*86-0,007*62+0,0004*146+0,056*0 +0,053*0 = -0,4666

$ИСА=10^{-0,4666}= 0,34$

ИСА в диапазоне 0,21-0,40.

Сделан вывод об умеренной старческой астении. Вывод подтвержден в опросе пациента о его состоянии.

Пример 3.

Пациент В. в возрасте 83 лет, ФВ по Симпсону на основании проведенного Эхо-КГ – 63%, наличие в анамнезе перенесенного ОНМК подтверждено (1), СД2 не выявлен (0), уровень тромбоцитов в клиническом анализе крови 462*10^9/л.

Лог_ИСА =-0,779+0,008*83-0,007*63+0,0004*462+0,056*1 +0,053*0 = -0,3182

ИСА=$10^{-0,3182}$= 0,48

ИСА 0,41 или более.

Сделан вывод о выраженной старческой астении. Вывод подтвержден в опросе пациента о его состоянии.

Список литературы:

1. Кривошапова К.Е., Вегнер Е.А., Барбараш О.Л. Синдром старческой астении как независимый предиктор неблагоприятного прогноза для пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2022;62(3):89–96.

2. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of Deficits as a Proxy Measure of Aging. The Scientific World Journal. 2001; 1:323–36. DOI: 10.1100/tsw.2001.58.

3. Способ прогнозирования ухудшения состояния пожилого больного с инфарктом миокарда и синдромом старческой астении: патент RU2759483, Российская Федерация, заявка RU2021107891, заявл. 25.03.2021, опубл. 15.11.2021.

(57) Формула изобретения

Способ диагностики старческой астении у пациентов в возрасте от 61 до 100 лет, включающий определение индекса старческой астении (ИСА) на основании инструментально-анамнестических данных, отличающийся тем, что определяют возраст пациента, наличие сахарного диабета 2 типа и острого нарушения мозгового кровообращения, определяют фракцию выброса по Симпсону на основе эхокардиографии, выполненной не ранее чем за 6 месяцев до определения ИСА, проводят общий анализ крови и определяют концентрацию тромбоцитов, после чего рассчитывают ИСА по формуле:

ИСА=$10^{Лог_ИСА}$,

где Лог_ИСА =-0,779+0,008*a-0,007*b+0,0004*c+0,056*d +0,053*e,

где a – возраст в годах;

b – фракция выброса по Симпсону в %;

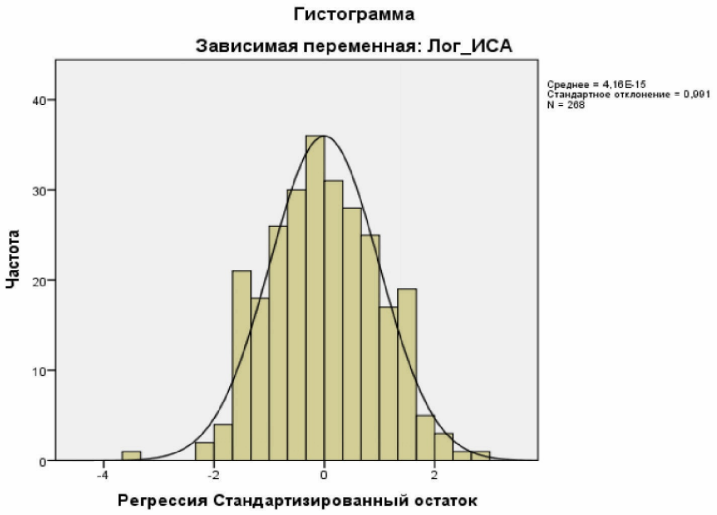
c – содержание тромбоцитов в крови, количество клеток *10^9/л;

d – наличие сахарного диабета 2 типа, где указывают 0 при его отсутствии и 1 при наличии;

e – острое нарушение мозгового кровообращения, где указывают 0 при его отсутствии и 1 при его наличии,

при значении ИСА 0-0,20 диагностируют отсутствие старческой астении, при значении 0,21-0,40 – диагностируют умеренно выраженную старческую астению, а при значении 0,41 и более – диагностируют выраженную старческую астению.

1


Гистограмма
Зависимая переменная: Лог_ИСА
Среднее = 4,16E-15
Стандартное отклонение = 0,991
N = 268
Частота
40
30
20
10
0
-4
-2
0
2
Регрессия Стандартизированный остаток

Фиг. 1


Вероятностный график (доли) для регрессии для Стандартизированный остаток
Зависимая переменная: Лог_ИСА
Ожидаемая кум. вероятность
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0,0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0
Наблюденная кум. вероятность

Фиг. 2