

**На правах рукописи**

**Изюмов Андрей Дмитриевич**

**ДЕТЕРМИНАНТЫ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОГНИТИВНОГО  
СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 65 ЛЕТ И СТАРШЕ**

**3.1.31. Геронтология и гериатрия (медицинские науки)**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**Диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва – 2025**

Работа выполнена в обособленном структурном подразделении - «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Котовская Юлия Викторовна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук

**Жиров Игорь Витальевич**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

доктор медицинских наук, доцент

**Турушева Анна Владимировна**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры семейной медицины

**Ведущая организация:**

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

Защита состоится \_\_\_ июня 2025 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.16 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр.6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр.6 и на сайте <https://rsmu.ru/>

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

 **Ларина Вера Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Количество пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) составляет 1-3% в мире и продолжает увеличиваться [Khan M.S. и др., 2024]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, в Российской Федерации (РФ) в период с 2002 по 2017 год их число возросло с 6,7 до 8,2% [Фомин И.В. и др., 2021].

Меняется возрастная структура пациентов с ХСН: существенно увеличивается доля пациентов пожилого и старческого возраста [Savarese G. и др., 2023]. Риск развития ХСН после 60 лет в 20 раз выше, чем в молодом возрасте [Vozkurt V. и др., 2024]. В РФ, по данным исследования ПРИОРИТЕТ, медиана возраста пациентов ХСН составляет 65 лет [Шляхто Е.В. и др., 2023].

Пациенты пожилого возраста характеризуются не только более высокой коморбидностью, но и наличием различных гериатрических синдромов, таких как синдром старческой астении, саркопения, недостаточность питания, падения, когнитивные нарушения (КН) и другие, которые могут оказывать решающее влияние на качество жизни, увеличивать риск повторных госпитализаций и смертность [Ткачева О.Н. и др., 2023]. В настоящее время актуальным считается доменный подход к ведению пациентов с ХСН, в котором, помимо медикаментозного и немедикаментозного лечения ХСН особое внимание уделяется коррекции гериатрических синдромов, что позволяет разработать индивидуальную тактику ведения с учетом когнитивного и физического статуса [Goyal P. и др., 2022].

Известно о связи между ХСН и повышенным риском развития и прогрессирования физической старческой астении (ФСА). Снижение всасывания питательных веществ из-за отека кишечной стенки, гормональные изменения, воспаление, окислительный стресс, ограничение физической нагрузки из-за одышки могут приводить к снижению мышечной массы и силы, развитию саркопии и ФСА [Curcio F. и др., 2020]. Распространенность ФСА у пациентов с ХСН, по разным данным, достигает 40–80%. [Mollar A. и др., 2022; Tournas G. и др., 2022; Talha K.M. и др., 2023]. Пациенты с ФСА имеют более высокий риск развития декомпенсации ХСН [Lai H.Y. и др., 2024], в 5 раз выше риск смерти в период пребывания в стационаре [Подобед И.В. и др., 2024], а

также выше до 70% риск смерти от всех причин после выписки [Wang X. И др., 2018]. Следует отметить, что в РФ диагностика старческой астении часто ограничивается только результатами опросника «Возраст не помеха» в отсутствии оценки физического статуса.

Не менее важной считается и оценка когнитивного статуса у пациентов с ХСН, так как хроническое воспаление, гипоперфузия головного мозга при ХСН может приводить к развитию КН [Athilingam P. и др., 2013]. Распространенность КН у пациентов с ХСН варьирует в различных исследованиях, составляя в среднем 41,4% [Yap N.L.X. и др., 2022]. Более того, установлена статистически значимая связь между снижением когнитивных функций и более высоким риском смерти у пациентов с ХСН [Wang W. и др., 2024].

Очевидно, что ФСА и КН могут считаться взаимосвязанными гериатрическими синдромами, и развитие одного из них повышает риск развития и усугубляет течение другого [Ijaz N. и др., 2024]. Для сочетания ФСА и умеренных когнитивных расстройств (УКР) в зарубежной литературе в настоящее время предложен термин «когнитивная хрупкость» [Kelaiditi E., и др., 2013]. Имеются лишь единичные исследования, посвященные «когнитивной хрупкости» у пациентов с ХСН. По данным исследования FRAGILE-HF распространенность «когнитивной хрупкости» у пациентов с ХСН составляет 28,1% [Yamamoto S., 2022]. В РФ данный термин до настоящего времени не получил широкого распространения и исследований по оценке «когнитивной хрупкости» не проводилось.

Можно предположить, что учет фенотипов, характеризующихся сочетанием ХСН, ФСА и/или КН позволит индивидуализировать лечение и реабилитацию пациентов с ХСН, а также улучшить их качество жизни и прогноз.

Таким образом, актуально проведение исследования, цель которого состоит в подробном изучении распространенности, прогностических факторов наличия ФСА и/или КН («когнитивной хрупкости»), а также их клинического значения у пациентов с ХСН пожилого возраста.

### **Степень разработанности темы**

В настоящее время оценка когнитивного и физического статусов у пациентов с ХСН все чаще привлекает исследователей всего мира. Однако

несмотря на это, методологический уровень таких исследований остается недостаточно высоким, что обусловлено в первую очередь отсутствием проведения комплексной гериатрической оценки. Диагностика старческой астении в большинстве российских исследований основывается лишь на результатах скринингового теста «Возраст не помеха», не учитывая физический статус. Анализ зарубежной литературы указывает на рост числа публикаций, посвященных «когнитивной хрупкости», однако лишь единичные исследования включали пожилых пациентов с ХСН. Как правило в таких исследованиях использовались только скрининговые методики выявления ФСА и КН, не проводился анализ с учетом подробных характеристик имеющейся ХСН, а результаты таких исследований были достаточно противоречивыми. В РФ до последнего времени не было выполнено исследований, посвященных изучению сочетания КН и ФСА (т.е. синдрома «когнитивной хрупкости»).

### **Цель исследования**

Изучить распространенность, детерминанты и прогностическое значение физической старческой астении, когнитивных нарушений и их сочетания у пациентов 65 лет и старше с хронической сердечной недостаточностью

### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту и установить клинические ассоциации сочетания физической старческой астении с когнитивными нарушениями в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности у пациентов 65 лет и старше по данным одномоментного исследования ЭВКАЛИПТ (Эпидемиологическое исследование распространённости гериатрических синдромов и возрастных ассоциированных заболеваний у Пожилых людей в регионах РФ с различными климатическими, экономическими и демографическими характеристиками).
2. Проанализировать особенности клинической картины, инструментальных и лабораторных биомаркеров хронической сердечной недостаточности у пациентов 65 лет и старше с фенотипом хронической сердечной недостаточности с «когнитивной хрупкостью» (сочетание умеренных когнитивных расстройств и физической старческой астении)

3. Установить детерминанты фенотипа хронической сердечной недостаточности с «когнитивной хрупкостью» с учетом результатов комплексной гериатрической оценки

4. Выявить предикторы смертности и неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности у пациентов 65 лет и старше при наблюдении в течение года

### **Научная новизна**

Впервые изучена распространенность сочетания когнитивных нарушений и физической старческой астении у пациентов  $\geq 65$  лет в зависимости от наличия ХСН и введено понятие «когнитивная хрупкость» как сочетание умеренных когнитивных расстройств и физической старческой астении

Впервые с использованием методологии комплексной гериатрической оценки детально описан фенотип ХСН с «когнитивной хрупкостью». Установлено, что детерминантами «когнитивной хрупкости» у пациентов с ХСН являются возраст, нарушение статуса питания и снижение слуха.

Впервые показано, что повышение N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) выше 712,8 пг/мл позволяет выделить группу пациентов  $\geq 65$  лет и ХСН с высоким риском когнитивных нарушений и/или физической старческой астении и увеличивает риск неблагоприятного прогноза в 7 раз.

В проспективном исследовании установлено, что предикторами годичной летальности являются возраст, мужской пол и нарушение статуса питания, а предикторами неблагоприятного прогноза (инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу декомпенсации ХСН, летальный исход) у пациентов пожилого возраста с ХСН являются NT-proBNP, зависимость от посторонней помощи, а также нарушение статуса питания.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В текущей работе впервые на отечественной популяции описан и проанализирован фенотип ХСН с «когнитивной хрупкостью» (сочетанием физической старческой астении и умеренных когнитивных расстройств). Установленные клинические ассоциации феномена с другими гериатрическими синдромами создают предпосылки для его дальнейшего изучения в других

когортах пациентов, а также обосновывают включение мер по его коррекции в ведении пожилых пациентов  $\geq 65$  лет с ХСН на основании доменного подхода.

Полученные результаты могут быть использованы врачами-кардиологами для выявления среди пациентов с ХСН групп высокого риска старческой астении и/или когнитивных нарушений с целью осуществления профилактических мероприятий и включения врача-гериатра в мультидисциплинарную команду.

### **Личный вклад автора**

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, изучена степень разработанности проблемы с определением цели, задач исследования и его дизайна. Автору принадлежит ведущая роль в наборе, обследовании пациентов, создании базы данных, статистическом анализе, интерпретации и публикации полученных данных.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование посвящено изучению когнитивных нарушений, их взаимосвязи с физической старческой астенией у пациентов с ХСН 65 лет и старше, что соответствует пунктам направления исследования 1,3,5, специальности 3.1.31. Геронтология и гериатрия (отрасль науки – медицинские).

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

1. Сочетание когнитивных нарушений и физической старческой астении распространено у пациентов  $\geq 65$  лет, чаще у пациентов с ХСН, чем без ХСН
2. Пациенты с сочетанием умеренных когнитивных расстройств и физической старческой астенией («когнитивной хрупкостью») характеризуются более высокой коморбидностью, большей частотой гериатрических синдромов и худшим социальным статусом, чем пациенты только с физической старческой астенией или умеренными когнитивными расстройствами.
3. Уровень NT-proBNP выше 712,8 пг/мл ассоциирован с наличием физической старческой астенией и/или когнитивными нарушениями у пожилых пациентов с ХСН и увеличивает риск неблагоприятного исхода через год (комбинированной конечной точки) в 7 раз.
4. Возраст, мужской пол и статус питания являются основными предикторами годичной смертности у пациентов с ХСН 65 лет и старше.

Зависимость от посторонней помощи и мальнутриция были ассоциированы с неблагоприятным течением ХСН в течение года (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу декомпенсации ХСН).

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов обусловлена достаточным объемом выборки, методическим подходом, использованием валидированных шкал и опросников, соответствующих действующим клиническим рекомендациям по старческой астении и ХСН. Первичная документация подтверждает высокую надежность информации, представленной в работе. При анализе полученных данных использованы современные статистические методы, соответствующие поставленным цели и задачам. Выводы и рекомендации обоснованы и логически вытекают из результатов исследования.

Апробация диссертационной работы состоялась 29.10.2024 года на заседании Ученого Совета Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет).

Материалы и основные положения диссертации представлены в виде постерных докладов на следующих научных мероприятиях: «НЕЙРОФОРУМ» (г. Москва, 2023 год), VIII Всероссийском конгрессе по геронтологии и гериатрии с международным участием (г. Москва 2024 год), а также в виде устных докладов на Юбилейном X форуме молодых кардиологов «Движение Вверх» (г. Кемерово, 2023 год), X Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «ВОЛГАМЕД» (г. Нижний Новгород, 2024 год), VI и VII Всероссийском форуме "Россия - территория заботы" (г. Москва, 2023, 2024 года), XI Форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества (г. Краснодар, 2024 год) и XXIX Международной научно-практической конференции "Пожилой больной. Качество жизни" (г. Москва, 2024 год).

### **Внедрение результатов**

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность отделения кардиологии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава

России (Пироговский университет), а также пятого гериатрического отделения ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ».

### **Публикации**

Результаты диссертационной работы опубликованы в трех печатных работах в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, а также в двух тезисах, опубликованных в сборниках научных конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 137 страницах и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением полученных результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, условных обозначений и списка литературы, включающего 195 источников. Текст рукописи проиллюстрирован 22 рисунками и 32 таблицами.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Дизайн исследования**

Протокол исследования соответствовал Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации и был одобрен локальным этическим комитетом ОСП РГНКЦ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (протокол № 25 от 17.06.2019 г.). Работа состояла из нескольких этапов.

1 этап (одномоментное исследование) – субанализ исследования ЭВКАЛИПТ. В исследование было включено 3537 человек у которых имелась информация о наличии/отсутствии ХСН, а также были доступны результаты теста Мини-Ког и краткой батарее тестов физического функционирования (КБТФФ). Группу пациентов с ХСН выделяли на основании ранее установленного диагноза по данным медицинской документации.

2 этап (однолетнее проспективное исследование) – исследование на базе ОСП РГНКЦ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России в рамках реализации государственного задания №69.21-2021 «Комплексный подход к диагностике и ведению хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста».

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

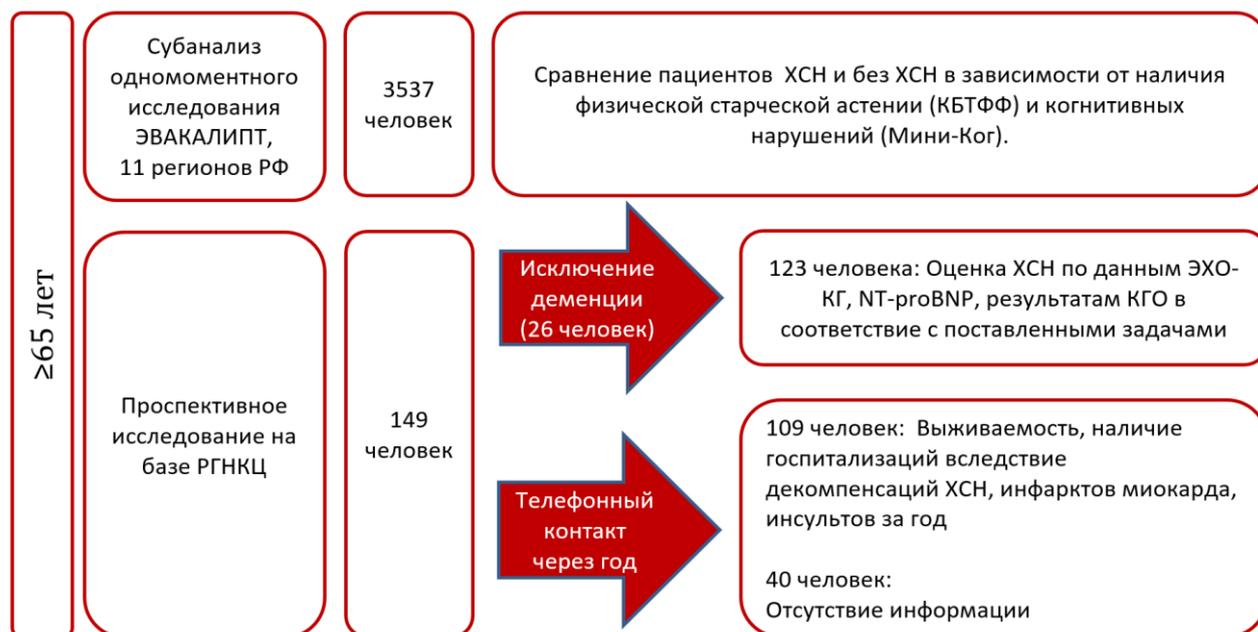


Рисунок 1 – Дизайн исследования (разработан автором)

В период с 2021 по 2023 год было отобрано 149 пациентов с ХСН, установленной в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов 2021, а также рекомендациями российского кардиологического общества «Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение» 2018 года. В дальнейшем для детального анализа было отобрано 123 пациента (без деменции).

Через год был выполнен телефонный контакт с пациентами или их родственниками по специально разработанному опроснику. Была получена информация о 109 людях. Конечными точками считали летальный исход, а также инфаркт, инсульт или госпитализация вследствие декомпенсации ХСН. С учетом малого количества сердечно-сосудистых катастроф и госпитализаций, они все были объединены в комбинированную конечную точку (инфаркт, инсульт, госпитализация вследствие декомпенсации ХСН и/или летальный исход).

### Критерии включения

1. Возраст пациентов 65 лет и старше
2. Наличие ХСН
3. Подписание пациентом добровольного информированного согласия

### **Критерии невключения**

1. Наличие острого заболевания в момент обследования (тяжелое онкологическое заболевание, декомпенсация ХСН)
2. Наличие подтвержденной Болезни Альцгеймера, лобно-височной дегенерации или Болезни с тельцами Леви.
3. Тяжелые сенсорные дефициты (полная слепота, глухота или немота), препятствующие проведению когнитивных тестов.

### **Методы исследования, принципы выделения групп**

На первом этапе в рамках субанализа ЭВКАЛИПТ были доступны результаты КБТФФ и теста Мини-Ког. Результат теста Мини-Ког 3 и менее баллов трактовался как наличие КН, а результат КБТФФ 7 и менее баллов как ФСА. Оценивалось сочетание данных синдромов в зависимости от наличия ХСН

На втором этапе на базе ОСП РГНКЦ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России Всем пациентам выполнялось эхокардиография, оценка уровня NT-proBNP, а также комплексная гериатрическая оценка (КГО), в соответствии с клиническими рекомендациями «Старческая астения» 2020 года, включающая диагностику ФСА по КБТФФ. Оценка когнитивного статуса проводилась при помощи монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – МОСА), краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС – англ. MMSE). Умеренные когнитивные расстройства (УКР) верифицировали при результатах МОСА менее 26 баллов и КШОПС более 24 баллов. Пациентов с 24 и менее балла по КШОПС считали имеющими деменцию. Для дальнейшего анализа было отобрано 123 пациента без деменции и сформировано 4 группы: пациенты с сочетанием УКР и ФСА, пациенты с УКР без ФСА, пациенты с ФСА без УКР и группа сравнения (без УКР и ФСА). Пациентов с сочетанием УКР и ФСА именовали пациентами с «когнитивной хрупкостью» (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Критерии диагностики «когнитивной хрупкости»

### Статистическая обработка

Статистический анализ данных выполнен с использованием программ STATISTICA version 12.0 (StatSoft Inc., США) и IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Проверка на нормальное распределение проводилась при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные представлены в виде Me (25%; 75%), где Me – медиана, 25% и 75% – 25-й и 75-й процентиля. Качественные порядковые переменные указаны в процентах. Межгрупповое сравнение непрерывных переменных проводилось при помощи U-критерия Манна-Уитни (сравнение 2х групп) и H-критерий Краскела-Уоллиса (если групп было более 2х). Качественные переменные сравнивали при помощи  $\chi^2$  Пирсона или критерия Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена. Величину взаимосвязи между переменными оценивали при помощи бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Прогностическую эффективность оценивали при помощи анализа ROC-кривой с вычислением показателя площади под кривой, которая называется AUC (Area Under Curve). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

#### Результаты субанализа исследования ЭВКАЛИПТ

В субанализ исследования ЭВКАЛИПТ было включено 3537 человек в возрасте  $78,7 \pm 8,4$  лет (29,1% мужчин). Пациенты с ХСН были старше ( $80,5 \pm 8,3$  года), чем без ХСН ( $76,1 \pm 7,9$ ;  $p < 0,001$ ), но были сопоставимы по полу. Также

пациенты отличались по массе тела и диастолическому артериальному давлению (АД), однако клинической значимости это не имело (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика участников субанализа исследования ЭВКАЛИПТ

Показатель	ХСН (+) (n=2111)	ХСН (-) (n=1426)	p
Возраст, годы (M ± SD)	80,5 ± 8,3	76,1 ± 7,9	<0,001
Мужской пол, %	29,0	29,1	0,967
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M ± SD)	28,2 ± 5,2	27,6 ± 4,8	0,003
Масса тела, %			
Дефицит	1,5	1,3	0,620
Норма	26,8	28,8	0,211
Избыток	38,5	41,6	0,065
Ожирение	33,2	28,3	0,002
Систолическое АД, мм рт. ст. (M ± SD)	135,7 ± 16,0	135,7 ± 17,1	0,233
Систолическое АД ≥140 мм рт. ст., %	38,9	37,1	0,294
Диастолическое АД, мм рт. ст. (M ± SD)	79,6 ± 9,7	80,6 ± 9,0	0,022
Диастолическое АД ≥90 мм рт. ст., %	16,4	19,1	0,038
ЧСС, уд/мин (M ± SD)	72,4 ± 8,8	72,9 ± 8,6	0,010
ЧСС >80 уд/мин, %	14,3	13,6	0,582

У пациентов с ХСН чаще встречалась ФСА (65,8% против 55,7%;  $p < 0,001$ ), КН (64,6% против 54,4%;  $p < 0,001$ ), а также их сочетание (48,0% против 37,7%;  $p < 0,001$ ) (Рисунок 3).

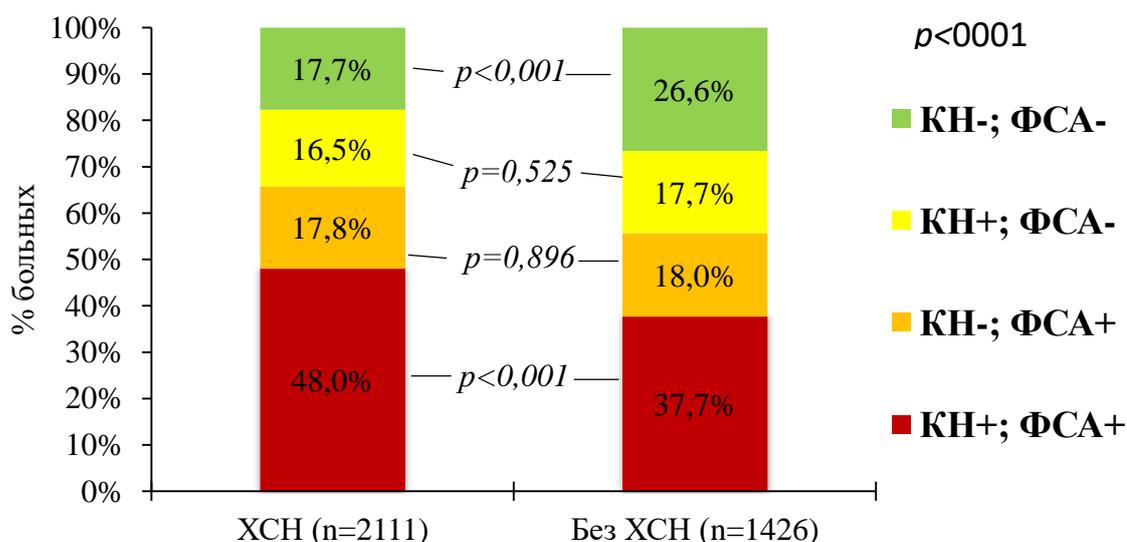


Рисунок 3 – Распространенность сочетания КН и ФСА у пациентов ≥65 лет в зависимости от наличия ХСН (n=3537)

Результат 7 и менее баллов по КБТФФ ассоциировался с повышением риска иметь КН в 2,9 раз (ДИ 2,40-3,50;  $p < 0,001$ ). Наличие ХСН увеличивало риск наличия сочетания ФСА и КН на 53% (95% ДИ 1,33-1,76;  $p < 0,001$ ).

### Результаты проспективного исследования

В рамках реализации 2-го этапа на базе РГНКЦ было включено 149 человек с ХСН, средний возраст  $77,77 \pm 7,38$  лет, 47% мужчин. Распространенность КН составила 67,8%: 50,3% УКР и 17,5% деменция.

Всем пациентам был выполнен скрининговый тест Мини-Ког. Результаты теста Мини-Ког коррелировали с тестами МоСА ( $r=0,65$ ;  $p < 0,001$ ) и КШОПС ( $r=0,66$ ;  $p < 0,001$ ). При проведении ROC-анализа было показано, что тест Мини-Ког (AUC 0,828; ДИ 95% 0,762-0,894,  $p < 0,001$ ) может быть использован в качестве тестов для скрининга КН (Рисунок 4).

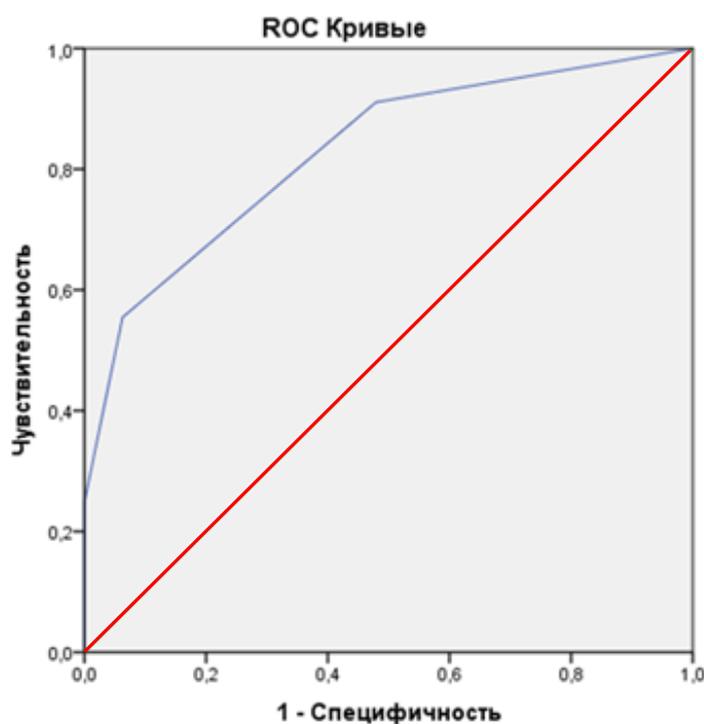


Рисунок 4 – ROC-кривая – оценка теста Мини-Ког в скрининге КН у пациентов  $\geq 65$  и старше с хронической сердечной недостаточностью

Наибольшее значение специфичности и чувствительности имело отрезное значение 3 и менее балла. Данный результат имели 59 человек (39,6%). Медиана МОСА-теста в данной группе составила 22 балла [18; 24]. Результат 3 балла имели 34 человека (22,8%). Медиана МОСА-теста в данной группе составила 23

балла [22; 25]. Данная отрезная точка позволяет верифицировать КН (УКР или деменцию) со специфичностью 93,7% и чувствительностью 55,4%.

Для детального анализа фенотипа ХСН с «когнитивной хрупкостью», были исключены пациенты с деменцией (26 человек). Средний возраст данной выборки составил  $77,27 \pm 7,11$  лет, мужчины составляли 45,5%. Бета-адреноблокаторы были назначены 81% пациентов, 89% получали ингибиторы ангиотензин превращающего фермента или блокаторы ангиотензиновых рецепторов в т.ч. в сочетании с ингибитором неприлизина. Антагонисты минералкортикоидных рецепторов были рекомендованы 59% случаев, а ингибиторы натрий-глюкозного транспортера – 49%.

В зависимости от сочетания ФСА и УКР пациенты были разделены на 4 группы. Сравнительная характеристика групп представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика пациентов с «когнитивной хрупкостью»

Показатель	КН (-) ФСА(-) n=27	УКР n=29	ФСА n=21	«Когнитивная хрупкость» n=46	P общ
Возраст, годы (M ± SD)	73,04±6,27	75,17±5,98	78,86±7,38	80,35±6,59	<0,001
Мужской пол, n (%)	66,67% (18)	51,72% (15)	33,33% (7)	34,78% (16)	0,033
Одинокое проживание, n (%)	18,52% (5)	31,03% (9)	52,38% (11)	54,35% (25)	0,045
Индекс Чарлсон, баллы *	6 [5; 7]	6 [5; 7]	7 [6; 7]	7 [6; 8]	0,012
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	21 (77,78%)	20 (68,97%)	16 (76,19%)	35 (76,09%)	0,870
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	16 (59,26%)	16 (55,17%)	8 (38,1%)	20 (43,48%)	0,370
Стентирование в анамнезе, n (%)	14 (51,85%)	13 (44,83%)	6 (28,57%)	19 (41,3%)	0,435
Фибрилляция предсердий, n (%)	10 (37,04%)	16 (55,17%)	15 (71,43%)	34 (73,91%)	0,011
Наличие инсульта в анамнезе, n (%)	6 (22,22%)	1 (3,45%)	4 (19,05%)	10 (21,74%)	0,167
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	8 (29,6%)	8 (27,6%)	6 (28,6%)	13 (28,3%)	0,999
Атеросклероз нижних конечностей, n (%)	6 (22,2%)	3 (10,3%)	4 (19,1%)	9 (19,6%)	0,665
Ожирение, n (%)	8 (29,6%)	14 (48,3%)	8 (38,1%)	23 (50,0%)	0,331
ШОКС, баллы *	3 [2; 4]	2 [2; 4]	4 [3; 6]	3 [2; 5]	0,016
ФВ, %*	48 [39; 54]	46 [36; 53]	52 [42; 64]	50 [43; 60]	0,315

## Продолжение Таблицы 2

Показатель	КН (-) ФСА(-) n=27	УКР n=29	ФСА n=21	«Когнитивная хрупкость» n=46	P общ
Сохраненная ФВ	48,15% (13)	27,59% (8)	61,9% (13)	54,35% (25)	0,194
Умеренно низкая ФВ	25,93% (7)	34,48% (10)	14,29% (3)	28,26% (13)	
Низкая ФВ n (%)	25,93% (7)	37,93% (11)	23,81% (5)	17,39% (8)	
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> *	98,7 [90; 108]	111,85 [91; 129]	94,1 [78; 121]	101,5 [77,8; 123]	0,147
ОТС левого желудочка *	0,34 [0,31; 0,39]	0,39 [0,33; 0,46]	0,41 [0,35; 0,44]	0,41 [0,34; 0,45]	<b>0,021</b>
ИОЛП мл/м <sup>2</sup> *	48,95 [38; 62]	52 [43; 74,3]	44,65 [40; 59,7]	51,2 [41; 67]	0,430
E/e' *	10 [9; 11]	6,7 [4; 14,8]	10,6 [8,1; 16]	14,2 [6,4; 15]	0,270
СДЛА, мм рт.ст. *	35 [27; 39]	37 [30,5; 46]	41 [35; 51]	37 [29; 48]	0,090
Градиент трикуспидальной регургитации, мм рт.ст. *	25 [20; 33]	29 [24; 35]	32 [28; 44]	32 [21; 39,5]	0,130
NT-proBNP, пг/мл *	543 [187; 1258]	1525,5 [321; 2372]	1889 [591; 4226]	1439 [778; 2791]	<b>0,017</b>

\* Данные представлены как Ме [25%; 75%]

Пациенты с «когнитивной хрупкостью» были старше пациентов с УКР (p=0,001) и пациентов без нарушений когнитивного и физического статусов (p<0,001), но не отличались от пациентов с ФСА (p=0,670). Также среди пациентов с «когнитивной хрупкостью» было больше мужчин, чем среди пациентов без КН и ФСА (p=0,008)

Среди пациентов с «когнитивной хрупкостью» чаще встречались одиноко проживающие, чем среди пациентов без КН и ФСА (p=0,003) и пациентов с КН без ФСА (p=0,048). Однако при ухудшении физического статуса данные различия исчезали: группа «когнитивной хрупкости» не отличались по частоте встречаемости одиноко проживающих пациентов от группы с ФСА без КН (p=0,881).

Пациенты с фенотипом «когнитивная хрупкость» имели более высокий индекс коморбидности Чарлсон, в отличие от пациентов с УКР (p=0,022) и пациентов без когнитивных нарушений и сохранным физическим статусом

( $p=0,010$ ), но не отличались от пациентов с ФСА ( $p=0,995$ ). Также среди пациентов четвертой группы («когнитивная хрупкость») чаще встречались пациенты с фибрилляцией предсердий, в отличие от пациентов первой группы ( $p=0,002$ ). Частота встречаемости фибрилляции предсердий в четвертой группе была сопоставима со второй ( $p=0,094$ ) и с третьей ( $p=0,831$ ) группами. Не было выявлено различий по частоте встречаемости остальных хронических заболеваний. Пациенты с «когнитивной хрупкостью» были сопоставимы с другими группами по полу, тяжести ХСН, а также основным характеристикам эхо-кардиографического исследования, за исключением индекса ОТС. Также пациенты без КН и ФСА имели более низкий уровень NT-proBNP, чем пациенты только с ФСА ( $p=0,011$ ) и с «когнитивной хрупкостью» ( $p=0,003$ ). Уровень NT-proBNP был также выше в группе с УКР, по сравнению с пациентами без КН и ФСА, однако статистической значимости это не достигало ( $p=0,057$ ). Уровень NT-proBNP был сопоставим в остальных группах.

По данным ROC-анализа было установлено отрезное значение NT-proBNP 712,8 пг/мл, обеспечивающее чувствительность 72,6% и специфичность 66,7% в выявлении пациентов с КН, ФСА или их сочетанием (AUC 0,737;  $p=0,002$ ; ДИ 95% 0,609-0,864). ROC-кривая представлена на Рисунке 5.

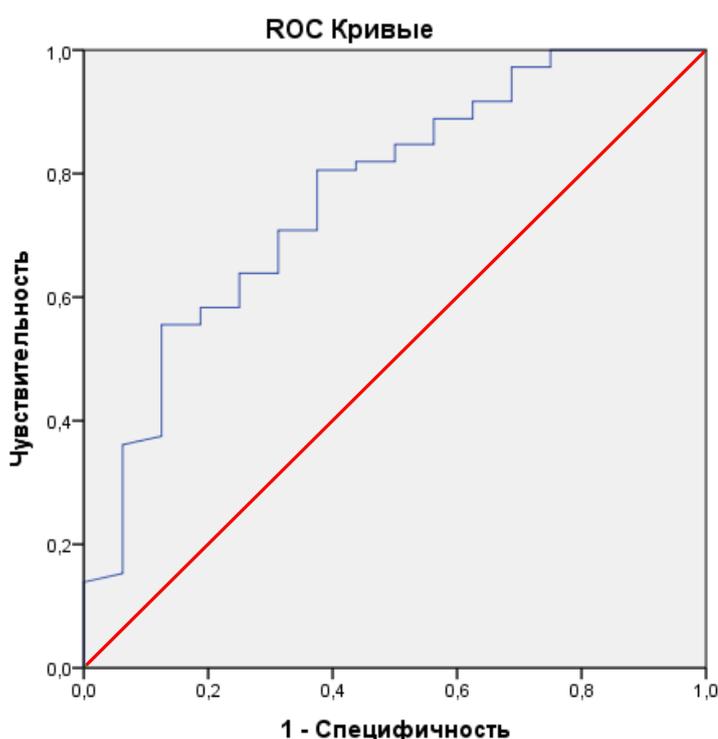


Рисунок 5 – ROC-кривая прогностической ценности NT-proBNP

Пациенты с «когнитивной хрупкостью» имели худшие результаты КГО, по сравнению с пациентами первой и второй групп. Не было выявлено статистически значимых различий по результатам КГО между пациентами с «когнитивной хрупкостью» и пациентами с ФСА, за исключением снижения слуха (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика результатов комплексной гериатрической оценки у пациентов с «когнитивной хрупкостью», n (%)

Показатель	КН (-) ФСА (-) (1) n=27	УКР (2) n=29	ФСА (3) n=21	«Когнитивная хрупкость» (4) n=46	Р общ	Р 1-4	Р 2-4	Р 3-4
Снижение базовой активности (индекс Бартел $\leq 95$ баллам)	5 (18,5%)	2 (6,9%)	11 (52,4%)	29 (63,0%)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,409
Снижение инструментальной активности (индекс Лоутон $\leq 7$ баллов)	8 (29,6%)	6 (20,7%)	12 (57,1%)	30 (65,2%)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,526
Риск мальнутриции/ мальнутриция (MNA $\leq 23,5$ баллов)	4 (14,8%)	4 (13,8%)	7 (33,3%)	22 (47,8%)	<b>0,003</b>	<b>0,004</b>	<b>0,002</b>	0,267
Высокий риск падений (Шкала Морзе $>50$ баллов)	2 (7,41%)	1 (3,5%)	7 (33,3%)	18 (39,1%)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,649
Хронический болевой синдром	3 (11,1%)	3 (10,3%)	9 (42,9%)	23 (50,0%)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,004</b>	0,288
Вероятная депрессия (GDS-15 $\geq 5$ баллов)	7 (30,4%)	5 (26,3%)	5 (38,5%)	26 (66,7%)	<b>0,007</b>	<b>0,006</b>	<b>0,004</b>	0,073
Снижение зрения,	11 (40,7%)	11 (37,9%)	14 (66,7%)	33 (71,7%)	<b>0,007</b>	<b>0,009</b>	<b>0,004</b>	0,674
Снижение слуха,	6 (22,22%)	9 (31,03%)	3 (14,29%)	24 (52,17%)	<b>0,007</b>	<b>0,012</b>	0,072	<b>0,003</b>

С целью выявления параметров, увеличивающих шанс «когнитивной хрупкости» был проведен однофакторный регрессионный анализ (Таблица 4)

Таблица 4 – Однофакторный анализ детерминант «когнитивной хрупкости»

Факторы	n	ОШ	95% ДИ	p
Мальнутриция (MNA <17 баллов)	123	11,40	1,33-98,00	0,007
Вероятная депрессия (GDS-15 $\geq$ 5 баллов)	94	4,47	1,86-10,75	0,001
Риск мальнутриции/ мальнутриция (MNA $\leq$ 23,5 баллов)	123	3,79	1,69-8,50	<0,001
Снижение слуха	123	3,58	1,63-7,82	0,001
Снижение зрения	123	2,89	1,32-6,32	0,007
Фибрилляция предсердий	123	2,49	1,12-5,51	0,023
Проживание в семье	123	0,40	0,19-0,86	0,017
Снижение базовой активности (индекс Бартел $\leq$ 95 баллам)	123	5,59	2,52-12,42	<0,001
Высокий риск падений (Шкала Морзе >50 баллов)	123	4,30	1,77-10,45	<0,001
Снижение инструментальной активности (индекс Лоутон $\leq$ 7 баллов)	123	3,68	1,70-7,93	<0,001

При проведении многофакторного анализа, включающего 7 факторов: возраст (за каждый год), пол, риск мальнутриции/ мальнутриция (23,5 и менее балла по краткой шкале оценки питания), нарушение слуха, нарушение зрения, фибрилляцию предсердий, проживание в семье – было выявлено, что основными факторами риска «когнитивной хрупкости» являются возраст, риск мальнутриции/ мальнутриция и снижение слуха (Таблица 5).

Таблица 5 – Многофакторный анализ детерминант «когнитивной хрупкости»

Факторы	n	Exp (B)	95% ДИ	p
Возраст, за каждый год	123	1,08	1,01-1,15	0,031
Риск мальнутриции/ мальнутриция (23,5 и менее балла по краткой шкале оценки питания)	123	3,01	1,25-7,26	0,014
Снижение слуха	123	2,71	1,14-6,43	0,024

Через год был выполнен повторный контакт с 109 пациентами или их родственниками. У 24 человек (22%) зарегистрирована комбинированная конечная точка (летальный исход, инфаркты, инсульты, госпитализации в стационар по поводу декомпенсации ХСН), из которых 12 человек умерли.

У пациентов без конечных точек реже встречалась зависимость от посторонней помощи, у них был лучше статус питания, ниже уровень NT-proBNP. Пациенты, которые умерли в течение года были старше, среди них было больше мужчин и лиц с нарушением статуса питания (Таблица 6).

Таблица 6 – Достоверно значимые параметры в зависимости от наличия комбинированной конечной точки и летального исхода

Пациенты	Без конечных точек (n=85)	С конечными точками (n=24)	p
Снижение базовой активности (индекс Бартел 95 и менее), %	34,12%	62,5%	0,012
Снижение инструментальной активности (индекс Лоутон 7 и менее), %	41,18%	66,67%	0,027
Риск мальнутриции/ мальнутриция (MNA $\leq$ 23,5 баллов), %	31,76%	54,17%	0,044
Мальнутриция (MNA <17 баллов), %	2,35%	20,83%	0,001
NT-proBNP, пг/мл, Ме [25%; 75%]	881,2 [360,45; 1907]	2079 [1098; 4215]	0,007
	Выжили (n=97)	Летальный исход (n=12)	
Возраст, лет, (M $\pm$ SD)	77,16 $\pm$ 7,34	82,50 $\pm$ 5,96	0,012
Мужской пол, %	42,3%	75%	0,032
MNA, балл, Ме [25%; 75%]	29 [22,5; 27]	22,5 [15,75; 24,75]	0,048
Мальнутриция (MNA <17 баллов), %	2,06%	41,67%	<0,001

По результатам однофакторного анализа основными предикторами летального исхода были возраст, мужской пол и статус питания (Таблица 7), а зависимость от посторонней помощи, статус питания и уровень NT-proBNP были ассоциированы с риском комбинированной конечной точки в течение года (Таблица 8).

Таблица 7 – Однофакторный анализ предикторов летального исхода

Факторы	ОШ	95% ДИ	p
Возраст, за каждый год	1,026	1,02-1,03	<0,001
Возраст, за каждые 5 лет	1,67	1,40-1,99	<0,001
Мужской пол	4,10	1,04-16,09	0,032
Мальнотриция (по краткой шкале оценке питания <17 баллов)	27,87	5,55-207,44	<0,001*

Таблица 8 – Однофакторный анализ предикторов конечной точки

Факторы	ОШ	95% ДИ	p
Снижение базовой активности (индекс Бартел 95 и менее)	3,22	1,26-8,24	0,012
Снижение инструментальной активности (индекс Лоутон 7 и менее)	2,88	1,10-7,41	0,027
Риск мальнотриции/ мальнотриция (23,5 и менее балла по краткой шкале оценки питания)	2,54	1,01-6,39	0,044
Мальнотриция (по краткой шкале оценке питания <17 баллов)	10,92	1,97-60,62	0,005*
NT-proBNP, за каждые 100 единиц	1,10	1,05-1,15	<0,001
NT-proBNP выше 712,8 пг/мл	7,00	2,98-16,47	<0,001

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Выводы

- У пациентов 65 лет и старше наличие хронической сердечной недостаточности по сравнению с ее отсутствием сопровождается увеличением частоты выявления когнитивных нарушений (64,5 и 55,4% соответственно;  $p < 0,001$ ), физической старческой астении (65,8 и 55,7% соответственно;  $p < 0,001$ ) и их сочетания (48,0 и 37,7% соответственно;  $p < 0,001$ ).
- У пациентов 65 лет и старше имеется связь между фенотипом хронической сердечной недостаточности с «когнитивной хрупкостью» (сочетание умеренных когнитивных нарушений и физической старческой астении) и такими

характеристиками, как более пожилой возраст и более высокий уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (с точкой разделения для высокой вероятности наличия физической хрупкости и/или когнитивных нарушений 712,8 пг/мл; AUC 0,737;  $p=0,002$ ; 95% ДИ 0,609-0,864).

3. У пациентов 65 лет и старше фенотип хронической сердечной недостаточности с «когнитивной хрупкостью» ассоциирован с более высокой коморбидностью, частотой гериатрических синдромов и худшим социальным статусом. Независимыми детерминантами данного фенотипа хронической сердечной недостаточности являлись недостаточность питания (ОШ 3,01; 95% ДИ 1,25-7,26;  $p=0,014$ ), снижение слуха (ОШ 2,71; 95% ДИ 1,14-6,43;  $p=0,024$ ) и увеличение возраста на каждый год (ОШ 1,08; 95% ДИ 1,01-1,15;  $p=0,031$ ).

4. Предикторами годичной смертности пациентов 65 лет и старше ХСН являлись: возраст, мужской пол и статус питания. Неблагоприятное течение ХСН (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу декомпенсации ХСН) определялось зависимостью от посторонней помощи – базовой и инструментальной функциональной активностью, статусом питания и уровнем NT-proBNP.

### **Практические рекомендации.**

При выявлении у пациентов 65 лет и старше со стабильной хронической сердечной недостаточностью уровня NT-proBNP выше 712,8 пг/мл рекомендуется оценка наличия физической старческой астении, когнитивных нарушений.

При использовании теста Мини-Ког для скрининга когнитивных нарушений у пациентов 65 лет и старше с хронической сердечной недостаточностью рекомендуется рассматривать пациентов с результатом 3 балла как имеющих вероятные когнитивные нарушения, и нуждающихся в проведении монреальной шкалы оценки когнитивных функций.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в изучении взаимосвязи «когнитивной хрупкости» с гериатрическими синдромами,

коморбидным фоном в других популяциях пожилых пациентов. Особенно важным представляется изучение влияния «когнитивной хрупкости» на прогноз пациентов в более крупных проспективных исследованиях, с периодом наблюдения в несколько лет, а также возможности её медикаментозной и немедикаментозной коррекции.

Актуальным представляется изучение взаимосвязи NT-proBNP с другими гериатрическими синдромами, дальнейшее изучение его прогностической функции и роли в прогнозе пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Изюмов А.Д. Ассоциации между когнитивными нарушениями и хронической сердечной недостаточностью у лиц в возрасте старше 65 лет: данные российского многоцентрового исследования ЭВКАЛИПТ / А. Д. Изюмов, Н. М. Воробьева, Э. А. Мхитарян [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 3. – С. 275-285. – DOI 10.18705/1607-419X-2023-29-3-275-285.
2. Изюмов А. Д., Взаимосвязь когнитивного статуса с другими гериатрическими синдромами у пациентов 65 лет и старше с хронической сердечной недостаточностью / А. Д. Изюмов, К. А. Ерусланова, Э. А. Мхитарян [и др.] // Успехи геронтологии. – 2024. – Т. 37, № 3. – С. 287-294. – DOI 10.34922/АЕ.2024.37.3.015.
3. Изюмов А. Д. Диагностическая ценность теста Мини-Ког у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 65 лет и старше / Изюмов А. Д., Мхитарян Э. А., Ерусланова К. А. [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. – 2024. – № 2(18). – С. 71-76. – DOI 10.37586/2686-8636-2-2024-71-76.
4. Изюмов А. Д. Когнитивные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 65 лет и старше / А. Д. Изюмов, Н. М. Воробьева, К. А. Ерусланова [и др.] // Давиденковские чтения 2023 : XXV Юбилейный конгресс с международным участием. Материалы конгресса, Санкт-Петербург, 21–22 сентября 2023 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация "Человек и его здоровье", 2023. – С. 128-129

5. Изюмов А. Д. Когнитивные нарушения и синдром старческой астении и их ассоциации с n-концевым фрагментом натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 65 лет и старше / А. Д. Изюмов, М. А. Федин, К. А. Ерусланова, Ю. В. Котовская // ВолгаМед : Сборник тезисов X Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Нижний Новгород, 27–29 марта 2024 года. – Нижний Новгород: Приволжский исследовательский медицинский университет, 2024. – С. 142-143.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление	ФСА – физическая старческая астения
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка	ЭХО-КГ – эхокардиографическое исследование, эхокардиография
ИМТ – индекс массы тела	MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций)
ИОЛП – индекс объема левого предсердия	NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида)
КБТФФ – краткая батарея тестов физического функционирования (англ. – SPPB)	NYHA – New-York Heart association (Нью-йоркская ассоциация сердечной недостаточности)
КШОПС – краткая шкала оценки когнитивных функций (англ. – MMSE)	
РФ – Российская Федерация	
СА – старческая астения	
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии	
УКР – умеренные когнитивные расстройства	
ХСН – хроническая сердечная недостаточность	
ФВ – фракция выброса	
ФК – функциональный класс	