

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

*На правах рукописи*

**ПОДОБЕД Иван Владимирович**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ**

3.1.31. Геронтология и гериатрия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Ильницкий Андрей Николаевич

БЕЛГОРОД, 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
1.1. Общая концепция синдрома старческой астении .....	15
1.1.1. Эпидемиологические аспекты и факторы риска синдрома старческой астении .....	16
1.1.2. Патогенетические механизмы развития синдрома старческой астении .....	17
1.1.3. Диагностика синдрома старческой астении .....	20
1.2. Хроническая сердечная недостаточность. Эпидемиология. Подходы к классификациям .....	22
1.2.1. Факторы декомпенсации хронической сердечной недостаточности .....	24
1.2.2. Патогенетические механизмы развития хронической сердечной недостаточности .....	26
1.2.3. Особенности клинических проявлений и диагностики хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста .....	30
1.2.4. Взаимосвязь хронической сердечной недостаточности и синдрома старческой астении .....	32
1.2.5. Оценка прогноза при хронической сердечной недостаточности .....	34
1.2.6. Тактика лечения пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности .....	37
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ, ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	39
2.1. Объект исследования .....	39
2.2. Дизайн исследования .....	39
2.3. Методы исследования .....	46
2.3.1. Антропометрические измерения .....	46
2.3.2. Комплексная гериатрическая оценка .....	46
2.3.3. Оценка независимости в повседневной жизни .....	48
2.3.4. Оценка наличия хронической сердечной недостаточности .....	49

2.3.5. Оценка дыхательной недостаточности .....	49
2.3.6. Оценка риска тромбозов и геморрагических осложнений.....	49
2.3.7. Оценка пролежней.....	50
2.3.8. Оценка глотания и степени дисфагии .....	50
2.3.9. Оценка риска тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии.....	50
2.3.10. Лабораторная диагностика.....	51
2.3.11. Инструментальная диагностика.....	52
2.4. Статистический анализ .....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
3.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов .....	55
3.2. Оценка догоспитальной медикаментозной терапии.....	62
3.3. Оценка распространенности гериатрических синдромов среди пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности .....	64
3.4. Взаимосвязь синдрома старческой астении и хронической сердечной недостаточности.....	69
3.5. Оценка взаимосвязи синдрома старческой астении и дыхательной недостаточности.....	72
3.6. Оценка взаимосвязи синдрома старческой астении и летальности .....	73
3.7. Модель логистической регрессии для прогнозирования летальности .....	75
3.8. Оценка результатов внедрения комплексной тактики ведения пациентов.....	79
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ .....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	99
ВЫВОДЫ .....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Увеличение продолжительности жизни привело к росту числа людей старших возрастных групп. Процесс старения характеризуется не только высокой коморбидностью, полипрагмазией, но и развитием ряда гериатрических синдромов, отражающих возраст-ассоциированные изменения со стороны разных органов и систем [83]. В отличие от широко известных клинических синдромов, присущих отдельным нозологиям, гериатрические синдромы имеют ряд особенностей. Для каждого из данных синдромов характерно наличие множества факторов риска, что связано с возрастными изменениями во всех органах и системах. В подобной ситуации становится невозможно установить точную причину того или иного синдрома. Хорошо известно, что лечение отдельных клинических синдромов без понимания целостной картины заболевания является малоэффективной задачей. Однако в отношении гериатрических синдромов такой подход считается оправданным и целесообразным. Даже при отсутствии окончательного диагноза гериатрические синдромы нуждаются в адекватной коррекции [16].

В структуре гериатрических синдромов выделяют соматические синдромы (синдром мальнутриции, сенсорные дефициты, тазовые расстройства, двигательные нарушения и др.), социальные синдромы (зависимость от посторонней помощи, социальная изоляция и др.) и психические синдромы (когнитивные нарушения, поведенческие расстройства и др.) [16].

Однако с возрастом меняется не только гериатрический статус, но и увеличивается распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При этом среди причин смертности ССЗ прочно удерживают 1-е место в мире, составляя 52-55% от всех смертельных случаев [15]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой широко распространенный клинический синдром, являющийся логичным исходом почти любой

кардиоваскулярной патологии [3]. Течение ХСН является динамичным процессом, при котором периоды относительной стабильности могут прерываться ухудшением состояния больного. Декомпенсация ХСН характеризуется быстрым прогрессированием симптомов, требующих немедленной госпитализации и проведения интенсивной терапии. Во всем мире декомпенсация ХСН остается главной причиной госпитализации пациентов старше 65 лет. Несмотря на достигнутые успехи в лечении ХСН летальность сохраняется на высоком уровне. Более 24% больных умирают в течение 1 года после установления диагноза, а в последующие 5 лет летальность достигает 50% [89].

Известно, что на течение и прогноз ХСН оказывает влияние стадия заболевания, приверженность больного к терапии, а также количество предшествующих госпитализаций. Однако у лиц пожилого и старческого возраста количество параметров, влияющих на прогноз ХСН, значительно больше. В настоящее время установлена негативная роль многих гериатрических синдромов [93].

Синдром мальнутриции является одним из наиболее распространенных в популяции пожилых пациентов. Согласно данным отдельных авторов, наличие мальнутриции может быть верифицировано у каждого четвертого больного, госпитализированного в лечебное учреждение [148]. Среди пожилых пациентов, проживающих дома, распространенность синдрома мальнутриции варьируется от 5 до 30%, в то время как в пансионатах по уходу за пожилыми людьми аналогичный показатель может достигать 70% [99]. В исследовании PICNIC отмечено, что 49,2% пациентов с декомпенсацией ХСН имели гипоальбуминемию. При коррекции данного показателя риск госпитализации по причине декомпенсации ХСН снижался с 61,3% до 28,6% [178]. По данным S. Sze и соавт., гипоальбуминемия выступает предиктором летальности у больных с декомпенсацией ХСН, увеличивая риск смерти в 2 раза [190]. Результаты польского одноцентрового исследования выявили высокий риск повторных госпитализаций у лиц, имеющих сочетание декомпенсации ХСН и синдрома мальнутриции [154]. Следует отметить, что синдром мальнутриции также

сопровождается дефицитом микроэлементов и витаминов. Дефицит железа ассоциирован с более тяжелым течением ХСН, а также выступает в качестве маркера неблагоприятного исхода [163]. Дефицит витамина С обнаруживается примерно у 40% больных с ХСН и также ассоциирован с негативным прогнозом [205].

Еще одной важной проблемой пожилых пациентов является возраст-ассоциированная потеря мышечной массы, а также снижение силы мышц. В результате совместной работы ряда экспертов данный процесс был обозначен термином саркопения [128]. Потеря мышечной массы после 30 лет составляет менее 1% в год. Однако после 60 лет темпы потери мышечной ткани достигают уже 8% в год [189]. Распространенность саркопении среди пациентов старше 60 лет может достигать 52% [102]. Развитие саркопении существенно ухудшает состояние мышечной системы больного с ХСН, ограничивая его функциональную активность и увеличивая зависимость от посторонней помощи [79]. Согласно данным американских центров контроля и профилактики заболеваний, синдром саркопении входит в число пяти основных факторов риска смертности пациентов пожилого и старческого возраста [19]. В настоящее время сформировалось понимание того, что саркопения влечет за собой другие нарушения состава тела. Данный синдром ассоциирован со снижением костной массы (остеосаркопения), увеличением объема жировой ткани (саркопеническое ожирение) или же сочетанием этих нарушений (остеосаркопеническое ожирение) [116, 125]. Таким образом, в структуре больных с ХСН можно выделить пациентов как с дефицитом массы тела, так и с избыточной массой тела. При этом если развитие белково-энергетической недостаточности традиционно рассматривается как следствие ХСН, то в отношении саркопенического ожирения ситуация менее однозначна. Саркопения может как предшествовать развитию ХСН, так и выступать ее исходом [26, 107].

Точная оценка распространенности саркопенического ожирения затруднена в связи с отсутствием единых диагностических критериев. По данным разных авторов, распространенность данного синдрома варьирует от 4 до 84% [19].

Результаты исследования SICA-HF показали, что снижение мышечной массы ускоряло формирование у пациентов СА и прогрессирование ХСН [26].

Развитие ХСН часто сопровождается снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), что в свою очередь приводит к снижению церебрального кровотока, инициируя и утяжеляя проявления хронической ишемии мозга. Хроническая гипоксия вызывает распад миелиновых оболочек и расширение периваскулярных пространств. Поражение мелких сосудов головного мозга приводит к формированию артериолосклероза и фиброгиалиноза. Малый объем поражения обуславливает появление предклинических когнитивных нарушений, а при большом объеме возникает когнитивный дефицит легкой и умеренной степени [27]. При этом формирование когнитивных нарушений у больных с ХСН существенно затрудняет исполнение врачебных рекомендаций, что влечет за собой прогрессирование ХСН. Анализ обследования 112 пациентов с ХСН выявил увеличение распространенности когнитивных нарушений в 2,39 раза среди лиц, имеющих ФВ ЛЖ <50%, по сравнению с больными, имеющими сохранную ФВ ЛЖ [31].

Проблема взаимосвязи депрессивных нарушений и ССЗ отмечена многими исследователями [31, 133, 165]. В исследовании КОМПАС распространенность депрессии среди пациентов терапевтического профиля составила 45,9%. Среди лиц с ССЗ депрессия отмечена более чем у половины исследуемых. При этом в группе больных, страдающих ХСН, распространенность депрессии была наибольшей и составила 61% [165]. Особый интерес представляет работа D. Dixon и соавт., установивших роль депрессии в качестве предиктора развития ХСН. Общее число исследуемых было равно 23 937 чел., средний возраст которых составил 53 года. По итогу 11 лет наблюдения ХСН была верифицирована у 25% больных. В качестве метода оценки депрессии авторы использовали шкалу CESD-10. На каждые 8 баллов данной шкалы относительный риск развития ХСН возрастал в 1,04 раза [95% ДИ 1-1,09;  $p=0,038$ ] [133]. Результаты обследования 128 больных с ХСН II и III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) показали наличие тревожных и

депрессивных переживаний у 45,3% пациентов. Изолированная депрессия была выявлена у 22,7% больных, а повышенная тревожность верифицирована у 25% исследуемых. При этом увеличение тяжести симптомов ХСН сопровождалось ухудшением психоэмоционального статуса. Так, в группе больных, имеющих II ФК NYHA, распространенность тревожно-депрессивных переживаний составила 30,9%, в то время как у лиц с III ФК NYHA аналогичный показатель был равен 71,6% [61].

В качестве ключевого гериатрического синдрома, объединяющего в себе целый комплекс нарушений, выступает старческая астения (СА). Синдром СА приводит к утрате автономности, увеличению числа госпитализаций и смертности у лиц пожилого и старческого возраста [34]. С возрастом распространенность данного синдрома значительно увеличивается. Согласно данным G. Nospers и соавт., от 10 до 16% людей пожилого возраста имеют СА, при этом среди лиц старше 85 лет критерии СА выявляются почти у 50% [151]. В исследовании НАВС по результатам 9-летнего наблюдения больных с ХСН и преаестенией смертность составила 55%. При этом у лиц, которые имели синдром СА, выживаемость по истечении данного периода была равна 0% [120]. Данные крупных исследований Cardiovascular Health Study и Women's Health Initiative Observational Study позволяют рассматривать ХСН в качестве фактора риска СА. Согласно результатам исследований, наличие ХСН было ассоциировано с увеличением риска развития СА в 6-7,5 раза [134].

Вышеизложенные данные подчеркивают крайне значимую роль гериатрических синдромов в формировании неблагоприятного исхода у пациентов с ХСН. При этом негативное влияние данных синдромов прослеживается на многих уровнях. Гериатрические синдромы ограничивают возможности медикаментозной терапии ХСН, увеличивают тяжесть клинических проявлений, а также кратность госпитализаций в лечебные учреждения [43, 45]. Подобная ситуация требует пересмотра подходов к прогнозированию исхода у пациентов с ХСН. Большинство современных шкал и моделей включают такие факторы риска летальности, как возраст, тяжесть ХСН в соответствии с ФК

NYHA, а также ряд лабораторных и эхокардиографических показателей. Однако данный прогностический подход не является исчерпывающим и может быть модифицирован включением в оценку синдрома СА.

Современные стандарты лечения ХСН ставят своими задачами не только купирование имеющейся клинической симптоматики, но и ориентированы на улучшение прогноза [88]. Тем не менее необходимо понимать, что большинство пациентов с ХСН – лица пожилого и старческого возраста, следовательно, формирование тактики ведения больных должно учитывать гериатрические аспекты.

### **Степень разработанности темы**

Литературные данные подчеркивают широкую распространенность ХСН среди пожилого населения. Распространенность синдрома СА у лиц, страдающих ХСН, выше, чем в популяции в целом. Неблагоприятное влияние данного синдрома на течение и прогноз ХСН отмечено многими авторами. Доказано, что синдром СА увеличивает число госпитализаций, продолжительность пребывания пациентов в лечебных учреждениях, а также летальность больных с ХСН. Большинство прогностических шкал ХСН основывается на клинико-лабораторных данных и оценке эхокардиографических параметров, не учитывая при этом гериатрические синдромы пожилых больных. Тактика ведения пациентов с ХСН на сегодняшний день хорошо известна и отражена в соответствующих клинических рекомендациях. Алгоритм действий сосредоточен на уменьшении явлений недостаточности кровообращения, а также оптимизации медикаментозной терапии. Вышеописанные аспекты выступили основанием для выполнения данного исследования, определив его цель и задачи.

### **Цель исследования**

Разработать подходы к прогнозированию течения хронической сердечной недостаточности при старческой астении для оптимизации тактики ведения пациентов и улучшения результатов лечения.

### **Задачи исследования**

1. Изучить гериатрический статус у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и синдромом старческой астении.
2. Оценить вклад синдрома старческой астении и характеристик хронической сердечной недостаточности в формирование острого функционального дефицита.
3. Провести оценку влияния старческой астении на прогноз течения хронической сердечной недостаточности.
4. Разработать прогностическую модель летальности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при наличии старческой астении.
5. На основе разработанной прогностической модели обосновать мероприятия по оптимизации тактики ведения больных, внедрить результаты в практическую деятельность и оценить их эффективность.

### **Научная новизна**

В текущей работе исследован гериатрический статус пациентов с декомпенсацией ХСН. Распространенность синдрома СА составила 56,1%, при этом доминирующими дефицитами являлись двигательные нарушения (61,7%) и синдром мальнутриции (45,8%).

Установлен вклад СА в формирование острого функционального дефицита (ОФД). В качестве ОФД был обозначен синдром дыхательной недостаточности (ДН). Наличие СА было сопряжено с увеличением шанса наличия ДН в 48 раз.

Впервые разработана прогностическая модель летальности пациентов с декомпенсацией ХСН, в которую в качестве предиктора включен синдром СА. Синдром СА тяжелой или терминальной степени являлся наиболее сильным предиктором летальности, увеличивающим неблагоприятный исход в 5,56 раза.

Усовершенствована тактика ведения пациентов с ХСН путем адаптации и внедрения принципов комплексной гериатрической оценки (КГО) в стандартную схему ведения больных.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

В текущей работе разработана прогностическая модель летальности пациентов с декомпенсацией ХСН. Особенностью данной математической модели, помимо включения ряда традиционных параметров, таких как: возраст, мужской пол, ФВ ЛЖ, ФК NYHA, является оценка показателей гериатрического статуса пациента. На основании статистических данных, показывающих негативное влияние СА на прогноз у лиц, страдающих ХСН, данный синдром был включен в разработанную модель в качестве дополнительного предиктора. Установлено, что синдром СА является наиболее сильным предиктором неблагоприятного исхода, увеличивая летальность в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в 5,56 раза.

Наиболее распространенными дефицитами, среди умерших пациентов, являлись тяжелые двигательные нарушения (100%) и синдром мальнутриции (92,9%). Именно данные синдромы были обозначены в качестве мишеней для таргетного воздействия при разработке комплексной тактики ведения больных.

Разработанный комплекс мероприятий включал в себя ряд положений: профилактика осложнений тяжелых двигательных нарушений (противопролежневые мероприятия, профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО)) и коррекция синдрома мальнутриции (оценка глотательного рефлекса, выбор типа питания, коррекция волемического статуса, профилактика рефидинг-синдрома, контроль явлений гастростаза, тошноты и рвоты, выявление констипации). В ходе наблюдения пациентов в ОРИТ в течение 7 суток отмечено снижение прогрессирования пролежней на 36,4%. Летальность, в течение 7 суток наблюдения в ОРИТ, в группе сравнения снизилась на 9,9%.

Впервые для практического применения в шкалу прогноза летальности пациентов с ХСН включена СА. Данный подход позволил повысить степень прогнозирования неблагоприятного исхода, а также своевременно инициировать мероприятия, направленные на улучшение гериатрического статуса. Результаты данного исследования могут быть использованы в ОРИТ лечебных учреждений, на

кафедрах анестезиологии-реаниматологии, кардиологии, гериатрии в системе до- и последипломного медицинского образования.

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

Автором выполнен анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме исследования. При помощи компьютерной программы «Оптимизация ухода в гериатрии в зависимости от степени старческой астении» проведена КГО больных старших возрастных групп, госпитализированных в ОРИТ с декомпенсацией ХСН. Автором исследования создана электронная база данных пациентов, а также систематизированы и статистически обработаны результаты исследования. Автором лично написаны все главы диссертации, разработана цель и задачи исследования, а также сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. ХСН имеет высокую степень ассоциации с синдромом СА, при этом распространенность СА составляет 56,1%, а в структуре синдрома доминируют двигательные нарушения (61,7%) и синдром мальнутриции (45,8%).

2. Наличие СА ассоциируется с увеличением летальности в 5,56 раза, а декомпенсация ХСН сопряжена с возрастанием риска неблагоприятного исхода, вследствие увеличения шанса распространенности ДН в 48 раз [ОШ=48,335; 95% ДИ; 47,562-308,943;  $p<0,01$ ].

3. Разработанная прогностическая модель летальности, в качестве дополнительного предиктора включала синдром СА тяжелой и терминальной степени, что позволило повысить эффективность прогнозирования исходов.

### **Степень достоверности результатов диссертации**

Достоверность научных положений определяется достаточным объемом проведенных исследований, применяемыми современными методами исследования, статистической достоверностью результатов исследования. Достоверность материалов диссертации подтверждает проверка первичной документации.

### **Личный вклад автора**

Автором лично определены цель и задачи исследования, проведен анализ литературы по изучаемой проблеме, разработаны методические подходы к проведению исследования. Автор непосредственно производил сбор данных, обработку и обобщение материалов, подготовку научных публикаций по выполненной работе, написание и оформление рукописи, а также внедрение результатов диссертационного исследования в клиническую, научную и педагогическую деятельность. Личный вклад автора составляет 85%.

### **Внедрение в практику**

Материалы диссертации используются в учебной работе медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, а также используются в научной деятельности АНО НИМЦ «Геронтология».

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность терапевтического отделения № 26 ГАУЗ СО «Свердловский Областной Клинический Психоневрологический Госпиталь для Ветеранов Войн», кардиологического отделения БУЗ ВО «Воронежская Государственная Клиническая Больница Скорой Медицинской Помощи № 8».

### **Апробация работы**

Основные положения работы доложены и одобрены 28.06.2023 на заседании ученого совета медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Результаты диссертационного исследования доложены на 3 конференциях. Диссертация рекомендована к защите.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ: 4 из которых опубликованы в рецензируемых медицинских журналах (по специальности – Геронтология и гериатрия), рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ. Результаты исследований представлены в 4 тезисах опубликованных в сборниках научных конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Текст диссертации представлен на 138 страницах компьютерного текста на русском языке. Состоит из оглавления, введения, основной части, включающей 4 главы, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 208 источников. Работа содержит 17 таблиц и 6 рисунков.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Общая концепция синдрома старческой астении

Длительное время в мире сохраняется устойчивая тенденция старения населения. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики на 1 января 2019 г., в РФ численность людей старше 60 лет составила 32 002 389 человек (21,8%). При этом 5 376 378 (16,7%) этой группы, являлись лицами старше 80 лет (Федеральная служба государственной статистики, 01.01.2019) [97]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2050 г. доля лиц старше 60 лет будет составлять 28% населения мира, а их численность составит 2,03 млрд человек [68].

Важной особенностью популяции лиц старших возрастных групп является ее гетерогенность [20]. Несмотря на одинаковый возраст, больные существенно отличаются с позиции функциональной активности и когнитивного статуса [44, 96]. Понимание данного аспекта сформировалось еще во 2-й половине XX века, когда вместе с ростом продолжительности жизни увеличилась и доля пожилого населения. В этот период многие исследователи предпринимали попытки обозначить категорию пациентов, имеющих высокую «уязвимость» и повышенный риск неблагоприятного исхода [94]. В 2001 г. произошел один из важнейших этапов формирования концепции СА – разработка фенотипической модели, предложенной L. Fried. Данная модель включала 5 критериев: снижение массы тела, снижение силы сжатия кисти, наличие повышенной утомляемости, снижение скорости передвижения и уровня физической активности. Достоверно диагностировать СА позволяет наличие 3-х и более критериев. Присутствие 1 или 2-х критериев указывает на старческую преастению [142]. Почти одновременно K. Rockwood и соавт. сформировали вторую модель СА, известную как модель накопления дефицитов [183]. Авторы рассмотрели перечень состояний, состоящий из 70 пунктов, включающих отдельные синдромы и заболевания.

Пациенту производился расчёт индекса астении как отношение имеющихся дефицитов к общему их числу. Чем ближе был рассчитанный показатель к единице, тем более выражена СА [168].

В связи с различием подходов к оценке СА, в литературе отсутствует единое определение данного синдрома. Наиболее ёмкая характеристика представлена в соответствующих клинических рекомендациях, где СА – это ключевой гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [96]. Важно отметить, что СА не является частью процесса старения, а рассматривается как его неблагоприятный вариант. Данный синдром является потенциально обратимым состоянием, но все же чаще неуклонно прогрессирует [34, 96]. Исходом является снижение устойчивости пожилых людей к воздействию острых заболеваний, травм или оперативных вмешательств [96].

### **1.1.1. Эпидемиологические аспекты и факторы риска синдрома старческой астении**

В настоящее время наблюдается стремительное увеличение числа публикаций, посвященных проблеме СА. Повышенное внимание к данной проблеме обусловлено широкой распространенностью СА и ее негативным влиянием на прогноз. Многочисленные зарубежные исследования показывают, что около 10-16% людей старше 65 лет имеют синдром СА. При этом 41,6% лиц имеют старческую преастению [151]. Распространенность синдрома СА увеличивается с возрастом, что наиболее отчетливо прослеживается после 75 лет [159]. Частота кумулятивной формы СА среди лиц старческого возраста и долгожителей составляет 26%, а генетически обусловленной достигает 50-56% [35]. Согласно данным исследования «Хрусталь» распространенность синдрома

СА среди населения г. Санкт-Петербурга варьирует от 21,1% до 43,9%, в зависимости от метода диагностики [103]. I. Aprahamian и соавт. установили, что наиболее высокий риск развития СА отмечается у пожилых женщин, имеющих низкий уровень образования и социальный статус [114].

Основными факторами, обуславливающими развитие синдрома СА, выступают: возраст, пол, уровень образования, а также социально экономические условия жизни [34]. Главным условием в развитии СА является возраст. Формирование данного синдрома у лиц преклонного возраста может развиваться на основе запуска «генетической программы» или же являться следствием накопления дефицитов. Достоверно известно, что наличие женского пола ассоциировано с более высокой встречаемостью СА. Данный факт обусловлен более высокой продолжительностью жизни женщин по сравнению с мужчинами [71].

Согласно данным E. Hoogendijk и соавт., среди пожилых людей с низким уровнем образования была зафиксирована более высокая распространенность СА [150]. Семейное положение пациентов также оказывает влияние на риск развития синдрома СА. Среди лиц, находящихся в разводе, а также вдовцов/вдов СА выявляется значительно чаще. Исследование семейного статуса в группе долгожителей показало, что 74,3% людей являлись вдовцами/вдовами [12].

### **1.1.2. Патогенетические механизмы развития синдрома старческой астении**

Известно, что процесс старения ассоциирован с хроническим асептическим воспалением. Концепция воспалительного старения впервые была описана С. Franceschi и соавт., в 2000 г. Было отмечено, что лица пожилого и старческого возраста имеют двукратное повышение уровня различных медиаторов воспаления. Считается, что ключевым провоспалительным цитокином является интерлейкин-6 (ИЛ-6) [6]. Данный плеiotропный цитокин оказывает влияние на гемопоэз, онкогенез, а также индуцирует определенные иммунные реакции [101]. Однако наибольшую роль ИЛ-6 играет в формировании острой фазы

воспалительного ответа. У пациентов среднего возраста концентрация ИЛ-6 незначительна, но с возрастом сывороточный уровень цитокина повышается и становится доступен для количественного определения. Параллельно с повышением ИЛ-6 отмечено увеличение концентрации других воспалительных цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), интерлейкина-12 (ИЛ-12), интерлейкина-15 (ИЛ-15), С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена [6]. Многочисленные исследования показывают, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов ассоциирован с ростом заболеваемости среди лиц пожилого и старческого возраста. Повышение уровня ИЛ-1 является фактором риска ССЗ. Высокие концентрации ИЛ-6 вносят вклад в развитие эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома. Повышенные значения ФНО $\alpha$  определяются у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, и позволяют прогнозировать высокий риск повторных коронарных событий [177, 179].

Повышение уровня провоспалительных молекул приводит к активации противовоспалительной системы. Основное значение в противовоспалительной системе отводится интерлейкину-10 (ИЛ-10) и трансформирующему фактору роста  $\beta_1$  (ТФР $\beta_1$ ). ИЛ-10 подавляет синтез хемокинов, адгезивных молекул, ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-12, а ТФР $\beta_1$  – участвует в регенерации тканей после альтерации [65]. Имеются сообщения о более высоких концентрациях ИЛ-10 и ТФР $\beta_1$  в плазме крови пожилых людей [157].

Следует также отметить, что ряд исследований не выявил взаимосвязи между высоким уровнем воспалительных маркеров и повышенным риском развития СА [207]. Метаанализ, выполненный Р. Soysal и соавт., не выявил влияния СРБ и ИЛ-6 на риск развития синдрома СА [188]. Исследование Leyden 85+ показало, что среди пожилого населения имеются группы людей с низкими концентрациями про- и противовоспалительных цитокинов. При этом анализ взаимосвязи уровня цитокинов и смертности показал более чем двукратное увеличение неблагоприятного исхода [195].

Таким образом результаты проведенных исследований показывают противоречивые данные. Роль воспалительного старения в патогенезе СА не вполне понятна. Часть работ показывает корреляцию между уровнем провоспалительных цитокинов и риском развития СА. В то же время остается неразрешенным вопрос о том, является ли воспалительный компонент причиной СА или выступает следствием ее развития.

К настоящему времени хорошо изучено, что развитие СА основывается на трех компонентах: синдром мальнутриции, саркопения и низкий метаболический индекс [20, 34]. С возрастом происходит существенное ухудшение стоматологического здоровья. Частичная или полная адентия и инволюция вкусовых рецепторов снижают объем потребляемой пищи, а также негативно изменяют его качество. Результатом становится снижение потребления органических веществ, что закономерно приводит к нарушению функционирования многих органов и систем. Вследствие повышенной чувствительности центров насыщения, снижается объем потребляемой пищи. Данный аспект формирует у пожилых людей синдром «быстрого насыщения». Клинические проявления синдрома мальнутриции заключаются в снижении массы тела, мышечной силы и объема физической активности [34].

Показано, что пик развития мышечной ткани наблюдается в возрасте 25 лет. Уже с 30 лет отмечается снижение массы скелетных мышц. Объем мышечной ткани снижается на 0,5-1% в год. После 50 лет темпы снижения достигают 2% в год, а мышечная сила ежегодно уменьшается на 1,5-3% [207]. В настоящее время установлено, что единого механизма потери мышечной массы не существует. Выделяют внешние и внутренние факторы, влияющие на состояние мышечной ткани. Среди внешних факторов наибольшее значение отводится гипопроотеинемии, развивающейся на фоне синдрома мальнутриции, а также низкой физической активности. Внутренние факторы представлены возрастной нейромышечной дегенерацией, снижением уровня анаболических гормонов и наличием хронического воспалительного компонента. Прогрессирующий распад мышечной ткани приводит к появлению двигательных нарушений, потери

способности к самообслуживанию и существенному снижению качества жизни [19, 68].

Заключительным патогенетическим звеном выступает снижение метаболических процессов. Данное состояние является закономерным исходом синдрома мальнутриции, саркопении, а также характерной для лиц старших возрастных групп коморбидности и полипрагмазии. Вышеизложенные компоненты синдрома СА представляют собой порочный патогенетический круг, в котором каждое звено дополняет и усугубляет последующие [34, 68].

### **1.1.3. Диагностика синдрома старческой астении**

Диагностика синдрома СА представляет собой последовательный двухэтапный процесс. При первичном контакте с пациентом в возрасте 60 лет и старше производится скрининг СА. По результатам полученных данных принимается решение о необходимости проведения КГО [96].

При первичной клинической оценке пациента на наличие СА могут указывать: снижение массы тела более чем на 4,5 кг в течение 1 года, нарушение походки, снижение силы сжатия кисти и когнитивные нарушения [68]. Однако, чаще пожилые пациенты не предъявляют каких-либо жалоб, расценивая вышеописанные изменения как проявления старения. Лица имеющие существенные когнитивные нарушения также могут не выражать жалоб, либо описывать их минимально [70, 96]. Формирование синдрома СА представляет собой длительный процесс, в связи с чем развитие симптомов происходит постепенно. Снижение физической активности в течение нескольких дней и недель требует исключения декомпенсации хронических заболеваний, присоединения острой патологии, а также развития осложнений медикаментозной терапии [96].

В настоящее время разработано более 200 шкал и опросников для оценки состояния здоровья пожилых людей, которые используются в практической деятельности [68]. Основными из них являются: клиническая шкала СА, шкала

СА Эдмонта, краткая батарея тестов физической активности, оценка независимости в повседневной жизни и шкала повседневной инструментальной активности.

Клиническая шкала СА включает в себя определение коморбидности, когнитивных нарушений и инвалидности. Оценка СА варьирует от 1 балла (удовлетворительный гериатрический статус) до 7 баллов (полная зависимость от посторонней помощи [182]). В 2000 г. в Эдмонтоне D. Rolfsen и соавт., представили шкалу оценки СА, включающую тест часов, тест «Встань и иди», оценку общего состояния здоровья, нутритивный статус и степень зависимости от посторонней помощи. Наличие 8 и более баллов позволяет верифицировать СА [20, 166]. Батарея тестов физической активности дает характеристику скорости ходьбы, координации и равновесию пациента. Данная методика проста в освоении и не требует специализированного оборудования [123]. Шкала независимости в повседневной жизни строится на оценке 10 переменных из области мобильности и способности к самообслуживанию. Сумма баллов варьирует от 0 до 100 баллов и показывает степень зависимости пациента от посторонней помощи [109]. Оценка повседневной инструментальной активности определяет, насколько эффективно пожилой человек способен справляться с ежедневными действиями. Каждый параметр оценивается от 0 до 3 баллов. Сумма баллов менее 27 указывает на сниженную инструментальную активность [118].

В РФ утвержден и рекомендован для диагностики СА опросник «Возраст не помеха», состоящий из 7 вопросов. За каждый положительный ответ на вопрос выставляется 1 балл, при отрицательном ответе 0 баллов. Сумма баллов, равная 3 и более, дает основание для направления в геронтологический кабинет. Пациенты, получившие 5 и более баллов, нуждаются в проведении КГО [20, 98].

КГО представляет собой многомерный диагностический процесс, включающий оценку физического статуса и функциональных возможностей, а также психологического фона и социальных проблем пожилого человека. В проведении КГО участвует мультидисциплинарная команда, в состав которой входят: врач-гериатр, медицинская сестра, подготовленная для работы в

гериатрии, специалист по социальной работе, инструктор по лечебной физкультуре и другие специалисты (например, диетолог и логопед). Итогом проведенной оценки становится верификация степени СА и разработка плана лечения, направленного на разрешение гериатрических симптомов [96].

## **1.2. Хроническая сердечная недостаточность. Эпидемиология.**

### **Подходы к классификациям**

Согласно определению, изложенному в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО), ХСН представляет собой синдром, развивающийся вследствие нарушения способности сердца к наполнению и/или сокращению, протекающий в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейrogормональных систем, сопровождающийся недостаточной перфузией органов и систем и проявляющийся соответствующей клинической симптоматикой [88].

По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в РФ варьирует в пределах 7–10%. Доля лиц с ХСН I–IV ФК NYHA увеличилась с 4,3% (1998 г.) до 7,08% (2017 г.). При этом существенно возросла доля больных, имеющих III–IV ФК NYHA. В 1998 г. только 1,8% пациентов имели тяжелый ФК NYHA. К 2017 г. отмечено почти двукратное увеличение таких больных (3,32%) [78]. Согласно современным данным, увеличение заболеваемости ХСН ассоциировано с возрастом. Более 65% больных с ХСН являются лицами старше 60 лет. Гендерный состав популяции пациентов с ХСН длительное время остается неизменным. Соотношение доли женщин и мужчин составляет примерно 3:1 [60, 67].

Впервые вопрос о необходимости разработки классификации ХСН был поднят на XII Всесоюзном съезде терапевтов. На рассмотрение были представлены 2 классификации ХСН: классификация Г.Ф. Ланга и классификация Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко [46]. Классификация недостаточности кровообращения, разработанная Г.Ф. Лангом, основывалась на способности

пациента переносить физическую нагрузку. Автором выделено 4 степени недостаточности кровообращения, где 0 степень рассматривалась как отсутствие симптомов, а 3 степень характеризовалась крайне выраженной симптоматикой. Другая классификация была предложена Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко. Основу данной классификации составили нарушения гемодинамики, изменение структуры и функционирования органов и систем, зависящих от состояния гемодинамики, а также степень трудоспособности пациента. На I стадии ХСН структурно-функциональные изменения сердца минимальны и не приводят к развитию гемодинамических нарушений. Клинические признаки ХСН возникают только при физической нагрузке и исчезают в покое. Переход во II стадию ХСН характеризуется структурными изменениями сердца в виде адаптивного или дезадаптивного ремоделирования. Клинические проявления более выражены и значительно ограничивают трудоспособность. В данной стадии выделяют период II А, при котором появляются гемодинамические нарушения в одном из кругов кровообращения (право- или левожелудочковая недостаточность), и период II Б, в котором нарушения гемодинамики затрагивают оба круга кровообращения. Конечной или терминальной стадией ХСН является III. На данной стадии выраженность симптомов недостаточности кровообращения максимальна. Структурные изменения становятся необратимыми и затрагивают многие органы и системы. Формируется полная утрата трудоспособности [46, 60]. Недостатком данной классификации являлась невозможность снижения стадии процесса в ходе лечения пациента.

В 1964 г. НУНА предложила свою классификацию ХСН, основанную на определении ФК. Оценка ФК производилась при помощи теста с 6-минутной ходьбой и определения уровня нагрузки, при котором возникали симптомы. I-II ФК не приводили к существенному ограничению физической активности. При III ФК симптомы возникали при относительно небольшом объеме нагрузки. Наличие симптомов ХСН в покое указывало на IV ФК [46, 60]. Следует отметить, что классификация на основе ФК строилась на субъективной оценке переносимости

физических нагрузок и не учитывала структурно-функциональные изменения сердца.

С появлением ультразвуковой диагностики стало доступным точное определение ФВ ЛЖ. Данный показатель отражает систолическую функцию левого желудочка и показывает, какой объем крови выбрасывается в аорту при каждом сокращении сердца. Длительное время в зависимости от значения ФВ ЛЖ пациентов разделяли на лиц, имеющих сниженную ФВ ЛЖ (<40%) и сохранную ФВ ЛЖ (50% и более). Однако подобный подход не учитывал больных, имеющих незначительную систолическую дисфункцию. Такое обстоятельство потребовало модифицировать классификацию и включить в нее пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ (40-49%) [60].

### **1.2.1. Факторы декомпенсации хронической сердечной недостаточности**

В структуре сердечной недостаточности (СН) отдельное место занимает острая сердечная недостаточность (ОСН). Вопрос терминологии этого синдрома является довольно сложным, т.к. дефиниция терминов, употребляемых для его описания, имеет существенные отличия. В 2013 году Американской ассоциацией кардиологов были введены термины «ОСН» и «острая декомпенсация СН» [167]. Предпринимались попытки замены понятия «ОСН» на «СН, требующую госпитализации». Однако на практике внедрение такого термина оказалось трудно реализуемой задачей, т.к. четкие критерии оставались неопределенными. В рекомендациях Европейского общества кардиологов используются термины «de novo» (впервые возникшая) и «острая декомпенсация ХСН» [89]. Декомпенсация ХСН характеризуется прогрессированием симптомов ХСН, что требует внеочередной консультации кардиолога и госпитализации пациента [60, 84]. Именно на долю декомпенсации ХСН приходится 80% случаев ОСН [174]. Распространенность этой формы ОСН среди населения европейских стран варьирует от 0,4 до 2%, при этом декомпенсация ХСН является ведущей причиной госпитализаций пациентов старших возрастных групп [170].

ХСН может длительное время оставаться компенсированной, а затем под воздействием различных факторов возникает ее декомпенсация. Изучение причин прогрессирования и факторов декомпенсации ХСН является одной из важнейших задач в современной кардиологии. Хорошо известно, что декомпенсация ХСН часто обусловлена экстракардиальными причинами. Имеются данные о том, что каждый четвертый случай декомпенсации ХСН развивается на фоне острой респираторной инфекции [104]. Исследование ОРАКУЛ-РФ установило, что наличие хронической болезни почек (ХБП), цирроза печени и анемии ассоциировано с увеличением частоты декомпенсации ХСН [176]. В исследовании с участием 248 пациентов в возрасте от 60 до 85 лет одним из наиболее значимых факторов декомпенсации ХСН являлась недостаточность митрального клапана 3-4 степени. Митральная регургитация 3-4 степени была выявлена при эхокардиографии (ЭхоКГ) у 43,7% исследуемых. Исследователи также отметили широкую распространенность ХБП среди больных с декомпенсацией ХСН. Наличие данной патологии было выявлено у 79,3% пациентов, госпитализированных в лечебные учреждения [51]. А. Maggioni и соавт. отметили, что наличие ФВ ЛЖ <45%, было сопряжено с увеличением риска повторных госпитализаций в 2,3 раза. Более высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) ассоциировалась с ухудшением гемодинамического статуса и увеличивала риск декомпенсации ХСН в 1,43 раза [164]. Существенным фактором риска прогрессирования ХСН выступает психоэмоциональный статус пациента. Депрессия является одной из причин отказа больного от приема медикаментозной терапии что в свою очередь приводит к прогрессированию симптомов. По данным S. Gottlieb и соавт., наличие депрессии определяется у 48% пациентов страдающих ХСН [146].

### **1.2.2. Патогенетические механизмы развития хронической сердечной недостаточности**

Причиной ХСН служат заболевания, приводящие к первичному повреждению миокарда или к его «истощению» из-за стойкого повышения нагрузки на сердце [59]. Наиболее часто ХСН развивается как следствие ослабления сократительной способности миокарда. Нарушение сократимости сердечной мышцы может быть связано с повреждением миокарда или длительной перегрузкой. В качестве фактора повреждения миокарда может выступать ишемическая болезнь сердца (ИБС), воспаление миокарда и воздействие токсических веществ [59, 69].

Отрицательное влияние на сократительную способность оказывают перегрузки объемом и сопротивлением. Перегрузка объемом чаще возникает при нарушениях внутрисердечной гемодинамики на фоне пороков сердца. Наиболее частыми пороками сердца выступают: недостаточность митрального клапана, недостаточность аортального клапана, недостаточность трикуспидального клапана, дефекты межжелудочковой перегородки (МЖП) и межпредсердной перегородки (МПП). К перегрузке объемом также могут приводить экстракардиальные причины, сопровождающиеся увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК). Перегрузка сопротивлением развивается при артериальной гипертензии (АГ), стенозе аортального клапана и клапана легочной артерии, обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, легочной гипертензии и коарктации аорты [90].

Достаточно распространенной причиной развития ХСН выступают нарушения ритма и проводимости сердца. Слишком высокая, или, напротив, слишком низкая частота сердечного ритма приводят к формированию предсердно-желудочковой или межжелудочковой диссинхронии, что отрицательно влияет на сердечный выброс [208].

Значительно более редкой причиной развития ХСН выступают заболевания перикарда. За счет свободной жидкости в полости перикарда, образованной при

экссудативном перикардите, миокард лишается возможности к растяжению. Констриктивный перикардит развивается менее чем в 1% случаев в исходе острого идиопатического перикардита. При аутоиммунном и неопластических перикардитах, риск развития констриктивного перикардита варьирует от 2 до 5%. Наиболее высокий риск констрикции, достигающий 30%, наблюдается при поражении перикарда туберкулезом [7]. Исходом констриктивного перикардита является образование рубцовой ткани, которая уменьшает размеры перикарда и оказывает внешнюю компрессию, нарушая диастолу. При констриктивном перикардите в воспалительный процесс дополнительно может вовлекаться миокард, плевра, диафрагма, а также субдиафрагмальная брюшина. Такой вариант течения заболевания дает возможность перикарду прирастать к диафрагме, плевре и тканям средостения, сдавливая верхнюю и нижнюю полые вены. В итоге констриктивного перикардита формируется синдром малого выброса, вследствие низкого наполнения левого желудочка. Ограничение наполнения правого желудочка способствует развитию правожелудочковой недостаточности [202].

Формирование первичной редуции сердечного выброса приводит в действие кардиальные и экстракардиальные механизмы компенсации, целью которых является обеспечение адаптации сердца [59].

Одним из экстренных экстракардиальных механизмов адаптации выступает активация симпатической нервной системы (СНС) [69]. Эффекты СНС определяются двумя основными гормонами: норадреналином и адреналином. Данные нейrogормоны реализуют свое действие через  $\beta$ - и  $\alpha$ -адренергические рецепторы и не проникают через клеточную мембрану. В норме в сердце представлены  $\beta$ - и  $\alpha$ -адренергические пути, а в клетках миокарда  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторы. Основной локализацией  $\beta_1$ -адренорецепторов является миокард желудочков. При этом  $\beta_2$ -адренорецепторы напротив сосредоточены в предсердиях, а именно в синоатриальном узле (САУ) [196]. Число  $\alpha$ -адренорецепторов в здоровом миокарде значительно ниже. Задачей  $\alpha_1$ -адренорецепторов является реализация положительного хроно- и инотропного ответа, а  $\alpha_2$ -адренорецепторы формируют обратную отрицательную связь в

регуляции освобождения норадреналина. При чрезмерной стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов катехоламинами происходит перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция. Дальнейшая активация протеаз и фосфолипаз вызывает деструкцию клеточной мембраны, что в итоге приводит к гибели клетки [47].

В 1978 г. J. Thomas и соавт. представили концепцию десенситизации миокарда. Авторы установили, что повышенная концентрация катехоламинов приводит к снижению чувствительности  $\beta$ -адренорецепторов. Позднее M. Bristow и соавт. выявили, что основа процесса десенситизации представлена снижением числа рецепторов в плазматической мембране [122]. Снижение общей плотности  $\beta$ -адренорецепторов может достигать 50% от исходного объема. При этом степень снижения напрямую коррелирует с тяжестью ХСН и уровнем систолической дисфункции миокарда [126]. Феномен десенситизации имеет двойное значение. С одной стороны этот процесс выступает в качестве адаптивного механизма и защищает миокард от нежелательных эффектов СНС. Однако в то же время снижение чувствительности сердца к симпатической стимуляции усугубляет нарушение сократимости миокарда и способствует прогрессированию ХСН [37, 126].

Среди кардиальных механизмов экстренной компенсации выделяют механизм Франка-Старлинга. Основой данного механизма выступает прямая линейная зависимость между увеличением конечного диастолического объема (КДО) и ударной работы сердца. Ударный объем (УО) является одним из компонентов ударной работы и при постоянном значении артериального давления (АД), зависимость КДО и УО подчиняется тем же закономерностям [18].

В качестве долговременного кардиального механизма компенсации может быть представлен процесс гипертрофии миокарда. Первое описание гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сделано в 1748 г., однако понимание патогенетических механизмов данного процесса появилось только во второй половине XX в. Было отмечено, что патологическая гипертрофия достигается за счет увеличения объема функционально активной ткани, при этом темп роста сосудистой сети был

заметно ниже. В результате, гипертрофированный миокард оказывался в условиях ишемии, что в конечном итоге приводило к дистрофии кардиомиоцитов [18, 59].

Роль долговременного экстракардиального механизма адаптации при ХСН играет активация ренин-ангиотензиноген-альдостероновой системы (РААС). Печень продуцирует ангиотензиноген, который под действием ренина превращается в ангиотензин I. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), продуцируемый альвеолоцитами обеспечивает превращение ангиотензина I в ангиотензин II. В свою очередь ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона, антидиуретического гормона, выступает в качестве мощного вазоконстриктора и вызывает гиперплазию комплекса интима-медиа сосудов, увеличивая таким образом жесткость сосудистой стенки. Итогом стимуляции РААС становится активация альдостерон-зависимой коллагеназы, что приводит к усилению периваскулярного и интерстициального фиброза, а также прогрессированию ремоделирования сердца и сосудов [42, 69].

В патогенезе ХСН отдельное место занимает система натрийуретических пептидов (НУП). По современным представлениям, данные пептиды обеспечивают супрессию альдостерона и эндотелина и регулируют водно-электролитный обмен. Известен вклад НУП в обеспечение нефро- и кардиопротективных эффектов. При этом влияние НУП не ограничивается гемодинамическими эффектами. Данные пептиды препятствуют ключевым механизмам атеросклероза (пролиферация, ангиогенез, апоптоз и воспаление), а также оказывают антигипертрофическое и антифибротическое действие [64]. НУП синтезируется кардиомиоцитами в ответ на растяжение сердца при гемодинамической перегрузке [42, 186]. По мере развития ХСН, сердце увеличивает секрецию НУП, чтобы компенсировать гиперволемию. Повышенные концентрации НУП традиционно связывают с неблагоприятным прогнозом. Важно отметить, что высокие концентрации НУП у больных с декомпенсацией ХСН достигаются за счет разрушенных пептидов, в то время как зрелые формы отсутствуют. Преобладание разрушенных форм существенно снижает протективную способность всей системы НУП [42, 132]. Подобный аспект

побудил исследователей рассматривать подавление разрушения НУП в качестве одной из целей терапевтической коррекции [64].

Существенно улучшить терапевтические возможности позволило открытие ингибитора быстрого разрушения НУП (непрелизина). Данный фермент разрушает многие вазоактивные молекулы, в том числе ангиотензин II и брадикинин. Подавление активации ангиотензина II может быть достигнуто только сочетанным блокированием непрелизина и РААС. Единственным известным препаратом, обладающим подобным действием, является сакубитрил/валсартан [14].

### **1.2.3. Особенности клинических проявлений и диагностики хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста**

По данным многочисленных исследований, в течение последних десятилетий отмечается устойчивый рост распространенности ХСН [78, 84]. Подобная тенденция объясняется старением населения, улучшением диагностических подходов, а также совершенствованием помощи и увеличением выживаемости больных при инфаркте миокарда. По мнению отдельных экспертов проблема ХСН среди лиц старших возрастных групп требует введения новой терминологии и должна быть обозначена как «кардиогериатрический синдром» [169].

В отличие от более молодых пациентов, у лиц старших возрастных групп клиническая картина почти не имеет специфических проявлений в связи с наличием коморбидной патологии. При этом диагностические критерии для верификации ХСН у пожилых больных и лиц среднего возраста не отличаются [70]. Согласно клиническим рекомендациям РКО, диагностический алгоритм включает в себя клиническую оценку и анализ лабораторно-инструментальных данных [60, 88].

Симптомы ХСН обусловлены развитием гиперволемии и формированием ДН. Наиболее частыми жалобами пациентов с ХСН являются одышка, наличие

периферических отеков, а также быстрая утомляемость при физических нагрузках [70].

У лиц пожилого возраста одышка может быть обусловлена наличием респираторной патологии, хронической тромбоэмболии легочной артерии, а также возрастными изменениями аппарата внешнего дыхания [58]. Пациенты старших возрастных групп часто расценивают появление одышки как естественные возраст-ассоциированные изменения и не предъявляют жалоб. При этом более низкую информативность имеет и пароксизмальное ночное диспноэ (ПНД). Пожилые люди часто спят с приподнятым головным концом кровати, что снижает количество ночных эпизодов одышки [70].

Отечный синдром является достаточно надежным критерием наличия ХСН у больных среднего возраста. Однако пожилые пациенты зачастую имеют множество альтернативных причин для формирования отеков. Причиной отечного синдрома может выступать нарушение регионарной гемодинамики, вследствие хронической венозной недостаточности. Прием нестероидных противовоспалительных средств, антагонистов кальциевых каналов и ингибиторов моноаминоксидазы также может потенцировать развитие отеков. Необходимо отметить, что определенная часть пожилых людей имеет низкую мобильность и большой объем времени проводит в положении лежа. Данное обстоятельство может дополнительно влиять на выраженность отечного синдрома [58, 70].

С учетом низкой специфичности жалоб и физикального обследования, большее значение в диагностике ХСН приобретают лабораторно-инструментальные исследования. В настоящее время в лабораторной диагностике ХСН ключевое значение имеет оценка уровня НУП [2].

В 60-е гг. впервые было высказано предположение о том, что сердце имеет эндокринную функцию. Последующие эксперименты показали, что мозговой натрийуретический пептид В-типа (BNP) синтезируется кардиомиоцитами желудочков сердца как прогормон N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP). С 2017 г. Американской

ассоциацией сердца было предложено использовать BNP в качестве скрининга ХСН у лиц с высокой вероятностью развития данной патологии [206]. В качестве верхних референтных значений у больных со стабильным течением ХСН обозначены концентрации BNP = 35 пг/мл и NT-proBNP = 125 пг/мл [60]. При этом отрицательное прогностическое значение BNP и NT-proBNP намного выше, чем положительное. Следовательно, референтные значения могут быть использованы только для исключения стабильной ХСН [2, 64].

Важно отметить, что на уровень НУП оказывает влияние множество факторов, одним из которых является возраст. В работе R. Sarzani и соавт. предложили использовать для пожилых пациентов в качестве диагностически значимого, уровень NT-proBNP  $\geq 1800$  пг/мл. Данный показатель имел не только положительное прогностическое значение, но и являлся независимым предиктором госпитальной смертности [185].

Среди инструментальных методов наибольшей информативностью обладает ЭхоКГ. Проведение ЭхоКГ позволяет оценить глобальную, локальную сократимость и выявить изменения клапанного аппарата. Огромным преимуществом ЭхоКГ является высокая точность диагностического метода, а также детальная оценка отдельных параметров сердца. При этом использование ЭхоКГ в равной степени эффективно как у пожилых пациентов, так и у лиц более молодого возраста [39].

#### **1.2.4. Взаимосвязь хронической сердечной недостаточности и синдрома старческой астении**

Хорошо известно, что синдром СА ассоциирован с наличием ССЗ, при этом особенно четко эта взаимосвязь прослеживается с ХСН. Распространенность СА среди пациентов с ХСН варьирует от 15 до 74% [158]. В исследовании W. Nadruz и соавт. показано, что синдром СА является независимым предиктором прогрессирования ХСН и высокого риска неблагоприятного исхода [171]. Тесные корреляции синдрома СА и ХСН во многом обусловлены единством

патофизиологических механизмов. Патофизиологические пути развития СА и ХСН включают нарушения нейрогормональной, метаболической, воспалительной и иммунологической регуляции. Каскад патологических реакций приводит к эскалации катаболических процессов и дисфункции митохондрий кардиомиоцитов и скелетных мышц [6, 45]. Итогом становится формирование хронического воспаления, которое индуцирует развитие саркопении [43].

Саркопения как синдром генерализованной мышечной атрофии диагностируется у 19,5-33% больных ХСН [135, 138]. Как следует из определения саркопении, ключевой составляющей патологии является снижение объема и силы мышечной ткани, посредством чего реализуются негативные эффекты данного заболевания. Длительное время представление о формировании саркопении строилось вокруг «механистической концепции». В исследовании D. Forman и соавт. установили, что трансплантация сердца у пациентов с терминальной ХСН и синдромом саркопении приводила к увеличению объема мышечной массы на 11,7%, а силы сжатия кисти на 10,5% [139]. Однако в дальнейшем было установлено, что физическая работоспособность больных с ХСН слабо коррелирует с центральной гемодинамикой. В 1994 г. была предложена «мышечная гипотеза», в которой снижение объема мышечной ткани объяснялось наличием хронической гипоксии скелетной мускулатуры. Снижение переносимости физических нагрузок было обусловлено атрофией мышечных волокон и снижением окислительного потенциала [110]. В условиях гипоксии миоциты переходят на анаэробный путь окисления. Дисбаланс аэробных и анаэробных процессов является основой для активации эргорефлекса. Посредством активации эргорефлекса происходит увеличение ЧСС, АД и частоты дыхательных движений. Данные процессы усиливают ишемию скелетной мускулатуры, способствуя прогрессированию миопатии [125].

На уровне пресаркопении наблюдается снижение объема мышечной ткани без потери мышечной силы. Однако в течение определенного времени нарастание саркопении приводит к ограничению физической активности больного. Кроме того, потеря мышечной массы инициирует развитие саркопенического ожирения,

что усугубляет двигательные нарушения и модифицирует риск сердечно-сосудистых событий [111].

Синдром саркопении может предшествовать развитию кахексии. Кахексия рассматривается как терминальное состояние, характеризующееся потерей мышечной и жировой ткани, а также снижением индекса массы тела (ИМТ) ниже  $19 \text{ кг/м}^2$  или скоростью потери массы более 6,5% в предшествующие 6 мес. [40]. Кахексия в среднем отмечается у 10-15% пациентов с ХСН, а ее наличие ассоциировано с более чем трехкратным увеличением риска развития неблагоприятного исхода [203].

К настоящему времени накоплено достаточное количество публикаций, показывающих влияние ХСН на формирование и прогрессирование когнитивных нарушений [45, 106]. Среди лиц старших возрастных групп с ХСН когнитивные нарушения отмечаются у 25%. Считается, что основным патогенетическим компонентом когнитивных дисфункций выступает ослабленная сократительная способность миокарда. Именно данный фактор приводит к возникновению периферической гипоперфузии и микроэмболии сосудов головного мозга [95]. Особенно часто у пациентов с ХСН выявляют расстройства депрессивного характера [106, 146]. По данным отдельных авторов распространенность депрессии у больных с ХСН может достигать 48% [146]. Данный синдром выступает дополнительным фактором снижения физической и социальной активности у пожилых больных.

### **1.2.5. Оценка прогноза при хронической сердечной недостаточности**

В течение последних десятилетий достигнуты значительные успехи в лечении ХСН. Однако несмотря на все достижения в области медицины, данная патология по-прежнему сопровождается крайне высокой смертностью [88]. Среди ССЗ у лиц старших возрастных групп ХСН служит основной причиной смертности [119, 192]. Распространенность ХСН в данной возрастной категории превышает 80%, а частота выявления достигает 10 на 1 тысячу человек [45].

Декомпенсация ХСН является доминирующей причиной госпитализации пожилых пациентов в лечебные учреждения. В Соединенных Штатах Америки в связи с декомпенсацией ХСН ежегодно госпитализируются более 1 миллиона больных [198]. Следует отметить, что каждая повторная госпитализация пациента в связи с декомпенсацией ХСН еще больше увеличивает риск неблагоприятного исхода. После 4-й госпитализации показатель выживаемости не превышает 10-14% [145]. Высокий уровень смертности, а также широкая распространенность ХСН побудили исследователей к поиску новых прогностических подходов, призванных помочь в выборе стратегии лечения больных.

Как известно, формирование прогноза в отношении каждого больного индивидуально, при этом оценка риска, зависящая от множества факторов, может недооцениваться врачом. Создание прогностических шкал, основанных на выделении отдельных предикторов, позволило преодолеть индивидуальные ограничения [8]. К настоящему времени разработано более 60 различных моделей прогноза ХСН. Абсолютное большинство моделей в качестве прогностической цели рассматривали смертность. Сочетанный подход в оценке смертности и госпитализации по причине декомпенсации ХСН применен в 17% моделей. При этом только 3% разработанных моделей учитывали повторные госпитализации больных [162]. Основа прогностических моделей была представлена простой логистической функцией, которая моделировала кривую вероятности наступления события в зависимости от изменения факторов риска [8].

Одной из наиболее валидизированных прогностических шкал является модель SHFM. Данная модель включает возраст, пол, ишемическую этиологию, ФК NYHA, ФВ ЛЖ, гемодинамический статус пациента, значения гемоглобина, лимфоцитов, мочевой кислоты, электролитов, холестерина, а также объем принимаемой больным медикаментозной терапии. В итоге вычисления получается оценка смертности в течение 1, 2 и 5 лет [50]. Следует отметить, что разработанная в Сиэтле модель имеет ряд ограничений. Модель не может быть использована для госпитализированных пациентов, т.к. разработана и валидизирована у амбулаторных больных. Кроме того, наличие ХСН с

промежуточной или сохранной ФВ ЛЖ, а также высокая коморбидность не позволяют применить модель. Однако наиболее существенным недостатком является некорректная оценка риска. Выявлена переоценка модели SHFM у пациентов старше 80 лет [153].

Прогностическая шкала MAGGIC построена на оценке 13 предикторов: возраст, пол, ИМТ, ФВ ЛЖ, ФК NYHA, уровень креатинина плазмы, наличие сахарного диабета 2-го типа (СД-2), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) а также прием отдельных лекарственных средств. Каждый параметр имеет определенный балл, а их сумма формирует процентную вероятность летальности в течение 1 и 3 лет. В отличие от предыдущей модели, MAGGIC позволяет прогнозировать риск при любой степени систолической дисфункции. Включение в шкалу показателя азотистого обмена делает модель легко применимой в практической деятельности, но в то же время снижает ее информативность [8, 82]. К недостаткам данной шкалы можно отнести отсутствие внешней валидации и оценки НУП [121].

Наибольший интерес представляет шкала EFFECT, разработанная для оценки прогноза пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН. Кроме традиционных параметров, таких как возраст, гемодинамический статус, уровень гемоглобина и электролитов, в шкалу включена оценка коморбидности. Расчет баллов позволяет оценить риск летальности в течение 1 месяца и 1 года. Основным преимуществом данной модели является возможность использования в первые часы пребывания пациента в ОРИТ, что позволяет оптимизировать тактику лечения в короткие сроки [161].

Необходимо отметить, что значимая доля больных с ХСН представлена лицами пожилого и старческого возраста, а следовательно, имеет дополнительные возраст-ассоциированные предикторы неблагоприятного исхода. Прогностическая оценка должна принимать во внимание гериатрический статус пациента, коморбидность и полипрагмазию.

### **1.2.6. Тактика лечения пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности**

Декомпенсация ХСН характеризуется прогрессированием симптомов, что часто требует экстренной госпитализации в ОРИТ для проведения интенсивной терапии. Первый этап лечения подразумевает незамедлительное обеспечение гемодинамической и/или респираторной поддержки при наличии нестабильной гемодинамики и/или ДН. В оптимизации тактики ведения пациента существенно помогает определение гемодинамического типа по классификации Forrester-Stevenson. В ситуации со сниженным сердечным индексом (СИ) и нормальным давлением заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) возможна инфузионная терапия и использование положительных инотропных препаратов. При сохранном СИ и повышенном ДЗЛА требуется применение диуретиков и вазодилататоров. Одним из наиболее неблагоприятных сценариев является сниженный СИ и повышенное значение ДЗЛА. Подобная ситуация требует комбинированного лечения, включающего инотропную поддержку, диуретическую терапию и/или вспомогательное кровообращение [60].

После стабилизации состояния пациента начинается второй этап лечения, включающий в себя оценку догоспитальной терапии, анализ текущих лабораторно-инструментальных данных, а также оптимизацию терапии с учетом полученной диагностической информации. С данного момента лечение пожилых пациентов приобретает значительные сложности. Согласно действующим рекомендациям РКО, основными целями терапии ХСН являются снижение смертности, повышение качества жизни, а также уменьшение количества госпитализаций [88]. При этом вопросы ожидаемой продолжительности жизни пожилого пациента и времени до достижения клинического эффекта освещены недостаточно. Не менее важным вопросом является тот факт, что пожилые люди почти не представлены в клинических исследованиях. Большинство клинических рекомендаций строятся на результатах обследования пациентов среднего возраста и не учитывают гериатрические аспекты лиц старших возрастных групп.

Физиологические возрастные изменения влияют на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. Старение приводит к увеличению концентрации гидрофильных соединений в плазме крови, при этом концентрация липофильных веществ снижается. Таким образом соотношение пользы и риска в отношении приема конкретного лекарственного средства у пожилых пациентов и лиц среднего возраста может существенно различаться [52].

Еще одним значимым аспектом, затрудняющим достижение эффективности медикаментозной терапии у пожилых пациентов, является наличие когнитивных нарушений. ХСН является синдромом, который сопровождает целый ряд других нозологий, встречаемых в кардиологической практике. По итогу клиническая ситуация может потребовать от пожилого больного приема до 9 и более лекарственных средств. Часть из таких препаратов нуждаются в соблюдении строго контроля лабораторных показателей. К примеру, бесконтрольный прием варфарина может сформировать гипокоагуляционный синдром и существенно увеличить риск геморрагических событий. Лица старших возрастных групп зачастую не могут придерживаться строгих правил приема лекарственных препаратов, что требует дополнительного контроля со стороны родственников [30, 58]. На приверженность к терапии пожилого пациента напрямую влияют факторы, связанные с врачом. Крайне важно установить доверительные отношения между врачом и пациентом, а также информировать больного о необходимости регулярного приема лекарственных средств [30]. Результаты ряда исследований показывают, что около 17% пациентов, нарушивших режим приема медикаментозной терапии, назвали основной причиной желание «отдохнуть от лекарств» [58, 130, 193].

## **ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ, ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Объект исследования**

Исследование проведено на базе отделения кардиореанимации ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ в период с 2019-2023 гг. Исследование одобрено этическим комитетом медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (протокол заседания № 6 от 15.01.2020 года). Общее количество исследованных составило 132 пациента с декомпенсацией ХСН.

Пациенты включались в исследование по следующему критерию: наличие декомпенсации ХСН у лиц в возрасте от 45 до 95 лет. Пациенты исключались из исследования по следующим критериям: наличие тяжелой дисфункции печени (класс С по Чайлд-Пью); проведение полихимиотерапии у больных с онкопатологией; пациенты находящиеся на заместительной почечной терапии с терминальной стадией ХБП (скорость клубочковой фильтрации < 15 мл/мин); наличие острого периода инфаркта миокарда; наличие острого периода нарушения мозгового кровообращения любого генеза; тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА); шок любого генеза; острая фаза воспалительных заболеваний; любые клинические состояния, которые, по мнению врача, могут помешать участию пациента в исследовании.

### **2.2. Дизайн исследования**

Исследование состояло из двух последовательных этапов (Рисунок 1). На первом этапе в исследование были включены 107 пациентов в возрасте от 45 до 95 лет с декомпенсацией ХСН. Обследуемые были разделены на 4 возрастные

группы: 1-я группа включала 29 человек среднего возраста (45-59 лет); 2-я группа состояла из 31 пациента пожилого возраста (60-74 лет); 3-я группа насчитывала 40 больных старческого возраста (75- 90 лет). 4-я группа составила 7 исследуемых возраста долгожителей (старше 90 лет). В связи с малой численностью включенных в исследование долгожителей (7 пациентов), данная группа была представлена только на уровне описательной статистики и не включалась в межгрупповые сравнения. В каждой возрастной группе выполнена КГО с определением степени СА. В текущей работе в качестве ОФД обозначен синдром ДН. Проведена оценка влияния СА на формирование ДН и летальность. При оценке влияния СА на летальность, исследуемые были дополнительно разделены на 6 групп: 1-я группа насчитывала 41 пациента с удовлетворительным гериатрическим статусом; 2-я группа составляла из 6 больных, имеющих преастению; 3-я группа включала 17 исследуемых с синдромом СА легкой степени; 4-я группа имела в своем составе 16 человек с синдромом СА средней степени; 5-ю группу составили 10 пациентов с синдромом СА тяжелой степени; 6-я группа была представлена 17 исследуемыми с терминальной СА.

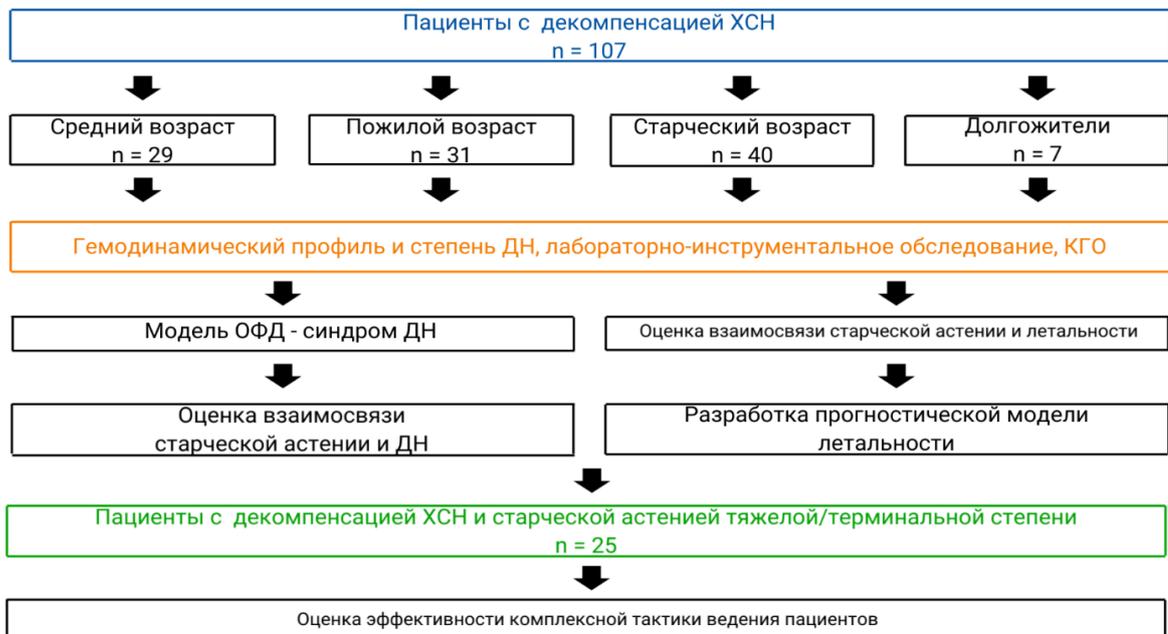


Рисунок 1 – Дизайн исследования

С учетом гериатрического статуса пациентов, разработана прогностическая модель летальности. Для выявления наиболее значимых дефицитов жизнедеятельности был проведен дополнительный субанализ. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа включала 46 выживших пациентов с синдромом СА тяжелой или терминальной степени; 2-я группа была представлена 14 умершими пациентами имеющими СА тяжелой или терминальной степени. На основании полученных данных разработана комплексная тактика ведения пациентов в ОРИТ (Рисунок 2). Вторым этапом исследования предполагал отбор 25 пациентов с синдромом СА тяжелой и терминальной степени для оценки эффективности разработанного подхода.

Стандартная тактика ведения пациентов с декомпенсацией ХСН включала в себя мероприятия в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества [88]. Целями лечения пациентов в ОРИТ выступали: уменьшение выраженности явлений недостаточности кровообращения, коррекция гипоксемии, предупреждение ТЭО. У пациентов, имеющих значение сатурации артериальной крови ( $S_aO_2$ ) < 90% по данным пульсовой оксиметрии или парциальное давление кислорода артериальной крови < 60% мм рт. ст., проводилась оксигенотерапия. При наличии усиленной работы дыхательной мускулатуры (частота дыхательных движений > 25 в минуту), признаков отека легких проводилась неинвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Пациентам с признаками гиперволемии, не имеющим выраженной артериальной гипотонии и признаков гипоперфузии проводилось внутривенное введение петлевых диуретиков (алгоритм и доза подбирались индивидуально). У больных с отсутствием выраженной задержки жидкости и остро возникшим перераспределением крови проводилось внутривенное введение периферических вазодилататоров (доза и алгоритм введения подбирались индивидуально). Пациентам с декомпенсацией ХСН и фибрилляцией предсердий (ФП) или трепетанием предсердий (ТП) с ЧСС > 110 в минуту для устранения тахикардии и при отсутствии гипотонии внутривенно вводились бета адреноблокаторы (доза и алгоритм введения подбирались индивидуально). Пациентам имеющим ФП или

ТП проводилась антикоагулянтная терапия. Дозы антикоагулянтных препаратов корректировались в соответствии с возрастом, массой тела, а также значением скорости клубочковой фильтрации. Больным, находящимся на терапии варфарином при поступлении в ОРИТ, определялся уровень международного нормализованного отношения (МНО). При получении целевых значений МНО терапия варфарином была продолжена в ранее принимаемой дозе. В случае отсутствия целевых значений, доза варфарина корректировалась и дополнялась совместным назначением эноксапарина натрия до получения целевых значений МНО. У больных с декомпенсацией ХСН и уровнем систолического артериального давления (САД)  $< 90$  мм рт. ст. производилась отмена лекарственных средств следующих групп: бета адреноблокаторы, ИАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II типа, ингибитор натрийзависимого переносчика 2-го типа, а также комбинации антагониста рецепторов ангиотензина II типа и ингибитора неперелизина. Возобновление медикаментозной терапии ХСН препаратами вышеуказанных групп производилось после стабилизации гемодинамики (САД  $> 100$  мм рт. ст., отсутствие необходимости в медикаментозной поддержке гемодинамики). Пациентам с доказанной по данным ЭхоКГ дисфункцией левого желудочка и артериальной гипотонией (САД  $< 90$  мм рт. ст.), а также отсутствием гиповолемии рассматривалось кратковременное введение кардиотонических препаратов (добутамин с начальной скоростью введения 2 мкг/кг/мин). У лиц с наличием резистентного отека в сочетании с метаболическим алкалозом, к терапии добавлялся ацетазоламид в дозе 250 мг 1 раз в сутки в течение 3 суток. Профилактика ТЭО осуществлялась в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике венозных ТЭО [9]. Всем пациентам, имеющим высокий риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей по шкале PADUA (4 и более баллов), выполнялось ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. При отсутствии признаков тромбоза и отсутствии показаний для длительного приема антикоагулянтов пациентам назначалась антикоагулянтная терапия в профилактической дозе. При верификации тромбоза глубоких вен нижних

конечностей использовалось сочетание механических способов лечения (компрессионный трикотаж до уровня паховых складок) и антикоагулянтной терапии в лечебной дозе. У лиц имеющих показания к длительному приему антикоагулянтов проводилась коррекция дозы препарата. В качестве ТЭО обозначено развитие ТЭЛА. При появлении клинических и эхокардиографических признаков ТЭЛА, в период пребывания в ОРИТ, пациентам дополнительно выполнялась компьютерная томография с внутривенным контрастированием легочной артерии.

Каждому пациенту, госпитализированному в ОРИТ, выполнялся ежедневный мониторинг витальных функций, массы тела и расчет гидробаланса. Лабораторный мониторинг включал в себя оценку общего клинического анализа крови (ОАК), кислотно-основного состояния крови, уровня креатинина, мочевины, калия, натрия и хлора. Пациентам, получающим терапию варфарином, производился ежедневный контроль МНО.

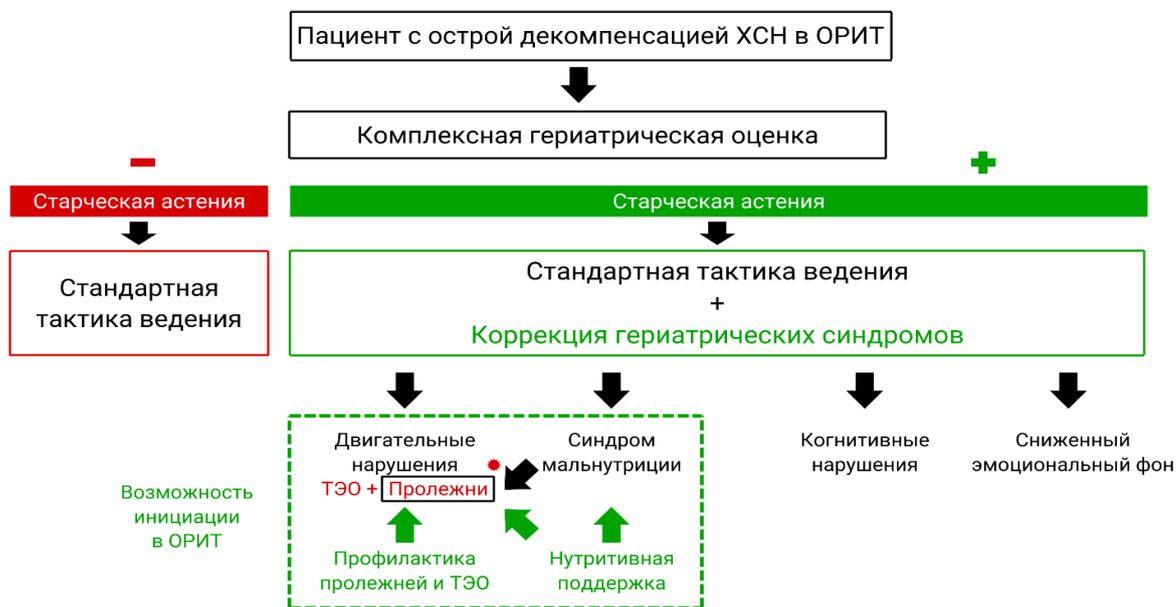


Рисунок 2 – Тактика ведения пациентов с декомпенсацией ХСН

Комплексная тактика ведения пациентов с декомпенсацией ХСН представляла собой сочетание стандартной тактики ведения больных и коррекции

отдельных гериатрических синдромов. Коррекция компонентов гериатрического статуса пациентов с декомпенсацией ХСН состояла из двух частей (Рисунок 2). Первая часть предполагала акцентировать усилия на выполнении противопролежневых мероприятий, а также профилактике ТЭО. Профилактика и лечение пролежней проводились в соответствии с приказом № 2089-СТ от 30.11.2015 «Об утверждении Национального стандарта ГОСТ Р 56819-2015 Надлежащая медицинская практика. Инфологическая модель. Профилактика пролежней. Профилактика образования и прогрессирования пролежневой травмы, достигалась за счет тщательного контроля за положением пациента в кровати и применения противопролежневых систем. С целью снижения воздействия повреждающих факторов, смена положения тела пациента производилась каждые 2 часа. Противопролежневые матрацы, оснащенные системой регулируемого давления, позволяли снизить избыточную компрессию в местах формирования пролежней. Для предупреждения инфицирования пролежней каждые 2 часа выполнялась оценка влажности кожи. При необходимости избыточная влажность или сухость кожных покровов корректировалась. Мытье кожных покровов осуществлялось при помощи средств, оказывающих минимальное механическое воздействие. Лечение пролежней включало в себя локальные мероприятия (местная обработка растворами не обладающими ионообменными свойствами, использование прозрачных пленочных повязок с клеящейся поверхностью), нутритивную поддержку с обеспечением потребления белка в объеме не менее 1-1,4 г/кг/сут, добавления в рацион пациента витаминов групп А, Е, С, а также микроэлемента цинка. С целью устранения кожного зуда пациентам проводилась антигистаминная терапия. Алгоритмы профилактики ТЭО соответствовали принципам, изложенным в стандартной тактике ведения больных [9].

Вторая часть разработанной тактики предусматривала коррекцию синдрома мальнутриции. Перед началом нутритивной поддержки производилась оценка наличия дисфагии. По результатам Йельского протокола оценки глотания определялась степень дисфагии в соответствии со шкалой Bown [137]. При отсутствии дисфагии либо наличии 1-3 степени проводилось пероральное

питание. Пациентам, имеющим дисфагию 4 степени, устанавливался назогастральный зонд (НГЗ). Уровень основного обмена определялся по уравнению Харриса-Бенедикта. В качестве питательной смеси использовался Нутризон Эдванст Кубизон, позволяющий компенсировать потребность в белке, витаминах и микроэлементах. У пациентов, имеющих высокий риск развития рефидинг-синдрома, схема проведения нутритивной поддержки была скорректирована [1]. В течение 1 суток больные получали «ненутритивную дозу» энтерального питания из расчета 10 мл/час. Со 2 суток скорость введения увеличивалась до 30 мл/час, с оценкой степени усвоения энтерального питания каждые 4 часа. Остаточный объем более 250 мл, предполагал добавление к терапии метоклопрамида в дозе 10 мг внутривенно каждые 8 часов. После достижения стабильных показателей остаточного объема не превышающих 200-250 мл в течение 2-3 суток аспирационные пробы прекращались. При адекватном усвоении энтерального питания, с 5 суток рассматривалась возможность перевода пациента на полное энтеральное питание. Для каждого больного выполнялись мероприятия по минимизации риска аспирации, включающие возвышенное положение головы (на 30 градусов) и отказ от болюсного введения энтерального питания. При появлении констипации к терапии добавлялся тримебутин, доза которого подбиралась индивидуально. До инициации нутритивной поддержки каждому пациенту проводилось исследование ОАК, электролитов, магния, фосфатов, кальция, креатинина и мочевины плазмы крови. Контроль гликемии осуществлялся с интервалом 4-6 часов. Дальнейший мониторинг включал в себя ежедневную оценку уровня электролитов и креатинина плазмы крови. Для пациентов высокого риска рефидинг-синдрома дополнительно определялась концентрация магния и фосфатов. Оценка липидного профиля и уровня трансаминаз производилась 1 раз в неделю [1, 108].

## **2.3. Методы исследования**

### **2.3.1. Антропометрические измерения**

Измерения пациента проводились в течение 24 ч. от момента поступления в ОРИТ. Рост (м) оценивался с помощью сантиметровой ленты (в положении пациента лежа на кровати) с точностью до 1 см. Масса тела (кг) оценивалась при помощи медицинской реанимационной кровати для отделения интенсивной терапии – LINET Eleganza 2 Smart с точностью до 100 г. Обследуемый находился без обуви и верхней одежды. ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) рассчитывался, как отношение массы тела (кг) к квадрату роста ( $\text{м}^2$ ).

### **2.3.2. Комплексная гериатрическая оценка**

КГО проводилась после стабилизации состояния пациента, при помощи компьютерной программы «Оптимизация ухода в гериатрии в зависимости от степени старческой астении» (свидетельство о государственной регистрации № 2013660311). Данная программа включала в себя оценку двигательных нарушений, диагностику синдрома мальнутриции, анализ когнитивных нарушений и психоэмоционального статуса больных, а также определение степени независимости от посторонней помощи в повседневной жизни.

Первой частью гериатрического осмотра являлась оценка двигательных функций. Способность к передвижению была определена при помощи шкалы «Оценка двигательной активности у пожилых» (Functional mobility assessment in elderly patients) и состояла из определения общей устойчивости и параметров ходьбы. Сумма баллов варьировала от 0 до 40 баллов. Количество баллов менее 20 указывает на тяжелые двигательные нарушения. Диапазон от 21 до 33 баллов говорит о наличии у пациента умеренных нарушений. Интервал от 34 до 38 баллов соответствует легкой двигательной дисфункции. Итоговая оценка, превышающая 38 баллов позволяет судить о нормальной двигательной функции.

Вторая часть специализированной программы сконцентрирована на выявлении синдрома мальнутриции. Для оценки синдрома мальнутриции использован опросник «Mini nutritional assessment». Данный опросник позволяет получить информацию об изменении физикальных параметров, а также дать оценку регулярности и качеству питания. Итоговая оценка менее 17 баллов позволяет верифицировать синдром мальнутриции. Диапазон от 17 до 23,5 баллов свидетельствует о риске развития мальнутриции. Сумма баллов равная 24 и более соответствует нормальному нутритивному статусу.

Третья часть осмотра была направлена на анализ когнитивного статуса. Когнитивные способности пациентов оценивались с использованием опросника «Мини-исследование умственного состояния» (Mini-mental state examination). Опросник построен на исследовании ориентировки пациента, восприятия, внимания и счета, памяти, речи, чтения и письма. Наличие 9 и менее баллов говорит о тяжелых когнитивных нарушениях. Диапазон от 10 до 20 баллов соответствует умеренным когнитивным нарушениям. Интервал от 21 до 24 баллов отражает присутствие у больного легких когнитивных нарушений. Суммарная оценка, равная 25 баллам и более, указывает на отсутствие когнитивных нарушений.

В четвертой части осмотра предполагается выполнить исследование психоэмоционального статуса пациента. Данный компонент специализированного гериатрического осмотра оценен при помощи Филадельфийской шкалы морального статуса у пожилых «Philadelphia geriatric morale scale». Шкала включает в себя 17 позиций, которые направлены на определение удовлетворенности собственным состоянием здоровья, степени социализации пожилого человека и уровня эмоционального фона. Более высокий балл, полученный в результате исследования, соответствует более плохому психоэмоциональному статусу. Сумма баллов равная 68 и более указывает на плохой психоэмоциональный статус. Интервал от 51 до 67 баллов соответствует удовлетворительному психоэмоциональному статусу. Значение менее 50 баллов говорит о хорошем психоэмоциональном статусе.

Заключительная пятая часть осмотра сосредоточена на оценке степени независимости в повседневной жизни. Для решения данной задачи использована шкала Бартела. Шкала включает в себя оценку ряда сфер ежедневной активности: гигиенические процедуры, контроль тазовых функций, смена положения тела и передвижение. Суммарный балл менее 20 свидетельствует о полной зависимости пациента от посторонней помощи. Диапазон от 21 до 60 баллов указывает на выраженную степень зависимости. Интервал от 61 до 90 баллов указывает на умеренную степень зависимости. Значение от 91 до 99 баллов позволяет судить о наличии у пациента легкой степени зависимости от посторонней помощи. Показатель равный 100 баллам соответствует полной независимости в повседневной деятельности. Оценка синдрома СА производилась по критериям, предложенным рабочей группой Канадского исследования здоровья и старения. Итогом проведенного осмотра являлся анализ всех показателей с формированием заключения о степени тяжести синдрома СА [17].

### **2.3.3. Оценка независимости в повседневной жизни**

Оценка независимости в повседневной жизни проводилась после стабилизации состояния пациента при помощи шкалы «Оценка инструментальной деятельности в повседневной жизни» (Activities of Daily Living). Шкала представляет собой 9 вопросов, оценивающих степень нарушений функционального статуса пациента при выполнении повседневных дел. Каждый параметр оценивается от 1 до 3 баллов. Оценки в 1 и 2 балла предусматривают полную невозможность совершить действие самостоятельно, либо же выполнить его с посторонней помощью. Наличие 3 баллов указывает на то, что пациент в состоянии самостоятельно решить данную задачу. Сумма баллов, равная 27, говорит о неограниченной активности пациента. Меньшее значение дает основание судить об ограничении повседневной инструментальной активности [86].

### **2.3.4. Оценка наличия хронической сердечной недостаточности**

Постановка диагноза ХСН производилась при помощи следующих критериев: 1. Наличие жалоб, характерных для недостаточности кровообращения, 2. Наличие клинических признаков ХСН, 3. Наличие систолической или диастолической дисфункции, 4. Определение уровня НУП [88].

### **2.3.5. Оценка дыхательной недостаточности**

ДН оценена по классификации степени тяжести в зависимости от газового состава крови. Данная классификация предусматривает определение парциального давления артериальной крови ( $p_aO_2$ ) и  $S_aO_2$ . Значения  $p_aO_2$  более 80 мм рт. ст. и  $S_aO_2$  более 95% соответствуют нормальным показателям газового состава. Уровни  $p_aO_2$  в диапазоне от 60 до 79 мм рт. ст. и  $S_aO_2$  в интервале от 90 до 94% указывают на I степень ДН. Показатели  $p_aO_2$  в диапазоне от 40 до 59 мм рт. ст. и  $S_aO_2$  от 75 до 89% говорят о наличии II степени ДН. Наличие  $p_aO_2$  менее 40 мм рт. ст. и  $S_aO_2$  менее 75% свидетельствуют о III степени ДН [91].

### **2.3.6. Оценка риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений**

У пациентов имеющих ФП или ТП оценка риска ТЭО произведена по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Шкала включает в себя 8 факторов риска, каждый из которых имеет определенный балл. Сумма баллов отражает вероятность развития острого нарушения мозгового кровообращения в течение 1 года. Оценка геморрагических осложнений выполнена с помощью шкалы HAS BLED. Данная шкала состоит из 9 факторов риска кровотечения. Каждый из факторов оценивается в 1 балл. Наличие 3 и более баллов отражает высокий риск кровотечения [4].

### 2.3.7. Оценка пролежней

Пролежни оценены по классификации Европейской консультативной группы по пролежням. Данная классификация предусматривает выделение четырех стадий пролежней. Наличие устойчивой гиперемии, не исчезающей после прекращения компрессии свидетельствует о I стадии пролежней. Для II стадии пролежней характерна стойкая гиперемия, отслойка эпидермиса, поверхностное нарушение целостности кожных покровов с распространением на подкожную клетчатку. III стадия характеризуется некротическим поражением тканей до фасции. При IV стадии происходит некроз мышц, сухожилий, суставных капсул [73].

### 2.3.8. Оценка глотания и степени дисфагии

Скрининговая оценка глотания выполнена по Йельскому протоколу глотания, после стабилизации состояния пациента. Данный протокол представлен 3 этапами. На первом этапе производится краткая оценка когнитивных функций, при помощи проверки ориентированности больного в собственной личности, времени и окружающей обстановке. Вторым этапом оценивается смыкание губ, объем движений языка, симметричность лица при улыбке и нахмуривании. Третий этап представляет собой выполнение трехунциевой пробы. В положении сидя, больной выпивает около 90 мл воды медленными непрерывными глотками. Производится оценка непрерывности при питье, появление кашля или удушья [137].

Для оценки степени дисфагии использована шкала предложенная S. Bown. Шкала включает 4 степени дисфагии. Невозможность пациентом проглотить слюну указывает на IV степень дисфагии. При III степени дисфагии больной имеет возможность свободно принимать только жидкую пищу. II степень дисфагии верифицируется при употреблении больным только полужидкой пищи. На наличие I степени дисфагии указывает возможность приема пациентом

твердой пищи, однако в процессе приема пищи больной испытывает периодические затруднения [66].

### **2.3.9. Оценка риска тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии**

С целью оценки риска тромбоза глубоких вен и ТЭЛА использовалась шкала PADUA. Данная шкала состоит из 11 показателей, каждому из которых присваивается определенный балл. Интерпретация результата производится по сумме набранных баллов. Высокий риск развития тромбоза глубоких вен и ТЭЛА прогнозируется при сумме набранных баллов от 4 и более [9].

### **2.3.10. Лабораторная диагностика**

Лабораторные методы диагностики были выполнены в ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ. Забор крови осуществлялся при поступлении пациента в ОРИТ. Взятие крови производилось с помощью венопункции с применением вакуумных систем и соблюдением цветового кода. Всем больным были выполнены: ОАК, общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови (общий белок, общий билирубин, глюкоза, альбумин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), креатинин, мочевины, МВ-креатининфосфокиназа, калий, натрий, хлор), коагулограмма (МНО, Д-димер), электрохемилюминесцентный иммуноанализ (НУП), иммунофлюоресцентный анализ (тропонин I), а также исследование кислотно-основного состояния и газов крови.

### 2.3.11. Инструментальная диагностика

Все инструментальные исследования были выполнены в течение 24 ч от момента поступления в ОРИТ. Ритм сердца оценивался с помощью электрокардиографии. Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях проводилась на аппарате CARDIMAX FX-8322. Перед началом записи ЭКГ был установлен контрольный калибровочный сигнал. При подаче на усилитель напряжения 1 mV происходило отклонение гальванометра на 10 мм. Скорость записи ЭКГ – 25 мм/сек. В каждом отведении регистрировалось не менее трех сердечных циклов [29].

Измерение САД и диастолического артериального давления (ДАД) выполнено при помощи прикроватного монитора COMEN STAR8000A. Пульсоксиметрия осуществлялась посредством датчика, закрепленного на пальце пациента и соединенного гибким проводом с прикроватным монитором COMEN STAR8000A.

ЭхоКГ выполнена при помощи ультразвукового аппарата Phillips CX50 секторным фазированным датчиком S4-2 с частотным диапазоном 2-4 МГц. Исследование проводилось в положениях пациента лежа на спине и на левом боку. Визуализация сердца выполнялась в трех стандартных режимах (М-режим, В-режим и доплеровский) из пяти стандартных позиций (левый парастернальный доступ, апикальный субкостальный, супрастернальный, правый парастернальный доступ) [24]. Оценка асцита проведена при помощи ультразвукового аппарата Phillips CX50, линейным датчиком L12-3 с частотным диапазоном 3-12 МГц. Исследовались правые и левые, верхние и нижние квадранты брюшной полости, а также полость таза по средней линии [105]. Определение гидроторакса осуществлено при помощи обзорной рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) на палатном рентгеновском аппарате SIEMENS POLYMOBIL PLUS. Прямая обзорная рентгенография ОГК проводилась в положении пациента лежа на спине. Сагиттальная срединная плоскость тела располагалась вдоль средней

линии кассеты и была четко перпендикулярна ее плоскости. Верхний край кассеты 35x35 см располагали на уровне остистого отростка VII шейного позвонка. Рентгенограмму выполняли при задержанном дыхании после умеренного вдоха [81]. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей выполнено на ультразвуковом аппарате Phillips CX50 линейным датчиком 2D с частотным диапазоном 2,5-12 МГц. Протокол исследования включал в себя оценку анатомических и гемодинамических характеристик [53]. При появлении клинических признаков ТЭЛА пациентам дополнительно выполнялась компьютерная томография ОГК с внутривенным болюсным контрастированием легочной артерии на 16/32-разрядном компьютерном томографе Aquilion One Vision Edition (Toshiba). В качестве первого этапа исследования выполнялась компьютерная томография ОГК без контрастного усиления. После внутривенного введения 10 мл контрастного вещества выполнялась серия сканов на уровне бифуркации легочного ствола. Специальное программное обеспечение позволяло рассчитать период максимальной концентрации контрастного вещества в системе легочной артерии. Следующим этапом производилось дополнительное внутривенное введение 80-100 мл контрастного вещества со скоростью 4-5 мл/сек и сканирование ОГК в каудокранеальном направлении на фоне задержки дыхания. При обработке результатов использовалась проекция максимальной интенсивности и мультипланарная реконструкция изображения [54].

#### **2.4. Статистический анализ**

Вся информация из бумажной и электронной истории болезни единой медицинской информационной аналитической системы внесена в единую электронную базу данных с использованием таблиц Excel. Оценку распределения проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка на уровне значимости 0,01. Непрерывные показатели представлены с помощью среднего и стандартного отклонения в случае, если во всех группах гипотеза о нормальном распределении не была отвергнута. Если хотя бы в одной группе гипотеза о нормальном

распределении была отвергнута, данные показатели были представлены с помощью медианы и интерквартильного размаха. Для сравнения частот использовался точный критерий Фишера. Для сравнения непрерывных переменных использовался U-критерий Манна-Уитни, H-критерий Краскела-Уоллиса. Для визуализации модели прогнозирования использовалась номограмма. Отбор предикторов для получения многофакторной логистической регрессионной модели осуществлялся методом включения-исключения на основании AIC (информационный критерий Акаике). При создании номограммы количественные предикторы приводились к порядковому/бинарному виду для оптимизации прогнозирования и обеспечения удобства пользования номограммой. Проверка на мультиколлинеарность проводилась при помощи расчета коэффициента корреляции Спирмена. Значения VIF менее 5 расценивалось как отсутствие мультиколлинеарности. В качестве post hoc метода использовался тест Дана с поправкой Холмса. Для оценки качества математической модели вычисляли коэффициент детерминации Найджелкерка ( $R^2$ ), показывающий долю влияния всех переменных, включенных в модель на дисперсию зависимой переменной. Оценку прогностической эффективности модели осуществляли при помощи анализа ROC-кривой с вычислением показателя площади под кривой, называемого AUC (Area Under Curve). Критический уровень значимости установлен на уровне 0,05. Все статистические расчеты проведены с использованием программного продукта R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия), IBM SPSS Statistics 25.0.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

На первом этапе в исследование были включены 107 пациентов с декомпенсацией ХСН. Все пациенты были распределены на 4 возрастные группы. В 1-ю группу было включено 29 человек в возрасте от 45 до 59 лет включительно. Средний возраст в данной группе составил  $53,9 \pm 4,5$  лет. 2-я группа состояла из 31 человека пожилого возраста (60-74 года) со средним возрастом  $68,3 \pm 5,0$  лет. 3-я группа включила 40 человек старческого возраста (75-90 лет) со средним возрастом  $81,5 \pm 4,1$  год. 4-я группа состояла из 7 человек старше 90 лет – долгожители, со средним возрастом  $92,4 \pm 1,4$  года (таблица 1).

В исследуемой выборке установлены достоверные гендерные различия. Первая группа на 100% состояла из мужчин. Вторая группа состояла из 16 (51,6%) мужчин и 15 (48,4%) женщин. В третьей группе, представленной лицами старческого возраста, наблюдалось преобладание женщин (67,5%). Среди лиц старше 90 лет, также отмечалось преобладание женщин (87,5%) (таблица 1) [77].

Все обследованные группы были сопоставимы по значению ИМТ. Среднее значение ИМТ для пациентов среднего ( $28,6 \pm 3,0$ ), пожилого ( $29,4 \pm 6,0$ ) и старческого ( $27,9 \pm 6,6$ ) возрастов соответствовало избыточной массе тела. В группе долгожителей данный показатель соответствовал нормальной массе тела ( $23,2 \pm 2,1$ ) (таблица 1) [77].

Пациенты среднего и пожилого возраста были сопоставимы по уровню среднего САД и среднего ДАД ( $p < 0,05$ ). Среднее САД и ДАД в группе пациентов старческого возраста было достоверно ниже в сравнении с лицами пожилого и среднего возраста ( $p < 0,05$ ). Среднее значение ЧСС во всех группах также было сопоставимо ( $p > 0,05$ ). С увеличением возраста отмечалась тенденция к увеличению доли лиц, имеющих показания к медикаментозной поддержке гемодинамики. Однако достоверные различия установлены только между группой

старческого возраста (25%) и лицами среднего возраста (0%) ( $p < 0,01$ ) (таблица 1) [75, 77].

Таблица 1 – Клинико-антропометрические данные пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Показатели/ Группа	Пациенты среднего возраста n = 29	Пациенты пожилого возраста n = 31	Пациенты старческого возраста n = 40	Пациенты возраста долгожителей n = 7	p
Средний возраст, лет	53,9±4,5	68,3±5,0	81,5±4,1	92,4±1,4	$p_1=0,02$ $p_2=0,04$ $p_3<0,01$
Мужчины, n (%)	24 (100%)	16 (51,6%)	13 (32,5%)	1 (14,3%)	$p < 0,01$
Женщины, n (%)	0 (0%)	15 (48,4%)	27 (67,5%)	6 (85,7%)	$p < 0,01$
Рост, см	180,0 [175,0-183,0]	171,0 [165,5-175,0]	167,0 [156,0-173,2]	164,0 [162,0-167,5]	$p_1 < 0,01$ $p_2 = 0,12$ $p_3 < 0,01$
Вес, кг	95,0 [82,0-98,0]	83,0 [77,5-91,5]	76,5 [64,8-86,0]	62,0 [60,5-65,0]	$p_1 < 0,01$ $p_2 = 0,05$ $p_3 = 0,07$
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,6±3,0	29,4±6,0	27,9±6,6	23,2±2,1	$p_1 = 1,0$ $p_2 = 0,95$ $p_3 = 1,0$
Систолическое АД, мм рт. ст.	146,0 [132,0-151,0]	142,0 [107,0- 156,0]	102,0 [89,0-143,0]	91,0 [86,0-93,5]	$p_1 = 0,53$ $p_2 = 0,01$ $p_3 < 0,01$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	82,0 [73,0-89,0]	76,0 [67,5-90,0]	67,0 [61,0-82,2]	60,0 [54,0-62,5]	$p_1 = 0,75$ $p_2 = 0,01$ $p_3 < 0,01$
ЧСС, в минуту	92,0 [75,0-107,0]	98,0 [83,5-110,5]	93,5 [85,0-110,2]	106,0 [97,0-108,0]	$p_1 = 0,32$ $p_2 = 0,80$ $p_3 = 0,25$
Необходимость в медикаментозной поддержке гемодинамики, n (%)	0 (0%)	5 (16,1%)	10 (25,0%)	3 (42,9%)	$p_1 = 0,10$ $p_2 = 0,20$ $p_3 < 0,01$

Примечание:  $p_1$  – достоверность различий между группами среднего и пожилого возраста,  $p_2$  – достоверность различий между группами пожилого и старческого возраста,  $p_3$  – достоверность различий между группами среднего и старческого возраста.

Большинство пациентов среднего возраста (79,3%) имели в анамнезе гипертоническую болезнь. В группах пожилого и старческого возраста каждый больной (100%) имел в анамнезе гипертоническую болезнь. Почти каждый пациент среднего возраста (93,1%) ранее перенес инфаркт миокарда. Доля таких

больных среди пациентов пожилого возраста была достоверно ниже и составила 64,5% ( $p=0,03$ ). Число больных, старческого возраста, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда составило 67,5% и было сопоставимо с группой пожилого возраста ( $p=0,8$ ). Среди исследуемых среднего возраста, только 3,4% пациентов имели в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). В группах пожилого и старческого возраста число таких больных было достоверно выше и составило 64,5% и 67,5% соответственно ( $p=0,01$ ). Исследуемые трех возрастных групп были сопоставимы по наличию СД-2 ( $p=0,27$ ). Исследуемые группы достоверно не отличались по числу пациентов имеющих ФП/ТП ( $p=0,76$ ). В группе больных среднего возраста распространенность ХОБЛ составила 13,8%. Доля пациентов пожилого возраста имеющих в анамнезе ХОБЛ составила 29%, что было сопоставимо с исследуемыми среднего возраста ( $p=0,45$ ). Среди лиц старческого возраста доля больных имеющих в анамнезе ХОБЛ была наибольшей (62,5%) и достоверно превышала число таких больных в группах среднего возраста ( $p=0,01$ ) и пожилого возраста ( $p<0,01$ ). С увеличением возраста отмечено достоверное увеличение доли больных имеющих более тяжелую степень ХБП ( $p<0,01$ ). Среди исследуемых среднего возраста около  $\frac{1}{2}$  (51,7%) пациентов имело ХБП II степени и только 6,9% больных имело ХБП III степени. Группа пожилого возраста характеризовалась увеличением доли лиц имеющих ХБП III степени до 22,6%, а также появлением пациентов с ХБП IV степени (25,8%). Среди исследуемых старческого возраста доля пациентов имеющих ХБП IV степени была наибольшей (45%) (таблица 2).

Таблица 2 – Распространенность сопутствующих заболеваний

Показатели/ Группа	Пациенты среднего возраста n = 29	Пациенты пожилого возраста n = 31	Пациенты старческого возраста n = 40	Пациенты возраста долгожителей n = 7	p
Гипертоническая болезнь, n (%)	23 (79,3%)	31 (100%)	30 (100%)	7 (100%)	p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =1,0 p <sub>3</sub> =0,01
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	27 (93,1%)	20 (64,5%)	27 (67,5%)	5 (71,4%)	p <sub>1</sub> =0,03 p <sub>2</sub> =0,80 p <sub>3</sub> =0,03
Перенесенное ОНМК, n (%)	1 (3,4%)	20 (64,5%)	27 (67,5%)	5 (71,4%)	p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,34 p <sub>3</sub> =0,01
СД-2 типа, n (%)	5 (17,2%)	11 (35,5%)	12 (30%)	1 (14,3%)	p=0,27
ФП/ТП, n (%)	14 (48,3%)	18 (58,1%)	20 (50%)	5 (71,4%)	p=0,76
ХОБЛ, n (%)	4 (13,8%)	9 (29%)	25 (62,5%)	4 (57,1%)	p <sub>1</sub> =0,45 p <sub>2</sub> =0,01 p <sub>3</sub> <0,01
ХБП II стадии, n (%)	15 (51,7%)	12 (38,7%)	9 (22,5%)	0 (0%)	p <sub>1</sub> =0,72 p <sub>2</sub> =0,54 p <sub>3</sub> =0,24
ХБП III стадии, n (%)	2 (6,9%)	7 (22,6%)	13 (32,5%)	0 (0%)	p <sub>1</sub> =0,12 p <sub>2</sub> =0,56 p <sub>3</sub> <0,01
ХБП IV стадии, n (%)	0 (0%)	8 (25,8%)	18 (45%)	7 (100%)	p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,24 p <sub>3</sub> <0,01

Примечание: p<sub>1</sub> – достоверность различий между группами среднего и пожилого возраста; p<sub>2</sub> – достоверность различий между группами пожилого и старческого возраста; p<sub>3</sub> – достоверность различий между группами среднего и старческого возраста.

При анализе показателей ОАК крови установлено, что анемия регистрировалась во всех исследуемых группах (таблица 3). Доля лиц среднего возраста с анемией легкой степени составила 6,9%, что достоверно ниже в сравнении с больными пожилого возраста (12,9%) и пациентами старческого возраста (25,0%) (p=0,01). У долгожителей более ¼ (28,6%) обследованных имели анемию легкой степени. В группе среднего возраста отсутствовали пациенты, имеющие анемию средней степени тяжести. Пациенты пожилого (16,1%) и старческого возраста (15%) по данному показателю были сопоставимы. Более ⅔ (71,4%) группы долгожителей имели анемию средней степени. В исследуемой когорте отсутствовали пациенты, имеющие анемию тяжелой степени (таблица 3).

Исследуемые группы достоверно не отличались по уровню общего белка и альбумина ( $p > 0,05$ ). Достоверных межгрупповых отличий по среднему уровню гликемии плазмы крови также не выявлено ( $p > 0,05$ ) (таблица 3).

При оценке средних значений азотемии достоверных отличий между пациентами среднего возраста и пожилыми больными не выявлено ( $p > 0,05$ ). Уровень креатинина и мочевины в группах пациентов пожилого и старческого возраста был сопоставим. Однако средний уровень креатинина у больных старческого возраста (113,0 мкмоль/л) был достоверно выше в сравнении с исследуемыми среднего возраста (94,8 мкмоль/л) ( $p = 0,03$ ). Среднее значение мочевины в группе лиц старческого возраста (10,3 ммоль/л) также достоверно превышало данный показатель в сравнении с группой среднего возраста (7,5 мкмоль/л) ( $p < 0,01$ ) (таблица 3).

Для всех больных было выполнено исследование уровня НУП. Среднее значение НУП среди пациентов среднего возраста составляло  $1424,6 \pm 813,2$  пг/мл и достоверно не отличалось от такового у лиц пожилого  $1507,8 \pm 839,2$  пг/мл ( $p = 0,47$ ) и старческого возраста –  $1962,1 \pm 1059,9$  пг/мл ( $p = 0,09$ ). Однако уровень НУП у больных старческого возраста достоверно превышал данный показатель у пожилых пациентов ( $p = 0,05$ ). Наибольшее значение НУП зафиксировано среди долгожителей –  $3389,4 \pm 767,3$  пг/мл (таблица 3) [77].

С увеличением возраста отмечалось достоверное снижение числа пациентов со сниженной ФВ ЛЖ ( $< 40\%$ ) ( $p = 0,03$ ). В группе среднего возраста более  $\frac{1}{2}$  (51,7%) больных имели ФВ ЛЖ  $< 40\%$ . Среди пожилых, доля лиц со сниженной ФВ ЛЖ составила 19,4%. У пациентов старческого возраста почти  $\frac{1}{3}$  (30%) исследуемых имела сниженную ФВ ЛЖ. В группе долгожителей ФВ ЛЖ  $< 40\%$  имели 28,6% больных. С возрастом зафиксировано достоверное увеличение доли больных имеющих сохранную ФВ ЛЖ (50% и более) ( $p = 0,02$ ). В группе среднего возраста менее  $\frac{1}{4}$  (13,8%) пациентов имели сохранную ФВ ЛЖ. Среди пожилых, доля таких больных увеличилась до 45,2%. У больных старческого возраста более  $\frac{1}{3}$  (37,5%) исследуемых имели сохранную ФВ ЛЖ. В группе лиц старше 90 лет сохранную ФВ ЛЖ имели только 14,3% пациентов. Межгрупповое

сравнение пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ (40-49%) не выявило достоверных различий (таблица 3) [75].

Таблица 3 – Лабораторно-инструментальные параметры пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Показатели/ Группа	Пациенты среднего возраста n = 29	Пациенты пожилого возраста n = 31	Пациенты старческого возраста n = 40	Пациенты возраста долгожителей n = 7	p
Гемоглобин более 120 г/л, n (%)	27 (93,1%)	22 (71,0%)	24 (60,0%)	0 (0,0%)	p=0,01
Гемоглобин 100-120 г/л, n (%)	2 (6,9%)	4 (12,9%)	10 (25,0%)	2 (28,6%)	p=0,01
Гемоглобин 70-100 г/л, n (%)	0 (0,0%)	5 (16,1%)	6 (15,0%)	5 (71,4%)	p=0,9
Гемоглобин менее 70 г/л, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p=1,0
Общий белок менее 60 г/л, n (%)	0 (0,0%)	(0,0%)	5 (12,5%)	6 (85,7%)	p=0,19
Альбумин менее 35 г/л, n (%)	25 (86,2%)	29 (93,5%)	39 (97,5%)	7 (100%)	p=0,83
Глюкоза плазмы крови, ммоль/л	5,8 [5,4-6,8]	6,3 [5,5-6,9]	6,3 [5,4-7,6]	6,2 [5,6-6,3]	p <sub>1</sub> =0,84 p <sub>2</sub> =0,84 p <sub>3</sub> =0,44
Креатинин, мкмоль/л	94,8 [82,3-101,4]	96,2 [79,7-117,5]	113,0 [87,4-141,4]	128,7 [120,7-142,2]	p <sub>1</sub> =0,51 p <sub>2</sub> =0,11 p <sub>3</sub> =0,03
Мочевина, ммоль/л	7,5 [6,8-9,2]	8,7 [6,7-11,2]	10,3 [7,8-13,7]	10,3 [9,6-11,1]	p <sub>1</sub> =0,21 p <sub>2</sub> =0,09 p <sub>3</sub> <0,01
Среднее значение НУП, пг/мл	1424,6±813,2	1507,8±839,2	1962,1±1059,9	3389,4±767,3	p <sub>1</sub> =0,47 p <sub>2</sub> =0,05 p <sub>3</sub> =0,09
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	15 (51,7%)	6 (19,4%)	12 (30,0%)	2 (28,6%)	p=0,03
ФВ ЛЖ 40-49%, n (%)	10 (34,5%)	11 (35,5%)	13 (32,5%)	4 (57,1%)	p=1,0
ФВ ЛЖ 50% и более, n (%)	4 (13,8%)	14 (45,2%)	15 (37,5%)	1 (14,3%)	p=0,02

Примечание: p<sub>1</sub> – достоверность различий между группами среднего и пожилого возраста, p<sub>2</sub> – достоверность различий между группами пожилого и старческого возраста, p<sub>3</sub> – достоверность различий между группами среднего и старческого возраста.

В исследуемой когорте были представлены пациенты с разным типом проживания. С увеличением возраста доля пациентов, проживающих вместе с супругом/супругой, достоверно снизилась ( $p < 0,01$ ). При этом доля больных пожилого и старческого возраста проживающих самостоятельно и навещаемых родственниками, достоверно возросла ( $p < 0,01$ ). Большинство пациентов среднего возраста (89,6%) находились в браке и проживали с супругой/супругом. Среди лиц старческого возраста равная доля больных проживала самостоятельно (35%), навещалась родственниками (32,5%) и проживала с детьми (22,5%). Больше ½ (57,1%) исследуемых старше 90 лет проживали отдельно, но при этом имели поддержку со стороны родственников (таблица 4) [75].

Таблица 4 – Социальные характеристики пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Тип проживания/ Группа	Пациенты среднего возраста n = 29	Пациенты пожилого возраста n = 31	Пациенты старческого возраста n = 40	Пациенты возраста долгожителей n = 7	p
Проживают в семье (с супругой/ супругом), n (%)	26 (89,6%)	21 (67,7%)	4 (10%)	2 (28,6%)	$p < 0,01$
Проживает с детьми, n (%)	2 (6,9%)	8 (25,8%)	9 (22,5%)	0 (0%)	$p < 0,01$
Проживает один/одна, n (%)	1 (3,4%)	2 (6,5%)	14 (35%)	1 (14,3%)	$p < 0,01$
Проживает один/одна, но навещаются родственниками, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (32,5%)	4 (57,1%)	$p < 0,01$

### 3.2. Оценка догоспитальной медикаментозной терапии

В настоящем исследовании выполнен анализ догоспитальной медикаментозной терапии с разделением лекарственных препаратов на профильную медикаментозную терапию и лекарственные средства без доказанной эффективности. Исследуемые трех возрастных групп были сопоставимы по объему потребления профильных лекарственных средств в период, предшествующий госпитализации. При этом с увеличением возраста наблюдался достоверный рост доли исследуемых, принимающих лекарственные средства без доказанной эффективности ( $p < 0,01$ ) (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности по возрасту и объему медикаментозной терапии

Показатель/Группа	Пациенты среднего возраста n = 29	Пациенты пожилого возраста n = 31	Пациенты старческого возраста n = 40	Пациенты возраста долгожителей n = 7	Р
Профильная лекарственная терапия, n (%)	18 (62,1%)	19 (61,3%)	30 (75%)	6 (85,7%)	p=0,6
Лекарственные средства без доказанной эффективности, n (%)	6 (20,7%)	28 (90,3%)	32 (80%)	6 (85,7%)	p<0,01

Дополнительно был произведен анализ догоспитальной антикоагулянтной терапии у пациентов, имеющих в анамнезе ФП и/или ТП. Достоверные межгрупповые различия выявлены только для терапии новыми оральными антикоагулянтами (НОАК) ( $p < 0,01$ ). С возрастом был отмечен рост числа больных, получающих НОАК. Все пациенты среднего возраста отрицали прием НОАК и в качестве антикоагулянтной терапии получали только варфарин. Среди

пожилых больных антикоагулянтную терапию НОАК получали 16,7%. Группа старческого возраста на 25% состояла из лиц, принимающих НОАК. Ни один пациент в возрасте старше 90 лет не получал антикоагулянтную терапию (таблица 6) [75].

Таблица 6 – Объем догоспитальной антикоагулянтной терапии у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и фибрилляцией/трепетанием предсердий

Показатель/Группа	Пациенты среднего возраста n = 29	Пациенты пожилого возраста n = 31	Пациенты старческого возраста n = 40	Пациенты возраста долгожителей n = 7	p
Варфарин, n (%)	7 (50%)	6 (33,3%)	6 (30%)	0 (0%)	p=0,1
НОАК, n (%)	0 (0%)	3 (16,7%)	5 (25%)	0 (0%)	p<0,01
Не получают антикоагулянтную терапию, n (%)	7 (50%)	9 (50%)	9 (45%)	5 (100%)	p=0,8
МНО целевое значение (2,0-3,0)	1,0 [0,8–1,1]	1,0 [0,9–1,1]	1,1 [0,9–1,2]	0,9 [0,8–1,6]	p=0,1
CHA2DS2-VASc > 2 баллов, n (%)	14 (100%)	18 (100%)	20 (100%)	5 (100%)	p=1,0
HAS BLED < 3 баллов, n (%)	14 (100%)	18 (100%)	16 (80%)	2 (40%)	p=0,2
HAS BLED 3 и более баллов, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (20%)	3 (60%)	p=0,2

В исследуемой когорте был выполнен анализ причин снижения приверженности к медикаментозной терапии. В группе лиц среднего возраста

более  $\frac{2}{3}$  (72,7%) исследуемых были недостаточно информированы о необходимости приема лекарственных средств. Среди пациентов пожилого возраста  $\frac{2}{3}$  (66,7%) больных указали аналогичную причину. Почти каждый пациент старческого возраста (90%) в качестве причины отказа от приема терапии указал трудности лабораторного контроля. При этом более  $\frac{2}{3}$  (70%) лиц старческого возраста отмечали высокую стоимость лекарственных средств, отсутствие поддержки со стороны родственников, а также имели низкую мотивацию в отношении соблюдения режима терапии.

### **3.3. Оценка распространенности гериатрических синдромов среди пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности**

Исследованные группы достоверно различались по распространенности и тяжести синдрома СА ( $p < 0,01$ ). Большинство пациентов среднего возраста (93,1%) не имели СА. Удовлетворительный гериатрический статус среди пожилых пациентов наблюдался только у 38,7% больных. Более  $\frac{1}{2}$  (54,8%) лиц пожилого возраста имели критерии синдрома СА, а у 6,5% пациентов была верифицирована преаестения. Среди исследуемых старческого возраста была отмечена наибольшая распространенность СА. Критерии синдрома СА были выявлены у 87,5% пациентов, из них 40% имели СА тяжелой и терминальной степени. У 7,5% больных старческого возраста отмечено наличие преаестии. Только 5% исследуемых старческого возраста имели удовлетворительный гериатрический статус. Среди обследованных пациентов старше 90 лет каждый больной (100%) имел синдром СА тяжелой и терминальной степени (рисунок 3) [77].

Распространенность гериатрических синдромов достоверно отличалась между всеми исследуемыми группами (таблица 7). Степень нарушения двигательных функций среди трех возрастных групп имела достоверные отличия ( $p < 0,01$ ). В группе пациентов среднего возраста отсутствовали лица, имеющие двигательные нарушения. У пожилых больных только  $\frac{1}{3}$  (35,4%) исследуемых

имели полную двигательную активность. При этом  $\frac{2}{3}$  (64,6%) данной группы имели умеренные и тяжелые двигательные нарушения. Исследуемые старческого возраста характеризовались еще более выраженным ухудшением мобильности. Почти у каждого больного (97,5%) старческого возраста были диагностированы нарушения двигательной активности. Следует отметить, что 90% лиц старческого возраста имели умеренные и тяжелые двигательные нарушения. Среди долгожителей каждый исследуемый (100%) имел двигательные нарушения. Из них у 85,7% больных нарушения двигательных функций соответствовали тяжелой степени (таблица 7) [77].

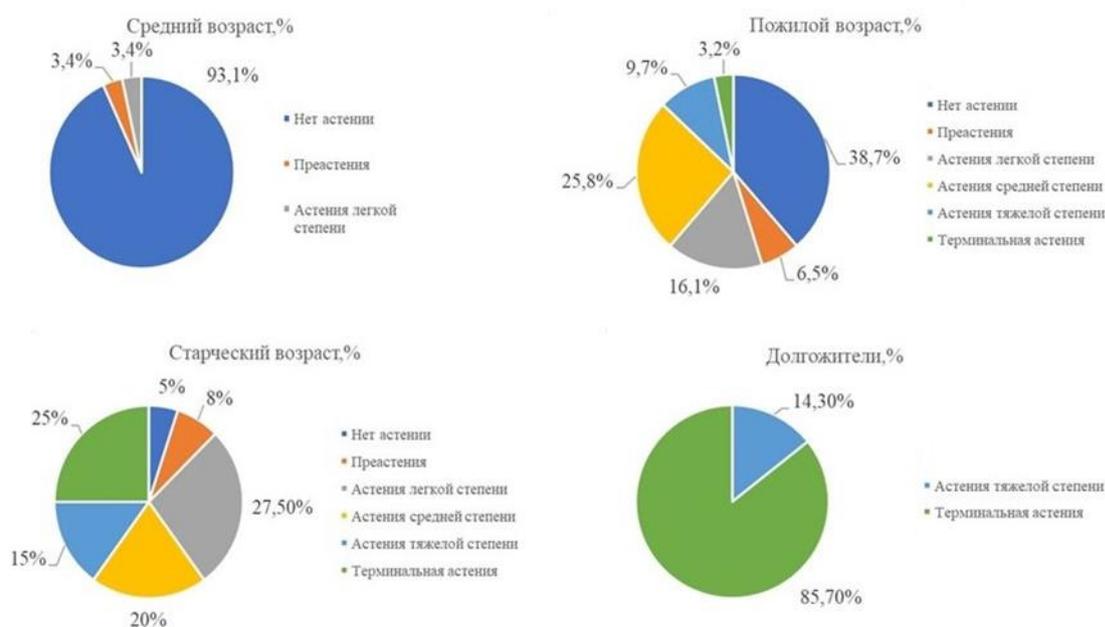


Рисунок 3 – Распределение пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности по возрасту и степени старческой астении (%)

Исследованные группы достоверно отличались по состоянию нутритивного статуса ( $p < 0,01$ ). Лишь 20,7% больных среднего возраста продемонстрировали удовлетворительный нутритивный статус. При этом 72,4% исследуемых данной группы имели риск развития мальнутриции, а 6,9% пациентов имели критерии синдрома мальнутриции. Среди лиц пожилого возраста, удовлетворительный

нутриционный статус отмечен у 6,5% пациентов. Более  $\frac{1}{2}$  (51,6%) пожилых пациентов имели риск развития мальнутриции. Доля больных, имеющих синдром мальнутриции, в данной группе составила 41,9%. В группе старческого возраста  $\frac{1}{3}$  (32,5%) пациентов имела риск развития мальнутриции, а у  $\frac{2}{3}$  (67,5%) синдром мальнутриции был верифицирован. Каждый пациент старше 90 лет (100%) имел синдром мальнутриции (таблица 7) [77].

Исследуемые группы достоверно отличались по распространенности когнитивных нарушений ( $p < 0,01$ ). Каждый пациент среднего возраста (100%) имел удовлетворительный когнитивный статус. Среди пожилых пациентов почти каждый больной (96,8%) имел удовлетворительный когнитивный статус. Только 3,2% лиц пожилого возраста имели умеренные нарушения когнитивных функций. Более  $\frac{2}{3}$  (82,5%) больных старческого возраста имели удовлетворительный когнитивный статус. При этом среди лиц старческого возраста было отмечено увеличение доли пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (15%). Группа долгожителей более чем на  $\frac{1}{2}$  (57,1%) была представлена пациентами, не имеющими когнитивных нарушений. У 42,9% данной группы имелись умеренные когнитивные нарушения. Тяжелые когнитивные дисфункции в исследованной выборке не выявлены (таблица 7) [77].

Выявлены достоверные межгрупповые различия при оценке психоэмоционального статуса больных ( $p < 0,01$ ). Почти каждый пациент среднего возраста (93,1%) имел хороший психоэмоциональный статус. Только у 6,9% больных эмоциональный фон был снижен. Пожилые пациенты в равном количестве имели удовлетворительное (41,9%) и хорошее психоэмоциональное состояние (51,6%). Среди лиц старческого возраста около  $\frac{1}{3}$  (35%) пациентов имели склонность к гипотимии. Большинство больных старше 90 лет (85,7%) имели хороший и удовлетворительный психоэмоциональный статус. Снижение эмоционального фона отмечалось только у 14,3% лиц (таблица 7) [77].

Межгрупповая оценка независимости пациентов в повседневной жизни выявила достоверные отличия ( $p < 0,01$ ). Абсолютное большинство лиц среднего возраста (96,6%) были полностью независимы в повседневной жизни. Только

3,4% пациентов имели умеренный уровень зависимости от посторонней помощи. Среди пожилых больных отмечено равное число пациентов, независимых от посторонней помощи (45,2%) и имеющих умеренную степень повседневной зависимости (41,9%). В данной группе было замечено появление больных с высоким уровнем зависимости от посторонней помощи (9,7%), а также полностью зависимых пациентов (3,2%). Больные старческого возраста характеризовались увеличением степени зависимости от посторонней помощи. Только 17,5% пациентов старческого возраста были полностью независимы в выполнении ежедневных действий. Около  $\frac{1}{3}$  (40%) исследуемых старческого возраста имели умеренную степень зависимости. При этом около  $\frac{1}{2}$  (42,5%) данной группы были зависимы от посторонней помощи в значительной степени или полностью. В группе пациентов старше 90 лет каждый больной был зависим от посторонней помощи. При этом лица, имеющие умеренную и выраженную степень повседневной зависимости, были представлены в равной доле (42,8%). Полная зависимость от посторонней помощи была отмечена у 14,3% исследуемых (таблица 7) [77].

Установлены достоверные различия в оценке повседневной инструментальной активности ( $p < 0,01$ ). Почти каждый пациент (93,1%) среднего возраста не имел ограничений в выполнении повседневных действий. Данный показатель в группе пожилых лиц был значительно ниже и составлял 38,7%. Инструментальная активность всех пациентов (100%) старческого возраста, а также лиц старше 90 лет была ограничена (таблица 7) [77].

По данным архива единой медицинской информационной аналитической системы только 9,3% пациентов в догоспитальном периоде была выполнена кистевая динамометрия. У всех исследуемых значения изометрической силы мышц кисти были снижены.

Таблица 7 – Распределение гериатрических синдромов у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Показатель/Группа	Пациенты среднего возраста n = 29	Пациенты пожилого возраста n = 31	Пациенты старческого возраста n = 40	Пациенты возраста долгожителей n = 7	p
Отсутствие двигательных нарушений, n (%)	29 (100%)	11 (35,4%)	1 (2,5%)	0 (0%)	p<0,01
Легкие двигательные нарушения, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (7,5%)	0 (0%)	p<0,01
Умеренные двигательные нарушения, n (%)	0 (0%)	10 (32,3%)	15 (37,5%)	1 (14,3%)	p<0,01
Тяжелые двигательные нарушения, n (%)	0 (0%)	10 (32,3%)	21 (52,5%)	6 (85,7%)	p<0,01
Удовлетворительный нутритивный статус, n (%)	6 (20,7%)	2 (6,5%)	0 (0%)	0 (0%)	p<0,01
Риск развития синдрома мальнутриции, n (%)	21 (72,4%)	16 (51,6%)	13 (32,5%)	0 (0%)	p<0,01
Наличие синдрома мальнутриции, n (%)	2 (6,9%)	13 (41,9%)	27 (67,5%)	7 (100%)	p<0,01
Отсутствие когнитивных нарушений, n (%)	29 (100%)	30 (96,8%)	33 (82,5%)	4 (57,1%)	p<0,01
Легкие когнитивные нарушения, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (14,3%)	p<0,01
Умеренные когнитивные нарушения, n (%)	0 (0%)	1 (3,2%)	6 (15%)	2 (28,6%)	p<0,01
Тяжелые когнитивные нарушения, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p<0,01
Хорошее психоэмоциональное состояние, n (%)	27 (93,1%)	16 (51,6%)	6 (15%)	2 (28,6%)	p<0,01
Удовлетворительное психоэмоциональное состояние, n (%)	0 (0%)	13 (41,9%)	20 (50%)	4 (57,1%)	p<0,01
Плохое психоэмоциональное состояние, n (%)	2 (6,9%)	2 (6,5%)	14 (35%)	1 (14,3%)	p<0,01
Полная независимость от помощи, n (%)	28 (96,6%)	14 (45,2%)	7 (17,5%)	0 (0%)	p<0,01

Показатель/Группа	Пациенты среднего возраста n = 29	Пациенты пожилого возраста n = 31	Пациенты старческого возраста n = 40	Пациенты возраста долгожителей n = 7	p
Умеренная степень зависимости от помощи, n (%)	1 (3,4%)	13 (41,9%)	16 (40%)	3 (42,8%)	p<0,01
Выраженная зависимость от помощи, n (%)	0 (0%)	3 (9,7%)	9 (22,5%)	3 (42,8%)	p<0,01
Полная зависимость от помощи, n (%)	0 (0%)	1 (3,2%)	8 (20%)	1 (14,3%)	p<0,01
Не ограниченная инструментальная активность, n (%)	27 (93,1%)	12 (38,7%)	0 (0%)	0 (0%)	p<0,01
Ограниченная инструментальная активность, n (%)	2 (6,9%)	19 (61,3%)	40 (100%)	7 (100%)	p<0,01

### 3.4. Взаимосвязь синдрома старческой астении и хронической сердечной недостаточности

Пациенты трех возрастных групп показали достоверные отличия в распространенности отдельных симптомов ХСН и тяжести течения ХСН. С увеличением возраста отмечено достоверное увеличение ФК NYHA ( $p<0,01$ ). Большая часть пациентов среднего возраста (82,8%) имела III ФК NYHA и только у 17,2% группы симптомы недостаточности кровообращения оценивались на уровне IV ФК NYHA. Среди лиц пожилого возраста, отмечено двукратное увеличение числа больных, имеющих IV ФК NYHA (32,3%). Группа старческого возраста характеризовалась почти трехкратным увеличением доли лиц, имеющих IV ФК NYHA (70%). В группе долгожителей симптомы соответствующие IV ФК NYHA имели 71,4% пациентов (таблица 8) [77].

При сравнении тяжести ХСН по классификации Стражеско-Василенко отмечалась тенденция к увеличению доли больных, имеющих стадию ХСН II Б и III, среди лиц старших возрастных групп. С повышением возраста также наблюдалась тенденция к увеличению числа пациентов, имеющих асцит и гидроторакс (таблица 8) [77].

Исследуемые группы достоверно отличались по распространенности периферических отеков ( $p < 0,01$ ). Периферические отеки зафиксированы более чем у  $\frac{1}{2}$  (51,7%) пациентов среднего возраста. Среди лиц пожилого возраста данный показатель составил 58,1%. В группе старческого возраста более  $\frac{3}{4}$  (85%) пациентов имели периферические отеки. У исследуемых старше 90 лет каждый больной (100%) имел периферические отеки (таблица 8) [77].

Таблица 8 – Распределение пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности по возрасту и тяжести клинических признаков сердечной недостаточности

Показатель/Группа	Пациенты среднего возраста n = 29	Пациенты пожилого возраста n = 31	Пациенты старческого возраста n = 40	Пациенты возраста долгожителей n = 7	p
ХСН II А стадии по Стражеско-Василенко, n (%)	14 (48,3%)	14 (45,2%)	8 (20%)	0 (0%)	p=0,06
ХСН II Б стадии по Стражеско-Василенко, n (%)	15 (51,7%)	16 (51,6%)	29 (72,5%)	6 (85,7%)	p=0,06
ХСН III стадии по Стражеско-Василенко, n (%)	0 (0%)	1 (3,2%)	3 (7,5%)	1 (14,3%)	p=0,06
ХСН III ФК NYHA, n (%)	24 (82,8%)	21 (67,7%)	12 (30%)	2 (28,6%)	p<0,01
ХСН IV ФК NYHA, n (%)	5 (17,2%)	10 (32,3%)	28 (70%)	5 (71,4%)	p<0,01
Асцит, n (%)	3 (10,3%)	8 (25,8%)	8 (20%)	4 (57,1%)	p=0,50
Гидроторакс до 500 мл, n (%)	4 (13,8%)	3 (9,7%)	10 (25%)	4 (57,1%)	p=0,16
Гидроторакс до 1000 мл, n (%)	1 (3,4%)	5 (16,1%)	5 (12,5%)	1 (14,3%)	p=0,16
Гидроторакс до 1500 мл, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,5%)	0 (0%)	p=0,16
Гидроторакс более 1500 мл, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p=0,16
Периферические отеки, n (%)	15 (51,7%)	18 (58,1%)	34 (85%)	7 (100%)	p<0,01

Для определения взаимосвязи синдрома СА с отдельными параметрами ХСН был проведен корреляционный анализ (таблица 9). Среди больных среднего

возраста средняя достоверная корреляционная связь СА была выявлена только с ФК NYHA ( $r=0,59$ ,  $p<0,01$ ). Между СА и стадией ХСН по Стражеско-Василенко, асцитом, гидротораксом, периферическими отеками связей не выявлено. В группе пациентов пожилого и старческого возраста распространенность синдрома СА была значительно выше. Наиболее сильная достоверная связь установлена между СА и стадией ХСН по Стражеско-Василенко ( $r=0,70$ ,  $p<0,01$ ) а также наличием периферических отеков ( $r=0,70$ ,  $p<0,01$ ). Не выявлено взаимосвязи между синдромом СА и наличием гидроторакса. Среди лиц старческого возраста средние достоверные корреляции СА были выявлены со следующими параметрами ХСН: ФК NYHA ( $r=0,61$ ,  $p<0,01$ ), стадия ХСН по Стражеско-Василенко ( $r=0,61$ ,  $p<0,01$ ), наличие гидроторакса ( $r=0,62$ ,  $p<0,01$ ), наличие периферических отеков ( $r=0,50$ ,  $p<0,01$ ). Между СА и наличием асцита связи не выявлено (таблица 9) [77].

Таблица 9 – Взаимосвязь синдрома старческой астении с параметрами хронической сердечной недостаточности

Параметры /Группа	Синдром старческой астении		
	Пациенты среднего возраста, n = 29	Пациенты пожилого возраста, n = 31	Пациенты старческого возраста, n = 40
ФК NYHA	$r=0,59$ $p<0,01$	$r=0,63$ $p<0,01$	$r=0,61$ $p<0,01$
Стадия по Стражеско-Василенко	$r=0,26$ $p=0,16$	$r=0,70$ $p<0,01$	$r=0,66$ $p<0,01$
Асцит	$r=0,29$ $p=0,11$	$r=0,60$ $p<0,01$	$r=0,28$ $p=0,07$
Гидроторакс	$r=0,29$ $p=0,11$	$r=0,38$ $p=0,03$	$r=0,62$ $p<0,01$
Периферические отеки	$r=0,26$ $p=0,16$	$r = 0,70$ $p<0,01$	$r=0,50$ $p<0,01$

Примечание: \*пациенты-долгожители в связи с малым количеством в корреляционном анализе не участвовали

### 3.5. Оценка взаимосвязи синдрома старческой астении и дыхательной недостаточности

В текущем исследовании в качестве ОФД рассмотрен синдром ДН. При сравнении распространенности ДН отмечено достоверное увеличение ДН II степени среди лиц старческого возраста (62,5%) в сравнении с пациентами среднего возраста (13,8%) ( $p < 0,01$ ) (таблица 10). Проведена оценка взаимосвязи СА и ДН у пациентов с декомпенсацией ХСН. При включении факта наличия синдрома СА в однофакторный логистический регрессионный анализ, установлено увеличение шанса наличия ДН в 48 раз [ОШ = 48,335; 95% ДИ:47,562 – 308,943;  $p < 0,01$ ]. Следует отметить, что наличие синдрома СА не влияло на шанс начала ИВЛ [ОШ = 5,953; 95% ДИ:0,625-56,741;  $p < 0,121$ ].

Таблица 10 – Распределение пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности по возрасту и степени дыхательной недостаточности

Показатель/Группа	Пациенты среднего возраста n = 29	Пациенты пожилого возраста n = 31	Пациенты старческого возраста n = 40	Пациенты возраста долгожителей n = 7	p
Нет дыхательной недостаточности, n (%)	20 (69%)	16 (51,5%)	11 (27,5%)	1 (14,3%)	$p < 0,01$
Дыхательная недостаточность I степени, n (%)	5 (17,2%)	6 (19,4%)	4 (10%)	2 (28,6%)	$p = 0,5$
Дыхательная недостаточность II степени, n (%)	4 (13,8%)	9 (29%)	25 (62,5%)	4 (57,1%)	$p < 0,01$

### 3.6. Оценка взаимосвязи синдрома старческой астении и летальности

За время наблюдения в ОРИТ летальный исход зафиксирован у 15 больных (14%). В первые сутки наблюдения в ОРИТ умер 1 пациент (1,07%). Исследуемые не отличались по показателям летальности в первые сутки пребывания в ОРИТ, а также летальности за весь период наблюдения в ОРИТ ( $p < 0,05$ ). Однако среди пациентов старше 90 лет отмечалась более высокая летальность. За время пребывания в ОРИТ в данной возрастной группе умерло 6 больных (85,7%) (таблица 11) [76].

Дополнительно анализ летальности пациентов в ОРИТ был проведен с учетом тяжести течения синдрома СА. Выявлены достоверные различия по летальности в ОРИТ у пациентов с различной степенью СА ( $p < 0,01$ ). В группе пациентов не имеющих СА, летальность в ОРИТ составила 2,4%. Среди лиц с синдромом СА средней степени этот показатель был равен 12,5%. Наиболее высокую летальность в ОРИТ показала группа больных с терминальной степенью СА (70,6%) (таблица 12) [76].

Таблица 11 – Показатели летальности у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Показатель/Группа	Пациенты среднего возраста n = 29	Пациенты пожилого возраста n = 31	Пациенты старческого возраста n = 40	Пациенты возраста долгожителей n = 7	p
Летальность в первые сутки пребывания в ОРИТ, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14,3%)	p=1,0
Летальность за время наблюдения в ОРИТ, n (%)	1 (3,4%)	1 (3,2%)	7 (17,5%)	6 (85,7%)	p=0,1

Таблица 12 – Показатели летальности у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, в группах с различной выраженностью старческой астении

Степень СА	Летальность в ОРИТ, n (%)
Нет СА n=41	1 (2,4%)
Преастения n=6	0 (0,0%)
СА легкой степени n=17	0 (0,0%)
СА средней степени n=16	2 (12,5%)
СА тяжелой степени n=10	0 (0,0%)
Терминальная СА n=17	12 (70,6%)
p	p<0,01

Для выявления предикторов летальности в ОРИТ был выполнен однофакторный регрессионный анализ (таблица 13). Терминальная стадия ХСН являлась ведущим предиктором неблагоприятного исхода и увеличивала летальность пациентов в 52,5 раз ( $p=0,03$ ). Вторым по значимости предиктором являлась СА. Наличие синдрома СА тяжелой или терминальной степени увеличивало летальность в 32 раза ( $p<0,01$ ). Наличие IV ФК NYHA было сопряжено с увеличением летальности в 10,6 раз ( $p<0,01$ ) (таблица 13) [76].

Таблица 13 – Однофакторный регрессионный логистический анализ летальности у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Предикторы		ОШ [95% ДИ]	p
Возраст		1,1 [1,07; 1,25]	p<0,01
Мужской пол		0,2 [0,06; 0,78]	p=0,01
Степень старческой астении (по отношению к отсутствию)	Преастения-старческая астения средней степени	2,2 [0,20; 47,67]	p<0,01
	Старческая астения тяжелой степени-терминальная старческая астения	32,0 [5,59; 608,84]	p<0,01
ФВ ЛЖ (по отношению к ФВ ЛЖ < 40%)	40-49%	0,7 [0,19; 2,68]	p=0,8
	50% и более	0,6 [0,15; 2,49]	p=0,8
Стадия ХСН по Стражеско-Василенко (по отношению к стадии II А)	II Б	7,0 [1,28; 130,75]	p<0,01
	III	52,5 [4,62; 1419,34]	p<0,01
IV ФК NYHA		10,6 [2,72; 70,31]	p<0,01

### 3.7. Модель логистической регрессии для прогнозирования летальности

Оценка влияния различных факторов на изучаемый клинический исход осуществлялась при помощи многофакторного логистического регрессионного анализа. В прогностическую модель были включены шесть независимых переменных: возраст, мужской пол, СА тяжелой/терминальной степени, ФВ ЛЖ 40-49%, ФВ ЛЖ 50% и более, IV ФК NYHA. Факторами риска летальности выступали: возраст 1,05 [0,96; 1,17] (p=0,28), СА тяжелой/терминальной степени 5,56 [1,08; 37,14] (p=0,05) и IV ФК NYHA 3,41 [0,60; 27,35] (p=0,19).

Протективными переменными являлись: мужской пол 0,25 [0,03; 1,65] ( $p=0,17$ ), ФВ ЛЖ от 40 до 49% 0,40 [0,05; 2,60] ( $p=0,36$ ) и ФВ ЛЖ 50% и более 0,29 [0,03; 2,28] по отношению к ФВ ЛЖ менее 40% ( $p=0,26$ ) (таблица 14).

Таблица 14 – Многофакторный регрессионный логистический анализ летальности у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Предикторы		ОШ [95% ДИ]	p	VIF
Возраст		1,05 [0,96; 1,17]	$p=0,28$	1,36
Мужской пол		0,25 [0,03; 1,65]	$p=0,17$	1,43
Старческая астения тяжелой и терминальной степени		5,56 [1,08; 37,14]	$p=0,05$	1,30
ФВ ЛЖ (по отношению к ФВ ЛЖ менее 40%)	40-49%	0,40 [0,05; 2,60]	$p=0,36$	1,59
	50% и более	0,29 [0,03; 2,28]	$p=0,26$	1,70
IV ФК NYHA		3,41 [0,60; 27,35]	$p=0,19$	1,13

В результате проведенного анализа была сформирована номограмма для оценки риска летального исхода в ОРИТ. В нее включены следующие факторы: возраст, мужской пол, СА тяжелой и терминальной степени, ФВ ЛЖ, IV ФК NYHA. Для каждого из показателей определен соответствующий балл. В качестве первой переменной рассматривался возраст пациентов. Минимальный возраст больных (45 лет), включенных в исследование, оценивался в 0 баллов, а максимальный (95 лет) в 100 баллов. Вторым параметром являлся пол исследуемых. Наличие мужского пола было равно 0 баллов, в то время как женский пол оценивался в 34 балла. Третьим предиктором, включенным в прогностическую модель, был синдром СА. Отсутствие синдрома СА либо наличие СА средней степени тяжести соответствовало 0 баллов. Наличие СА тяжелой/терминальной степени оценивалось в 54 балла. Четвертым показателем выступала ФВ ЛЖ. Сохранная ФВ ЛЖ (50% и более) соответствовала 0 баллов,

умеренное снижение этого показателя (40-49%) – 8 баллам, а наличие сниженной ФВ ЛЖ (< 40%) оценивалось в 28 баллов. Заключительным параметром был представлен IV ФК NYHA. Если тяжесть симптомов ХСН была ниже IV ФК NYHA, то она получала 0 баллов, при наличии IV ФК NYHA – 38 баллов. После анализа всех переменных, производился подсчет суммы баллов, которая переносилась на шкалу значений линейного предиктора (рисунок 4). Полученное значение дает возможность рассчитать риск наступления неблагоприятного клинического исхода (рисунок 5).

Разработанная модель имела следующие характеристики: чувствительность 82%, специфичность 62%, прогностическая эффективность 88%. Коэффициент детерминации Найджелкерка (R<sup>2</sup>) составил 0,43 (рисунок 6).

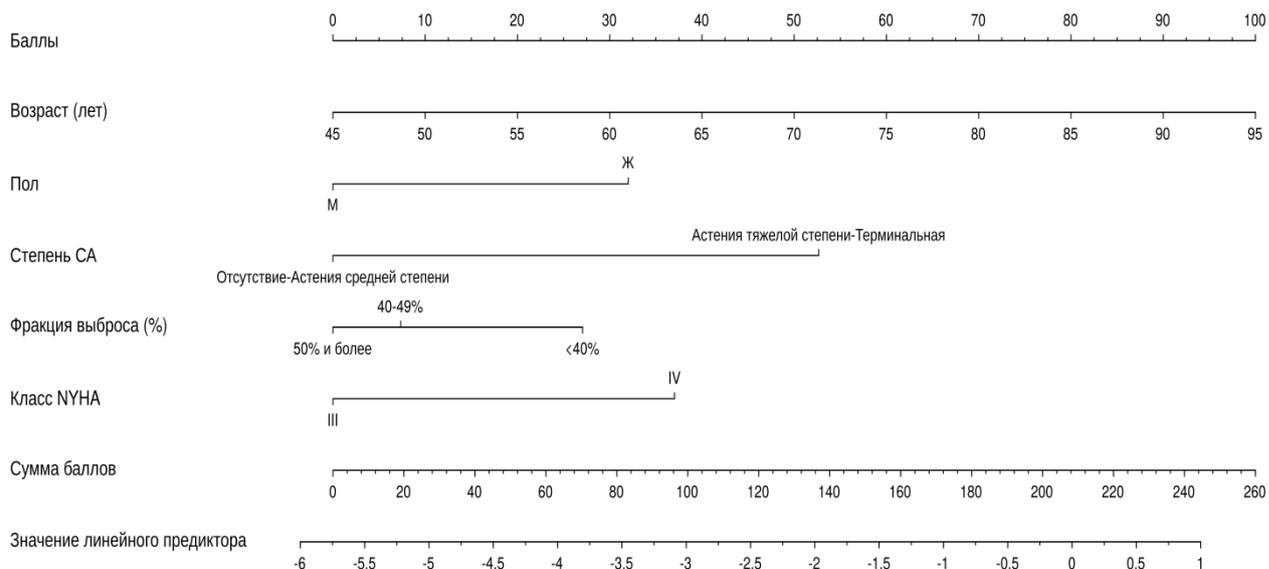


Рисунок 4 – Номограмма оценки вероятности летального исхода у пациентов с декомпенсацией ХСН

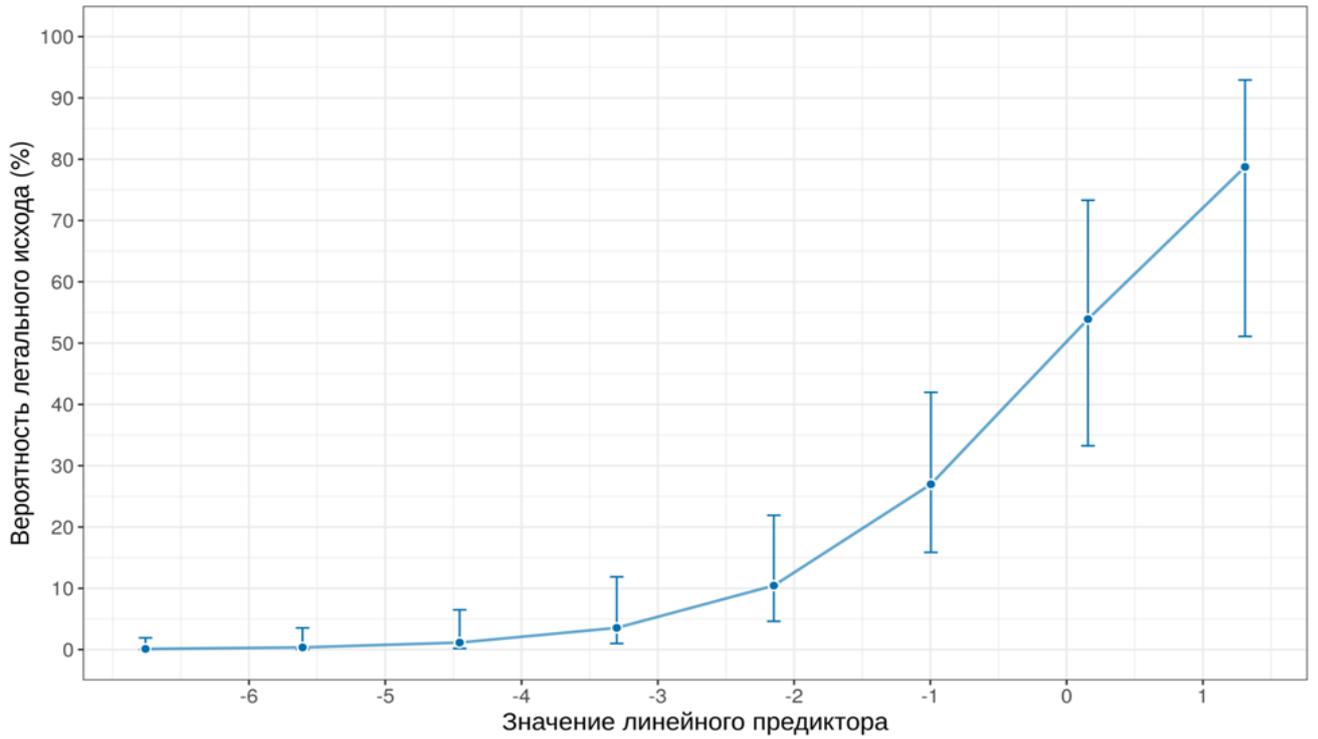


Рисунок 5 – Оценка вероятности летального исхода у пациентов с декомпенсацией ХСН для значений, полученных в номограмме

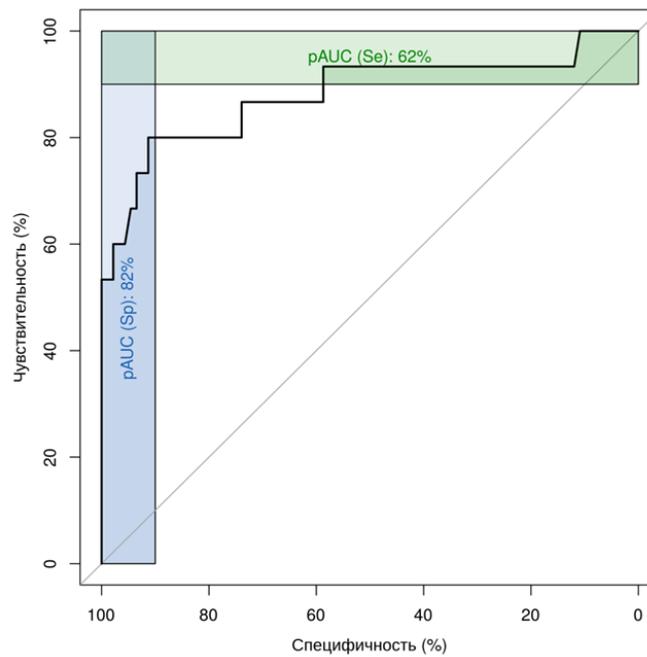


Рисунок 6 – ROC-кривая прогностической эффективности модели

### 3.8. Оценка результатов внедрения комплексной тактики ведения пациентов

В исследуемую группу было включено 52 пациента с декомпенсацией ХСН и синдромом СА тяжелой/терминальной степени. Исследуемые были разделены на 2 группы. В первую группу включено 27 пациентов, тактика ведения которых была основана на проведении стандартных мероприятий. Вторую группу составили 25 больных, у которых стандартная тактика была дополнена коррекцией гериатрических синдромов. Группы были сопоставимы по параметрам гемодинамики, наличию ДН, ФК NYHA, а также стадии ХСН по Стражеско-Василенко ( $p>0,05$ ) (таблица 15).

Анализ распространенности дефицитов сфер жизнедеятельности показал, что пациенты обеих групп были сопоставимы по наличию гериатрических синдромов ( $p>0,05$ ). Однако в структуре синдрома СА наибольшую распространенность имели двигательные нарушения и синдром мальнутриции. Почти каждый пациент (92,6%), получающий стандартные лечебно-диагностические мероприятия, имел тяжелые двигательные нарушения. При этом более  $\frac{1}{3}$  (36%) больных с тяжелыми двигательными нарушениями были иммобилизованы. Абсолютное большинство пациентов первой группы (92,6%) имели синдром мальнутриции. Среди исследуемых второй группы, более  $\frac{1}{2}$  (64%) больных имели тяжелые двигательные нарушения, почти  $\frac{1}{3}$  (31,2%) из которых были иммобилизованы. Синдром мальнутриции был выявлен у большинства (84%) исследуемых второй группы. Необходимо также отметить, что более  $\frac{1}{2}$  (55,6%) пациентов, обеих групп, имели плохой психоэмоциональный статус (таблица 16).

Таблица 15 – Клиническая характеристика пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и синдромом старческой астении со стандартной и комплексной тактиками ведения

Параметры	Стандартная тактика ведения пациентов n = 27	Комплексная тактика ведения пациентов n = 25	p
Средний возраст, n (%)	84,2±7,3	77,5±9,9	p<0,01
Мужчины, n (%)	9 (33,3%)	14 (56%)	p=0,10
Женщины, n (%)	18 (66,7%)	11 (44,0%)	p=0,10
Систолическое АД, мм рт. ст.	91,0 [85,0; 95,5]	94,3 [84,5; 96,0]	p=0,16
Диастолическое АД, мм рт. ст.	62,0 [56,0; 66,0]	65,2 [57,2; 67,0]	p=0,16
ЧСС, в минуту	107,0 [88,5; 115,0]	85,0 [76,0; 109,0]	p=0,02
Отсутствие дыхательной недостаточности, n (%)	3 (11,1%)	5 (20,0%)	p=0,39
Дыхательная недостаточность I степени, n (%)	4 (14,8%)	6 (24,0%)	p=0,39
Дыхательная недостаточность II степени, n (%)	20 (74,1%)	14 (56,0%)	p=0,33
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	9 (33,3%)	10 (40,0%)	p=0,29
ФВ ЛЖ 40-49%, n (%)	10 (37,0%)	12 (48,0%)	p=0,30
ФВ ЛЖ 50% и более, n (%)	8 (29,6%)	3 (12,0%)	p=0,33
ФК III NYHA, n (%)	4 (14,8%)	6 (24%)	p=0,39
ФК IV NYHA, n (%)	23 (85,2%)	19 (76%)	p=0,36
II А стадия ХСН, n (%)	1 (3,7%)	0 (0%)	p=1,0
II Б стадия ХСН, n (%)	21 (77,8%)	17 (68%)	p=0,36
III стадия ХСН, n (%)	5 (18,5%)	8 (32%)	p=0,34

Таблица 16 – Распространенность гериатрических синдромов среди пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Параметры	Стандартная тактика ведения пациентов n = 27	Комплексная тактика ведения пациентов n = 25	p
Легкие двигательные нарушения, n (%)	0 (0%)	4 (16%)	p = 0,11
Умеренные двигательные нарушения, n (%)	2 (7,4%)	5 (20%)	p = 0,42
Тяжелые двигательные нарушения, n (%)	25 (92,6%)	16 (64%)	p = 0,38
Отсутствие синдрома мальнутриции, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Риск развития синдрома мальнутриции, n (%)	2 (7,4%)	4 (16%)	p = 0,67
Наличие синдрома мальнутриции, n (%)	25 (92,6%)	21 (84%)	p = 0,81
Отсутствие когнитивных нарушений, n (%)	17 (63%)	19 (76%)	p = 0,66
Легкие когнитивные нарушения, n (%)	1 (3,7%)	2 (8%)	p = 0,61
Умеренные когнитивные нарушения, n (%)	9 (33,3%)	4 (16%)	p = 0,35
Тяжелые когнитивные нарушения, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Плохой психоэмоциональный статус, n (%)	15 (55,6%)	13 (52%)	p = 0,89
Удовлетворительный психоэмоциональный статус, n (%)	10 (37%)	12 (48%)	p = 0,61
Хороший психоэмоциональный статус, n (%)	2 (7,4%)	0 (0%)	p = 0,49

Достоверных межгрупповых различий по летальности пациентов в ОРИТ не выявлено ( $p=0,17$ ). На фоне проведения комплексной тактики к 7-м суткам наблюдения группы были сопоставимы по числу лиц, имеющих синдром мальнутриции ( $p=0,73$ ) (таблица 17).

Исходно в каждой группе менее  $\frac{1}{3}$  исследуемых имели пролежни I-II стадии без признаков инфекционных осложнений ( $p=0,48$ ). Среди пациентов первой группы было отмечено достоверное увеличение числа лиц, имеющих пролежни. К 7-м суткам наблюдения, почти  $\frac{1}{2}$  (40,9%) больных имели пролежни, в то время как в группе сравнения к данному периоду времени пролежи были зафиксированы только у 4,5% пациентов ( $p=0,03$ ) (таблица 17).

На момент госпитализации в ОРИТ только 1 пациент (1,9%) среди исследуемых обеих групп имел тромбоз глубоких вен нижних конечностей. К 7 суткам наблюдения ТЭО были зафиксированы у 3 больных (5,7%).

Таблица 17 – Оценка эффективности комплексной тактики ведения пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Параметры	Стандартная тактика ведения пациентов, n = 27		Комплексная тактика ведения пациентов, n = 25		p
	1 сутки n = 26	7 сутки n = 20	1 сутки n = 25	7 сутки n = 21	
Пролежни, n (%)	6 (22,2%)	9 (40,9%)	3 (12,0%)	1 (4,5%)	$p_1$ день = 0,48 $p_7$ день = 0,03
Синдром мальнутриции, n (%)	25 (92,6%)	21 (95,5%)	21 (84,0%)	18 (81,8%)	$p_1$ день = 0,81 $p_7$ день = 0,73

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время на территории большинства экономически развитых стран, наблюдается тенденция к увеличению численности лиц старших возрастных групп [23]. По данным Федеральной службы государственной статистики на 1 января 2019 года, численность людей старше 60 лет составила 32 002 389 человек (21,8%), из которых 5 576 378 человек (16,7%) являются лицами старше 80 лет. Ожидается, что к 2025 году численность людей пожилого и старческого возраста составит 25% [20, 97].

Хорошо известно, что пациенты пожилого и старческого возраста, характеризуются высокой коморбидностью, низкой приверженностью к лекарственной терапии, а также более высоким числом госпитализаций в лечебные учреждения. Однако наиболее специфической чертой пожилого населения является его функциональная гетерогенность. Известно, что кроме физиологического (успешного) старения, существует неблагоприятная форма данного процесса, известная как СА [11, 36]. Данный синдром сопровождается не только снижением физической активности, но и приводит к развитию зависимости от посторонней помощи [36]. Рост численности пожилого населения привел к закономерному увеличению распространенности ССЗ. В общей структуре заболеваний пожилых пациентов ССЗ по-прежнему занимают лидирующую позицию, превосходя по частоте встречаемости инфекционные заболевания и онкологическую патологию. Среди ССЗ у лиц старших возрастных групп ХСН служит основной причиной смертности [45]. На территории РФ 65,5% пациентов с ХСН представлены лицами пожилого возраста [51]. ХСН представляет собой синдром, характеризующийся циклическим течением, при котором стабильное течение прерывается прогрессированием симптомов. Ситуация, при которой происходит быстрое прогрессирование симптомов недостаточности кровообращения, носит наименование декомпенсации ХСН. Каждый эпизод декомпенсации ХСН требует госпитализации пациента для

проведения интенсивной терапии и оптимизации лечения. В нашей стране показатели смертности в течение 1 года после эпизода декомпенсации ХСН достигают 43% [84]. При этом 20% больных госпитализируются повторно в течение 1 месяца после выписки, а 33% пациентов возвращается в лечебные учреждения в течение 3 месяцев. Следует отметить, что каждая последующая госпитализация по поводу декомпенсации ХСН существенно ухудшает прогноз больного [43].

За последние годы накоплено значительное количество данных, подтверждающих взаимосвязь синдрома СА и ХСН [43, 70, 95]. Данные синдромы объединены общими компонентами патогенеза. В развитии СА, как и ХСН, прослеживается определенная роль воспаления. Повышенный уровень ИЛ-6, СРБ и фибриногена характерен для каждого из этих синдромов. Известно, что повышенный воспалительный фон создает условия для снижения мышечной массы и силы, инициируя таким образом формирование саркопении [6, 45]. Факторы риска развития данных синдромов также во многом идентичны. Так, риск формирования СА и ХСН одинаково возрастает при СД 2-го типа, ХБП и ХОБЛ [43].

По данным D. Costa и соавт., синдром СА определяется у 28% больных, госпитализированных с диагнозом ОСН. При этом смертность в течение 1 года среди данной группы составляет 59,09%, что двукратно превышает аналогичный показатель у лиц с удовлетворительным гериатрическим статусом [127]. В исследовании FRAIL-HF наличие синдрома СА у пациентов с ХСН ассоциировалось с более чем двукратным увеличением смертности в течение 1 года наблюдения [197]. Результаты исследования G. Reeves и соавт. показывают, что синдром СА значительно чаще выявляется у лиц с декомпенсацией ХСН, чем при ее стабильном течении [180].

Высокая смертность при ХСН сформировала перед исследователями две задачи. Первая была направлена на поиск предикторов неблагоприятного исхода, а вторая заключалась в разработке новых подходов к прогнозированию. Установлено, что снижение скорости клубочковой фильтрации менее 50

мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ассоциируется с увеличением госпитальной летальности в 1,5 раза [104]. S. Gottlieb и соавт. отметили, что у 47% пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, в течение первых 3 суток происходило ухудшение функции почек [147]. Согласно данным регистра ADHERE, смертность у больных с ОСН составляла 4%. При этом у лиц с повышением уровня креатинина более 340 мкмоль/л смертность достигала уже 9,7% [10]. Известно, что при декомпенсации ХСН часто встречаются изменения водно-электролитного статуса, а именно гипонатриемия. В работе M. Gheorghade и соавт. выявлено, что 19,7% пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, имели уровень натрия менее 135 ммоль/л. Данное значение было сопряжено с более высокой смертностью. При этом низкий уровень натрия также коррелировал с более высоким риском повторной госпитализации в течение 6 месяцев [144]. Важный вклад в неблагоприятный исход ХСН вносит анемия. Данные исследований SOLVD, ELITE II, COPERNICUS и COMET показывают, что распространенность анемии у лиц с ХСН варьирует от 7 до 79% [100]. Отличительной особенностью анемии при ХСН является ее многофакторность. Данный синдром обусловлен формированием гиперволемии и гемодилюции, однако, часто длительное течение ХСН приводит к ухудшению функции почек и появлению дефицита эритропоэтина [10].

С целью повышения эффективности прогнозирования исходов исследованиями были разработаны различные модели и шкалы. Наиболее известными шкалами прогноза ХСН являются SHFM, MAGGIC и EFFECT [8]. Все перечисленные шкалы объединяет оценка таких параметров, как возраст, тяжесть течения ХСН, основанная на ФК NYHA и ФВ ЛЖ. При этом синдром СА, а также отдельные гериатрические синдромы, оказываются не представленными в качестве предикторов летальности. Тесные ассоциации ХСН и синдрома СА позволяют предполагать, что включение последнего в прогностическую модель, увеличит точность прогнозирования летальности. Итоговая оценка в свою очередь может повысить эффективность административно-организационных и лечебно-диагностических мероприятий.

Проведенное нами исследование показало, что пациенты различных возрастных групп с ХСН имеют значительные гендерные отличия. С увеличением возраста в гендерной структуре пациентов с ХСН преобладали женщины [77].

Многие исследователи отмечают, что спецификой старения населения в РФ является существенная разница в продолжительности жизни между мужчинами и женщинами, в пользу последних. Аналогичная ситуация наблюдается и в странах западной Европы [38]. Данный феномен может быть объяснен некоторыми социальными аспектами, а также гендерными стереотипами, сложившимися в обществе. Известно, что мужчины в меньшей степени склонны обращаться к врачам, в то время как женщины более внимательны к своему здоровью. Согласно данным Т. В. Маясовой и соавт., в структуре важнейших для жизни ценностей около 25% опрошенных мужчин в возрасте 35 лет поставили здоровье только на 10 позицию, отдав предпочтение другим факторам. Среди женщин аналогичное мнение имели 1,4% опрошенных. По мнению авторов, среди женщин значимость поддержания собственного здоровья приобретала ключевое значение, в то время как для мужчин оно скорее являлось средством для достижения других целей [62]. Кроме того, вопрос гендерного распределения людей в пожилом возрасте пересекается с традиционным укладом жизни в некоторых странах исламского мира, т.к. там социальные позиции женщин остаются на невысоком уровне [38].

Однако, кроме социальных факторов, важную роль в модулировании ССЗ играют изменения уровня половых гормонов, которые происходят в течение жизни женщины. Хорошо известно, что эстрогены и гестагены оказывают многофакторное влияние на компоненты сердечно-сосудистой системы. Данные гормоны увеличивают продукцию оксида азота реализуя таким образом вазодилатирующий эффект. Эстрогены и гестагены обеспечивают ангиопротекцию, защищая эндотелий от действия свободных радикалов и избыточного воспаления. Кроме того, данные гормоны являются частью эстроген-опосредованной системы ингибирования апоптоза. Снижение концентраций половых гормонов у женщин пожилого и старческого возраста может ускорять процесс формирования ХСН [21, 33]. В репродуктивном возрасте у женщин

имеется относительно невысокий риск ССЗ. Однако многие исследователи отмечают, что после прекращения овариальной функции частота ССЗ значительно увеличивается [33].

Ретроспективный анализ, выполненный на базе Научно-исследовательского института кардиологии им. Д. М. Абдулаева, показал, что среди пациентов в возрасте от 40 до 69 лет преобладают мужчины. При этом среди больных старше 70 лет отмечалось увеличение доли женщин [21]. Данные национального эпидемиологического проспективного исследования ЭПОХА также выявили более высокую распространенность женщин среди лиц старше 70 лет [78].

В рамках текущего исследования была проведена оценка типа проживания, семейного положения, а также уровня поддержки пациентов со стороны родственников. С увеличением возраста, увеличилась доля больных проживающих самостоятельно и при этом не имеющих супруга/супруги. Однако пациенты старших возрастных групп активнее навещались родственниками, что может указывать на более высокий уровень поддержки [75].

Необходимо отметить, что с увеличением возраста зависимость пожилого человека от посторонней помощи возрастает. Источниками, реализующими поддержку данной категории населения, выступают государство и семья. При этом по степени значимости семья и родственники продолжают занимать доминирующие позиции [41]. Супружество в этот период времени также играет важную роль. Смерть одного из супругов обычно тяжело переносится партнером по браку, меняя его поведение и образ жизни. Однако невзирая на то, что пожилой человек нуждается в поддержке и уходе, количество одиноких людей из числа старших возрастных групп стремится к увеличению [25]. По данным социологического исследования на базе Саратовского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского с участием 421 пациента старше 60 лет, был отмечен низкий уровень поддержки со стороны семьи. Только  $\frac{1}{4}$  (27%) исследуемых мужчин получали помощь со стороны родственников. Среди женщин данный показатель был несколько выше и составлял 39% [41]. Результаты мета-анализа KICKOFF, проведенного в Японии, напротив показали

более высокий уровень поддержки пациентов старших возрастных групп со стороны родственников. Около  $\frac{1}{3}$  (37,7%) больных в возрасте до 85 лет проживали отдельно от родственников. Среди пациентов старше 85 лет число отдельно проживающих больных сократилось до 11,8% [155].

При сравнительной оценке ритма, в исследуемой нами когорте больные трех возрастных групп показали равное распределение по наличию ФП и/или ТП и синусового ритма. При этом нарушение ритма имели около  $\frac{1}{2}$  пациентов каждой возрастной группы [75]. Большинство исследователей подчеркивает, что частота развития ФП у пациентов с ХСН в несколько раз выше, чем в общей популяции [87]. При этом ФП может являться как следствием, так и причиной ХСН, приводя к развитию аритмогенной кардиомиопатии [13]. Результаты Фрамингемского исследования показали, что у лиц старше 50 лет, страдающих ФП, риск развития ХСН составляет 3,3% в 1 год, а среди больных, имеющих ХСН, вероятность развития ФП равна 5,4% [200]. Важно отметить, что ФП у больных с ХСН выступает фактором, ухудшающим клиническое течение и выживаемость [32]. Возникновение ФП, протекающей с высокой ЧСС, может сопровождаться стремительной декомпенсацией ХСН в течение нескольких часов/первых суток. Таким образом выявление данного типа аритмии у больных с ХСН имеет важное клиническое значение [13].

Широко известно, что медикаментозная терапия является крайне важным компонентом лечения ХСН. Своевременная инициация терапии, наряду с немедикаментозными мероприятиями замедляет прогрессирование ХСН и улучшает прогноз. Отсутствие или же неправильный прием лекарственных средств может выступать фактором декомпенсации ХСН [60].

В настоящей работе обозначена оценка догоспитальной антикоагулянтной терапии у пациентов, имеющих сочетание ХСН и ФП и/или ТП. Среди исследуемой когорты данный тип аритмий имели 57 пациентов (53,3%). Каждый больной, имеющий ФП и/или ТП, имел риск ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, равный 2 и более баллам. Подобный результат требовал от пациента регулярного приема антикоагулянтной терапии. При анализе догоспитальной терапии только

27 исследуемых (47,4%), имеющих ФП и/или ТП, получали терапию антикоагулянтами. Увеличение возраста сопровождалось тенденцией к снижению числа пациентов, принимающих варфарин. Отдельно следует указать, что все больные, получающие терапию варфарином, на момент госпитализации имели не целевые значения МНО [75]. Полученные данные имеют важное значение, т.к. отсутствие целевых значений МНО на фоне терапии варфарином не позволяет модифицировать риск ТЭО [57]. В отличие от терапии варфарином, с возрастом число пациентов получающих НОАК достоверно увеличилось. Среди лиц старческого возраста доля больных, получающих догоспитально НОАК, была наибольшей и составила 25% [75]. Снижение числа пациентов, получающих терапию варфарином, среди исследуемых пожилого и старческого возраста, может объясняться множеством трудностей, связанных с приемом этого лекарственного средства. Необходимость удержания МНО в пределах целевого диапазона в течение 60-70% от общего времени приема варфарина, существенно усложняет практику приема данного препарата [57]. Регулярный лабораторный мониторинг требует от пациента частого посещения лечебных учреждений либо же приобретения специализированного оборудования. Дополнительным недостатком терапии антагонистами витамина К является выраженное влияние на метаболизм варфарина ряда лекарственных средств и пищевых продуктов. Все эти факторы требуют от больного крайне внимательного отношения к антикоагулянтной терапии и часто являются причиной отказа от лечения [72].

По данным многочисленных исследований, до 50% пациентов, страдающих ФП, не начинают прием варфарина в связи с опасениями по поводу рисков развития осложнений [149]. Анализ регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-ФП показал, что доля больных, достигающих целевых значений МНО на фоне терапии варфарином не превышает 40% [57]. В регистре GARFIELD-AF только 25% больных, принимающих варфарин, достигали удовлетворительного уровня контроля свертываемости крови [115, 140]. В 2013 г. специалистами Японского общества кровообращения была предпринята попытка внедрения в клиническую практику нового целевого диапазона МНО для пациентов старше 70 лет – 1,6 - 2,6

[149]. Данный подход не нашел практического применения и референтные значения МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0 используются наиболее часто. Увеличение числа пациентов пожилого и старческого возраста, принимающих НОАК, объясняется более высокой эффективностью и безопасностью данного класса антикоагулянтов. Однако решающим фактором, вероятнее всего, является отсутствие необходимости в контроле параметров гемостаза [4]. Более ½ (52,6%) пациентов с ФП и/или ТП не получали догоспитально какой-либо антикоагулянтный препарат. Согласно данным крупного амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА доля больных с ФП, получающих терапию антикоагулянтами, не превышает 4,2% [49, 57].

По результатам проведенного исследования отмечено, что около 40% пациентов среднего и пожилого возраста, а также 25% больных старческого возраста не принимали догоспитально медикаментозную терапию. Доминирующими причинами снижения приверженности выступали низкая информированность больных о необходимости приема лекарственных средств, сложности лабораторного контроля, социально-экономические условия, а также отсутствие мотивации больных в соблюдении режима терапии.

Хорошо известно, что регулярный прием и соблюдение режима дозирования медикаментозной терапии является обязательным условием успешного лечения любого хронического заболевания. Неверное представление о комплаентности пациента ведет к ошибочному заключению о тяжелом течении заболевания и формированию лекарственной резистентности [22, 55]. Согласно данным ВОЗ, долгосрочная приверженность к любому лечению, независимо от заболевания, не превышает 50% [55, 113].

Одними из наиболее изученных факторов снижения приверженности к терапии, являются факторы, связанные с пациентом и заболеванием. При этом единого мнения в отношении доминирующих причин в данной группе нет. По мнению J. Warren и соавт., значительный вклад в снижение приверженности вносят социально-экономическое неблагополучие пациента, старческий возраст, отсутствие доверия к врачу, а также низкий уровень образования [201]. Анализ

данных 313 рандомизированных клинических исследований (РКИ) по изучению факторов приверженности показал, что роль таких факторов, как уровень материального благополучия, наличие высшего образования, стоимость лечения, а также семейный статус пациента, остается не доказанной. Подтверждено негативное влияние депрессии, а также подросткового и старческого возраста на приверженность больных к терапии [143].

Имеются данные, доказывающие взаимосвязь приверженности и безопасности фармакотерапии. Ряд исследований показал, что отсутствие у больных в анамнезе повышенного аллергического фона, увеличивает вероятность хорошей приверженности [56, 117]. При этом почти 50% исследуемых в качестве причины отказа от приема лекарственных средств указали появление нежелательных лекарственных взаимодействий [152].

Важную роль в формировании приверженности пациентов играет фигура врача. В современных реалиях клинической практики врачи не всегда руководствуются клиническими рекомендациями при подборе медикаментозной терапии. Зачастую ведущими факторами в принятии решения о назначении конкретного лекарственного средства являются личный опыт и позиция старших коллег. Такой подход приводит к появлению среди назначенных препаратов средств без доказанной эффективности [55]. Создание доверительных отношений между врачом и пациентом, высокая квалификация врача, а также его искренняя заинтересованность в достижении положительного результата могут повысить соблюдение пациентом врачебных рекомендаций [55, 152].

В исследуемой популяции пациентов с ХСН распространенность синдрома СА составила 56,1%. Отмечено, что в структуре синдрома СА наибольшую распространенность имели двигательные нарушения (61,7%) и синдром мальнутриции (45,8%). Проведенный корреляционный анализ позволил выявить взаимосвязь между СА и тяжестью ХСН по классификации Стражеско-Василенко, ФК NYHA, наличием периферических отеков, а также гидротораксом.

Роль СА как фактора отягощения ХСН достоверно подтверждена данными многочисленных исследований [68, 159, 207]. А. Newman и соавт. установили, что

наличие синдрома СА ассоциировалось с 7-кратным увеличением встречаемости декомпенсации ХСН [172]. В работе Н. Khan и соавт. было отмечено, что синдром СА был ассоциирован с более высоким риском развития ХСН у пожилых пациентов [156].

Одним из ключевых понятий в современной гериатрии, является функциональная способность. Данный параметр является итогом взаимодействия индивидуальной жизнеспособности пожилого человека и среды жизнедеятельности. Резкое снижение функциональной способности носит название ОФД, наиболее частой причиной которого выступает обострение хронических заболеваний [36]. В настоящем исследовании в качестве ОФД рассмотрен синдром ДН. Установлено, что наличие СА ассоциировано с увеличением шанса развития ДН в 48 раз.

Синдром ДН является закономерным исходом целого ряда заболеваний респираторной системы и одним из клинических проявлений ХСН. Вторичные расстройства биомеханики дыхания при ХСН обусловлены явлениями венозного застоя в легких, что приводит к формированию интерстициального отека легких и прогрессированию фиброза. Однако у пожилых пациентов, в отличие от лиц более молодого возраста, ДН при декомпенсации ХСН усугубляется рядом дополнительных причин. С возрастом увеличивается распространенность респираторных заболеваний и формируется атрофия скелетной (в том числе дыхательной) мускулатуры [63]. Полученные результаты расширяют структуру причин ДН у пожилых больных. В данной работе не выявлено влияния СА на вероятность начала ИВЛ. Тем не менее требуются дополнительные исследования, направленные на изучение роли синдрома СА как предиктора повторного начала инвазивной ИВЛ, а также фактора, пролонгирующего период пребывания пациента на ИВЛ.

Одной из задач текущей работы являлась оценка летальности больных в ОРИТ. Достоверных межгрупповых различий по летальности в первые сутки нахождения в ОРИТ выявлено не было. Исследуемые пациенты также не отличались по показателю летальности за весь период пребывания в ОРИТ. При

этом среди исследуемых старше 90 лет летальность составила 85,7%. Дополнительный субанализ с учетом степени тяжести синдрома СА показал, что среди лиц с терминальной степенью СА летальность составила 70,6% [76]. Полученные результаты стали основанием для включения данного синдрома в прогностическую модель летальности.

Разработанная прогностическая модель включала в себя пять параметров: возраст пациента, пол, ФВ ЛЖ, ФК NYHA и СА тяжелой или терминальной степени.

Первым из предикторов, включенных в модель, был возраст больных. Возраст является традиционным фактором риска неблагоприятных исходов [129]. Его значение можно понять, исходя из шкалы SCORE для расчета 10-летнего риска сердечно-сосудистой смерти у асимптомных людей. Курящий мужчина в возрасте 50 лет, имеющий уровень общего холестерина 6 ммоль/л и САД равное 160 мм рт. ст., будет иметь лишь 2 % риск по шкале SCORE. При этом у аналогичного больного в возрасте 65 лет риск по шкале SCORE будет равен 17% [28].

Вторым из отобранных предикторов летальности, включенным в прогностическую модель, являлся женский пол. Данные в отношении влияния половой принадлежности на летальность при декомпенсации ХСН неоднозначны. Большинство исследований, оценивавших исключительно долгосрочный прогноз, показали, что мужчины и женщины не имеют значительных различий по летальности [187, 194]. В работе А. Nozaki и соавт. женский пол был ассоциирован с увеличением 2-годовой летальности в 1,7 раз. Однако данные были достоверны только у больных старше 79 лет [173].

Третьим и четвертым предикторами являлись IV ФК NYHA и ФВ ЛЖ. Связь ФК NYHA с неблагоприятным исходом пациентов признают многие исследователи [131, 141, 204]. Однако линейная зависимость между ФК NYHA и летальностью больных прослеживается не всегда. R. Asano и соавт. провели анализ госпитальной летальности пациентов с ОЧН регистра ATTEND. Наибольшая госпитальная летальность зафиксирована в группе больных с IV ФК

NYHA и составила 9,0%. При этом данный ФК NYHA не являлся независимым предиктором, а был связан с такими переменными, как старческий возраст и женский пол [184]. Следует отметить, что авторы исследования не располагали информацией о наличии у пациентов сопутствующих заболеваний, что затрудняет интерпретацию результатов. Наравне с ФК NYHA другим важным показателем тяжести ХСН является ФВ ЛЖ, которая отражает сократительную способность миокарда левого желудочка. К настоящему времени доказано, что сниженная ФВ ЛЖ ассоциирована с более высокой летальностью пациентов с ХСН [175, 181].

Пятым и заключительным предиктором летальности выступала СА тяжелой/терминальной степени. На основании математического анализа выявлено, что данный синдром оказывал наиболее сильное влияние на неблагоприятный клинический исход, увеличивая летальность в ОРИТ в 5,56 раз.

Известны и другие попытки создания прогностических моделей летальности при ХСН. В работе R. Castro и соавт. было представлено сразу 5 прогностических моделей госпитальной летальности, в которые включался один из показателей гемодинамики: ЧСС < 88 в мин, САД < 100 мм рт. ст., САД < 120 мм рт. ст., ДАД < 60 мм рт. ст. Общими параметрами всех моделей выступали: болезнь Шагаса, наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, наличие онкопатологии в анамнезе, терапия  $\beta$ -адреноблокаторами, тиазидными диуретиками, дигоксином и спиронолактоном. Хорошо известно, что низкие значения САД и пульсового АД являются маркерами гипоперфузии тканей и связаны с неблагоприятным исходом у пациентов с декомпенсацией ХСН. В отношении ЧСС имеются противоречивые данные, которые указывают на высокую летальность как при тахикардии, так и при брадикардии [160]. Обратив внимание на данный факт, исследователи рассмотрели острый гемодинамический индекс (ОГИ), расчет которого учитывал значения пульсового АД и ЧСС. Госпитальная летальность при ОГИ <4 мм рт. ст. составляла 12,1% [112, 124]. Однако данная работа имела ряд ограничений. В исследование включались пациенты только с ФВ ЛЖ <40%. При этом средний возраст обследуемых

составлял  $61 \pm 16$  лет. Таким образом больные пожилого и старческого возраста могли быть представлены в значительно меньшей доле.

Прогностическая модель Š. Dvornik и соавт. делала акцент на изучении отдельных лабораторных маркеров. В модель были включены: ширина распределения эритроцитов, средний объем тромбоцитов, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, высокочувствительный тропонин Т, НУП, гамма-глутамил трансфераза (ГГТ),  $S_aO_2$ . Наиболее сильным предиктором летального исхода выступал уровень НУП. Превышение порогового значения в 1254 пмоль/л было сопряжено с ростом госпитальной летальности. Наряду с анализом НУП, авторами были рассмотрены менее специфичные для ХСН детерминанты. По данным исследователей ширина распределения эритроцитов более 16,4% и повышение уровня ГГТ более 47 ед/л ассоциировались неблагоприятным прогнозом у пациентов с декомпенсацией ХСН [136]. Следует указать, что на значение ширины распределения эритроцитов оказывает влияние множество факторов, таких как системное воспаление и нутритивный статус пациента. Имеются отдельные сообщения, что данный показатель является прогностическим для больных с первичным билиарным циррозом [5]. ГГТ традиционно считается одним из маркеров холестаза. Кроме того, активность этого фермента может повышаться при злоупотреблении алкоголем [85, 94, 199]. Данные обстоятельства требуют тщательного исключения подобных состояний при анализе ГГТ. В качестве факторов летальности в модель также были включены показатели азотистого обмена (креатинин и мочевиная). При этом 48% исследуемых имело в анамнезе ХБП, что делает ожидаемым повышенные значения этих маркеров.

Модель, предложенная S. Sze и соавт., основывалась на оценке нутритивного статуса. Авторы предложили использовать прогностический пищевой индекс (ППИ) в качестве маркера госпитальной летальности у больных с ОСН. Расчет показателя производился по формуле:  $ППИ = 10 \times \text{альбумин (г/дл)} + 0,005 \times \text{общее количество лимфоцитов (кол/мл)}$ . Нутритивный статус расценивался как адекватный при  $ППИ > 44,8$ . Значения  $ППИ < 44,8$  были

ассоциированы с увеличением риска госпитальной летальности. Оценка данного показателя особенно актуальна среди пациентов старших возрастных групп, т.к. распространенность синдрома мальнутриции у таких больных значительно выше [191].

По результатам исследования установлено, что наиболее распространенными гериатрическими синдромами являлись тяжелые двигательные нарушения, синдром мальнутриции а также плохой психоэмоциональный статус. Таким образом устранение данных дефицитов должно являться приоритетной задачей. Однако в практической деятельности существует ряд ограничений, не позволяющих эффективно воздействовать на обозначенные синдромы. На психоэмоциональный статус пациента оказывает влияние множество факторов, корректировать и дифференцировать которые в условиях ОРИТ сложно. Подобное обстоятельство обусловлено особенностями функционирования реанимационных подразделений. Следует также отметить, что у лиц пожилого возраста, потенциал восстановления двигательных функций, значительно снижен вследствие сочетания дегенеративных нарушений костной ткани и травматических изменений опорно-двигательного аппарата [80]. При этом низкая мобильность или же полная иммобилизация пациента создают предпосылки для появления пролежней и ТЭО [48, 74]. Принимая во внимание данные аспекты, в качестве мишеней для таргетного воздействия были обозначены осложнения тяжелых двигательных нарушений и синдром мальнутриции.

Разработанный сложный комплекс мероприятий предполагал значительное вовлечение в работу среднего медицинского персонала. Однако процессы организации и контроля возлагались на врача. Первая часть разработанной тактики была сосредоточена на проведении противопролежневых мероприятий и профилактики ТЭО. Пролежни являются сложной мультидисциплинарной проблемой, в формировании которой основная роль отводится ограниченной двигательной активности больных, недостаточному питанию и уходу [73]. В исследуемой выборке были представлены пациенты имеющие пролежни I-II

стадии без признаков инфекционных осложнений. Профилактическая программа включала в себя воздействия на все три компонента пролежневой травмы: предупреждение прогрессирования пролежней, профилактика инфицирования и лечение. Комплексный подход на данном уровне достигался сочетанием противопролежневых систем, местного воздействия и оптимизации нутритивной поддержки. Важнейшей составляющей программы являлся контроль за положением пациента. Частая смена положения тела позволяла уменьшить избыточную компрессию на области высокого риска образования пролежней. Для всех пациентов применен единый протокол профилактики ТЭО. В структуре пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями, нами были дополнительно выделены иммобилизованные больные, как лица наиболее высокого риска тромбоза глубоких вен и ТЭЛА [92]. Данным пациентам ультразвуковое исследование вен нижних конечностей выполнялось уже в первые сутки пребывания в ОРИТ. Подобный подход позволял выявить локальный венозный тромбоз и определить рациональный объем антикоагулянтной терапии с первых суток пребывания больного в ОРИТ.

Вторая часть разработанной тактики была направлена на коррекцию синдрома мальнутриции. При разработке нутритивной поддержки основное внимание было сосредоточено на минимизации риска аспирации, профилактике рефидинг-синдрома и определении объема лабораторного мониторинга. Оценка наличия дисфагии, выполненная в первые сутки госпитализации больного, позволяла выделить пациентов, нуждающихся в переводе на зондовое питание. Выбранный тип энтерального питания должен возместить дефицит белка, витаминов групп А, Е, С, а также иметь в своем составе цинк. Для лиц высокого риска рефидинг-синдрома энтеральное питание инициировалось с «ненутритивных доз» с постепенным увеличением объема питания. Помимо оценки стандартных лабораторных показателей, мониторинг был дополнен контролем уровня магния и фосфатов.

Необходимо отметить, что в первые сутки пребывания в ОРИТ акцент лечебных мероприятий зачастую смещается в сторону жизнеспасующих

технологий. При этом именно в этот период происходит развитие осложнений, профилактике которых не было уделено должное внимание. Компоненты ухода за пациентами в ОРИТ являются разумным дополнением к стандартным лечебным мероприятиям. Следует отметить, что данный подход чаще применяется к больным в бессознательном состоянии на инвазивной ИВЛ. У некоторых маломобильных пациентов, находящихся в ясном сознании, значимость данных мероприятий может недооцениваться. Такая позиция является причиной появления тактических ошибок и увеличения рисков развития осложнений.

Внедренный комплексный подход по сравнению со стандартной тактикой показал большую эффективность в отношении профилактики образования и лечения пролежней. Однако положительной динамики в отношении нутритивного статуса пациентов не достигнуто. Очевидно, что коррекция синдрома мальнутриции не может быть осуществлена в краткосрочный период наблюдения и требует более длительных и непрерывных мероприятий. Ряд исследований и метаанализов демонстрирует статистически значимый эффект нутритивной поддержки при ее применении на протяжении не менее 35 суток [99].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследуемой выборке пациентов с декомпенсацией ХСН распространенность синдрома СА составила 56,1%. В структуре синдрома СА наибольшую распространенность имели двигательные нарушения (61,7%) и синдром мальнутриции (45,8%). Увеличение степени тяжести СА было ассоциировано с достоверным увеличением летальности. Наибольшая летальность (70,6%) зафиксирована среди лиц, имеющих терминальную степень СА. Широкая распространенность и негативное влияние на прогноз послужили основанием для включения синдрома СА в разработанную прогностическую модель летальности. Синдром СА являлся наиболее сильным предиктором неблагоприятного исхода, наличие которого сопровождалось увеличением летальности в 5,56 раза. Включение в шкалу прогноза летальности синдрома СА у пациентов с ХСН позволило повысить степень прогнозирования неблагоприятного исхода.

Разработанный алгоритм ведения больных с декомпенсацией ХСН предполагает выполнение КГО для верификации синдрома СА. Удовлетворительный гериатрический статус пациента позволяет ограничиться стандартными лечебно-диагностическими мероприятиями в ОРИТ. Наличие СА требует дополнить стандартную тактику коррекцией гериатрических синдромов. Специфика функционирования реанимационных подразделений ограничивает возможность равного воздействия на все компоненты СА, в связи с чем основные усилия были направлены на профилактику осложнений тяжелых двигательных нарушений и коррекцию синдрома мальнутриции. Внедренная комплексная тактика на протяжении 7 суток позволила снизить летальность в ОРИТ на 9,9% и прогрессирование пролежней на 36,4%.

## ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности доля лиц с синдромом старческой астении составила 56,1%, при этом статистические различия по распространенности гериатрических синдромов установлены для всех возрастных групп ( $p < 0,01$ ).

2. Старческая астения ассоциируется с увеличением шанса развития дыхательной недостаточности как формы острого функционального дефицита в 48 раз [ОШ=48,335; 95% ДИ; 47,562-308,943;  $p < 0,01$ ], при этом влияния старческой астении на шанс начала искусственной вентиляции легких не отмечено [ОШ=5,953; 95% ДИ; 0,625-56,741;  $p = 0,121$ ].

3. Наличие синдрома старческой астении увеличивает летальность пациентов с хронической сердечной недостаточностью в 5,56 раза, при этом нарастание степени тяжести старческой астении приводит к увеличению летальности (старческая астения легкой степени – летальность 0%, старческая астения средней степени – летальность 12,5%, старческая астения терминальной степени 70,6%) ( $p < 0,01$ ).

4. Разработанная модель прогнозирования летальности включает компоненты комплексной гериатрической оценки и характеризуется 62% чувствительностью, 82% специфичностью и 88% прогностической эффективностью.

5. Разработанная комплексная тактика ведения пациентов старших возрастных групп с хронической сердечной недостаточностью позволяет снизить летальность в отделении реанимации и интенсивной терапии на 9,9% и прогрессирование пролежней на 36,4%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании и лечении пациентов с декомпенсацией ХСН в возрасте старше 60 лет целесообразно проводить КГО для выявления синдрома СА. Следует детально оценивать такие гериатрические синдромы, как: нарушение двигательной активности, синдром мальнутриции, а также психоэмоциональный статус пациента.

2. Относить пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН и имеющих синдром СА тяжелой или терминальной степени, к категории лиц высокого риска летальности в ОРИТ.

3. В отношении пациентов старше 60 лет с декомпенсацией ХСН целесообразно придерживаться комплексного подхода, который включает в себя оптимизацию медикаментозной терапии и коррекцию гериатрического статуса. Отдельное внимание следует акцентировать на профилактике осложнений, связанных с тяжелыми двигательными нарушениями, нутритивной поддержке, а также поддержании морального благополучия пациента. Разработанная комплексная тактика должна быть инициирована с 1 суток пребывания пациента в ОРИТ и продолжена при переводе больного из отделения реанимации.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в улучшении качественных характеристик модели прогнозирования исходов, а также сопоставлении ее эффективности и универсальности с другими прогностическими моделями.

Актуальным направлением дальнейшей разработки темы является оценка роли синдрома СА, а также отдельных гериатрических синдромов в качестве предикторов декомпенсации ХСН. Представляется значимой разработка программ профилактики декомпенсации ХСН, основанная на улучшении гериатрического статуса больных.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
- ДН – дыхательная недостаточность
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИЛ-1 – интерлейкин-1
- ИЛ-10 – интерлейкин-10
- ИЛ-12 – интерлейкин-12
- ИЛ-15 – интерлейкин-15
- ИЛ-6 – интерлейкин-6
- ИЛ-8 – интерлейкин-8
- ИМТ – индекс массы тела
- КГО – комплексная гериатрическая оценка
- КДО – конечный диастолический объем
- МЖП – межжелудочковая перегородка
- МНО – международное нормализованное отношение
- МПП – межпредсердная перегородка
- НЗГ – назогастральный зонд
- НОАК – новые оральные антикоагулянты

НУП – натрийуретический пептид  
ОАК – общий клинический анализ крови  
ОАМ – общий анализ мочи  
ОГИ – острый гемодинамический индекс  
ОГК – органы грудной клетки  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ОСН – острая сердечная недостаточность  
ОФД – острый функциональный дефицит  
ОЦК – объем циркулирующей крови  
ПНД – пароксизмальное ночное диспноэ  
ППИ – пищевой прогностический индекс  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РКИ – рандомизированное клиническое исследование  
РКО – Российское кардиологическое общество  
РФ – Российская Федерация  
СА – старческая астения  
САД – систолическое артериальное давление  
САУ – синоатриальный узел  
СД-2 – сахарный диабет 2-го типа  
СН – сердечная недостаточность  
СНС – симпатическая нервная система  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТП – трепетание предсердий  
ТФРВ<sub>1</sub> – трансформирующий фактор роста β<sub>1</sub>  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
ТЭО – тромбоэмболические осложнения  
УО – ударный объем  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФК – функциональный класс

ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухолей  $\alpha$

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

BNP – мозговой натрийуретический пептид В-типа

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида В-типа

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов

P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в артериальной крови

S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> – сатурация кислорода в артериальной крови

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев, С. Н., Амчеславский В. Г., Баялиева А. Ж. и др. Интенсивная терапия. Национальное руководство: Краткое издание / С. Н. Авдеев, В. Г. Амчеславский, А. Ж. Баялиева [и др.] ; под ред. Б. Р. Гельфанда, И. Б. Заболотских. – 2-е изд., перераб. и дополн. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 928 с. – ISBN 978-5-9704-4161-9. – EDN ZRNANB.
2. Анкудинов, А. С. Современные методы диагностики хронической сердечной недостаточности: возможности иммунологических маркеров : уч. пособие / А. С. Анкудинов. – Иркутск : Иркутский гос. мед. ун-т, 2021. – 32 с. – EDN DPHGVW.
3. Анкудинов, А. С., Калягин А.Н. Диагностика и фармакотерапия острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности / А. С. Анкудинов, А. Н. Калягин // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2019. – Т. 156, № 1. – С. 56-62. – DOI: 10.34673/ismu.2019.85.24.013. – EDN SNUEQA.
4. Аракелян, М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М. Г. Аракелян, Л. А. Бокерия, Е. Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 7. – С. 190-260. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594. – EDN FUZAAD.
5. Аришева, О. С., Гармаш И. В., Сарлыков Б. К. Распространенность и прогностическое значение поражения печени при хронической сердечной недостаточности / О. С. Аришева, И. В. Гармаш, Б. К. Сарлыков // Клиническая фармакология и терапия. – 2021. – Т. 30, № 1. – С. 70-74. – DOI: 10.32756/0869-5490-2021-1-70-74. – EDN VLVVRF.
6. Артемьева, О. В., Греченко В. В., Громова Т. В. и др. Синдром старческой астении: неоднозначная роль воспалительного старения / О. В. Артемьева, В. В. Греченко, Т. В. Громова [и др.] // Иммунология. – 2022. – Т. 43, № 6.

- С. 746-756. – DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-6-746-756. – EDN MXNTZT.
7. Арутюнов, Г. П., Палеев Ф. Н., Тарловская Е. И. и др. Перикардиты. Клинические рекомендации 2022 / Г. П. Арутюнов, Ф. Н. Палеев, Е. И. Тарловская [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 3. – С. 107-167. – DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5398. – EDN QMPQPU.
  8. Белялов, Ф. И. Использование шкал в клинической практике. Часть III. Сердечная недостаточность / Ф. И. Белялов // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 1. – С. 72-77. – DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-1-72-77. – EDN XYEUXF.
  9. Бокерия, Л. А., Затевахин И. И., Кириенко А. И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) / Л. А. Бокерия, И. И. Затевахин, А. И. Кириенко [и др.] // Флебология. – 2015. – Т. 4, № 2. – С. 30-34.
  10. Борисова, М. В. К вопросу о стратификации риска у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / М. В. Борисова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 118, № 3. – С. 8-12. – EDN QIWPOJ.
  11. Вегнер, Е. А., Кривошапова О. Л. Барбараш. Сложности диагностики синдрома старческой астении среди пожилого населения различных стран / Е. А. Вегнер, К. Е. Кривошапова О. Л. Барбараш // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 95-104. – DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-95-104. – EDN VRHBNQ.
  12. Врублевский, А. Н., Ткачева О. Н., Каштанова Д. А. и др. Связь социально-экономических факторов с синдромом старческой астении (хрупкости) у долгожителей / А. Н. Врублевский, О. Н. Ткачева, Д. А. Каштанова [и др.] // Лечебное дело. – 2022. – № 3/4. – С. 114-122. DOI: 10.24412/2071-5315-2022-12926.

13. Гаглоева, Д. А., Миронов Н. Ю., Лайович Л. Ю. и др. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению / Д. А. Гаглоева, Н. Ю. Миронов, Л. Ю. Лайович [и др.] // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16, № 2. – С. 5-14. – DOI: 10.17116/Cardiobulletin2021160215. – EDN SEAZWQ.
14. Галочкин С. А., Казахмедов Э. Р., Толкачева В. В. и др. Эффективность, клиничко-гемодинамические эффекты, безопасность и переносимость сакубитрил/валсартана при ранней инициации терапии у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности / С. А. Галочкин, Э. Р. Казахмедов, В. В. Толкачева [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29, № 1. – С. 25-30.
15. Глущенко, В. А., Иркиенко Е. К. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения / В. А. Глущенко, Е. К. Иркиенко // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 56-63. – EDN KNGYDV.
16. Горелик, С. Г., Ильницкий А. Н., Прощаев К. И. и др. Опросники и шкалы в геронтологии и гериатрии / С. Г. Горелик, А. Н. Ильницкий, К. И. Прощаев [и др.] // Геронтология. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 8-60.
17. Горелик, С. Г., Ильницкий А. Н., Прощаев К. И. и др. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2015620486. Российская Федерация. Методическое руководство «Специализированный гериатрический осмотр» : № 2015620098 : заявл. 13.02.2015 : опубл. 16.03.2015 / С. Г. Горелик, А. Н. Ильницкий, К. И. Прощаев [и др.] ; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». – EDN JMHUSW.
18. Горькавая, А. Ю., Алексеева Е. О., Дей А. А. и др. Анатомия и физиология системы кровообращения : учебное пособие. Для студентов, обучающихся по специальностям 31.05.01 «Лечебное дело», 30.05.01

- «Медицинская биохимия», 30.05.02 «Медицинская биофизика» : в 2-х частях / А. Ю. Горькавая Е. О. Алексеева, А. А. Дей, Т. Н. Климкина ; Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины. – Часть 1. – Владивосток : Дальневосточный федеральный университет, 2021. – 83 с. – ISBN 978-5-7444-5036-6. – EDN UVCHXV.
19. Григорьева, И. И., Раскина Т. А., Летаева М. В. и др. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики / И. И. Григорьева, Т. А. Раскина, М. В. Летаева [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4, № 4. – С. 105-116. – DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116. – EDN QPGMAQ.
20. Давыдов, Е. Л., Тихонова Н. В., Глушанко В. С. и др. Синдром старческой астении: особенности диагностики, лечения и реабилитации / Е. Л. Давыдов, Н. В. Тихонова, В. С. Глушанко [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 5(125). – С. 40-48. – DOI: 10.20333/2500136-2020-5-40-48. – EDN HNGCTO.
21. Дадашова, Г. М. Гендерные особенности хронической сердечной недостаточности / Г. М. Дадашова // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 1. – С. 71-75. – EDN TIKBCJ.
22. Джунусбекова, Г. А., Мухтарханова Д. М., Беркинбаев С. Ф. и др. Причины низкой комплаентности к антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией (обзорная статья) / Г. А. Джунусбекова, Д. М. Мухтарханова, С. Ф. Беркинбаев [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2021. – № 2. – С. 41-45. – EDN JJGKIH.
23. Доброхлеб, В. Г. Старение населения России: региональный аспект / В. Г. Доброхлеб // Вопросы территориального развития. – 2018. – № 4(44). – С. 4. – DOI: 10.15838/tdi.2018.4.44.4. – EDN YAAZLN.
24. Дорошенко, Д. А., Беневская М. А., Ветшева Н. Н. Трансторакальная эхокардиография у взрослых: Методические рекомендации № 84 / Д. А. Дорошенко, М. А. Беневская, Н. Н. Ветшева // Серия «Лучшие практики

- лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 54. – М. : ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. – 40 с. – ISSN 2618-7124.
25. Елютина, М. Э. Отсутствие или недостаток помощи со стороны родственников как фактор риска отдельно проживающих пожилых людей / М. Э. Елютина // Клиническая геронтология. – 2016. – № 9-10. – С. 28-29.
26. Драпкина, О. М., Дуболазова Ю. В., Елиашевич С. О. Роль диеты и физической активности в терапии пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / О. М. Драпкина, Ю. В. Дуболазова, С. О. Елиашевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 73-80. – DOI: 10.15829/1728-8800-2017-2-73-80
27. Дудченко, О. В., Ефремова О. А., Камышникова Л. А. и др. Когнитивные нарушения при хронической сердечной недостаточности / О. В. Дудченко, О. А. Ефремова, Л. А. Камышникова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2021. – № 4. – С. 76-81. – DOI: 10.35177/1994-5191-2021-4-16. – EDN JZVFRP.
28. Ерина, А. М., Усольцев Д. А., Бояринова М. А. и др. Потребность в назначении гиполипидемической терапии в российской популяции: сравнение шкал SCORE и SCORE2 (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / А. М. Ерина, Д. А. Усольцев, М. А. Бояринова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 5. – С. 7-13. – DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5006. – EDN HVBGKQ.
29. Жданова, И. В., Зуева Т. В., Жданова Т. В. и др. Электрофизиологические основы электрокардиографии: электронное учебное пособие / И. В. Жданова, Т. В. Зуева, Т. В. Жданова [и др.] – Екатеринбург : УГМУ, 2019. – 37 с.
30. Жиленко О. М., Кукенгемер В. С., Нейфельд М. С. и др. Приверженность к лечению у больных хронической сердечной недостаточностью / О. М. Жиленко, В. С. Кукенгемер, М. С. Нейфельд [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – № 5. – С. 37-40. – EDN ZCRULT.

31. Зарудский, А. А., Воробьева А. С., Яценко Е. А. и др. Прогрессирование когнитивных нарушений у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью / А. А. Зарудский, А. С. Воробьева, Е. А. Яценко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 134. – EDN VKTCYU.
32. Зотов, А. С., Пиданов О. Ю., Османов И. С. и др. Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность: современное состояние проблемы / А. С. Зотов, О. Ю. Пиданов, И. С. Османов [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2021. – Т. 16, № 4. – С. 93-98. – DOI: 10.25881/20728255\_2021\_16\_4\_93. – EDN JYQQTf.
33. Иловайская, И. А. Кардиоваскулярные аспекты действия половых гормонов и их клиническое значение в постменопаузе / И. А. Иловайская // Гинекология. – 2012. – № 4. – С. 68-71.
34. Ильницкий, А. Н., Прощаев К. И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии / А. Н. Ильницкий, К. И. Прощаев // Геронтология. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 1-12. – EDN BNAZRP.
35. Ильницкий, А. Н., Прощаев К. И., Варавина Л. Ю. и др. Синдром старческой астении (frailty): клиника, диагностика, лечение, профилактика / А. Н. Ильницкий, К. И. Прощаев, Л. Ю. Варавина [и др.] // Врач. – 2014. – № 6. – С. 3-5. – EDN SGQHOX.
36. Ильницкий, А. Н., Прощаев К. И., Матейовска-Кубешова Х. и др. Возрастная жизнеспособность в геронтологии и гериатрии (обзор) / А. Н. Ильницкий, К. И. Прощаев, Х. Матейовска-Кубешова [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т. 5, № 4. – С. 102-116.
37. Капелько, В. И. Механизмы компенсации функции сердца при остром и хроническом развитии кардиомиопатии / В. И. Капелько // Кардиологический вестник. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 4-11. – DOI: 10.17116/Cardiobulletin2019140114. – EDN GLWKfH.

38. Кац, Ю. В. Стереотипизированная модель старения: гендерный аспект / Ю. В. Кац // Вестник Саратовского государственного технического университета. – 2010. – Т. 2, № 1(45). – С. 301-309. – EDN NCKYCX.
39. Кириченко, А. А. Отечный синдром в практике кардиолога: алгоритм клинической диагностики и диуретическая терапия / А. А. Кириченко // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 3. – С. 153-156. – EDN ZINBEJ.
40. Ключкова, И. С., Астафьева Л. И., Кадашев Б. А. и др. Патогенетические аспекты синдрома кахексии / И. С. Ключкова, Л. И. Астафьева, Б. А. Кадашев [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 33-40. – DOI: 10.14341/omet10173. – EDN NKQZMJ.
41. Колязина, Л. В. Практики заботы о пожилых гражданах в современной России / Л. В. Колязина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Общественные науки. – 2020. – № 3(55). – С. 40-49. – DOI: 10.21685/2072-3016-2020-3-4. – EDN IOOQUC.
42. Копьева, К. В., Гракова Е. В., Тепляков А. Т. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2 / К. В. Копьева, Е. В. Гракова, А. Т. Тепляков // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 94-101. – DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101. – EDN XTLOQP.
43. Котовская, Ю. В., Розанов А. В., Курашев Д. Х. и др. Проблемы ведения сердечной недостаточности у пациентов старших возрастных групп / Ю. В. Котовская, А. В. Розанов, Д. Х. Курашев [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2, № 8-1. – С. 24-26. – EDN YMSNWX.
44. Котовская, Ю. В., Ткачева О. Н., Рунихина Н. К. и др. Изучение долгожительства: современный статус проблемы и перспективы. Часть 1 / Ю. В. Котовская, О. Н. Ткачева, Н. К. Рунихина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 75-80. – DOI: 10.15829/1728-8800-2017-3-75-80. – EDN YZIAJX.

45. Кривошапова, К. Е., Вегнер Е. А., Барбараш О. Л. Синдром старческой астении как независимый предиктор неблагоприятного прогноза для пациентов с хронической сердечной недостаточностью / К. Е. Кривошапова, Е. А. Вегнер, О. Л. Барбараш // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 3. – С. 89-96. – DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1206. – EDN HQDNHXW.
46. Крутова, А. А., Боровков И. М., Схиртладзе М. Р. и др. К истории создания современной классификации хронической сердечной недостаточности / А. А. Крутова, И. М. Боровков, М. Р. Схиртладзе [и др.] // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 9. – С. 859-862. – DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-9-859-862. – EDN AWSKBC.
47. Кужелева, Е. А., Федюнина В. А., Гарганеева А. А. Паттерны иммунологических реакций в патогенезе хронической сердечной недостаточности : обзор литературы / Е. А. Кужелева, В. А. Федюнина, А. А. Гарганеева // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 12. – С. 94–104.
48. Кузнецов, М. Р., Марченко И. П., Федоров Е. Е. Профилактика венозных тромбоемболических осложнений в хирургии / М. Р. Кузнецов, И. П. Марченко, Е. Е. Федоров // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2018. – № 1-2. – С. 20-25. – EDN XOWCGL.
49. Кучина, А. Ю., Новикова Н. А., Суворов А. Ю. и др. Характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста в клинической практике / А. Ю. Кучина, Н. А. Новикова, А. Ю. Суворов [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 12, № 3. – С. 213-221. – DOI: 10.17116/kardio201912031213.
50. Кучмезова, А. Э. Сравнительный анализ шкал прогнозирования риска смерти пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А. Э. Кучмезова // Молодой ученый. – 2020. – № 26(316). – С. 82-85. – EDN ANWQLT.
51. Ларина, В. Н., Барт Б. Я., Вартамян Е. А. Факторы, влияющие на декомпенсацию хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого

- возраста / В. Н. Ларина, Б. Я. Барт, Е. А. Вартамян // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 15-24. – EDN PWOTLN.
52. Леонова, М. В., Алимова Э. Э. Клиническая фармакология в гериатрии / М. В. Леонова, Э. Э. Алимова // Клиническая геронтология. – 2018. – Т. 24, № 7-8. – С. 32-39. – DOI: 10.26347/1607-2499201807-08032-039. – EDN UWOINK.
53. Лишов, Д. Е., Бойко Л. В., Золотухин И. А. и др. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. Рекомендации экспертов Ассоциации флебологов России / Д. Е. Лишов, Л. В. Бойко, И. А. Золотухин [и др.] // Флебология. – 2021. – Т. 15, № 4. – С. 318-340. – DOI: 10.17116/flebo202115041318. – EDN GIRPFO.
54. Лопанова, Н. С., Ратников А. О. МСКТ с болюсным контрастированием в диагностике тромбоза легочной артерии / Н. С. Лопанова, А. О. Ратников // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2011. – № 3(15). – С. 12-13. – EDN VYTSKH.
55. Лукина, Ю. В., Кутищенко Н. П., Марцевич С. Ю. и др. Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций : методические рекомендации / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутищенко, С. Ю. Марцевич [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 3-2. – С. 42-60. – DOI: 10.17116/profmed20202303242. – EDN KEFJWR.
56. Лукина, Ю. В., Дмитриева Н. А., Кутищенко Н. П. и др. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра "ПРОФИЛЬ") / Ю. В. Лукина, Н. А. Дмитриева, Н. П. Кутищенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 72-78. – DOI: 10.15829/1728-8800-2018-5-72-78. – EDN YP XKZV.

57. Лукьянов, М. М., Марцевич С. Ю., Якушин С. С. и др. Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА) / М. М. Лукьянов, С. Ю. Марцевич, С. С. Якушин [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 40-46. – DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46. – EDN YTTTDF.
58. Лутай, Ю. А., Крючкова О. Н., Ицкова Е. А. и др. Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста: особенности диагностики и лечения / Ю. А. Лутай, О. Н. Крючкова, Е. А. Ицкова [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2020. – № 2. – С. 37-43. – EDN SLWHAHV.
59. Мазур, Е. С., Мазур В. В. Хроническая сердечная недостаточность. Учебное пособие для студентов, обучающихся по основной образовательной программе высшего образования «Лечебное дело» / Е. С. Мазур, В. В. Мазур. – Тверь, 2018. – С. 3-26.
60. Мареев, В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6. – С. 8-158. – DOI: 10.18087/cardio.2475. – EDN XUAREL.
61. Мацкевич, С. А., Бельская М. И. Особенности тревожно-депрессивных переживаний у пациентов мужского пола с хронической сердечной недостаточностью / С. А. Мацкевич, М. И. Бельская // Сб. материалов IV Евразийского конгресса кардиологов. – 2016. – С. 178-179.
62. Маясова, Т. В., Лекомцева А. А., Юсифов К. Д. Гендерные особенности отношения к здоровью лиц зрелого возраста / Т. В. Маясова, А. А. Лекомцева, К. Д. Юсифов // Вестник Минского университета. – 2016. – № 1-1(13). – С. 9. – EDN VQSYNR.

63. Михайлов, П. В., Осетров И. А., Ахапкина А. А. и др. Возрастные изменения внешнего дыхания у человека / П. В. Михайлов, И. А. Осетров, А. А. Ахапкина [и др.] // Естественные науки. – 2012. – Т. III, № 4. – С. 172-174.
64. Михеева, О. О., Домогатский С. П., Ефремов Е. Е. и др. Молекулярные маркеры диагностики сердечной недостаточности / О. О. Михеева, С. П. Домогатский, Е. Е. Ефремов [и др.] // Кардиологический вестник. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 62-67. – DOI: 10.17116/Cardiobulletin20181304162. – EDN YWBAWD.
65. Морозов, А. М., Сороковикова Т. В., Жуков С. В. И др. Актуальные маркеры воспаления в клинической практике / А. М. Морозов, Т. В. Сороковикова, С. В. Жуков [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 3. – DOI: 10.17513/spno.31653.
66. Невзорова, Д. В., Луфт В. М., Лейдерман И. Н. Нутритивная поддержка и регидратация взрослых, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи : методические рекомендации / Д. В. Невзорова, В. М. Луфт, И. Н. Лейдерман. – М., 2021. – С. 12-14.
67. Нестеров, В. С., Урванцева И. А., Воробьев А. С. Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения / В. С. Нестеров, И. А. Урванцева, А. С. Воробьев // Лечащий врач. – 2018. – № 7. – С. 11. – EDN XYRPIT.
68. Нуруллина, Г. И., Халфина Т. Н., Абдракипов Р. З. и др. Концепция старческой астении в рамках современной гериатрии / Г. И. Нуруллина, Т. Н. Халфина, Р. З. Абдракипов [и др.] // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 56-62. – EDN YJQODS.
69. Обрезан, А. Г., Куликов Н. В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции / А. Г. Обрезан, Н. В. Куликов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 9. – С. 83-92. – DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-83-92. – EDN ZIBDOX.

70. Орлова, Я. А., Ткачёва О. Н., Арутюнов Г. П. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов / Я. А. Орлова, О. Н. Ткачева, Г. П. Арутюнов [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S12. – С. 42-72. – DOI: 10.18087/cardio.2560. – EDN YQZOST.
71. Остапенко, В. С., Рунихина Н. К., Шарашкина Н. В. Распространенность синдрома старческой астении и его взаимосвязь с хроническими неинфекционными заболеваниями у пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений г. Москвы / В. С. Остапенко, Н. К. Рунихина, Н. В. Шарашкина // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 2. – С. 131-137. – DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020-131-137. – EDN JHIQOW.
72. Павлова, Т. В., Кривова С. П. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий с точки зрения безопасности / Т. В. Павлова, С. П. Кривова // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 58–63. – DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12006.
73. Пасечник, И. Н., Новикова Т. В. Пролежни: новые подходы к лечению / И. Н. Пасечник, Т. В. Новикова // Лечащий врач. – 2022. – № 4. – С. 38-43. – DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.007. – EDN HERUYD.
74. Петров, В. И., Горбатенко В. С., Шаталова О. В. и др. Венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения у онкологических больных: этиопатогенез и профилактика / В. И. Петров, В. С. Горбатенко, О. В. Шаталова, А. С. Герасименко // Лекарственный вестник. – 2020. – Т. 14, № 3(79). – С. 16-22. – EDN WOZVHE.
75. Подобед, И. В., Бутикова Е. С., Рукавишников А. С. и др. Анализ догоспитальной медикаментозной терапии у гериатрических пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / И. В. Подобед, Е. С. Бутикова, А. С. Рукавишников [и др.] // Современные проблемы

- здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 3. – С. 150-168. – DOI: 10.24412/2312-2935-2021-3-150-168. – EDN WXEGVJ.
76. Подобед, И. В., Воронина Е. А., Прощаев К. И. и др. Предикторы летальности у пациентов старших возрастных групп с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в отделении реанимации и интенсивной терапии / И. В. Подобед, Е. А. Воронина, К. И. Прощаев [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 4. – С. 286-296. – DOI: 10.24412/2312-2935-2021-4-286-302.
77. Подобед, И. В., Прощаев К. И., Ахмедов Т. А. и др. Гериатрические аспекты течения хронической сердечной недостаточности / И. В. Подобед, К. И. Прощаев, Т. А. Ахмедов [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 1. – С. 303-318. – DOI: 10.24411/2312-2935-2021-00022.
78. Поляков, Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА – ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 4-14. – DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628. – EDN WSZNFS.
79. Пристром, М. С., Штонда М. В., Семенов И. И. Гериатрический синдром «старческая астения» в терапевтической практике / М. С. Пристром, М. В. Штонда, И. И. Семенов // Медицинские новости. – 2022. – № 6. – С. 19-26.
80. Путилина, М. В., Теплова Н. В., Громова О. А. и др. Двигательные расстройства у пациентов пожилого возраста с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата (локомоторным синдромом) / М. В. Путилина, Н. В. Теплова, О. А. Громова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 130-136. – DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-130-136. – EDN RPMWHO.

81. Ростовцев, М. В., Братникова Г. И., Корнева Е. П. и др. Атлас рентгеноанатомии и укладок : руководство для врачей / М. В. Ростовцев, Г. И. Братникова, Е. П. Корнева [и др.]. – 2-е изд., испр. и дополн. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 320 с. – ISBN 978-5-9704-4366-8.
82. Сафиуллина, А. А., Ускач Т. М., Образцов И. В. и др. Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости / А. А. Сафиуллина, Т. М. Ускач, И. В. Образцов [и др.] // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18, № 1. – С. 38-48. – DOI: 10.17116/Cardiobulletin20231801138. – EDN TKASWV.
83. Седова, Е. В., Палеев Ф. Н., Старцева О. Н. Основы гериатрии для врачей первичного звена : учебно-методическое пособие / Е. В. Седова, Ф. Н. Палеев, О. Н. Старцева. – 2019. – С. 3.
84. Смирнова, Е. А., Седых Е. В. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, терапии / Е. А. Смирнова, Е. В. Седых // Наука молодых. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 289-300. – DOI: 10.23888/HMJ202192289-300.
85. Соловьева А. Е., Баярсайхан М., Виллевальде С. В. и др. Маркеры повреждения печени при декомпенсации сердечной недостаточности / А. Е. Соловьева, М. Баярсайхан, С. В. Виллевальде [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. –154(6). – С. 45–51.
86. Старцева, О. Н., Прощаев К. И., Ильницкий А. Н. и др. Модель долговременного ухода для пожилых людей в стационарном учреждении социального обслуживания : учебно-методическое пособие / О. Н. Старцева, К. И. Прощаев, А. Н. Ильницкий [и др.] ; под редакцией Л. Ю. Заранкина. – М. : ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, 2019. – 44 с. – ISBN 978-5-98511-421-8

87. Татарский, Б. А., Попов С. В., Казеннова Н. В. Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность: подходы к антитромботической терапии / Татарский Б. А., Попов С. В., Казеннова Н. В. // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 7. – С. 132-138.
88. Терещенко, С. Н., Галявич А. С., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Терещенко С. Н., Галявич А. С., Ускач Т. М. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25(11) – С. 4083. – DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
89. Терещенко, С. Н., Жиров И. В., Насонова С. Н. Острая декомпенсация сердечной недостаточности / Терещенко С. Н., Жиров И. В., Насонова С. Н. // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – № 25 (4). – С. 11-16. – DOI: 10.26442/00403660.2022.09.201839.
90. Терещенко, С. Н., Жиров И. В., Ускач Т. М. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Терещенко С. Н., Жиров И. В., Ускач Т. М. и др. ; Национальное общество специалистов по заболеваниям миокарда и сердечной недостаточности (НОИСН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2020) // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – № (3). – С. 6-76. – DOI: 10.38109/ 2225- 1685-2020-3-6-76.
91. Титова, О. Н., Кузубова Н. А. Хроническая дыхательная недостаточность / Под ред. О. Н. Титовой, Н. А. Кузубовой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 200 с. : ил. – DOI: 10.33029/9704-6540-0-CRF-2021-1-200. – ISBN 978-5-9704-6540-0.
92. Ткачёва, О. Н., Воробьёва Н. М., Котовская Ю. В. и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии / Ткачёва О. Н., Воробьёва Н. М., Котовская Ю. В. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – № 20(3). – С. 2847.

- DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2847.
93. Ткачева, О. Н., Котовская Ю. В., Крылов К. Ю. и др. Мальнутриция как фактор, усугубляющий течение хронической сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте / Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Крылов К. Ю. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 27(1S). – С. 4583. – DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4583.
94. Ткачева, О. Н., Котовская Ю. В., Остапенко В. С. и др. Старческая астения: что необходимо знать о ней врачу первичного звена? / Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Остапенко В. С. и др. // РМЖ. – 2017. – № 25. – С. 1820-1822.
95. Ткачева, О. Н., Котовская Ю. В., Остапенко В. С. Особенности клинических подходов к ведению пациентов со старческой астенией / Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Остапенко В.С. // РМЖ. – 2017. – № 25(25). – С. 1823-1825.
96. Ткачева, О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» / Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 1. – С. 11–46. – DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
97. Ткачева, О. Н., Рунихина Н. К., Котовская Ю. В. и др. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией / Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Котовская Ю. В. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16(1). – С. 8-21. – DOI: 15829/1728- 8800-2017-1-8-21.
98. Ткачева, О. Н., Рухнина Н. К., Остапенко В. С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике / Ткачева О. Н., Рухнина Н. К., Остапенко В. С. и др. // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 30. – № 2. – С. 236–242.
99. Ткачева, О. Н., Тутельян В. А., Шестопапов А. Е. и др. Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации / Ткачева О. Н., Тутельян В. А., Шестопапов

- А. Е. и др. // Российский журнал гериатрической медицины. – 2021. – № 1(5). – С. 15–34. – DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-15-34.
100. Ткаченко, Е. И., Боровкова Н. Ю., Буянова М. В. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции / Ткаченко Е. И., Боровкова Н. Ю., Буянова М. В. // Доктор.Ру. – 2019. – № 2 (157). – С. 31–36. – DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-31-36.
101. Тополянская, С. В. Роль интерлейкина 6 при старении и возраст ассоциированных заболеваниях / С. В. Тополянская // Клиницист. – 2020. – Т. 14, № 3-4. – С. 10-17. – DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633. – EDN DNEUOQ.
102. Тополянская, С. В. Саркопения в старческом возрасте / С. В. Тополянская, И. А. Гусев // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1, № 8(305). – С. 35-40. – EDN YNMLGR.
103. Турушева, А. В., Фролова Е. В., Богданова Т. А. Распространенность синдрома старческой астении и его влияние на функциональный статус в зависимости от используемой диагностической модели: результаты исследования «Хрусталь» / А. В. Турушева, Е. В. Фролова, Т. А. Богданова // Российский семейный врач. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 35-43. – DOI: 10.17816/RFD61632. – EDN IZPMCI.
104. Фазулина, К. С. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: от патогенеза к прогнозу / К. С. Фазулина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 6. – С. 78-82. – DOI: 10.15829/1728-8800-2016-6-78-82. – EDN XCFIQF.
105. Хофер, М. Ультразвуковая диагностика. Базовый курс / М. Хофер ; под ред. Б. И. Чернин, Ф. И. Плешков. – 3-е изд., перераб. и дополн. – Витебск : Медицинская литература, 2021. – 160 с. – ISBN 978-5-91803-010-3.
106. Чимагомедова, А. Ш., Джиеова З. Р., Ахильгова З. М. и др. Когнитивные расстройства при сердечной недостаточности: роль нарушения микроциркуляции / А. Ш. Чимагомедова, З. Р. Джиеова, З. М. Ахильгова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2020. –

- Т. 120, № 10-2. – С. 54-60. – DOI: 10.17116/jnevro202012010254. – EDN VXDKMU.
107. Шевцова, В. И., Зуйкова А. А. Альтернативные варианты нутритивного статуса пациентов с хронической сердечной недостаточностью: фенотип ХСН с саркопеническим ожирением / В. И. Шевцова, А. А. Зуйкова // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11, № 6(62). – С. 442-446. – DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-6-442-446. – EDN OMBOLP.
108. Ярошецкий, А. И., Конаныхин В. Д., Степанова С. О. и др. Гипофосфатемия и рефидинг-синдром при возобновлении питания у пациентов в критических состояниях (обзор литературы) / Ярошецкий А. И., Конаныхин В. Д., Степанова С. О. и др. // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2019. – № 2. – С. 82-91. – DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-82-91. – EDN ZEURTN.
109. Aimo A., Barison A., Mammini C. et al. The Barthel Index in elderly acute heart failure patients. Frailty matters / Aimo A., Barison A., Mammini C., et al. // International Journal of Cardiology. – Mar 2018. – № 254. – P. 240–241. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.11.010
110. Aimo A., Saccaro L. F., Borrelli C., et al. The ergoreflex: how the skeletal muscle modulates ventilation and cardiovascular function in health and disease / Aimo A., Saccaro L. F., Borrelli C., et al. // Eur J Heart Fail. – 2021. – № 23(9). – P. 1458-67. – DOI: 10.1002/ejhf.2298.
111. Albano D., Messina C., Vitale J. et al. Imaging of sarcopenia: old evidence and new insights / Albano D., Messina C., Vitale J. et al. // Eur. Radiol. – 2020. – Vol. 30, № 4. – P. 2199-2208. – DOI: 10.1007/s00330-019-06573-2.
112. Alegria S. Índice Hemodinâmico Agudo Prediz Mortalidade Hospitalar em Insuficiência Cardíaca Descompensada / Alegria S. // Arq Bras Cardiol. – 2021. – № 116(1). – P. 87-881. – DOI: 10.36660/abc.20201294.
113. Andrews A. M., Russell C. L., Cheng A. L. Medication Adherence Interventions for Older Adults With Heart Failure: A Systematic Review / Andrews A. M., Russell C. L., Cheng A. L. // J Gerontol Nurs. – 2017. – Oct 1.

- № 43(10). – P. 37-45. – DOI: 10.3928/00989134-20170523-01. – Epub 2017 May 30. – PMID: 28556872.
114. Aprahamian I., Sasaki E., Dos Santos M. F., et al. Hypertension and frailty in older adults/ Aprahamian I., Sasaki E., Dos Santos M. F., et al. // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2018. – Jan 20(1). – P. 186-192. – DOI: 10.1111/jch.13135. – Epub 2017 Nov 5. – PMID: 29105991; PMCID: PMC8031203.
115. Bassand J. P., Apenteng P. N., Atar D., et al. Garfield-Af Investigators FT. GARFIELD-AF: a worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke / Bassand J. P., Apenteng P. N., Atar D., et al. // *Future Cardiol*. – 2021. – Jan. – № 17(1). – P. 19-38. – DOI: 10.2217/fca-2020-0014. – Epub 2020 Jul 22. – PMID: 32696663.
116. Berezin A. E., Berezin A. A., Lichtenauer M. Myokines and Heart Failure: Challenging Role in Adverse Cardiac Remodeling, Myopathy, and Clinical Outcomes / Berezin A. E., Berezin A. A., Lichtenauer M. // *Dis Markers*. – 2021. – № 1-17. – DOI: 10.1155/2021/6644631.
117. Berhe D. F., Taxis K., Haaier-Ruskamp F. M., et al. Impact of adverse drug events and treatment satisfaction on patient adherence with antihypertensive medication – a study in ambulatory patients / Berhe D. F., Taxis K., Haaier-Ruskamp F. M., et al. // *Br J Clin Pharmacol*. – 2017. – № 83(9). – P. 2107-2117. – DOI: 10.1111/bcp.13312.
118. Bleijenberg N., Zuithoff N. P. A., Smith A. K., et al. Disability in the individual ADL, IADL, and mobility among older adults: A prospective cohort study / Bleijenberg N., Zuithoff N. P. A., Smith A. K., et al. // *The Journal of Nutrition, Health Aging*. – 2017. – № 21 (8). – P. 897–903. – DOI: 10.1007/s12603-017-0891-6.
119. Bottle A., Kim D., Hayhoe B., et al. Frailty and co-morbidity predict first hospitalisation after heart failure diagnosis in primary care: population-based observational study in England / Bottle A., Kim D., Hayhoe B., et al. // *Age and Ageing*. – 2019. – № 48(3). – P. 347–54. – DOI: 10.1093/ageing/afy194.

120. Boxer R., Kleppinger A., Ahmad A., et al. The 6-minute walk is associated with frailty and predicts mortality in older adults with heart failure / Boxer R., Kleppinger A., Ahmad A., et al. // *Congest Heart Fail.* – 2010. – Sep-Oct. – № 16(5). – P. 208-13. – DOI: 10.1111/j.1751-7133.2010.00151.x.
121. Braunwald E. Chronic heart failure: a look through the rear-view mirror/ Braunwald E. // *Eur. Heart J.* – 2013. – № 34(19). – P. 1391-1392. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehs363.
122. Bristow M. R. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure / Bristow M. R. // *Circulation.* – 2000. – Feb 8. – № 101(5). – P. 558-69. – DOI: 10.1161/01.cir.101.5.558. – PMID: 10662755.
123. Camara S. M., Alvarado B. E., Guralnik J. M., et al. Using the Short Physical Performance Battery to screen for frailty in young-old adults with distinct socioeconomic conditions / Camara S. M., Alvarado B. E., Guralnik J. M., et al. // *Geriatrics & Gerontology International.* – Apr 2013. – № 13 (2). – P. 421-428. – DOI: 10.1111/j.1447-0594.2012.00920.x.
124. Castro R. T., Lechnewski L., Homero A., et al. Acute Hemodynamic Index Predicts In-Hospital Mortality in Acute Decompensated Heart Failure / Castro R. T., Lechnewski L., Homero A., et al. // *Arq Bras Cardiol.* – 2021. – № 116(1). – P. 77-86. – DOI: 10.36660/abc.20190439.
125. Chen P., Liu Z., Luo Y., et al. Predictive value of serum myostatin for the severity and clinical outcome of heart failure / Chen P., Liu Z., Luo Y., et al. // *Eur J Intern Med.* – 2019. – № 64 – P. 33-40. – DOI: 10.1016/j.ejim.2019.04.017.
126. Chun S., Han K., Lee S., Cho M. H., et al. Impact of Frailty on the Relationship between Blood Pressure and Cardiovascular Diseases and Mortality in Young-Old Adults / Chun S., Han K., Lee S., Cho M. H., et al. // *J Pers Med.* – 2022. – Mar 8. – № 12(3). – P. 418. – DOI: 10.3390/jpm12030418. – PMID: 35330418; PMCID: PMC8949292.
127. Costa D., Aladio M., Girado A. C., et al. Frailty Is Independently Associated With 1-year Mortality After Hospitalization for Acute Heart Failure / Costa D.,

- Aladio M., Girado A. C., et al. // *IJC Heart & Vasculature* 21. – 2018. – P. 103–106. – DOI: 10.1016/j.ijcha.2018.10.004.
128. Cruz-Jentoft A. J., Bahat G., Bauer J., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / Cruz-Jentoft A. J., Bahat G., Bauer J., et al. // *Age Ageing*. – 2019. – № 48(1). – P. 16-31. – DOI: 10.1093/ageing/afy169.
129. Denfeld Q. E., Winters-Stone K., O Mudd J., et al. The Prevalence of Frailty in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis / Denfeld Q. E., Winters-Stone K., O. Mudd J., et al. // *Int J Cardiol*. – 2017. – Jun 1. – P. 236-283-289. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.153.
130. Dharmarajan K., W Rich M. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults / Dharmarajan K., W. Rich M. // *Heart Fail Clin*. – 2017 Jul. – № 13(3). – P. 417-426. – DOI: 10.1016/j.hfc.2017.02.001.
131. Di Tanna G. L., Wirtz H., Burrows K. L., et al. Evaluating risk prediction models for adults with heart failure: A systematic literature review / Di Tanna G. L., Wirtz H., Burrows K.L. et al. // *PLoS One*. – 2020. – Jan 15. – № 15(1). – e0224135. – DOI: 10.1371/journal.pone.0224135. – Erratum in: *PLoS One*. – 2020 Jul 2. – № 15(7). – P. e0235970. – PMID: 31940350; PMCID: PMC6961879.
132. Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy / Díez J. // *Eur J Heart Fail*. – 2017. – Feb. – № 19 (2). – P. 167-176. – DOI: 10.1002/ejhf.656.
133. Dixon D. D., Xu M., Akwo E. A., et al. Depressive Symptoms and Incident Heart Failure Risk in the Southern Community Cohort Study / Dixon D. D., Xu M., Akwo E. A., et al. // *JACC Heart Fail*. – 2022. – Apr. – № 10(4). – P. 254-262. – DOI: 10.1016/j.jchf.2021.11.007.
134. Dodson J. A., Chaudhry S. I. Geriatric conditions in heart failure / Dodson J. A., Chaudhry S. I. // *Curr Cardiovasc Risk Rep*. – 2012. – Oct. – № 6(5). – P. 404–410. – DOI: 10.1007/s12170-012-0259-8.

135. Dos Santos L., Cyrino E. S., Antunes M., et al. Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function / Dos Santos L., Cyrino E. S., Antunes M., et al. // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2017. – Vol. 8, N 2. – P. 245-250. – DOI: 10.1002/jcsm.12160.
136. Dvornik Š., Zaninović Jurjević T., Jurjević N., et al. Prognostic factors for in-hospital mortality of patients hospitalized for acutely decompensated heart failure / Dvornik Š., Zaninović Jurjević T., Jurjević N., et al. // *Acta Clinica Belgica.* – 2018. – Jun. – № 73(3). – P. 199-206. – DOI: 10.1080/17843286.
137. Ebersole B., Lango M., Ridge J., et al. Dysphagia Screening for Pneumonia Prevention in a Cancer Hospital: Results of a Quality / Safety Initiative / Ebersole B., Lango M., Ridge J., et al. // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* – 2020 Feb 3. – № 162(2). – P. 220-229. – DOI: 10.1177/0194599819889893.
138. Emami A., Saitoh M., Valentova M., et al. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF) / Emami A., Saitoh M., Valentova M., et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20, N 11. – P. 1580-1587. – DOI: 10.1002/ejhf.1304.
139. Forman D. E., Santanasto A. J., Boudreau R., et al. Impact of incident heart failure on body composition over time in the health, aging, and body composition study population / Forman D. E., Santanasto A. J., Boudreau R., et al. // *Circ. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 10, N 9. – DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003915.
140. Fox K. A. A., Virdone S., Pieper K. S., et al. GARFIELD-AF Investigators. GARFIELD-AF risk score for mortality, stroke, and bleeding within 2 years in patients with atrial fibrillation / Fox K. A. A., Virdone S., Pieper K. S., et al. // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* – 2022. – Mar 2. – № 8(2). – P. 214-227. – DOI: 10.1093/ehjqcco/qcab028. – PMID: 33892489; PMCID: PMC8888127.

141. Frantz S., Hundertmark M. J., Schulz-Menger J., et al. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies / S. Frantz, M. J. Hunderrtmark, J. Schulz-Menger, et al. // *European Heart Journal*. – 2022. – V. 14. – № 43(27). – P. 2549-2561. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehac223. – PMID: 35511857; PMCID: PMC9336586.
142. Fried L., Tangen C., Walston J., et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype / Fried L., Tangen C., Walston J., et al. // *The Journals of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Science*. – 2001. – № 56(3). – P. 146-156. – DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146.
143. Gast A., Mathes T. Medication adherence influencing factors-an (updated) overview of systematic reviews / Gast A., Mathes T. // *Syst Rev*. – 2019. – № 10:8(1). – P. 112. – DOI: 10.1186/s13643-019-1014-8.
144. Gheorghiade M., Abraham W. T., Albert N. M., et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry / Gheorghiade M., Abraham W. T., Albert N. M., et al. // *Eur Heart J*. – 2007. – Vol. 28. – P. 980-988. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehl542.
145. Gheorghiade M., Vaduganathan M., Fonarow G., et al. Rehospitalization for Heart Failure Problems and Perspectives / Gheorghiade M., Vaduganathan M., Fonarow G., et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 61 – № 4. – P. 391-403. – DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.038.
146. Gottlieb S., Abraham W., Butler J., et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure / Gottlieb S., Abraham W., Butler J., et al. // *J Card Fail*. – 2002. – Vol. 8. – № 3. – P. 136-141. – DOI: 10.1054/jcaf.2002.125289. – PMID: 12140805.
147. Gottlieb S. S., Khatta M., Friedmann E., et al. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients / Gottlieb S. S., Khatta M., Friedmann E., et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2004. – May 5. – № 43(9). – № 1542-1549. – DOI: 10.1016/j.jacc.2003.10.064. – PMID: 15120809.

148. Gümüşsoy M., Atmış V., Yalçın A., et al. Malnutrition-sarcopenia syndrome and all-cause mortality in hospitalized older people / M. Gümüşsoy, V. Atmış, A. Yalçın et al. // *Clinical Nutrition*. – 2021. – 40(11). – P. 5475-5481. – DOI: 10.1016/j.clnu.2021.09.036. – PMID: 34656028.
149. Heidenreich P. A., Bozkurt B., Aguilar D., et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / Heidenreich P. A., Bozkurt B., Aguilar D., et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2022 May 3. – № 79(17). – P. e263-e421. – DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012. – Epub 2022 Apr 1. – Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. – 2023 Apr 18. – № 81(15). – P. 1551. – PMID: 35379503.
150. Hoogendijk E., Van Hout H., Heymans M., et al. Explaining the association between educational level and frailty in older adults: results from a 13-year longitudinal study in the Netherlands / Hoogendijk E., Van Hout H., Heymans M. et al. // *Ann Epidemiol*. – 2014. – Jul. – № 24(7). – P. 538-44.e2. – DOI: 10.1016/j.annepidem.2014.05.002. – Epub 2014 May 10.
151. Hospers G. P., Smulders Y. M., Maier A. B., et al. Relation between blood pressure and mortality risk in an older population: role of chronological and biological age / Hospers G. P., Smulders Y. M., Maier A. B., et al. // *Journal of Internal Medicine*. – 2015. – № 277(4). – P. 488-497. – DOI: 10.1111/joim.12284.
152. Jiang Y., Wickersham K. E., Zhang X., et al. Side Effects, Self-Management Activities, and Adherence to Oral Anticancer Agents / Jiang Y., Wickersham K. E., Zhang X., et al. // *Patient Prefer Adherence*. – 2019 Dec 31. – № 13. – P. 2243-2252. – DOI: 10.2147/PPA.S224496. – PMID: 32099335; PMCID: PMC6997414.
153. Kalogeropoulos A. P., Georgiopoulos V. V., Giamouzis G., et al. Utility of the Seattle Heart Failure Model in patients with advanced heart failure / Kalogeropoulos A. P., Georgiopoulos V. V., Giamouzis G. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2009. – № 53(4). – P. 334–342. – DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.023.

154. Kałużna-Oleksy M., Krysztofiak H., Migaj J., et al. Relationship between Nutritional Status and Clinical and Biochemical Parameters in Hospitalized Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, with 1-year Follow-Up / Kałużna-Oleksy M., Krysztofiak H., Migaj J., et al. // *Nutrients*. – 2020. – № 12(8). – P. 2330. – DOI:10.3390/nu12082330.
155. Kensuke T., Akihiro I., Yoshinori O., et al. Clinical Characteristics and Social Frailty of Super-Elderly Patients With Heart Failure – The Kitakawachi Clinical Background and Outcome of Heart Failure Registry / Kensuke T., Akihiro I., Yoshinori O., et al. // *Circulation Journal*. – 2016. – № 81 (1). – P. 69-76. – DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0914.
156. Khan H., Kalogeropoulos A. P., Georgiopoulou V. V., et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study / Khan H., Kalogeropoulos A. P., Georgiopoulou V. V., et al. // *Am Heart J*. – 2013. – № 166. – P. 887–894. – DOI: 10.1016/j.ahj.2013.07.032.
157. Kinzenbaw D. A., Chu Y., Peña Silva R. A., et al. Interleukin-10 protects against aging-induced endothelial dysfunction / Kinzenbaw D. A., Chu Y., Peña Silva R. A., et al. // *Physiol. Rep*. – 2013. – № 1(6). – P. e00149. – DOI: 10.1002/phy2.149.
158. Kleipool E. E., Hoogendijk E. O., Trappenburg M. C., et al. Frailty in Older Adults with Cardiovascular Disease: Cause, Effect or Both? / Kleipool E. E., Hoogendijk E. O., Trappenburg M. C., et al. // *Aging Dis*. – 2018. – Vol. 9 (3). – P. 489–497. – DOI: 10.14336/AD.2017.1125.
159. Kojima G. Prevalence of frailty in nursing homes: A systematic review and metaanalysis / Kojima G. // *J. Am. Med. Dir. Assoc*. – 2015. – № 16. – P. 940–945. – DOI: 10.1016/j.jamda.
160. Lancellotti P., Ancion A., Magne J., et al. Elevated heart rate at 24-36 h after admission and in-hospital mortality in acute in non-arrhythmic heart failure / Lancellotti P., Ancion A., Magne J. et al. // *Int J Cardiol*. – 2015. – Mar 1. – № 182. – P. 426-30. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.01.027.

161. Lee D. S., Austin P. C., Rouleau J. L., et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model / Lee D. S., Austin P. C., Rouleau J. L., et al. // J.A.M.A. – 2003. – № 290(19). – P. 2581-2587. – DOI: 10.1001/jama.290.19.2581.
162. Li Q., Chen Y., Qin D., et al. Development and validation of dynamic nomogram of frailty risk for older patients hospitalized with heart failure / Li Q., Chen Y., Qin D., et al. // Int J Nurs Sci. – 2023. – Mar 23. – № 10(2). – P. 142-150. – DOI: 10.1016/j.ijnss.2023.03.014. – PMID: 37128487; PMCID: PMC10148265.
163. Loncar G., Obradovic D., Thiele H., et al. Iron deficiency in heart failure / Loncar G., Obradovic D., Thiele H., et al. // ESC Heart Fail. – 2021. – Aug. – № 8(4). – P. 2368-2379. – DOI: 10.1002/ehf2.13265. – Epub 2021 May 1. – PMID: 33932115; PMCID: PMC8318436.
164. Maggioni A. P., Dahlström U., Filippatos G., et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) / Maggioni A. P., Dahlström U., Filippatos G., et al. // Eur J of Heart Failure. – 2010. – № 12(10). – P. 1076-1084. – DOI: 10.1093/eurjhf/hfq154.
165. Martín-Sánchez F. J. Comprehensive heart failure assessment: A challenge to modify the course of heart failure / Martín-Sánchez F. J. // Eur J Intern Med. – 2020. – Jan. – № 71. – P. 8-10. – DOI: 10.1016/j.ejim.2019.11.013. – Epub 2019 Dec 5. – PMID: 31812537.
166. Mauro C., Chianese S., Cocchia R., et al. Acute Heart Failure: Diagnostic-Therapeutic Pathways and Preventive Strategies-A Real-World Clinician's Guide / Mauro C., Chianese S., Cocchia R., et al. // J Clin Med. – 2023. – Jan 2012(3). – 846 p. – DOI: 10.3390/jcm12030846. – PMID: 36769495; PMCID: PMC9917599.
167. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M., et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / McDonagh T. A., Metra M., Adamo M., et al. // Eur Heart J. – 2021. – Sep 21. – № 42(36). – P. 3599-3726. – DOI:

- 10.1093/eurheartj/ehab368. – Erratum in: Eur Heart J. – 2021 Oct 14. – PMID: 34447992.
168. Mitnitski A., Mogilner A., Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging / Mitnitski A., Mogilner A., Rockwood K. // The Scientific World. – 2001. – № (1). – P. 323-336. – DOI:10.1100/tsw.2001.58.
169. Mulligan A., Seman M., Abramowski R., et al. Cardio-geriatric model of care in acute heart failure: initial experience of a multidisciplinary approach in complex elderly patients / Mulligan A., Seman M., Abramowski R., et al. // Intern Med J. – 2020. – Apr. – № 50(4). – P. 488-492. – DOI: 10.1111/imj.14793. – PMID: 32270614.
170. Muñoz M. A., Calero E., Duran J., et al. On Behalf Of Hades Study. Short-Term Mortality in Patients with Heart Failure at the End-of-Life Stages: Hades Study / Muñoz M. A., Calero E., Duran J., et al. // J Clin Med. – 2022. – Apr 19. – № 11(9). – P. 2280. – DOI: 10.3390/jcm11092280. – PMID: 35566406; PMCID: PMC9101156.
171. Nadruz W., Kitzman D., Windham B. G., et al. Cardiovascular Dysfunction and Frailty Among Older Adults in the Community: The ARIC Study / Nadruz W., Kitzman D., Windham B. G., et al. // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. – 2017. – № 72(7). – P. 958–964. – DOI: 10.1093/gerona/glw199.
172. Newman A. B., Gottdiener J. S., McBurnie M. A., et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty / Newman A. B., Gottdiener J. S., McBurnie M. A., et al. // J GerontolA Biol Sci Med Sci. – 2001. – № 56. – P. M 158–166. – DOI: 10.1093/gerona/56.3.m158.
173. Nozaki A., Shirakabe A., Hata N., et al. The prognostic impact of gender in patients with acute heart failure – An evaluation of the age of female patients with severely decompensated acute heart failure / Nozaki A., Shirakabe A., Hata N., et al. // J Cardiol. – 2017. – Sep. – № 70(3). – P. 255-262. – DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.11.015.

174. Ono K., Iwasaki Y. K., Akao M., et al. Circulation Society and; Japanese Heart Rhythm Society Joint Working Group. JCS/JHRS 2020 Guideline on Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias / Ono K., Iwasaki Y. K., Akao M., et al. // *J Arrhythm.* – 2022. – Oct 25. – № 38(6). – P. 833-973. – DOI: 10.1002/joa3.12714. – PMID: 36524037; PMCID: PMC9745564.
175. Pocock S. J., Ariti C. A., McMurray J. J. V., et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies / Pocock S. J., Ariti C. A., McMurray J. J. V., et al. // *Eur Heart J.* – 2013 May. – № 34(19). – P. 1404-1413. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehs337.
176. Pradelli L., Zaniolo O., Sanfilippo A., et al. Prevalence and economic cost of malnutrition in Italy: A systematic review and metanalysis from the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE) / Pradelli L., Zaniolo O., Sanfilippo A., et al. // *Nutrition.* – 2023 Apr. – № 108. – P. 111943. – DOI: 10.1016/j.nut.2022.111943. – Epub 2022 Dec 13. – PMID: 36669368.
177. Puzianowska-Kuznicka M., Owczarz M., Wieczorowska-Tobis K., et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study / Puzianowska-Kuznicka M., Owczarz M., Wieczorowska-Tobis K., et al. // *Immun. Ageing.* – 2016. – № 13. – P. 21. – DOI: 10.1186/s12979-016-0076-x.
178. Ramiro-Ortega E., Bonilla-Palomas J. L., Gámez-López A. L., et al. Nutritional intervention in acute heart failure patients with undernutrition and normalbuminemia: A subgroup analysis of PICNIC study / Ramiro-Ortega E., Bonilla-Palomas J. L., Gámez-López A. L., et al. // *Clin Nutr.* – 2018. – № 37(5). – P. 1762-1764. – DOI: 10.1016/j.clnu.2017.07.009.
179. Rea I. M., Gibson D. S., McGilligan V., et al. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines / Rea I. M., Gibson D. S., McGilligan V., et al. // *Front. Immunol.* – 2018. – № 9. – P. 586. – DOI: 10.3389/fi mmu.2018.00586.

180. Reeves G. R., Whellan D. J., Patel M. J., et al. Comparison of Frequency of Frailty and Severely Impaired Physical Function in Patients  $\geq 60$  Years Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure Versus Chronic Stable Heart Failure With Reduced and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction / Reeves G. R., Whellan D. J., Patel M. J., et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 2016. – № 117(12). – P. 1953–195. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.03.046.
181. Rich J. D., Burns J., Freed B. H., et al. Meta-analysis global group in chronic (MAGGIC) heart failure risk score: Validation of a simple tool for the prediction of morbidity and mortality in heart failure with preserved ejection fraction / Rich J. D., Burns J., Freed B. H., et al. // *J Amer Heart Ass.* – 2018. – № 20(7). – P. e009594. – DOI: 10.1161/JAHA.118.009594.
182. Rockwood K., Song X., MacKnight C., et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people / Rockwood K., Song X., MacKnight C., et al. // *CMAJ*. – 2005. – № 173 (5). – P. 489-495. – DOI: 10.1503/cmaj.050051.
183. Roubenoff R. Sarcopenia effects on body composition and function // *J Gerontol A BiolSci Med Sci*. – 2003. – № 58A. – P. 1012-1017. – DOI: 10.1093/gerona/58.11.m1012.
184. Ryotaro A., Katsuya K., Toshiaki O., et. al. Association of New York Heart Association functional class IV symptoms at admission and clinical features with outcomes in patients hospitalized for acute heart failure syndrome / Ryotaro A., Katsuya K., Toshiaki O., et. Al // *Int J Cardiol*. – 2017. – Mar 1. – № 230. – P. 585-591. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.052.
185. Sarzani R., Spannella F., Giulietti F., et al. NT-proBNP and Its Correlation with In-Hospital Mortality in the Very Elderly without an Admission Diagnosis of Heart Failure / Sarzani R., Spannella F., Giulietti F., et al. // *PLOS ONE*. – 2016. – № 11(4). – P. e0153759. – DOI: 10.1371/journal.pone.0153759.
186. Schnorbach J., Fröhlich H., Täger T., et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide eliminates the prognostic effect of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure / Schnorbach J., Fröhlich H., Täger T., et al. // *ESC Heart*

- Fail. – 2019. – Aug. – № 6(4). – P. 640-648. – DOI: 10.1002/ehf2.12464.
187. Scrutinio D., Guida P., Passantino A., et al. Female gender and mortality risk in decompensated heart failure / Scrutinio D., Guida P., Passantino A., et al. // *European journal of internal medicine*. – 2018. – № 51. – P. 34-40. – DOI: 10.1016/j.ejim.2018.01.011.
188. Soysal P., Stubbs B., Lucato P., et al. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis / Soysal P., Stubbs B., Lucato P., et al. // *Ageing Res. Rev.* – 2016. – № 31. – P. 1-8. – DOI: 10.1016/j.arr.2016.08.006.
189. Supriya R., Singh K. P., Gao Y., et al. A Multifactorial Approach for Sarcopenia Assessment: A Literature Review / Supriya R., Singh K. P., Gao Y., et al. // *Biology (Basel)*. – 2021. – Dec 20. – № 10(12). – P. 1354. – DOI: 10.3390/biology10121354. – PMID: 34943268; PMCID: PMC8698408.
190. Sze S., Pellicori P., Zhang J., et al. The impact of malnutrition on short-term morbidity and mortality in ambulatory patients with heart failure / Sze S., Pellicori P., Zhang J., et al. // *Am J Clin Nutr.* – 2021. – № 113(3). – P. 695-705p. – DOI:10.1093/ajcn/nqaa311.
191. Sze S., Zhang J., Pellicori P., et al. Prognostic value of simple frailty and malnutrition screening tools in patients with acute heart failure due to left ventricular systolic dysfunction / Sze S., Zhang J., Pellicori P., et al. // *Clin Res Cardiol.* – 2017 Jul. – № 106(7). – P. 533-541. – DOI: 10.1007/s00392-017-1082-5.
192. Tanaka S., Kamiya K., Hamazaki N., et al. Incremental Value of Objective Frailty Assessment to Predict Mortality in Elderly Patients Hospitalized for Heart Failure / Tanaka S., Kamiya K., Hamazaki N., et al. // *Journal of Cardiac Failure.* – 2018. – № 24(11). – P. 723–732. – DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.06.006.
193. Tsao C. W., Aday A. W., Almarzooq Z. I., et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / Tsao C. W., Aday A. W., Almarzooq Z. I., et al. // *Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American*

- Heart Association. *Circulation*. – 2023. – Feb 21. – № 147(8). – P. e93-e621. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000001123. – Epub 2023 Jan 25. – Erratum in: *Circulation*. – 2023 Feb 21. – № 147(8). – P. e622. – PMID: 36695182.
194. Tsao C. W., Aday A. W., Almarzooq Z. I., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association / Tsao C. W., Aday A. W., Almarzooq Z. I., et al. // *Circulation*. – 2022. – Feb 22. – № 145(8). – P. e153-e639. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000001052. – Epub 2022 Jan 26. – Erratum in: *Circulation*. – 2022 Sep 6. – № 146(10). – P. e141. – PMID: 35078371.
195. Van den Biggelaar A. H., Huizinga T. W., de Craen A. J., et al. Impaired innate immunity predicts frailty in old age. The Leiden 85-plus study / Van den Biggelaar A. H., Huizinga T. W., de Craen A. J., et al. // *Exp. Gerontol*. – 2004. – № 39 (9). – P. 1407–1414. – DOI: 10.1016/j.exger.2004.06.009.
196. Vashistha V. K., Kumar A. Stereochemical facets of clinical  $\beta$ -blockers: An overview / V. K. Vashistha, A. Kumar // *Chirality*. – 2020. – 32(5). – P. 722-735. – DOI: 10.1002/chir.23200. PMID: 32105373.
197. Vidán M. T. Blaya-Novakova V., Sánchez E., et al. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure / Vidán M. T. Blaya-Novakova V., Sánchez E., et al. // *Eur J Heart Fail*. – 2016. – Jul. – № 18(7). – P. 869-875. – DOI: 10.1002/ejhf.518.
198. Virani S. S., Alonso A., Benjamin E. J., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association / Virani S. S., Alonso A., Benjamin E. J., et al. // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – № 9. – P. e139-e596. – DOI:10.1161/CIR.0000000000000757.
199. Wang L. L., Wei T. T., Yin J. R., et al. Red blood cell distribution width and mean platelet volume are potential prognostic indices for patients with primary biliary cirrhosis / Wang L. L., Wei T. T., Yin J. R., et al. // *Clin Chem Lab Med*. – 2017. – № 55. – P. e127-e129. – DOI: 10.1515/cclm-2012-0704.
200. Wang T. J., Larson M. G., Levy D., et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality:

- the Framingham Heart Study / Wang T. J., Larson M. G., Levy D., et al. // *Circulation*. – 2003. – Jun 17. – № 107(23). – P. 2920-2925. – DOI: 10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E. – Epub 2003 May 27. – PMID: 12771006.
201. Warren J. R., Falster M. O., Fox D., et al. Factors influencing adherence in long-term use of statin / Warren J. R., Falster M. O., Fox D., et al. // *Farmacoepidemiology and drug safety*. – 2013. – Dec. – № 22(12). – P. 1298-307. – DOI: 10.1002/pds.3526.
202. Wehbe R. M., Khan S. S., Shah S. J., et al. Predicting High-Risk Patients and High-Risk Outcomes in Heart Failure / Wehbe R. M., Khan S. S., Shah S. J., et al. // *Heart Fail Clin*. – 2020. – Oct. – № 16(4). – P. 387-407. – DOI: 10.1016/j.hfc.2020.05.002. – Epub 2020 Jun 29. – PMID: 32888635; PMCID: PMC8366212.
203. Welch T. Constrictive pericarditis: diagnosis, management and clinical outcomes / Welch T. // *Heart*. – 2018 May. – № 104(9). – P. 725-731. – DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311683. – Epub 2017 Nov 25. – PMID: 29175978.
204. Wong C. H., Weiss D., Sourial N., et al. Frailty and its association with disability and comorbidity in a community-dwelling sample of seniors in Montreal: a cross-sectional study / Wong C. H., Weiss D., Sourial N., et al. // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2010. – Vol. 22. – P. 54-62. – DOI: 10.1007/BF03324816.
205. Wu J. R., Song E. K., Moser D. K., et al. Dietary Vitamin C Deficiency Is Associated With Health-Related Quality of Life and Cardiac Event-free Survival in Adults With Heart Failure / Wu J. R., Song E. K., Moser D. K., et al. // *J Cardiovasc Nurs*. – 2019. – № 34(1). – P. 29-35. – DOI:10.1097/JCN.0000000000000521.
206. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of

- America / Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B., et al. // *Circulation*. – 2017. – № 136(6). – P. e137–61. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.
207. Yao X., Li H., Leng S. X. Inflammation and immune system alterations in frailty / Yao X., Li H., Leng S. X. // *Clin. Geriatr. Med.* – 2011. – № 27 (1). – P. 79-87. – DOI: 10.1016/j.cger.2010.08.002.
208. Yin J., Lu X., Qian Z., et al. New insights into the pathogenesis and treatment of sarcopenia in chronic heart failure / Yin J., Lu X., Qian Z., et al. // *Theranostics* – 2019. – May 31. – № 9(14). – P. 4019-4029. – DOI: 10.7150/thno.33000. – PMID: 31281529; PMCID: PMC6592172.