

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н. И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Котовская Юлия Викторовна

Москва

2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Демографическая ситуация в мире. Старение населения.....	11
1.2 Хроническая сердечная недостаточность – одна из важнейших проблем современного здравоохранения. Особенности течения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста	13
1.3 Физическая старческая астения. Взаимосвязь физической старческой астении и хронической сердечной недостаточности	18
1.4 Когнитивные нарушения. Взаимосвязь когнитивных нарушений и хронической сердечной недостаточности	20
1.5. «Когнитивная хрупкость»	26
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ.....	32
2.1 Общая характеристика исследования	32
2.2 Российское многоцентровое исследование «ЭВКАЛИПТ»	33
2.3 Проспективное исследование на базе РГНКЦ.....	35
2.4 Методы исследования	38
2.5. Методы статистического анализа.....	42
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
3.1 Частота встречаемости когнитивных нарушений, физической старческой астении их клинические ассоциации с хронической сердечной недостаточностью по данным исследования ЭВКАЛИПТ.	44
3.2 Общая характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью 65 лет и старше	51
3.3 Параметры хронической сердечной недостаточности в зависимости от когнитивного статуса и наличия «когнитивной хрупкости».....	57

3.4 Ассоциации когнитивных нарушений и «когнитивной хрупкости» с коморбидным статусом.....	62
3.5 Ассоциация когнитивного статуса и «когнитивной хрупкости» с гериатрическими синдромами.....	67
3.6 Детерминанты «когнитивной хрупкости»	77
3.7 Диагностическая ценность теста Мини-Ког у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 65 лет и старше	78
3.8 Предикторы смертности и неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности у пациентов 65 лет и старше.....	82
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
ВЫВОДЫ	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность диссертационного исследования

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти в мире. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это финальная стадия сердечно сосудистого континуума. Распространенность ХСН в мире составляет 1-3%, что соответствует 64 миллионом человек. Успешное лечение многих заболеваний сердечно-сосудистой системы приводит к росту пациентов с ХСН [109; 111]. В Российской Федерации (РФ) количество пациентов с ХСН увеличилось с 6.7% до 8,2% в период с 2002 по 2017 год [39].

Помимо роста числа пациентов, меняется возрастная структура ХСН в сторону увеличения пациентов пожилого и старческого возраста [39]. Уже сейчас три из четырех пациентов с ХСН на приеме кардиолога – пациенты 65 лет и старше [163]. Данная категория пациентов характеризуется наличием различных гериатрических синдромов, которые могут оказывать влияние не только на качество жизни, но увеличивать риск повторных госпитализаций и смертность у пациентов с ХСН [107]. В связи с этим в настоящее время актуальным является доменный подход к ведению пациентов с ХСН в котором, помимо характеристик ХСН особое внимание уделяется также когнитивному и физическому статусам пациента [107].

С другой стороны, ХСН может влиять на гериатрические синдромы. Например, у пациентов с ХСН могут возникать когнитивные нарушения (КН) из-за хронического воспаления и недостаточного кровоснабжения головного мозга [80; 93]. Также у них может наблюдаться ускорение развития физической старческой астении (ФСА) за счет снижения мышечной массы вследствие ограничения физической активности, снижения всасывания питательных веществ, а также хронического воспаления и окислительного стресса [174]. В связи с этим возникает необходимость в оценке сочетания КН и ФСА у пациентов с ХСН.

16 апреля 2013 года в Тулузе (Франция) Международной академией питания и старения (I.A.N.A.) и Международной ассоциацией геронтологии и гериатрии

(I.A.G.G.) был принят консенсус по «когнитивной хрупкости», который определил данное состояние как сочетание умеренных когнитивных расстройств (УКР) и ФСА [75]

Степень разработанности темы

В настоящее время отмечается рост публикаций, посвященных изучению гериатрических синдромов у пациентов с ХСН. Однако методологический уровень большинства исследований остается не высоким. Во многих крупных исследованиях оценка когнитивного и физического статусов ограничивается скрининговыми методиками, не проводится комплексная гериатрическая оценка. В РФ во многих исследованиях оценка синдрома старческой астении (СА) ограничивается проведением опросника «Возраст не помеха».

Долгое время отсутствовало единое определение «когнитивной хрупкости», критерии диагностики были сформулированы только в 2013 году. За это время появились публикации, посвященные изучению «когнитивной хрупкости» в общей популяции. Имеется ограниченное число работ, посвященных оценке «когнитивной хрупкости» у пациентов с ХСН. Однако в большинстве из них также использовались лишь скрининговые методы, в частности Мини-ког, который не позволяет выделить группу УКР и исключить деменцию. Не оценивалась взаимосвязь «когнитивной хрупкости» с параметрами эхокардиографии (ЭХО-КГ), уровнем N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), имеются ограниченные исследования, оценивающие ассоциацию «когнитивной хрупкости» с гериатрическим статусом среди пациентов с ХСН.

В РФ термин «когнитивная хрупкость» встречается в единичных исследованиях, при этом отсутствует единый методологический подход к описанию данного феномена: он используется в качестве синонима УКР или деменции, без учета наличия физической 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 возраст-ассоциированных заболеваний у Пожилых людей в регионах РФ с разными 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 КН и ФСА у пациентов ≥ 65 лет в зависимости от наличия ХСН и введено понятие «когнитивная хрупкость» как сочетание УКР и ФСА

Впервые с использованием методологии комплексной гериатрической оценки детально описан фенотип ХСН с «когнитивной хрупкостью». Установлено,

что независимыми детерминантами «когнитивной хрупкости» у пациентов с ХСН являются возраст, нарушение статуса питания и снижение слуха.

Впервые показано, что повышение NT-proBNP выше 712,8 пг/мл позволяет выделить группу пациентов ≥ 65 лет и ХСН с высоким риском КН и/или ФСА 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 работы

В текущей работе впервые на отечественной популяции описан и проанализирован фенотип ХСН с «когнитивной хрупкостью» (сочетанием ФСА и УКР). 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 ведение пожилых пациентов ≥ 65 лет с ХСН на основании доменного подхода. Полученные результаты могут быть использованы врачами-кардиологами для выявления среди пациентов с ХСН групп высокого риска ФСА и/или КН с целью осуществления профилактических мероприятий и включения врача-гериатра в мультидисциплинарную команду.

Личный вклад автора

Автором был проведен всесторонний анализ литературы, включая современные зарубежные и отечественные источники. Диссертантом совместно с научным руководителем была определена цель и задачи исследования, разработан его дизайн и методология. Автор лично участвовал в наборе пациентов на базе РГНКЦ, проводил комплексную гериатрическую оценку (КГО), включая нейропсихологическое тестирование, участвовал в создании базы данных.

Диссертант самостоятельно провел полный статистический анализ, интерпретацию и публикацию полученных данных, включая субанализ исследования ЭВКАЛИПТ.

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).

Методология и методы исследования

За методологическую основу данного исследования взяты научные результаты и достижения отечественных и зарубежных авторов по изучению КН, синдрома СА и их сочетания у пациентов пожилого и старческого возраста, а также работы, посвященные изучению ХСН. Основной концепцией работы являлся консенсус по «когнитивной хрупкости», принятый 16 апреля 2013 года в Тулузе (Франция) Международной академией питания и старения (I.A.N.A.), и Международная ассоциация геронтологии и гериатрии (I.A.G.G.). Настоящее исследование выполнено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации, а также соответствует всем принципам доказательной медицины.

Диссертационная работа состоит из субанализа когортного проспективного исследования ЭВКАЛИПТ, а также проспективного исследования, выполненного на базе Российского геронтологического научно-клинического центра. Объектом исследования были пациенты 65 лет и старше с ХСН. В работе применялись клинические, в том числе комплексная гериатрическая оценка, лабораторные (определение NT-proBNP) и инструментальные методы (ЭХО-КГ).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сочетание когнитивных нарушений и физической старческой астении распространено у пациентов ≥ 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, соблюдением исследовательского дизайна, а также использованием современных шкал и опросников из современных клинических рекомендаций. Первичная документация подтверждает высокую надежность информации, представленной в работе. Собранные данные были проанализированы с использованием современных статистических методов, соответствующих 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 конгресс 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).

Реализация и внедрение полученных результатов работы

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 No 2 ДЗМ».

Публикации

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

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах и состоит из введения, основной части, состоящей из 4х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, условных обозначений и списка литературы. Библиографический список содержит 195 источников литературы. Текст рукописи проиллюстрирован 22 рисунками и 32 таблицами.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Демографическая ситуация в мире. Старение населения.

В настоящее время в мире, несмотря на снижение темпов рождаемости, сохраняется рост численности населения. Согласно прогнозам различных исследователей, население перешагнет отметку 9.7 миллиардов человек в 2050 году, а в 2100 году в мире будет проживать более 11 миллиардов человек [6]. На сегодняшний день около 65% населения проживает в странах Азии. Однако бурный рост рождаемости в Африке и меры по снижению рождаемости в странах Азии в будущем могут привести к тому, что их численность к концу столетия может сравняться [173, 112]. В странах Европы в среднем отмечается снижение темпов рождаемости, однако за счет части стран с положительным приростом населения (Великобритания, Бельгия, Франция), а также значимому влиянию миграции, ожидаемый прирост численности населения с 2015 по 2095 года составит около 7.5% [15]. В РФ в настоящее время сохраняется естественная убыль населения [11]. Огромное влияние на коэффициенты рождаемости и смертности и соответственно на численность населения России оказывают различные геополитические и эпидемиологические процессы (военные действия, миграция населения, присоединение новых регионов, например, Крым и Севастополь, эпидемия коронавирусной инфекции, национальные проекты направленные на повышение рождаемости и поддержку молодых семей). Это затрудняет прогнозирование демографической ситуации в России и обуславливает различные коэффициенты и прогнозы в статьях разных лет [36; 29].

Таким образом, несмотря на увеличение населения в мире, в большинстве стран, за исключением Африки и еще ряда стран [183], отмечается либо снижение темпов рождаемости (страны Азии), либо сами по себе низкие коэффициенты рождаемости (Россия, страны Европы). В сочетании с увеличивающейся продолжительностью жизни это приводит к росту доли людей пожилого и старческого возраста [112].

По оценкам всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за последние годы старение населения значительно ускорилось. Если в 2020 году численность людей в возрасте 60 лет и старше составляла около 1 миллиарда (почти каждый седьмой), то в 2030 году их численность увеличится до 1,5 миллиардов (каждый шестой), а в 2050 может составлять 22% – более двух миллиардов (каждый пятый) [24]. В России число лиц 65 и старше по данным Росстата на 2023 год составило 24,1 миллион человек, что соответствует 16,5%, а людей 60 лет и старше уже 34,5 миллионов – 23,5% [20]. Для сравнения в Японии, одной из самых «пожилых» стран, доля населения 65 лет и старше на 2020 год составляла 28,4%. [112]. А в Малайзии, стране с «молодым» населением, доля лиц 60 лет и старше достигнет 17,6% только в 2040 году [45]. По оценке ВОЗ в 2050 году около 80% людей пожилого и старческого возраста будут проживать в странах с низким и средним уровнем дохода, в том числе и в России [24].

По мере старения в организме человека постепенно происходят изменения, приводящие к снижению функциональных резервов организма и повышенной его уязвимости [169]. Пациенты пожилого и старческого возраста характеризуются наличием коморбидности, полипрагмазией, развитием множественных гериатрических синдромов. Развитие гериатрических синдромов определяется не только возрастом и поэтому их развитие не является неизбежным. В связи с этим возникает «возрастной парадокс», когда люди с одинаковым паспортным возрастом могут значительно отличаться: часть людей имеет минимальное количество хронических заболеваний и сохраняет способность к самообслуживанию до преклонного возраста, у других же имеет место нарушения физического и/или когнитивного статусов [25; 27], что в конечном счете приводит к снижению качества жизни, развитию зависимости от посторонней помощи и в финале увеличивают риск неблагоприятных исходов, в том числе и смерти [22]. Это увеличивает потребность в оказании медицинской помощи данной категории населения и затраты здравоохранения [105].

Таким образом, чаще всего получатели медицинских услуг – это пациенты пожилого и старческого возраста с различными гериатрическими синдромами.

Однако довольно часто именно данная категория пациентов – критерий исключения во многих рандомизированных клинических исследованиях. По данным PubMed на 2012 год только 7% исследований имели специально разработанный дизайн для пожилых пациентов. А среди исследований, включавших выборку пациентов старше 70 лет, лишь 46% сообщали о гериатрической оценке. В результате, несмотря на значительные достижения медицины, в настоящее время остается открытым вопрос применимости современных клинических рекомендаций к пациентам пожилого и старческого возраста, разработки тактики ведения данной категории пациентов [63, 98].

1.2 Хроническая сердечная недостаточность – одна из важнейших проблем современного здравоохранения. Особенности течения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста

В настоящее время по данным ВОЗ болезни сердечно-сосудистой системы являются основной причиной смерти в мире. В 2016 году от данной причины умерло 17,9 миллионов человек, что составляет более 85% смертей [21]. Несмотря на пандемию короновиральной инфекции, болезни системы кровообращения не только сохранили первое место в рейтинге причин смерти, но и продолжали значительно опережать другие причины. Так, даже в самый разгар короновиральной инфекции в 2020 году в Европе от 67,5% в Македонии до 92,6% в Финляндии смертей приходилось на болезни системы кровообращения. В Германии в этот период 84,5% смертей приходилось на болезни системы кровообращения, что составляло почти 1001 человек на 100 тысяч населения [83].

Финальной стадией большинства сердечно-сосудистых заболеваний является ХСН. В 2017 году при сравнении данных эпидемиологических исследований было показано, что в мире насчитывается более 64 миллионов людей с ХСН [111]. Благодаря успешному лечению многих заболеваний сердечно-сосудистой системы количество пациентов с ХСН неуклонно растет, и в настоящее время заболеваемость в среднем составляет 2-3 человека на 1000 людей в Европе и

Северной Америке (а в некоторых странах до 20 человек на 1000 населения) [109]. Вышеописанная тенденция сохраняется и в РФ. По данным отечественного исследования ЭПОХА-ХСН, доля пациентов с ХСН с 2002 по 2017 год увеличилось с 6,7% до 8,2% [39].

Увеличивающееся число пациентов создает новый вызов как для системы здравоохранения в целом, так и для врачей в частности. Поводом 1-2 % госпитализаций в странах Европы является именно сердечная недостаточность [97]. В течение года риск повторной госпитализации составляет 40-50% [109]. Смертность пациентов с ХСН остается высокой: 1-летний риск составляет от 15 до 30%, а 5-летний – от 45–60% до 75% в отдельных группах [109, 131]. А каждая последующая госпитализация по поводу декомпенсации ХСН увеличивает риск повторной госпитализации и риск смерти пациентов [161]. В России по данным исследования ЭПОХА-ХСН каждый четвертый пациент (25,1%) умирает в течение года после госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, госпитальная летальность составляет 6,8%, а каждая последующая госпитализация увеличивает риск смерти на треть (ОШ 1,35; $p=0,04$) [37].

Ежегодные расходы на медицинское обслуживание одного пациента с ХСН в Европе составляют до 25 000 евро [109]. Например, в Испании 2,5% расходов на здравоохранения идут на пациентов с ХСН [175]. В Соединенных штатах Америки стоимость одного случая госпитализации по поводу декомпенсации ХСН в среднем составляет от 10,7 до 17,8 тысяч долларов и значимо увеличивается в зависимости от наличия сопутствующих коморбидных заболеваний [56]. Однако данные цифры не учитывают общего экономического ущерба от ХСН. В Российской Федерации по данным исследования О.М. Драпкиной и соавторов, общие годовые медицинские затраты на пациентов с ХСН оцениваются в 18,6 миллиардов рублей, основная доля из которых была обусловлена госпитализациями (73,6%). Однако немедицинские затраты (прямые и косвенные) составили более 63 миллиардов рублей. Таким образом, общий годовой экономический ущерб, обусловленный ХСН, составляет около 81,9 миллиардов рублей [23]. В связи с серьезными демографическими изменениями и общим ростом распространенности ХСН во

всем мире ожидается значительное увеличение прямых и косвенных затрат, особенно у пациентов в возрасте 65 лет и старше [109, 55].

За время изучения ХСН предпринимались различные попытки классифицировать данную нозологию. Одну из первых попыток предприняли в Америке. В 1928 году Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Association; NYHA) разработала одну из первых классификаций ХСН, основанной на переносимости физической нагрузки. Данная классификация несколько раз пересматривалась и один из последних вариантов был утвержден в 1965 году [10]. Данная классификация выделяет 4 функциональных класса (ФК), одна из немногих классификаций, которая имеет прогностическую функцию и используется по настоящее время [12].

В 30-е годы прошлого столетия в нашей стране были разработаны 2 классификации: Василенко-Стражеско и Ланга [10].

С развитием ультразвуковой диагностики появилась классификация, основанная на определении фракции выброса (ФВ) левого желудочка. Долгое время все пациенты разделялись на 2 группы: пациентов сохранный фракцией выброса (сФВ) и пациентов с низкой фракцией выброса (нФВ). Однако границы между ними также долгое время были не определены и уже тогда, ФВ, находящаяся в пределах 35-50% считалась «серой зоной» [3]. В 2014 году появляются публикации, в которых выделяется третья группа пациентов с промежуточной ФВ. И в 2016 году данная ФВ твердо вошла в европейские клинические рекомендации [114]. В 2021 г. в рекомендациях европейского общества кардиологов были окончательно выделены 3 класса ХСН: ХСН с нФВ (40% и менее); ХСН с умеренно низкой фракцией выброса (унФВ) – бывшая промежуточная ФВ (41-49%); ХСН с сФВ (50% и выше) [113]. В настоящее время данная классификация применяется и в России [33].

Пациенты с ХСН предъявляют жалобы на одышку при физической нагрузке на ранних стадиях до одышки в покое и ортопноэ на поздних, периферические отеки, тахикардию, общую слабость [64, 39]. Однако не смотря на типичную клиническую картину диагностика ХСН представляет собой непростую задачу.

Последние годы подходы к диагностике претерпевали изменения [3]. В настоящее время в качестве диагностики ХСН учитываются не только клинические симптомы, а также концентрация NT-proBNP, морфологические и функциональные параметры сердца на ЭХО-КГ [101, 26].

Распространенность ХСН значительно увеличивается среди пациентов старших возрастных групп. Так, например, в США среди жителей 45 лет и старше округа Олмстед (штат Миннесота) распространенность ХСН составляла около 2,2% и значительно увеличивалась с возрастом от 0,7% для лиц в возрасте от 45 до 54 лет; 1,3% в возрасте от 55 до 64 лет; 1,5% для лиц в возрасте от 65 до 74 лет; и до 8,4% для лиц в возрасте 75 лет и старше [57]. По данным Роттердамского когортного исследования были выявлены схожие тенденции: распространенность ХСН значительно увеличивалась от 1% у лиц в возрасте 55–64 лет до более 10% у лиц в возрасте 85 лет и старше [159].

В результате старения населения число пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста растет. Однако увеличивается оно не только из-за общего роста пациентов пожилого и старческого возраста. Меняется общая возрастная структура пациентов с ХСН. По данным Испанского исследования, включавшего все случаи ХСН в Каталонии на 2012 год, 68% пациентов с ХСН имели возраст 75 лет и старше, а каждый третий (30%) был старше 84 лет [57]. В России по данным исследований ЭПОХА средний возраст пациентов с ХСН в 1998 году составлял $64,0 \pm 11,9$ лет, в 2000 году – $67,0 \pm 11,0$ лет, в 2007 году – $68,3 \pm 11,7$ лет, а к 2014 увеличился до $69,9 \pm 12,2$ года ($p=0,02$) [39].

Кроме того, декомпенсация ХСН является самой частой причиной госпитализации пациентов 65 лет и старше [117, 55]. Возраст старше 70 лет увеличивает риск повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН на 57% (95% ДИ 1,24-2,06) [2]. По мере старения увеличивается риск смерти пациентов с ХСН. Например, в округе Олмстед, штат Миннесота, 5-летняя выживаемость пациентов с ХСН в группе 60-летних составляла 24,4% против 54,4% в группе 80-летних [40]. По данным систематического обзора пациенты с ХСН с сФВ в возрасте 85 лет и старше имеют более высокую смертность по

сравнению с пациентами в возрасте 55 лет и младше (ОШ 6,9; 95% ДИ 4,2-11,4). При этом вклад в увеличение летальности вносила не только ХСН: пожилые пациенты (возраст 85 лет и старше) чаще умирали от несердечно-сосудистых причин (34% против 20% у пациентов в возрасте 55 лет и младше; $p < 0,001$) [44].

Таким образом, не только возраст определяет прогноз данной категории пациентов. Огромное значение приобретает наличие гериатрических синдромов, число которых с возрастом увеличивается [25]. Наличие множественных коморбидных заболеваний, полипрагмазия, КН, депрессивные симптомы, саркопения, падения и социальная изоляция могут оказывать влияние не только на качество жизни, но увеличивать риск повторных госпитализаций и смертность у пациентов с ХСН. В связи с этим в настоящее время актуальным является доменный подход к ведению пациентов с ХСН. [107].

При оценке более 62 тысяч карт пациентов с ХСН (средний возраст – 79,6 лет), было продемонстрировано, что нарушение мобильности и деменция были независимо связаны с краткосрочной и долгосрочной летальностью и превосходили по своему влиянию на прогноз сахарный диабет 2 типа, гипертоническую болезнь и даже онкологические заболевания [106].

С другой стороны, не только гериатрические синдромы могут влиять на ХСН, но и ХСН может влиять на физический и когнитивный статусы. Так, хроническое воспаление, гипоперфузия головного мозга при ХСН могут приводить к развитию КН [80, 93], а снижение всасывания питательных веществ из-за отека кишечной стенки, гормональные изменения, воспаление, окислительный стресс и в конечном счете ограничение физической нагрузки из-за одышки могут приводить к снижению мышечной массы и развитию ФСА [174]. Таким образом возникает необходимость в оценке сочетания КН и ФСА у пациентов с ХСН.

1.3 Физическая старческая астения. Взаимосвязь физической старческой астении и хронической сердечной недостаточности

Впервые термин «хрупкость» употребил в 1970е года Чарльз Ф. Фэйхи (Charles F. Fahey) для специальной группы пожилых людей со “значительными физическими, когнитивными и эмоциональными нарушениями, нуждающихся в дополнительном внимании” [32]. Однако диагностика и определение данного состояния на тот момент была в большей мере субъективной. И только в 2001 году L.Fried на основании проспективного обсервационного исследования людей 65 лет и старше «Cardiovascular Health Study» впервые разработала модель СА, которая впоследствии была названа фенотипической. Она включала в себя следующие критерии: непреднамеренная потеря веса (10 фунтов за последний год), повышенная утомляемость, снижение силы сжатия кисти, скорости ходьбы и уровня физической активности. При наличии 3х и более критериев диагностировалась СА (хрупкость). При наличии 1-2 критериев считалось, что пациент имеет преастению, а при отсутствии – пациент считался «крепким». Пациенты, которые соответствовали критериям СА достоверно чаще имели более высокий риск падений, инвалидности, госпитализации по сравнению с «крепкими» пациентами. Смертность пациентов со СА была в шесть раз выше (18%), чем у пациентов без СА (3%) для 3-летней кумулятивной выживаемости, и более чем в три раза выше (43% по сравнению с 12%) для 7-летней выживаемости [102].

Однако, несмотря на простоту выполнения и высокую прогностическую значимость, данная шкала описывала модель физической слабости, не учитывая когнитивный статус и другие важные домены [104, 42, 187]. В связи с этим многие исследователи в дальнейшем попытались разработать альтернативные модели СА. Самой известной из них стала модель накопления дефицитов, разработанная К. Rockwood. [41]. Данный индекс включает в себя 70 пунктов различных гериатрических синдромом и хронических заболеваний. Пациенту проводился расчёт индекса СА как отношение имеющихся дефицитов к их общему числу. Чем ближе был рассчитанный показатель к единице, тем более выражена СА [43].

В настоящее время в мире существует большое количество шкал и опросников для диагностики синдрома СА: RAIL Scale, Continuous Frailty Scale (CFS), Frail Non-Disabled Scale (FiND), Frailty Phenotype, Frailty Phenotype Modified, Frailty Trait Scale (FTS), IMSIFI, INTER-FRAIL, LUCAS, Modelo Fried adaptado, PRISMA-7, SHARE Frailty Instrument, SHARE Frailty Instrument 75+, SOF Frailty Criteria, UEF Frailty, Edmonton Frail Scale [124, 191]. В нашей стране для скрининга синдрома СА на амбулаторном этапе был разработан опросник «Возраст не помеха». Данный опросник состоит из 7 вопросов. Если пациент отвечает утвердительно на 5 и более вопросов, то высока вероятность наличия СА и он направляется к гериатру [26].

Диагноз синдром СА подтверждается результатами КГО, которую проводит врач гериатр. КГО включает в себя оценку физического, функционального, когнитивного, эмоционального и социального статусов. Одним из важнейших элементов КГО является краткая батарея тестов физического функционирования (КБТФФ – англ. SPPB), на основании которой возможно определение ФСА [25]. Было показано, что результаты КБТФФ соотносимы с фенотипической моделью L.Fried и моделью накопления дефицитов К. Rockwood [178, 88]. КБТФФ состоит из трех тестов: определение равновесия, скорость ходьбы и скорость подъема со стула. Максимальное количество баллов – 12. Если пациент набирает 7 и менее баллов, то ему верифицируется диагноз ФСА [25].

В настоящее время в среднем распространенность ФСА в мире среди населения в возрасте 65 лет и старше составляет около 10,7%, но может варьироваться от 4,0 до 59,1% и выше в зависимости от используемых критериев ФСА и популяции. Большое влияние на частоту ФСА оказывает возраст и пол: распространенность СА среди женщин выше, чем среди мужчин и с возрастом значимо увеличивается [158]. В Российской популяции распространённость синдрома ФСА по данным исследования «ЭВКАЛИПТ» составила 66,4%. Отмечалось увеличение данного синдрома с возрастом: у лиц в возрасте 65-74 года ФСА встречалась в 47,4% случаев, у пациентов 75-84 года — 71,1%, а наибольшую частоту встречаемости ФСА демонстрировали лица в возрасте 85 лет и старше —

82,8% (p для тренда $<0,001$) [19]. По данным отечественного исследования «ЗАБОТА», включавшим людей 65 лет и старше, распространенность ФСА составила от 16,6 до 20,4 % в зависимости от модели диагностики [96].

По данным отечественного многоцентрового исследования «ЭВКАЛИПТ» было показано, что ФСА значимо ассоциирована с КН, депрессией, сенсорными дефицитами, более высоким риском падений. Пациенты с ФСА чаще имели снижение базовой и инструментальной активностей, чаще падали [19].

Метаанализ более 120 тысяч человек в возрасте 60 лет и старше в 28 странах показал, что предполагаемая глобальная частота ФСА составляет 40 случаев на 1000 человеко-лет в течение медианы наблюдения 3 года (95% ДИ, 34,5-48,5; $I = 98,2\%$). Факторы, которые связаны с повышенной распространенностью ФСА, включают афроамериканскую или латиноамериканскую этническую принадлежность, более низкий доход, уровень образования и здоровья и более высокие показатели сопутствующих хронических заболеваний и инвалидности [110].

По результатам исследования, включавшего около 314 тысяч участников из биобанка Великобритании, было показано, что наличие ФСА увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 47% (95% ДИ: 1,39-1,55) и ассоциирована с неблагоприятным старением сердечно-сосудистой системы [149]. Таким образом не только возраст, но и ФСА непосредственно влияет на состояние сердечно-сосудистой системы, что делает важным оценку ФСА у пациентов кардиологического профиля.

1.4 Когнитивные нарушения. Взаимосвязь когнитивных нарушений и хронической сердечной недостаточности

В настоящее время по данным ВОЗ в мире проживает более 55 миллионов человек с деменцией. Ежегодно к ним прибавляется почти 10 миллионов новых случаев деменции [5], а к 2050 году число больных деменцией утроится [96]. Только в Китае по данным национального перекрестного исследования,

проходившего с 2015 по 2018 года, около 6% людей 60 лет и старше имеют деменцию различной степени тяжести [160]. Еще больший процент деменции демонстрирует Индия – 7.4% людей 60 лет и старше [157]. А распространенность УКР в мире может достигать до 22% среди пациентов 65 лет и старше [144].

Когнитивные функции – это одни из функций головного мозга, обеспечивающие взаимодействие человека с окружающим миром. Они подразделяются на следующие виды: внимание, восприятие (гнозис), праксис, память, речь, управляющие функции, социальный интеллект [17].

Изучение КН началось с деменции, как конечной стадии КН [192]. Деменция – приобретенные устойчивые полифункциональные КН, которые выражены в значительной степени, определяются на фоне сохранного сознания, продолжаются не менее 6 месяцев, имеют причиной органическое поражение головного мозга и не связаны с другими психическими нарушениями. Основным критерием деменции является ограничение в повседневной жизни из-за когнитивного дефицита [17].

Впервые термин УКР (англ. — mild cognitive impairment, MCI) предложил R. Petersen в 1997 году, указав их как стадию, предшествующую развитию деменции. [46]. В настоящее время под УКР понимают объективные КН, которые выявляются при нейропсихологическом тестировании, однако еще не приводят к социальной дезадаптации, в отличие от выраженных КН [8].

А в 2005 году академик Н.Н. Яхно предложил выделить стадию легких КН, при которых отмечается снижение когнитивных функций относительно предыдущего уровня, однако данные изменения все еще находятся в возрастной норме и почти не выявляются при когнитивном тестировании. [38].

К основным причинам нарушений когнитивных функций в пожилом возрасте являются нейродегенеративные, сосудистые заболевания, дисметаболические нарушения и их смешанные варианты. Реже причинами КН могут быть черепно-мозговые травмы, аутоиммунные заболевания, ликвородинамические нарушения, опухоли, нейроинфекции [14].

В нашей стране 40% случаев деменций обусловлены болезнью Альцгеймера, 15% – хронической ишемией головного мозга, и 13% – сочетание болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний. Однако данное соотношение резко меняется на стадии УКР. Более 60% УКР обусловлены сосудистыми причинами [39].

Одним из важнейших факторов риска развития сосудистых КН является ХСН. Во многих исследованиях была показана взаимосвязь нарушений функции сердца и головного мозга. Эти взаимоотношения можно разделить на 5 групп:

1. Общие этиологические факторы (гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет)
2. Влияние ХСН на когнитивные функции через ряд механизмов, такие как гипоперфузия головного мозга, микроинсульты при развитии фибрилляции предсердий, ...)
3. Влияние КН на ХСН (снижение комплаенса при развитии КН, влияние тревоги и депрессии на ХСН)

Нарушение кровоснабжения и развитие хронической ишемии является основным патогенетическим механизмом повреждения как сердца, так и мозга и приводит к развитию как ХСН, так и сосудистых КН. Общая гемодинамика неразрывно связана с внутримозговой и внутрисердечной гемодинамикой. [52]. Основными этиологическими факторами повреждения сосудов являются атеросклероз с дислипидемией, гипертоническая болезнь, сахарный диабет. Также не корригируемым фактором риска является возрастное ремоделирование сосудов. (Рисунок 1).

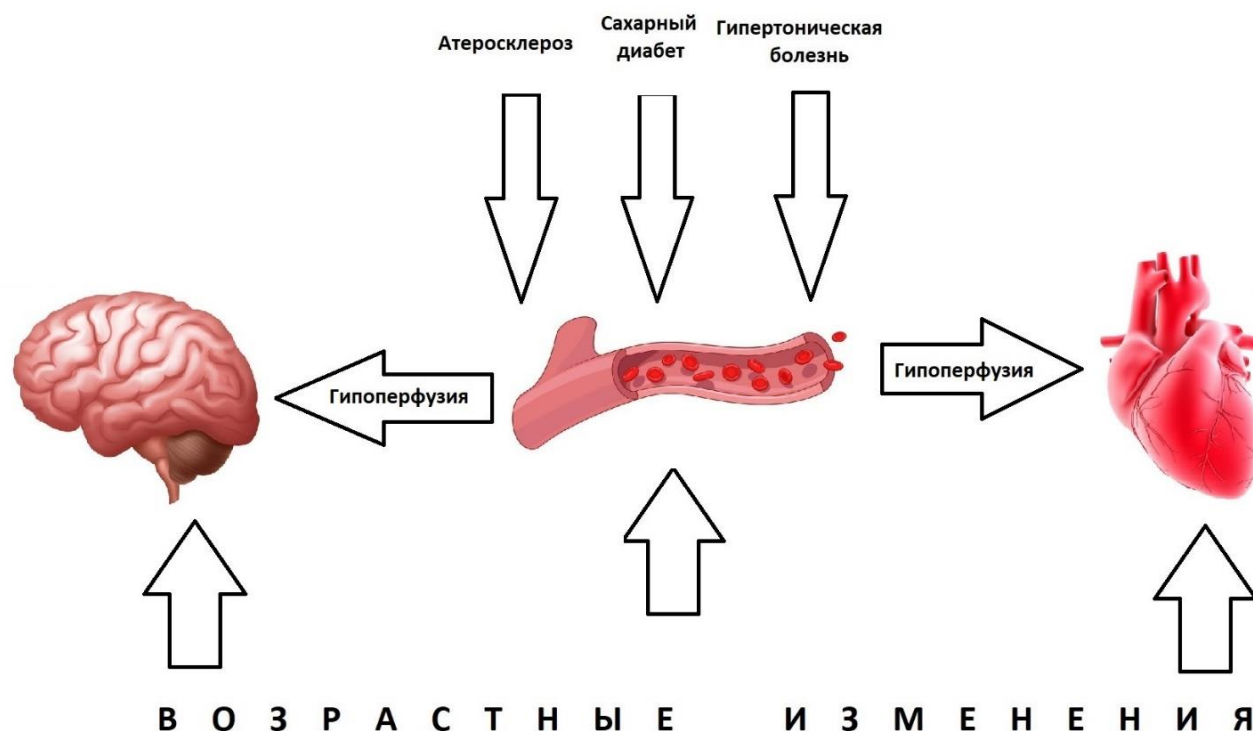


Рисунок 1 – Влияние факторов риска на развитие ХСН и КН (разработан автором)

Общеизвестно, что высокие цифры артериального давления (АД) приводят к повреждению эндотелия, развитию ишемии сосудистой стенки с развитием плазматического пропитывания, гиалиноза, эластофиброза и атеросклероза [28]. Параллельно с этим происходит гипертрофия гладкомышечных клеток сосудов. Данное ремоделирование сосудов впоследствии приводит к нарушению кровоснабжения головного мозга [194]. Особенно это выражено в белом веществе мозга, что проявляется зонами лейкоареоза по МРТ и развитию КН [121]. С другой стороны, длительно высокое АД увеличивает нагрузку на сердце. Это приводит к компенсаторной гипертрофии миокарда, нарушению диастолической функции и как следствие гипоперфузии миокарда, что в свою очередь способствует развитию кардиофиброза, увеличению жесткости миокарда и развитию ХСН [179]. В зависимости от того, в каком сосудистом бассейне эти изменения наиболее выражены, выделяют следующие клинко-морфологические формы гипертонической болезни: сердечная, мозговая, почечная. Однако в реальности чаще всего при длительном течении гипертонической болезни имеется поражение

нескольких бассейнов, что приводит одновременно к поражению как сердца, так и головного мозга [28].

Атеросклероз поражает крупные сосуды. Чаще всего бляшки образуются в аорте, коронарных артериях сердца, артерий, кровоснабжающих головной мозг, почечных артериях, артериях кишечника и нижних конечностей. При наличии гемодинамической бляшки в коронарных артериях развивается ишемическая болезнь, длительные эпизоды ишемии приводят к кардиосклерозу и развитию ХСН. Рост атеросклеротических бляшек в сонных артериях приводит к гипоперфузии головного мозга, атрофии коры и развитию КН [59]. Согласно исследованию PESA, включавшего 547 человек с бессимптомными атеросклеротическими бляшками, даже наличие субклинического каротидного атеросклероза ассоциировано со снижением метаболизма головного мозга, независимо от других факторов риска, включая гипертоническую болезнь [180]. Более того, утолщение комплекса интима-медиа на ранних этапах повышает сосудистую жесткость, что также негативно влияет на внутримозговой кровоток [58]. Нестабильные атеросклеротические бляшки могут быть причинами микроэмболов и возникновению микроинсультов [59].

По результатам Фрамингемского исследования, сахарный диабет независимо увеличивал риск сердечной недостаточности до 2 раз у мужчин и в 5 раз у женщин по сравнению с контрольной группой того же возраста [126]. Длительные эпизоды гипергликемии вызывают микрососудистую дисфункцию, которая ведет к ухудшению кровоснабжению сердца, гипоперфузии и является одной из причин развития диабетической кардиомиопатии. Продукты гликации приводят к увеличению жесткости миокарда, снижению диастолической функции. На начальных этапах это увеличивает нагрузку объемом на камеры сердца, способствует развитию дилатации полостей, что в свою очередь увеличивает риск нарушений ритма, в частности фибрилляции предсердий. Также нарушения углеводного и жирового обмена при диабете негативным образом влияют на энергетические процессы в сердце, ухудшая течение ХСН [129]. Развитие микрососудистых нарушений отражается и на высшей нервной деятельности.

Поражение сосудов при сахарном диабете, по мнению некоторых авторов, оказывает влияние на внутримозговой кровоток и приводит к развитию КН [108, 133]. При использовании различных режимов магнитно-резонансной томографии (МРТ) были выявлено также более выраженные зоны лейкоареоза, атрофии коры у пациентов с диабетом, что соответствовало более выраженному когнитивному дефициту. По данным Канадского мета-анализа, уровень гликированного гемоглобина был связан с уровнем когнитивного дефицита, в частности снижалась скорость обработки данных, а также управляющие функции и внимание [86].

Помимо общих факторов риска в литературе встречается большое количество данных о влиянии непосредственно ХСН на КН.

ХСН является одним из факторов риска развития острого нарушения мозгового кровообращения [116], что соответственно приводит к КН, в частности сосудистой постинсультной деменции. По данным D. Ferro распространенность корковых инфарктов по данным МРТ у пациентов с ХСН достигает 17%, в то время как у пациентов без ХСН – 7% [118]. Также риск наличия скрытых лакунарных инфарктов в 2,7 раза выше у пациентов с ХСН [66].

Однако основной причиной КН при ХСН является хроническая гипоперфузия головного мозга [80]. Гипоксия приводит к высвобождению индуцируемого гипоксией фактора-1, который в свою очередь в астроцитах стимулирует выработку фактора эндотелия сосудов-1 и основного фактора роста фибробластов. В перицитах усиливается выработка ангиопоэтина-1. Все эти факторы усиливают проницаемость гематоэнцефалического барьера, развивается отек астроцитов и микроглии. В зоне отека происходит демиелинизация нервных волокон, возникают изменения, приводящие к развитию КН [9, 47, 84].

ХСН приводит к повышению уровней воспалительных цитокинов. Было показано, что уровень цитокинов обратно взаимосвязан с когнитивной функцией [94]. Основную роль в развитии КН играют именно факторы сосудистого воспаления, такие как $\text{TNF}\alpha$, sICAM1, sVCAM1 [89]. Данные молекулы участвуют в адгезии лейкоцитов на эндотелии сосудов, их концентрация зачастую увеличивается при различных инфекционных заболеваниях [16].

Постепенно развивающиеся КН приводят к снижению инструментальной активности [164], увеличивают риск развития социальной изоляции [103], приводят к развитию депрессии [194]. Все это негативно влияет на мотивацию пациентов к лечению, снижает комплаентность [13], и также может приводить к увеличению риска развития [85] и прогрессированию ХСН [62], увеличить риск смерти [130].

На данном этапе развития медицины вернуть утраченные когнитивные функции в большинстве случаев деменций не представляется возможным. Поэтому актуальным является профилактика КН, в частности выявление пациентов на начальном этапе с легкими и умеренными КН и предотвращения дальнейшей конверсии в деменцию. Считается, что скорость перехода УКР в деменцию составляет 5-10% и зависит от возраста и причины когнитивного снижения: так в течение года 6,8-8,1% умеренных КН переходят болезнь Альцгеймера с деменцией, а 1.6-1.9% в сосудистую деменцию [135]. Наибольшая скорость конверсии в деменцию обычно наблюдается в течение первых 3 лет после постановки диагноза УКР, а в последующие годы значительно снижается [136].

Таким образом скорость конверсии в деменцию неодинакова и зависит от подтипа УКР и других факторов риска. Неамнестический полифункциональный подтип УКР, связанный, вероятнее всего с сосудистыми причинами имеет невысокий риск перехода в деменцию и поэтому требует выделения пациентов наиболее высокой группы риска конверсия в деменцию [30]. И в последние годы был найден один из мощнейших факторов риска когнитивного снижения – развитие СА со снижением физической активности.

1.5. «Когнитивная хрупкость»

В начале 21 века множество исследователей в своих результатах отмечали взаимосвязь когнитивного и физического статусов, постепенно накапливались знания о взаимосвязи КН и ФСА. С одной стороны, взаимосвязь этих двух состояний обусловлена многими общими факторами риска и общими механизмами

развития. С другой стороны, КН могут приводить у ускоренной потере мышечной массы, как и снижение физического статуса может ускорить развитие КН [48].

Morley J.E. в 2001 году сообщает о том, что снижение тестостерона с возрастом у мужчин может приводить не только к снижению мышечной массы, но и ассоциировано с КН [138]. Гипертоническая болезнь, ХСН, сахарный диабет и различные сердечно-сосудистые факторы риска (дислипидемия, гипергомоцистеинемия) могут приводить одновременно как к потере мышечной массы [137, 171], так и к развитию КН [65, 87, 154,]. Повышенный уровень маркеров хронического воспаления ассоциирован как более худшим когнитивным, так и физическим статусами [89, 123].

Физическая активность может непосредственно влиять на когнитивные функции. Исследования на детях и подростках демонстрируют положительное влияние физических упражнений на баланс нейромедиаторов [60, 125] что в свою очередь не только способствует нормальному психоэмоциональному фону [182], но и влияет на развитие когнитивных функций [91, 92]. В настоящее время физическая активность используется в качестве лечения детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью [91]. Небольшая физическая активность может увеличивать внутримозговой кровоток [141], а физические упражнения средней и высокой интенсивности у детей и подростков приводит к увеличению мозгового нейротрофического фактора, который в свою очередь может повышать синаптическую пластичность и способствовать образованию новых нейронных связей [176, 186]. В работе Martin A. было показано, что дополнительные физические упражнения для снижения веса у детей с ожирением приводят не только к снижению веса, но и улучшению успеваемости [147].

В пожилом возрасте многие из этих механизмов сохраняются. Например, опосредованное физическими упражнениями повышение мозгового нейротрофического фактора у пациентов старше 71 года приводят к улучшению исполнительных функций, в отличие от пациентов более молодого возраста. Также, чем старше были пациенты, тем больше увеличивался уровень мозгового нейротрофического фактора в ответ на физическую нагрузку [53]. В пожилом

возрасте в ответ на аэробные упражнения усиливается кровоснабжение различных участков мозга, например, префронтальной коры [152]. В исследовании Yuki A. было продемонстрировано, что физическая активность и общие траты энергии являются важными предикторами атрофии лобных долей в течении 8 лет [168]. У пожилых людей с привычкой к физическим упражнениям объем подкоркового серого вещества больше, чем у людей, не занимающихся физической активностью регулярно [140].

Субанализ Хисаямского исследования продемонстрировал, что саркопения была ассоциирована с меньшим объемом серого вещества в лобной доле, островковой доле, поясной извилине, гиппокампе, миндалевидном теле и базальных ганглиях по данным магнитно-резонансной томографии, чем у лиц без саркопении [51].

В 2010 году Boyle P. A. публикует результаты 12 летнего проспективного исследования, которые показали, что у пациентов с физической СА частота развития КН, а также скорость снижения когнитивных функций выше, чем у физически «крепких» пациентов [148]. Появляются данные о взаимосвязи ФСА с риском развития болезни Альцгеймера [103]. По результатам 5 летнего французского исследования было выявлено, что частота и тяжесть КН выше среди пациентов с физической СА. Более того, эти пациенты как правило демонстрируют большее снижение базовой и инструментальной активности в течение 4х лет [78].

В исследовании американцев мексиканского происхождения было показано, что у пациентов с 22 баллами и выше по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС – англ. MMSE) наличие физической хрупкости было ассоциировано с увеличением когнитивного снижения в течение 10 лет, чем у «крепких» пациентов [167]. Данное исследование проводилось с 1995 года и является одним из самых ранних исследований, показавших важность именно сочетания когнитивных и физических нарушений с точки зрения риска развития деменции.

Однако долгое время единых критериев, определения данного состояния не существовало. В более ранних публикациях можно встретить термин «когнитивная

хрупкость», однако данное состояние значительно отличалось у разных исследователей и в различных статьях до 2013 года группа «когнитивной хрупкости» могла включать в себя пациентов с деменцией, болезнью Альцгеймера и даже пациентов без синдрома СА [74, 78, 167].

Только 16 апреля 2013 года в Тулузе (Франция) Международная академия питания и старения (I.A.N.A.) и Международная ассоциация геронтологии, и гериатрии (I.A.G.G.) организовали Международную консенсусную группу, давшую впервые определение «когнитивной хрупкости» (cognitive frailty in eng.). Данный консенсус определял «когнитивную хрупкость» как гетерогенное клиническое состояние, характеризующееся одновременным наличием как ФСА, так и додементных КН. Одним из ключевых моментов данного состояния является отсутствие Болезни Альцгеймера и других видов деменции при наличии УКР [75]. Данное состояние представлено на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Модель «когнитивной хрупкости» (разработан автором)

В дальнейшем Ruan Q. с коллегами уточнили данное определение, выделив 2 подтипа: «обратимую» «когнитивную хрупкость» и «потенциально обратимую» «когнитивную хрупкость». «Обратимая» «когнитивная хрупкость» определяется как наличие ФСА или преаестении на фоне легких КН. Именно на данном этапе необходимо начинать первичную профилактику КН, т.к. именно данная категория пациентов рискует в дальнейшем перейти к стадии УКР, а затем и в стадию деменции. Также авторы предлагают использовать положительный результат биомаркеров болезни Альцгеймера в качестве аналога легких КН. Стадия «потенциально обратимой» «когнитивной хрупкости» характеризуется сочетанием УКР и физической СА [73].

Выделение отдельной категории пациентов с «когнитивной хрупкостью» обусловлено не только тесной взаимосвязью когнитивного физического статусов, но и негативным влиянием на прогноз.

Итальянское проспективное исследование, включавшее 2150 человек продемонстрировало, что через 3.5 года у лиц с «когнитивной хрупкостью» наблюдался повышенный риск развития деменции от всех причин (ОШ: 2,30, 95% ДИ: 1,02–5,18), особенно сосудистой деменции (ОШ: 6,67, 95% ДИ 2,11–20,99). В течение 7 лет данная закономерность сохранялась: имелся более высокий риск развития деменции от всех причин (ОШ: 2,12, 95% ДИ: 1,12–4,03), а особенно сосудистой деменцией (ОШ: 6,85, 95% ДИ (3,16–14,83). Данные ассоциации сохранялись при включении в модель сосудистых факторов риска и депрессивных симптомов [170].

В среднем, согласно китайскому мета-анализу 2020 года у пациентов с «когнитивной хрупкостью» риск развития деменции в 5,58 раз выше (ДИ 3,17-9,85; $p < 0,001$), по сравнению с пациентами без «когнитивной хрупкости» [69]. При этом, по данным Японского исследования, именно УКР и их сочетания с ФСА увеличивают риск развития деменции, в отличие от изолированной ФСА, которая в отсутствии КН не оказывала влияние на риск развития деменции в будущем [68].

«Когнитивная хрупкость» также может быть фактором риска развития послеоперационного делирия: исследование после кардиохирургических операций

показало, что «когнитивная хрупкость» увеличивает риск развития послеоперационного делирия в 7,5 раз, даже после поправки на пол, возраст альбумин и тип оперативного вмешательства [120]. У пациентов старше 80 лет с переломом шейки бедра снижение когнитивных функций было независимым фактором риска послеоперационного делирия. Индекс Бартел, а также способность передвигаться (самостоятельно, с помощью вспомогательных средств, неспособность) в отсутствии КН не ассоциировалось с риском послеоперационного делирия [150].

Также пациенты с «когнитивной хрупкостью» как правило демонстрируют более высокий уровень инвалидности [172], у них выше базовая и инструментальная зависимость от посторонней помощи [184].

Таким образом в настоящее время актуальным является изучение «когнитивной хрупкости», выявление детерминант развития данного феномена, а также оценки влияния на прогноз, в частности у пациентов с ХСН.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ

2.1 Общая характеристика исследования

Данное исследование состояло из двух этапов:

1 этап – субанализ одномоментного поперечного аналитического многоцентрового исследования «ЭВКАЛИПТ», позволившее оценить распространенность сочетания КН и ФСА на российской популяции у пациентов с ХСН и без ХСН.

2 этап – проспективное исследование, выполненное на базе Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 3.

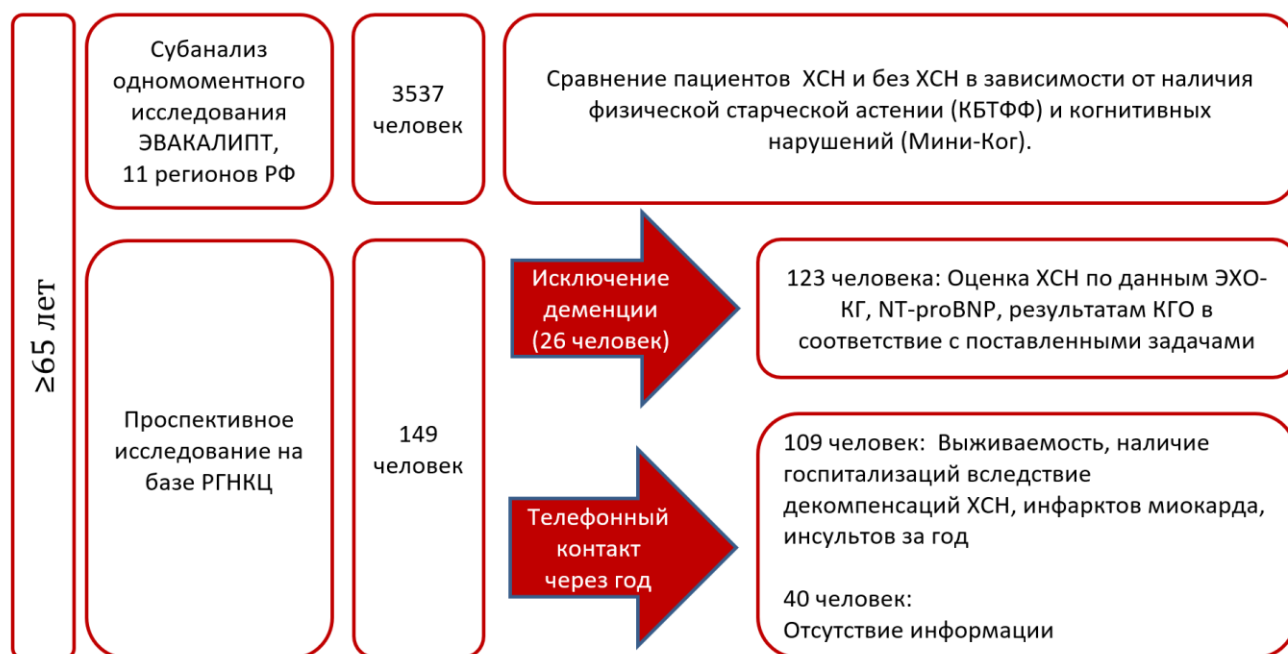


Рисунок 3 – Дизайн исследования (разработан автором)

2.2 Российское многоцентровое исследование «ЭВКАЛИПТ»

В одномоментном поперечном аналитическом многоцентровом исследовании ЭВКАЛИПТ принимали участие лица, проживающие в 11 регионах РФ (Республики Башкортостан, Дагестан и Чувашия; г. Воронеж и Воронежская область; г. Москва; г. Саратов; г. Санкт-Петербург и Ленинградская область; Ивановская, Рязанская, Самарская и Смоленская области). Они были обследованы в период с апреля 2018 г. по октябрь 2019 г. Критериями включения являлись возраст ≥ 65 лет и письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения были соответственно отказ от участия в исследовании и возраст младше 65 лет.

Всем пациентам, силами врача гериатра и медицинской сестры выполнялась КГО, которая состояла из двух этапов: 1) анкетирование по специально разработанному опроснику; 2) объективное обследование.

О наличии у обследуемых хронических заболеваний (в частности, ХСН) судили на основании представленной ими медицинской документации (амбулаторные карты, выписные эпикризы, протоколы лабораторно-инструментального обследования) и опроса.

Когнитивные функции оценивали при помощи теста Мини-Ког, который включает 2 задания: 1) запоминание и отсроченное воспроизведение трёх слов; 2) рисование часов. За первое задание начисляют от 0 до 3 баллов, за второе – от 0 до 2, баллы суммируют. Максимально возможная сумма баллов – 5, минимально возможная – 0. Результат 3 и менее баллов указывает на вероятное наличие КН, 4-5 баллов на вероятное их отсутствие. Также в нашей работе мы отдельно выделяли пациентов, набравших 3 балла, в качестве пограничной группы, имеющих умеренный риск наличия КН. В нашей работе пациентов, набравших менее 3х баллов для удобства будем называть пациентами с КН [14].

ФСА верифицировали на основании проведенной КБТФФ, состоящей из трех субтестов: теста на равновесие, скорость ходьбы и тест с подъёмом со стула без помощи рук. За выполнение каждого субтеста начисляется от 0 до 1–4 баллов,

баллы суммируются. Максимально возможная сумма баллов — 12, минимально возможная — 0. Результаты интерпретируют следующим образом: 10–12 баллов — нет ФСА («крепкие» пациенты); 8–9 баллов — преастения («прехрупкие» пациенты); ≤ 7 баллов — ФСА («хрупкие» пациенты) [26].

Всего в исследование ЭВКАЛИПТ включили 4308 пациентов (30% мужчин) в возрасте от 65 до 107 лет (средний возраст 78 ± 8 лет). Большинство (60%) участников были обследованы в условиях поликлиники, каждый пятый — в стационаре (20%) или на дому (19%), 1% — в интернатах/домах престарелых. Для данного субанализа было отобрано 3537 пациентов с данными о наличии ХСН, которым выполнили тест Мини-Ког и КБТФФ. Средний возраст пациентов составлял $78,7 \pm 8,4$ года. Большинство из них было женщинами (70,9%). Характеристика группы представлена в Таблице 1 [1].

Таблица 1 – Характеристика участников субанализа исследования ЭВКАЛИПТ

Показатель	Все пациенты (n=3537)
Возраст, годы (M $\pm$ SD)	$78,7 \pm 8,4$
Мужской пол, %	29,1
Индекс массы тела, кг/м ² (M $\pm$ SD)	$28,0 \pm 5,0$
Мини-Ког, баллы, (M $\pm$ SD)	$2,9 \pm 1,5$
КШОПС, баллы, (M $\pm$ SD)	$5,9 \pm 3,5$
Систолическое АД, мм рт. ст. (M $\pm$ SD)	$135,7 \pm 16,5$
Систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст., %	38,2
Диастолическое АД, мм рт. ст. (M $\pm$ SD)	$80,2 \pm 9,5$
Диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст., %	17,5
ЧСС, уд/мин (M $\pm$ SD)	$72,6 \pm 8,7$
ЧСС > 80 уд/мин, %	14,0

Все пациенты были разделены на 2 группы: с наличием и отсутствием ХСН.

2.3 Проспективное исследование на базе РГНКЦ

В период с 2021 по 2023 год было проведено проспективное исследование в рамках реализации государственного задания №69.21-2021 «Комплексный подход к диагностике и ведению хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста». Работа была выполнена на базе неврологического, терапевтического, кардиологического отделений и отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Все пациенты были госпитализированы в плановом порядке и на момент включения не имели обострений хронических заболеваний, в т.ч. декомпенсации сердечной недостаточности.

Пациенты включались в исследование за пару дней до предполагаемой выписки. До начала исследования все пациенты подписывали добровольное информированное согласие. Протокол исследования соответствовал Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации [191] и был одобрен локальным этическим комитетом ОСП РГНКЦ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (протокол № 25 от 17.06.2019 г.). Отбор пациентов в данное исследование проводился согласно критериям включения и исключения.

Критерии включения

1. Возраст пациентов 65 лет и старше
2. Наличие ХСН согласно критериям ESC-2021 [113].
3. Подписание пациентом добровольного информированного согласия

Критерии не включения

1. Наличие острого заболевания в момент обследования (тяжелое онкологическое заболевание, тяжелая анемия, пневмония, обострение других заболеваний)
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.

ХСН диагностировалась согласно критериям европейского общества кардиологов от 2021 года [113]. ХСН со сниженной или промежуточной фракцией выброса верифицировались на основании ЭХО-КГ исследования. ХСН с сохраненной фракцией выброса выставлялась на основании клинической симптоматики (наличие одышки, отеков,...) в сочетании с фракцией выброса более 50% по данным ЭХО-КГ и наличием признаков структурного и/или функционального изменения сердца, представленных в Таблице 2.

Таблица 2 – Основные признаки структурного и/или функционального изменения сердца европейского кардиологического общества-2021 года

Индекс массы миокарда левого желудочка	≥ 95 г/м ^{2c} (Женщины), ≥ 115 г/м ^{2c} (Мужчины)
Индекс объема левого предсердия	>34 мл/м ^{2c} (синусовый ритм) >40 мл/м ^{2c} (фибрилляция предсердий)
Коэффициент E/e' * в состоянии покоя	>9
Мозговой натрийуретический про пептид	>125 пг/мл (синусовый ритм) >365 пг/мл (фибрилляция предсердий)
Систолическое давление в легочной артерии; Пиковая скорость трикуспидальной регургитации	>35 мм рт.ст. $>2,8$ м/с

Примечание: E/e' соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца

Всего в исследование было включено 149 пациентов. Исследование проводилось в три этапа. На первом этапе при поступлении в стационар всем пациентам в рамках основного заболевания проводилось стандартное ЭХО-КГ. При наличии клиники или ЭХО-КГ критериев ХСН дополнительно производился забор NT-proBNP. При подтверждении диагноза ХСН пациенту выдавалось информированное добровольное согласие. При согласии и соответствии критериям

включения/невключения за несколько дней до выписки пациент включался в исследование и консультировался врачом гериатром с КГО, включавшей в себя оценку ФСА и когнитивных функций. Характеристика пациентов представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика участников субанализа исследования ЭВКАЛИПТ

Показатель	Все пациенты n=149
Возраст, годы (M ± SD)	77,77±7,38
Мужской пол, % (n)	47% (70)
МОСА, баллы, Me (25%; 75%)	24 (22; 26)
КШОПС, баллы, Me (25%; 75%)	28 (26;29)
Инвалидность, % (n)	
Нет	41,2% (61)
III гр	23% (34)
II гр	32,4% (48)
I гр	3,4% (5)
Проживает	
В Семье, % (n)	62,2% (92)
Один, % (n)	37,8% (56)
Семейное положение % (n)	
Вдовец	48,6% (72)
Женат	48% (71)
Разведен	2,7% (4)
Никогда не был в браке	0,7% (1)
Наличие детей, % (n)	96,6% (143)
Наличие высшего образования, % (n)	55,70% (83)

Согласно дизайну исследования, на первом этапе все пациенты были разделены на 3 группы, согласно когнитивному статусу: пациенты без КН, пациенты с УКР и пациенты с деменцией. После сравнения этих групп, пациенты с деменцией были исключены. Оставшиеся пациенты были разделены на 4 группы: контрольная группа (пациенты без КН и ФСА), пациенты с КН, но сохранным

физическим статусом, пациенты с ФСА, но без КН. Четвертую группу составляли пациенты с КН и ФСА, сочетание которых именовалось «когнитивной хрупкостью». Более подробно методология выделения данных групп указана в подглаве 2.4 методы исследования.

Через год было проведено телефонное анкетирование по специально разработанному опроснику, основными вопросами которого были: жив ли пациент, были ли за последний год инфаркты миокарда или инсульты, были ли госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. Конечными точками были смерть пациента в течение года и комбинированная конечная точка, включавшая, помимо летальных исходов, все случаи инфарктов, инсультов и госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.

2.4 Методы исследования

Наличие хронических заболеваний устанавливалось по данным анамнеза и медицинской документации, в т.ч. выписного эпикриза. Всем пациентам был рассчитан индекс Чарлсона и модифицируемый индекс функциональной коморбидности [188].

С целью оценки тяжести ХСН была использована шкала оценки тяжести клинического состояния (ШОКС). Данная шкала представлена в российских клинических рекомендациях [101] и состоит из 10 вопросов, оценивающих клинические симптомы ХСН (одышка, отеки, увеличение веса, перебои в сердца) и данные объективного осмотра (положение в постели, АД, ритм галопа, увеличение печени, хрипы в легких).

С целью оценки базовой активности в повседневной жизни был использован индекс Бартела [132]. Если пациент набирал максимальное количество – 100 баллов, то он считался независимым от посторонней помощи. Любое значение менее 100 баллов (снижение по любому показателю) трактовалось как зависимость от посторонней помощи. В дальнейшем все пациенты с зависимостью разделены на 3 группы: сумма баллов 95 свидетельствовала о легкой зависимости в

повседневной жизни; 65–90 баллов – умеренной; 21–60 баллов – выраженной. Пациентов с полной зависимостью, набравших менее 20 баллов в нашем исследовании, не было.

Для оценки инструментальной активности в повседневной жизни использовалась шкала Лоутона [127]. Результат менее 8 баллов свидетельствовал о наличии снижения инструментальной активности.

Оценку статуса питания проводили по краткой шкале оценки питания (MNA) [115]. Интерпретация результатов выполнялась следующим образом: >23,5 балла – нормальное состояние питания. При наличии 23,5 баллов и менее верифицировался нарушенный статус питания, который был разделен на 2 группы: 17–23,5 балла – риск развития мальнутриции и при результате менее 17 баллов верифицировалась мальнутриция.

Оценку риска падений проводили с помощью шкалы Морсе [139]. Высокий риск падений подтверждался при сумме баллов 51 балл и более.

Оценку эмоционального статуса проводили с использованием гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale – 15, GDS-15) [177]. Пациент отвечал на вопросы в соответствии со своим психоэмоциональным состоянием за последние две недели. Значение от 0 до 4 баллов свидетельствовало об отсутствии депрессии, а 5 баллов и более – о вероятной депрессии.

Ортостатическую пробу проводили в палате при отсутствии внешних шумов и неярком освещении. Было выполнено 3 измерения АД. В начале пациенту предлагалось принять горизонтальное положение. Через семь минут проводилось первое измерение АД. Затем пациент принимал вертикальное положение. Второе и третье измерение АД проводилось на первой минуте и спустя 3 минуты соответственно. Пробу считали положительной при снижении САД более чем на 20 мм рт. ст., или при снижении ДАД более чем на 10 мм рт. ст.. Также снижение САД до 90 мм рт. ст. и более трактовалось в пользу наличия ортостатической гипотензии, независимо от исходного уровня [82].

Данные социального статуса были собраны по данным анамнеза, со слов пациента. Учитывался уровень образования, характер трудовой деятельности,

наличие работы на момент госпитализации, семейное положение, проживание в семье или одинокое проживание, наличие детей, вредные привычки.

С целью оценки социальной изоляции была использована Люббенская шкала социальной изоляции (Lubben Social Network Scale – LSNS). Шкала состоит из 6 вопросов, максимальный балл 30. Результат менее 12 баллов свидетельствовал о социальной изоляции.

КБТФФ служила тестом для диагностики ФСА. Методика проведения, а также интерпретация данного теста описаны в подглаве 2.2.

Оценку когнитивных функций проводили с помощью скринингового теста мини-Ког, КШОПС и монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA).

Мини-ког – скрининговый тест, позволяющий в краткие сроки диагностировать КН. Методика проведения данного теста описаны в подглаве 2.2. Когнитивное тестирование пациентов в исследовании ЭВКАЛИПТ ограничивалось данным тестом. Поэтому с целью более точной диагностики, при наборе пациентов на базе РГНКЦ всем пациентам, независимо от результата теста Мини-Ког были выполнены КШОПС и МоСА тест.

МоСА тест разработан для диагностики додементных КН и включает в себя тесты на различные функции головного мозга, в том числе тесты для оценки регуляторных функций, что особенно важно для раннего выявления когнитивной дисфункции при сосудистой патологии головного мозга. Максимальное количество баллов – 30. Пациентов, набравших от 26 до 30 баллов, считали не имеющими КН (189). Результат менее 26 баллов говорил о наличии КН умеренной или выраженной степени.

С целью дальнейшей дифференцировки когнитивных расстройств выполнялась КШОПС. Максимальное количество баллов для данной шкалы составляет 30 баллов. Результат 24 и менее баллов говорил о наличии выраженных КН (деменции) [146].

Таким образом, сумма баллов в тесте МоСА <26 , а в тесте КШОПС >24 указывала на наличие УКР. А если сумма баллов в тесте КШОПС была 24 балла и

менее, то считалось, что пациент имел выраженные когнитивные расстройства, независимо от количества баллов по МоСА тесту. При наличии результата >26 баллов в обоих тестах считалось, что пациент не имеет клинически значимых КН [25].

Термин «когнитивная хрупкость» употреблялся согласно международному консенсусу, принятому 16 апреля 2013 года в Тулузе (Франция) Международной академией питания и старения (I.A.N.A.) и Международной ассоциацией геронтологии и гериатрии (I.A.G.G.). Данный консенсус определил «когнитивную хрупкость» как гетерогенное клиническое состояние, характеризующееся одновременным наличием как ФСА, так и додементных когнитивных расстройств [75]. Соответственно, в нашем исследовании «когнитивная хрупкость» диагностировалась при наличии сочетания ФСА (7 и менее баллов по КБТФФ) и УКР (25 и менее баллов в МоСА тесте при наличии 25 баллов и более по КШОПС). Схематично данная концепция представлен на Рисунке 4.



Рисунок 4 – Критерии диагностики «когнитивной хрупкости» (разработан автором)

Забор крови проводился медицинской сестрой натошак. Определение NT-proBNP было выполнено на иммуноферментном флуоресцентном анализаторе

Cobas e411 (Roche) с использованием реагентов фирмы Roche в условиях клинической лаборатории РГНКЦ.

Всем пациентам, проходившим лечение на базе РГНКЦ, специалистом ультразвуковой диагностики было выполнено ЭХО-КГ при помощи ультразвуковой системы экспертного класса GE Vivid E9. Оценивались структурные (индекс массы миокарда левого желудочка, индекс объема левого предсердия, объем левого предсердия, конечный диастолический объем, конечный систолический объем, конечный диастолический размер, конечный систолический размер, относительная толщина стенки левого желудочка), и функциональные (соотношение скорости пика E трансмитрального кровотока на среднее значение скорости пика e' латеральной и медиальной частей, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), градиент трикуспидальной регургитации, фракцию выброса левого желудочка). В зависимости от величины фракции выброса (ФВ) все пациенты были разделены на 3 группы: пациенты с ХСН с нФВ (40% и менее); пациенты с ХСН с унФВ (41-49%). При значении ФВ 50% и выше пациенты относились в группу пациентов с ХСН с сФВ [101].

2.5. Методы статистического анализа

Статистический анализ данных выполнен с использованием программ STATISTICA version 12.0 (StatSoft Inc., США) и IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Описательную статистику, межгрупповые сравнения выполнялись в программе STATISTICA. Логистическая регрессия и ROC-анализ были выполнены в программе SPSS.

Оценка распределения выполнялась при помощи одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. В исследовании ЭВКАЛИПТ вид распределения соответствовал нормальному. Соответственно, результаты были представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение. В исследовании, которое проводилось на базе РГНКЦ, вид распределения переменных, за исключением возраста не соответствовал нормальному. Соответственно, все результаты, за

исключением возраста, были представлены как Me (25%; 75%), где Me – медиана, 25% и 75% – 25-й и 75-й процентиля. Качественные переменные представлены 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 χ^2 Пирсона и 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% ДИ. Прогностическую эффективность ряда показателей оценивали при помощи анализа ROC-кривой с вычислением показателя площади под кривой, которая называется AUC (Area Under Curve). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Частота встречаемости когнитивных нарушений, физической старческой астении их клинические ассоциации с хронической сердечной недостаточностью по данным исследования ЭВКАЛИПТ.

На первом этапе в исследование было включено 3537 пациентов, принимавших участие в исследовании ЭВКАЛИПТ, у которых имелась информация о наличии/отсутствии ХСН и которым был выполнен тест Мини-Ког и КБТФФ. Все пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с и без ХСН. Основные характеристики пациентов представлены в Таблице 4

Таблица 4 – 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 ² (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

Пациенты с ХСН были в среднем старше на 4 года пациентов без ХСН ($p<0,001$). Различий по гендерной принадлежности выявлено не было ($p=0,967$). Также пациенты с ХСН в среднем имели более высокую массу тела ($p=0,015$), значения ИМТ ($p=0,003$) и среди них было больше пациентов с ожирением ($p=0,002$). Пациенты отличались по уровню диастолического. Однако, несмотря на статистическую значимость, данные различия были минимальны и не имели клинического значения [1].

Возраст оказывал значимое влияние на частоту встречаемости основных показателей: с увеличением возраста распространённость и ХСН, и КН, и ФСА значимо возрастала (Рисунок 5).

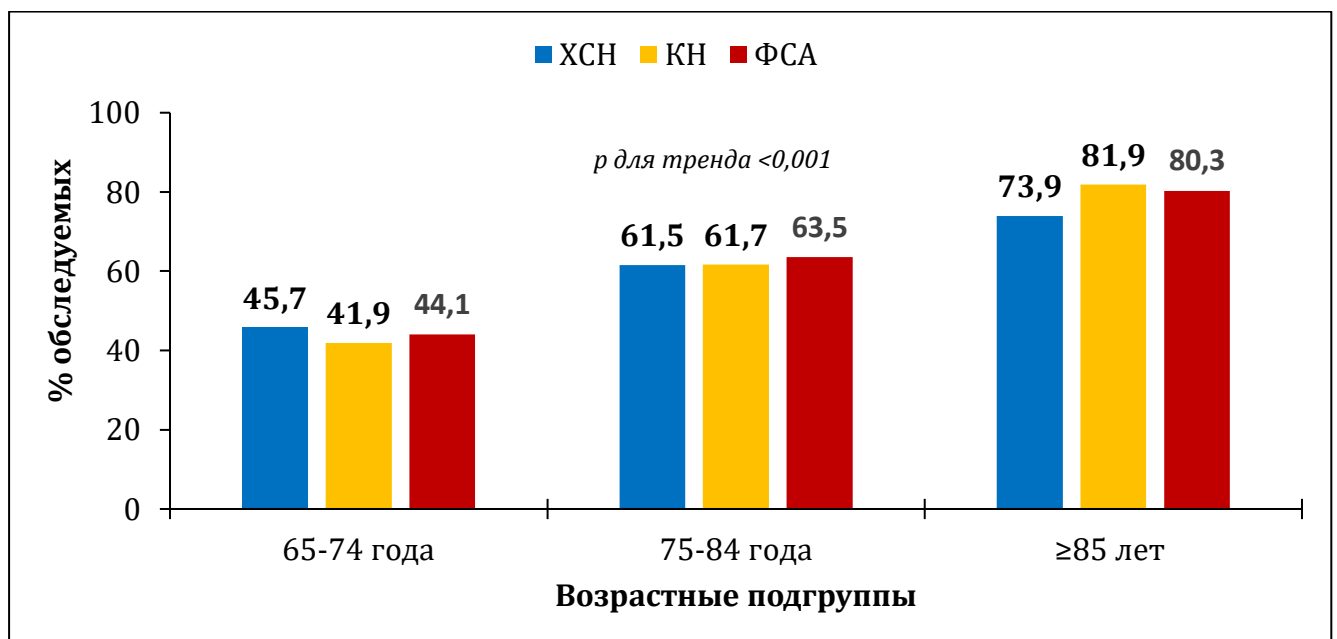


Рисунок 5 – Распространённость ХСН, КН и ФСА в зависимости от возрастной подгруппы (n=3537).

Сумма баллов, набранных при выполнении теста Мини-Ког, варьировала от 0 до 5 (медиана 3; интерквартильный размах 2–4). Среди всех участников преобладали лица, набравшие 3 или 4 балла (Рисунок 6).

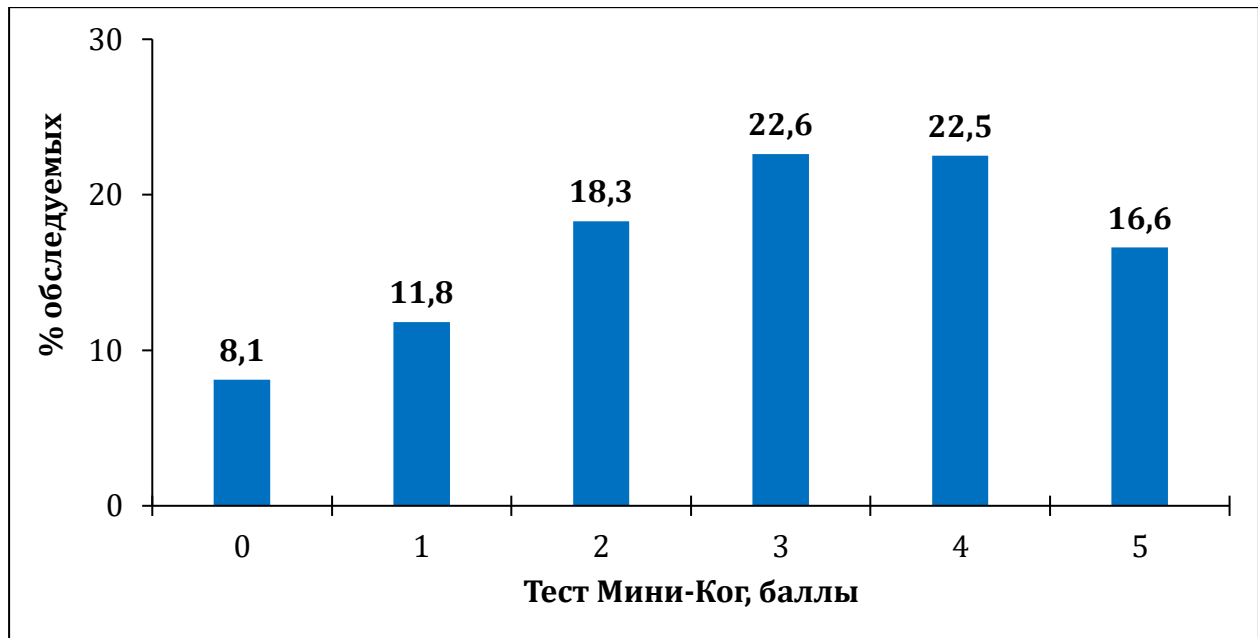


Рисунок 6 – Распределение пациентов в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от суммы баллов теста Мини-Ког (n=3537)

Частота КН (≤ 3 баллов в тесте Мини-Ког) у пациентов с ХСН была существенно выше, чем без ХСН (64,5% против 55,4%; $p < 0,001$). Что соответственно нашло отражение в средней сумме баллов в тесте Мини-Ког ($2,8 \pm 1,5$ балла у пациентов с ХСН против $3,1 \pm 1,5$ балла у лиц без ХСН; $p < 0,001$).

Также пациенты с ХСН были в целом имели более выраженные КН, чем пациенты без ХСН. У пациентов с ХСН было значимо больше людей, набравших 0-2 балла, а у пациентов без ХСН преобладала доля лиц, набравших 4-5 баллов (Рисунок 7).

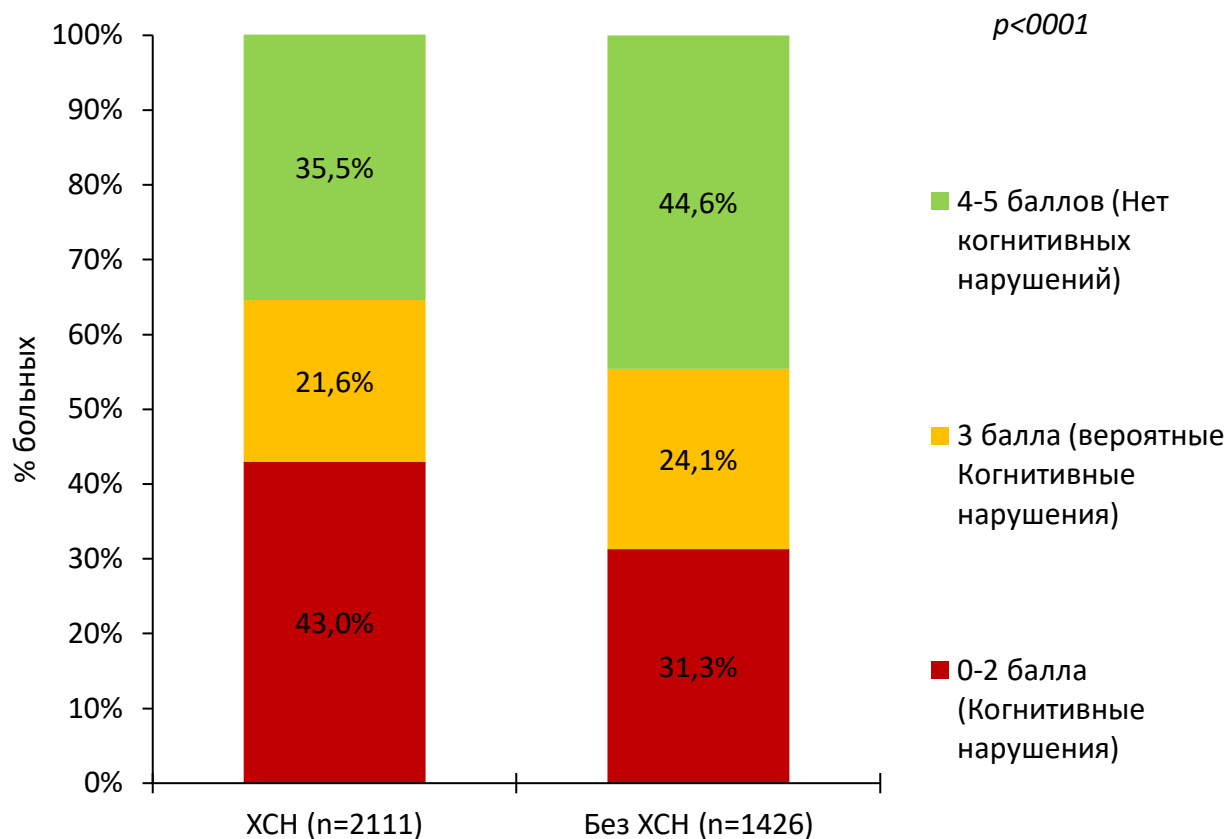


Рисунок 7 – Сумма баллов по тесту Мини-Ког у лиц в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от наличия и отсутствия XCH (n=3537)

При детальном изучении распределения баллов в тесте Мини-Ког в зависимости от наличия XCH было выявлено, что среди больных XCH была больше доля лиц, набравших 1 и 2 балла, и, соответственно, меньше – набравших 4 и 5 баллов, а также выявлена тенденция к меньшей пропорции лиц, набравших 3 балла. При этом соотношение людей, набравших 0 баллов, практически не отличалось в обеих группах (Таблица 5).

Таблица 5 – Результаты теста Мини-Ког у лиц в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от наличия или отсутствия ХСН (n=3537)

Сумма баллов в тесте Мини-Ког	% больных		P
	ХСН (+) (n=2111)	ХСН (-) (n=1426)	
0	8,5	7,6	0,333
1	14,6	7,6	<0,001
2	19,8	16,1	0,005
3	21,6	24,1	0,081
4	21,0	24,8	0,007
5	14,5	19,8	<0,001

Для анализа взаимосвязи между ХСН и КН была использована бинарная логистическая регрессия, где в качестве зависимой переменной рассматривали КН, а в качестве независимой – ХСН. Однофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что наличие ХСН ассоциируется с повышением шансов иметь КН на 46% (95% ДИ 1,28-1,68; $p < 0,001$).

Сумма баллов, набранных при выполнении теста КБТФФ, варьировала от 0 до 12 (медиана 6; интерквартильный размах 3–9). Наиболее часто встречались пациенты, набравшие 8 баллов. У пациентов с ХСН сумма по КБТФФ была меньше, чем у пациентов без ХСН ($5,5 \pm 3,6$ против $6,6 \pm 3,3$; $p < 0,001$). И соответственно частота ФСА (≤ 7 баллов в КБТФФ) у пациентов с ХСН была существенно выше, чем без ХСН (65,8% против 55,7%; $p < 0,001$). Сравнение данных групп представлено на Рисунке 8 [1].

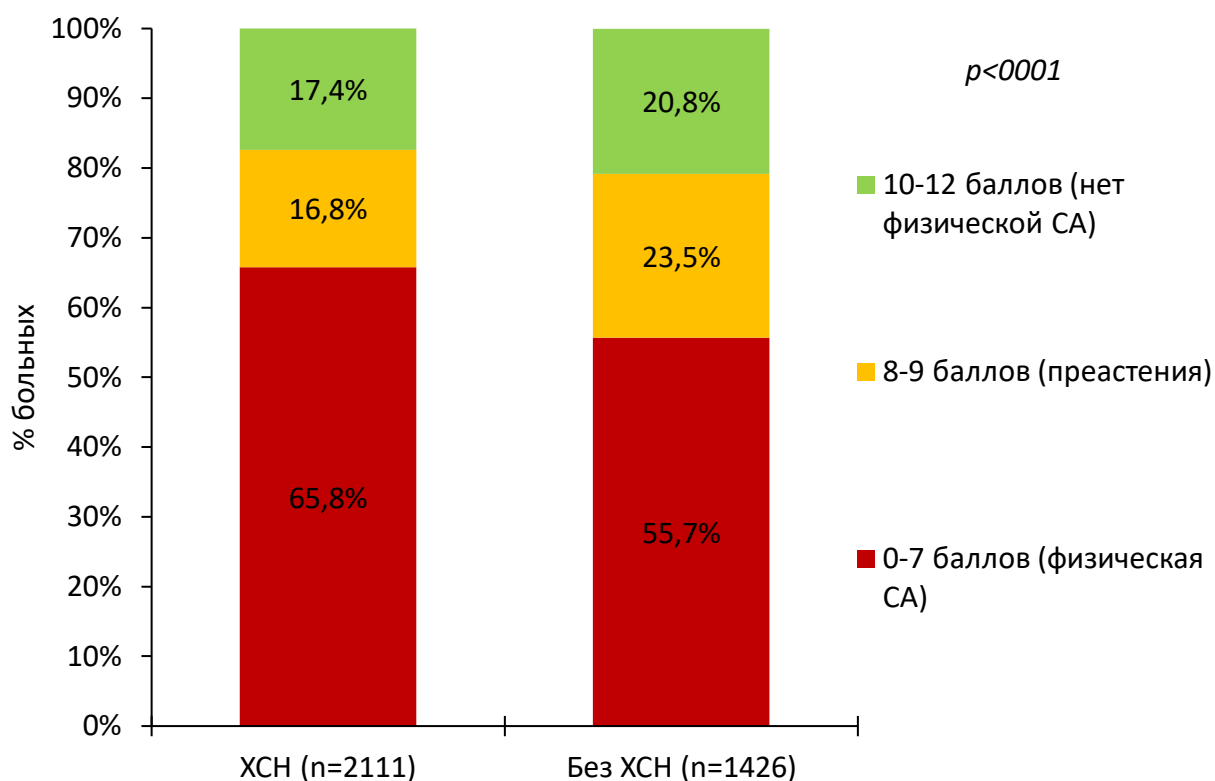


Рисунок 8 – Сумма баллов по КБТФФ у лиц в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от наличия и отсутствия XCH (n=3537)

Для анализа взаимосвязи между XCH и ФСА была использована бинарная логистическая регрессия, где в качестве зависимой переменной рассматривали ФСА, а в качестве независимой – XCH. Однофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что наличие XCH ассоциируется с повышением шансов иметь ФСА на 53% (95% ДИ 1,33-1,76; $p < 0,001$)

При оценке сочетания набранных баллов по КБТФФ и в тесте Мини-Ког было выявлено, что почти треть пациентов (29,88%) имеют 7 и менее баллов по КБТФФ и результат 0-2 балла в тесте Мини-Ког, а всего сочетание КН и ФСА имели 43,85% респондентов. Только 17,87% не имели нарушений в тестах КБТФФ и Мини-Ког (Таблица 6).

Таблица 6 – Сочетание физической старческой астении и когнитивных нарушений у пациентов 65 лет и старше (n = 3537)

Мини-Ког КБТФФ \	4-5 балла	3 балла	0-2 балла
7 и менее	632 человека	494 человека	1057 человек
8-9 балла	352 человека	168 человек	170 человек
10 и более	401 человек	136 человек	127 человек

Среди пациентов с ХСН более трети пациентов (34,01%–718 человек) имеют сочетание физической «хрупкости» и 0–2 балла по Мини-Ког. Частота встречаемости сочетания КН с ФСА у пациентов с ХСН была еще выше и значимо отличалась по сравнению с пациентами без ХСН (Рисунок 9).

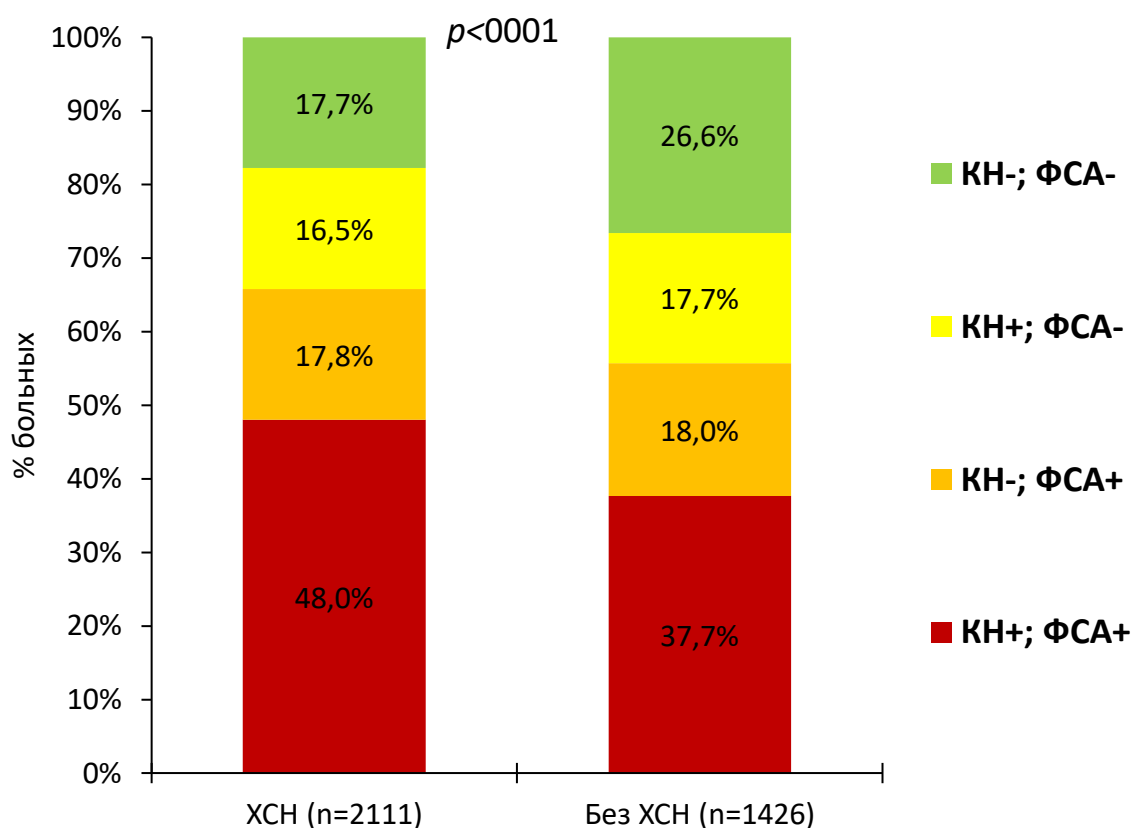


Рисунок 9 – Распространенность сочетания КН и ФСА у пациентов ≥ 65 лет в зависимости от наличия ХСН (n=3537)

При проведении однофакторного анализа было выявлено, что наличие 7 и менее баллов по КБТФФ ассоциировано с повышением риска иметь КН в 2,9 раз (ДИ 2,40-3,50; $p < 0,001$).

Взаимосвязь между ХСН и сочетанием КН и ФСА оценивали также при помощи логистического регрессионного анализа, который продемонстрировал что наличие ХСН увеличивало риск наличия сочетания КН и ФСА на 53% (95% ДИ 1,33-1,76; $p < 0,001$).

3.2 Общая характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью 65 лет и старше

В период с марта 2021 по март 2023 год в исследование было включено 149 пациентов в возрасте от 65 до 98 лет, проходивших стационарное лечение в Российском геронтологическом научно-клиническом центре. Средний возраст составил $77,68 \pm 7,43$ года. На момент госпитализации пациенты не имели обострения хронических заболеваний, в том числе декомпенсации ХСН. Медиана ШОКС составила 3 балла [2; 5]. Все пациенты получали стандартную терапию в рамках ХСН. Медиана ФВ составила 48% [39; 54]. Среди всех пациентов почти половина (47,65%) составляли пациенты с сФВ. Почти поровну было пациентов с унФВ (28,19%) и нФВ (24,16%). Медиана МоСА теста составила 24 балла [22; 26], КШОПС 28 баллов [26; 29].

Распространенность КН в данной выборке составила 67,8%: 50,3% УКР и 17,5% выраженные КН (Рисунок 10) [4].

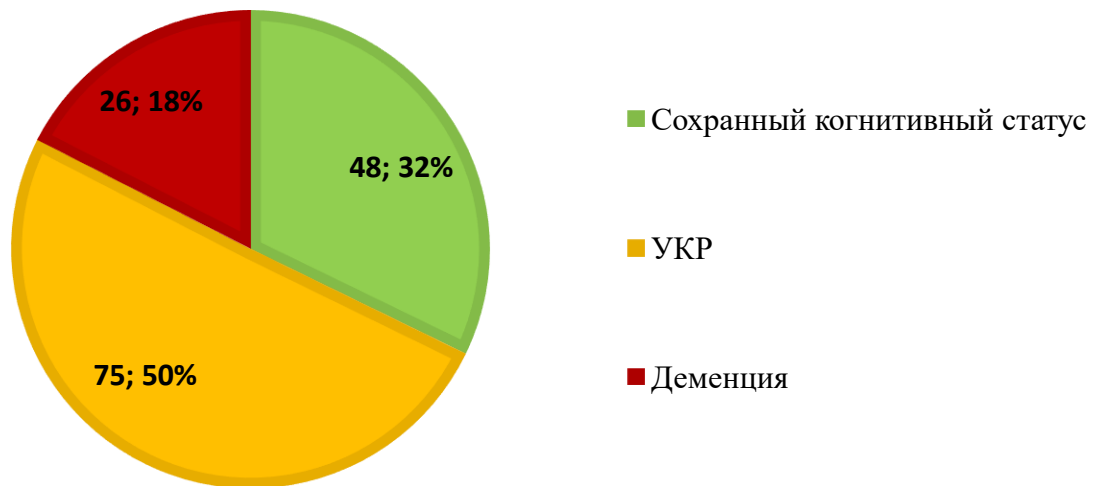


Рисунок 10 – Когнитивный статус у пациентов с ХСН ≥ 65 лет (n=149)

С увеличением возраста частота встречаемости КН и соотношение пациентов в пользу выраженных КН возрастали (Рисунок 11). Однако статистической значимости это не достигало ($p=0,110$) [4].

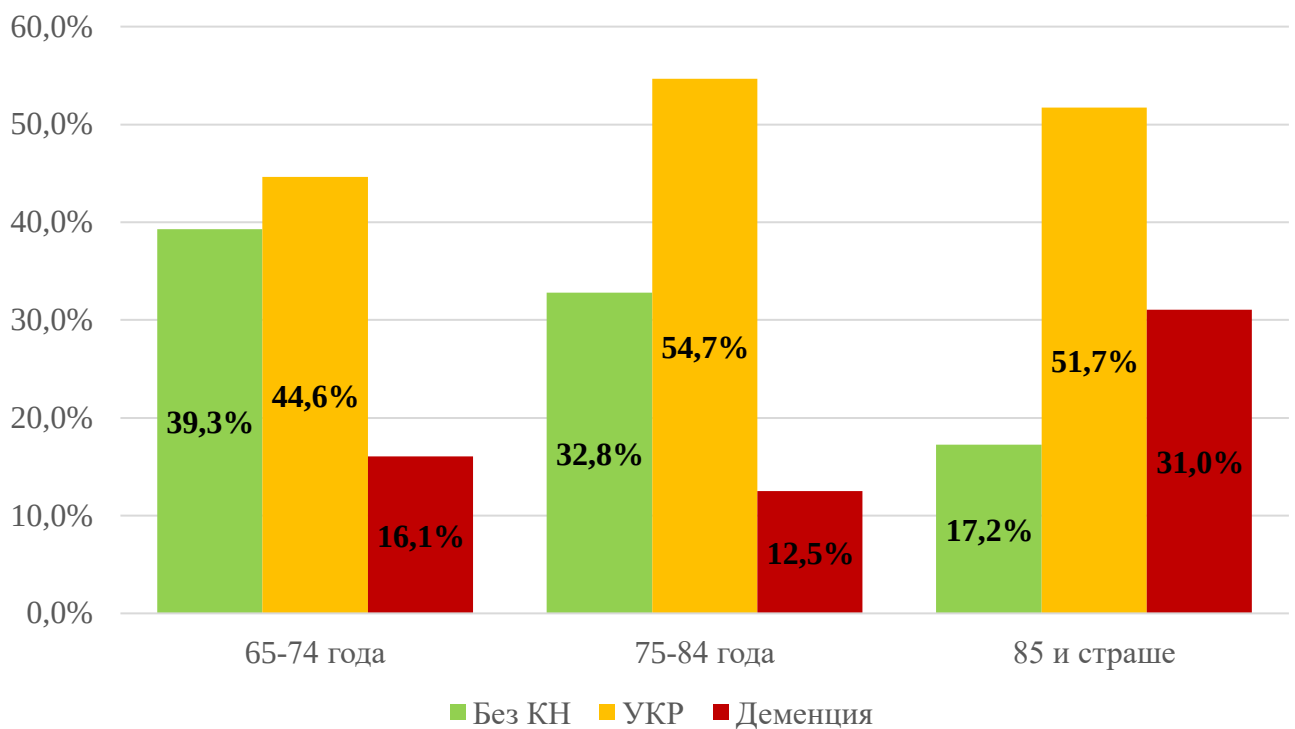


Рисунок 11 – Распространённость и структура КН у пациентов с ХСН в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от возрастной подгруппы (n=149)

Пациенты различались по возрасту ($p=0,041$), но были сопоставимы по полу. Пациенты без КН были значимо младше, чем пациенты с УКР ($p=0,049$) или с выраженными КН ($p=0,027$). Различий между пациентами с УКР и выраженными КН по возрасту выявлено не было ($p=0,284$). Общая характеристика представлена в Таблице 7 [4].

Таблица 7 – Общая характеристика группы в зависимости от когнитивного статуса

Показатель	Все пациенты n=149	Пациенты без КН n=48 (1)	Пациенты с УКР n=75 (2)	Пациенты с выраженными КН n=26 (3)	p общий
Возраст, годы (M $\pm$ SD)	77,77 $\pm$ 7,38	75,58 $\pm$ 7,31	78,35 $\pm$ 6,81	80,12 $\pm$ 8,30	0,041
Мужской пол, % (n)	47% (70)	52,1% (25)	41,3% (31)	53,8% (14)	0,376
МОСА, баллы, Me (25%; 75%)	24 (22; 26)	27,5 (26; 28,5)	24 (22; 25)	18 (16;20)	-
КШОПС, баллы, Me (25%; 75%)	28 (26;29)	29 (28;30)	28 (26;29)	22,5 (20;24)	-

Медиана КБТФФ составила 7 баллов [4; 9]. Более половины пациентов имело ФСА (58,4%). Распределение пациентов в зависимости от физического статуса представлено на Рисунке 12.

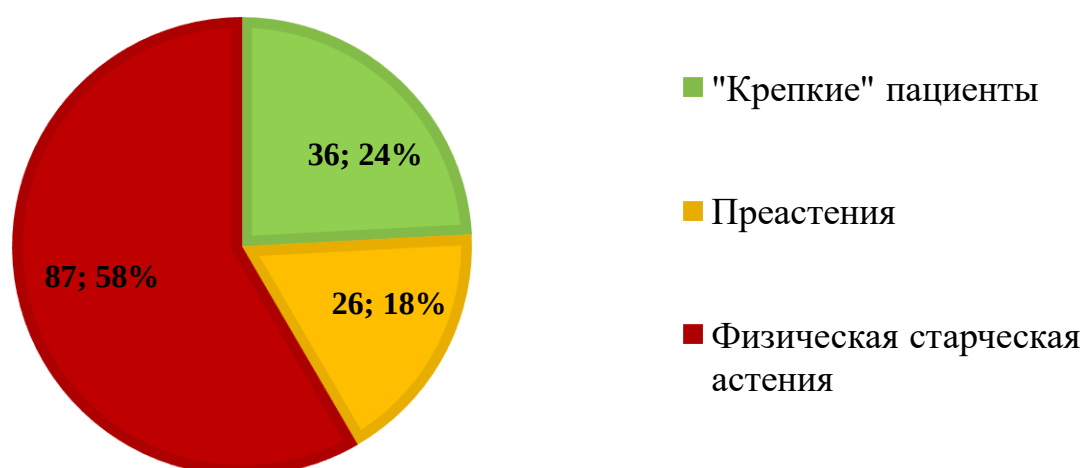


Рисунок 12 – Физический статус у пациентов с ХСН ≥ 65 лет (n=149)

Почти половина пациентов (66 человек – 44,30%) имели сочетание КН и ФСА. Почти каждый четвертый имел только нарушения когнитивного статуса, без ФСА (35 человек – 23,49%). 14,09% (21 человек) имели ФСА без КН. Остальные 27 человек (18,12%) имели сохраненный когнитивный и физический статусы.

С целью оценки «когнитивной хрупкости» (сочетание УКР и ФСА) в дальнейший анализ были включены 123 пациента без деменции. Средний возраст данной выборки составил $77,27 \pm 7,11$ лет, мужчины составляли 45,5%. Большинство пациентов получали «оптимальную» медикаментозную терапию: 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%.

Пациентов с «когнитивной хрупкостью» было 37,4% (46 человек). УКР без ФСА имели 23,6% пациентов (29 человек). Несколько меньше пациентов с ФСА без КН (17,1% – 21 человек). Почти каждый пятый (22,0% – 27 человек) имел сохраненный когнитивный и физический статусы (Рисунок 13).

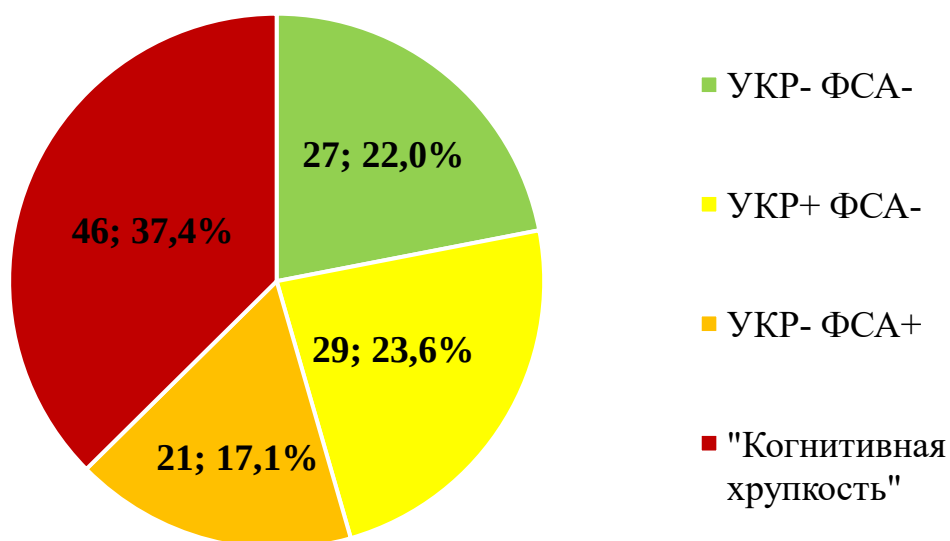


Рисунок 13 – Распределение пациентов с ХСН 65 лет и старше в зависимости от сочетания КН и ФСА

Пациенты отличались по возрасту ($p < 0,001$), полу ($p = 0,033$), наличию инвалидности ($p = 0,001$), семейному положению ($p = 0,043$) и проживанию ($p = 0,010$).

Наибольший возраст имели пациенты с «когнитивной хрупкостью» и пациенты с ФСА ($80,35 \pm 6,59$ и $78,86 \pm 7,38$ лет соответственно; $p = 0,670$), а наименьший пациенты без КН и ФСА и пациенты только с КН без ФСА ($73,04 \pm 6,27$ и $75,17 \pm 5,98$ лет соответственно; $p = 0,125$). Соответственно, пациенты с «когнитивной хрупкостью» были старше, чем пациенты без КН и ФСА ($p < 0,001$) и пациенты с КН ($p = 0,001$). А группа с ФСА была статистически старше, чем группа без КН и ФСА ($p = 0,022$), а также имела тенденцию к более высокому возрасту, чем группа с КН ($p = 0,051$).

Наибольшее число мужчин было в группе пациентов без КН и ФСА (66,7%). Несколько меньше в группе пациентов с КН без ФСА (51,7%), однако статистической значимости это не достигало ($p = 0,264$). При межгрупповом сравнении было выявлено, что в группе пациентов без КН и ФСА было статистически больше мужчин, чем в группе только с ФСА (33,3%; $p = 0,044$) или с «когнитивной хрупкостью» (34,8%; $p = 0,001$). Различий между другими группами выявлено не было.

Больше всего пациентов с инвалидностью было в группах ФСА и «когнитивной хрупкости» групп. При этом в группе пациентов с «когнитивной хрупкостью» преобладали пациенты с более тяжелой инвалидностью, чем в других группах. Причем первая группа инвалидности встречалась только в группе пациентов с сочетанием КН и ФСА.

Среди в группе без КН и ФСА наибольшая доля пациентов проживала в семье (81,5%), в отличие от пациентов с ФСА (47,6%; $p = 0,014$) или пациентов с «когнитивной хрупкостью» (45,7%; $p = 0,003$).

Также пациенты различались по семейному положению. Пациенты с ФСА и «когнитивной хрупкостью» чаще не имели партнера (вдовы или разведенные).

Наибольшее число пациентов с высшим образованием было среди пациентов без КН и ФСА (70,37%), однако статистической значимости это не достигало (Таблица 8).

Таблица 8 – Демографические и социальные характеристики лиц в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от когнитивного статуса и наличия физической старческой астении (n=123)

Показатель	УКР (-) ФСА (-) n=27 (1)	УКР (+) ФСА (-) n=29 (2)	УКР (-) ФСА (+) n=21 (3)	«Когнитивная хрупкость» n=46 (4)	P общ	P ¹⁻²	P ¹⁻³	P ¹⁻⁴	P ²⁻³	P ²⁻⁴	P ³⁻⁴
Возраст, годы (M $\pm$ SD)	73,04 $\pm$ 6,27	75,17 $\pm$ 5,98	78,86 $\pm$ 7,38	80,35 $\pm$ 6,59	<0,001	0,125	0,007	<0,001	0,051	0,001	0,670
Мужской пол, % (n)	66,67% (18)	51,72% (15)	33,33% (7)	34,78% (16)	0,033	0,256	0,022	0,008	0,196	0,146	0,908
Инвалидность, % (n)	59,26% (16)	37,93% (11)	28,57% (6)	34,78% (16)	0,001	0,264	0,044	0,001	0,398	0,002	0,057
Нет											
III гр	29,63% (8)	41,38% (12)	33,33% (7)	8,7% (4)							
II гр	11,11% (3)	20,69% (6)	38,1% (8)	50% (23)							
I гр	0% (0)	0% (0)	0% (0)	6,52% (3)							
Проживает В Семье, % (n)	81,48% (22)	68,97% (20)	47,62% (10)	45,65% (21)	0,010	0,279	0,014	0,003	0,128	0,048	0,881
Один, % (n)	18,52% (5)	31,03% (9)	52,38% (11)	54,35% (25)							
Семейное положение % (n)	25,93% (7)	41,38% (12)	66,67% (14)	54,35% (25)	0,003	0,222	0,002	0,002	0,035	0,066	0,502
Вдовец											
Женат	74,07% (20)	58,62% (17)	28,57% (6)	36,96% (17)							
Разведен	0% (0)	0% (0)	4,76% (1)	6,52% (3)							
Никогда не был в браке	0% (0)	0% (0)	0% (0)	2,17% (1)							
Дети	100% (27)	96,43% (27)	95,24% (20)	93,48% (43)	0,597	-					
Высшее образование	66,67% (18)	58,62% (17)	57,14% (12)	52,17% (24)	0,489	-					

3.3 Параметры хронической сердечной недостаточности в зависимости от когнитивного статуса и наличия «когнитивной хрупкости»

Большинство пациентов было II-III ФК по NYHA (61,64% и 35,62% соответственно). Лишь 2,68% пациентов относились к I ФК по NYHA. Медиана по ШОКС составляла 3 балла. Не было выявлено достоверных различий между пациентами с различным когнитивным статусом по тяжести ХСН по данным ШОКС и ФК.

Почти половина пациентов (47,65%) имели ХСН с сФВ. Несколько меньше было лиц с унФВ (28,19%) и нФВ (24,16%). Показатели гипертрофии и ремоделирования левого желудочка, такие как индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительная толщина стенки (ОТС) левого желудочка составили 102,3 г/м² и 0,39 соответственно. В среднем большинство пациентов имели расширенное левое предсердие: медиана объема левого предсердия составляла 90 мл, а медиана индекса объема левого предсердия (ИОЛП) – 50 мл/м². Данные показатели статистически значимо не отличались в зависимости от когнитивного статуса. Также не было выявлено различий по характеристикам левого желудочка: пациенты не отличались по конечному диастолическому размеру (КДР), конечному систолическому размеру (КСР) и соответственно по конечному диастолическому объему (КДО) и конечному систолическому объему (КСО).

Также пациенты были сопоставимы по показателям диастолической функции, таким как E/e' и E/A (соотношение раннего и позднего диастолического наполнения).

Медиана градиента трикуспидальной регургитации составила 29,8 мм рт.ст., а СДЛА – 37 мм рт.ст. Различий в зависимости от когнитивного статуса также выявлено не было.

Также пациенты не отличались по уровню NT-proBNP. Результаты сравнения представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Характеристики ХСН в зависимости от когнитивного статуса

Показатель	Кол-во пациентов	Все пациенты	Пациенты без КН (1)	Пациенты с УКР (2)	Пациенты выраженными КН (3)	с р общий
ШОКС, баллы, Ме [25%; 75%]	149	3 [2; 5]	3 [2,5; 4,5]	3 [2; 5]	3,5 [2; 4]	0,555
ФК по NYHA, % (n) III II I	149	35,57% (53) 61,74% (92) 2,68% (4)	29,17% (14) 68,75% (33) 2,08% (1)	36,0% (27) 61,33% (46) 2,67% (2)	46,15% (12) 50,0% (13) 3,85% (1)	0,638
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [25%; 75%]	146	102,3 [83,7; 126]	97,25 [86,5; 109,5]	103,3 [83,35; 126]	110,9 [82; 138]	0,511
ИОЛП мл/м ² , Ме [25%; 75%]	126	50 [41;63]	48,5 [39; 60,4]	52 [41;67]	54 [39; 59,2]	0,304
Объем левого предсердия, мл, Ме [25%; 75%]	138	90 [71; 118]	84,5 [70; 104]	91 [69; 120]	94 [78; 120]	0,690
СДЛА, мм рт.ст., Ме [25%; 75%]	148	37 [30; 48]	36,5 [29,5; 43]	37 [30; 48]	39 [29; 50]	0,805
Градиент трикуспидальной регургитации, мм рт.ст., Ме [25%; 75%]	142	29,8 [23; 38]	29 [22; 36,5]	30,5 [23; 38]	31 [23,9; 42,5]	0,446
E/e', Ме [25%; 75%]	59	10 [6,4; 15]	10,2 [9; 11]	10,3 [4,6; 15]	9,6 [8,9; 13,5]	0,971
E/A, Ме [25%; 75%]	61	0,78 [0,66; 1,6]	0,78 [0,61; 2]	0,7 [0,6; 1]	1,1 [0,8; 1,8]	0,120
ФВ %, Ме [25%; 75%]	149	48 [40; 60]	51 [40; 60]	48 [39; 60]	48,5 [42; 60]	0,843
ФВ, % (n) сФВ унФВ нФВ		47,65% (71) 28,19 (42) 24,16 (36)	54,2% (26) 20,8% (10) 25,0% (12)	44,0% (33) 30,7% (23) 25,3 (19)	46,2% (12) 34,6% (9) 19,2 (5)	0,657

Продолжение Таблицы 9

Показатель	Кол-во пациентов	Все пациенты	Пациенты без КН (1)	Пациенты с УКР (2)	Пациенты с выраженными КН (3)	p общий
КДО, мл, Ме [25%; 75%]	120	118 [90,5; 158,5]	118 [97; 164]	116 [88; 142]	131 [89; 178]	0,410
КСО, мл, Ме [25%; 75%]	121	55 [37; 88]	55 [40; 90]	54 [35; 88]	62 [35; 92]	0,694
КДР, мм, Ме [25%; 75%]	149	50 [45; 57]	51 [46; 57,5]	49 [44; 56]	51,5 [45; 61]	0,187
КСР, мм, Ме [25%; 75%]	147	35 [30; 43]	36 [31; 43]	34 [30; 41]	35 [30; 43]	0,687
ОТС левого желудочка, Ме [25%; 75%]	149	0,39 [0,33; 0,44]	0,37 [0,33; 0,43]	0,41 [0,34; 0,46]	0,4 [0,32; 0,47]	0,167
NT-proBNP, пг/мл, Ме [25%; 75%]	102	1232 [576,7; 2372]	1050 [355,9; 1984]	1422,5 [619,3; 2594,5]	1324,5 [681,9; 2543]	0,247

При проведении корреляционного анализа была выявлена слабая отрицательная корреляция между баллом по МоСА тесту и NT-proBNP ($r=-0,22$; $p=0,030$) и ОТС и NT-proBNP ($r=-0,19$; $p=0,037$). Статистически значимых корреляций между результатами по МоСА тесту и другими ЭХО-КГ параметрами, ШОКС и ФК выявлено не было. Также была выявлена слабая корреляция между NT-proBNP с КБТФФ ($r=-0,22$; $p=0,029$) и с ОТС ($r=-0,28$; $p=0,002$).

Однако, при выделении группы не только с КН, а с сочетанием нарушенного когнитивного и физического статусов появляются различия. Так, при сравнении характеристик ХСН в зависимости от сочетания КН и ФСА было выявлено, что пациенты отличались по результатам ШОКС ($p=0,016$), уровню NT-proBNP ($p=0,017$) и ОТС ($p=0,021$).

Также p достиг уровня значимости при сравнении групп по параметру КДО. Различия по ФК, по ФВ и другим параметрам ЭХО-КГ не достигали статистической значимости (Таблица 10).

Таблица 10 – Характеристики ХСН в зависимости от когнитивного статуса и наличия физической старческой астении

Показатель	Кол-во пациентов	КН (-) ФСА (-)	КН (+) ФСА (-)	КН (-) ФСА (+)	КН (+) ФСА (+)	Р общ
ШОКС, баллы Ме [25%; 75%]	123	3 [2; 4]	2 [2; 4]	4 [3; 6]	3 [2; 5]	0,016
ФК по NYHA, % (n)	123					0,119
III		18,5% (5)	24,1% (7)	42,9% (9)	43,5% (20)	
II		77,8% (21)	69,0% (20)	57,1% (12)	56,5% (26)	
I		3,7% (1)	6,9% (2)	0% (0)	0% (0)	
ИММЛЖ, г/м ² Ме [25%; 75%]	120	98,7 [90; 108]	111,85 [91; 129]	94,1 [78; 121]	101,5 [77,8; 123]	0,147
ИОЛП мл/м ² Ме [25%; 75%]	105	48,95 [38; 62]	52 [43; 74,3]	44,65 [40; 59,7]	51,2 [41; 67]	0,430
СДЛА, мм рт.ст. *	122	35 [27; 39]	37 [30,5; 46]	41 [35; 51]	37 [29; 48]	0,090
Градиент трикуспидальной регургитации, мм рт.ст. Ме [25%; 75%]	118	25 [20; 33]	29 [24; 35]	32 [28; 44]	32 [20,945; 39,5]	0,130
Е/е' Ме [25%; 75%]	49	10 [9; 11]	6,7 [4; 14,8]	10,6 [8,1; 16]	14,2 [6,4; 15]	0,270
Е/А Ме [25%; 75%]	51	0,87 [0,64; 1,52]	0,7 [0,6; 0,8]	0,7 [0,61; 1,9]	0,77 [0,6; 1,7]	0,720
ФВ, % Ме [25%; 75%]	123	48 [39; 54]	46 [36; 53]	52 [42; 64]	50 [43; 60]	0,315
ФВ, % (n)	123					0,194
сФВ		48,15% (13)	27,59% (8)	61,9% (13)	54,35% (25)	
унФВ		25,93% (7)	34,48% (10)	14,29% (3)	28,26% (13)	
нФВ		25,93% (7)	37,93% (11)	23,81% (5)	17,39% (8)	
КДО, мл *	100	152 [106; 179]	123,5 [100; 164]	97 [71; 122]	112 [80; 135]	0,016
КСО, мл *	100	68,5 [50; 101]	74 [36; 94]	44 [37; 64]	52,5 [32; 74]	0,070
КДР, мм Ме [25%; 75%]	123	54 [50; 59]	51 [44; 56]	48 [45; 53]	48,5 [44; 53]	0,090
КСР, мм Ме [25%; 75%]	121	38 [32; 46]	35,5 [31; 44]	34 [31; 36]	33 [30; 38]	0,121
ОТС левого желудочка Ме [25%; 75%]	123	0,34 [0,31; 0,39]	0,39 [0,33; 0,46]	0,41 [0,35; 0,44]	0,41 [0,34; 0,45]	0,021
NT-proBNP, пг/мл Ме [25%; 75%]	84	543 [187; 1258]	1525,5 [321; 2372]	1889 [591; 4226]	1439 [778; 2791]	0,017

Наименьшее значение медианы ШОКС было в группе пациентов с КН без ФСА (2 балла), а наибольшее в группе с ФСА без КН (4 балла). Данные различия достигали статистической значимости ($p=0,005$). Также у пациентов с ФСА без КН медиана по ШОКС была несколько выше, чем у пациентов с сохранным физическим и когнитивным статусами ($p=0,011$). Статистически значимых различий между другими группами выявлено не было. Так, пациенты без КН и без ФСА (3 балла) не отличались по результату ШОКС от пациентов только с КН ($p=0,350$) и пациентов с «когнитивной хрупкостью» (3 балла; $p=0,260$). Также группа с «когнитивной хрупкостью» была сопоставима по результату ШОКС с группой пациентов только с КН ($p=0,062$) или только с ФСА ($p=0,185$).

ОТС левого желудочка пациентов без КН и ФСА составила 0,34, что было меньше, чем у пациентов с ФСА (0,41; $p=0,010$) и пациентов с «когнитивной хрупкостью» (0,41; $p=0,003$). Также ОТС пациентов без КН и ФСА был меньше, чем у пациентов только с КН (0,39), однако статистической значимости это не достигало. Значение ОТК в группе пациентов с «когнитивной хрупкостью» не отличалось от группы с КН ($p=0,463$), и с ФСА ($p=0,898$). Пациенты с КН по ОТС левого желудочка, несмотря на наличие тенденции, статистически значимо не отличались от пациентов с ФСА ($p=0,589$) и от пациентов без КН и ФСА (0,071).

Также пациенты без КН и ФСА имели более низкий уровень NT-proBNP, чем пациенты только с ФСА ($p=0,011$) и с «когнитивной хрупкостью» ($p=0,003$), а также тенденцию в группе пациентов с КН ($p=0,057$). Уровень NT-proBNP был сопоставим в остальных группах. Так, группа пациентов с КН не отличалась от пациентов с ФСА ($p=0,315$) и пациентов с «когнитивной хрупкостью» ($p=0,453$), а пациента с «когнитивной хрупкостью» от пациентов с ФСА ($p=0,710$) по уровню NT-proBNP.

С целью установления возможной прогностической способности NT-proBNP выявлять пациентов высокой группы гериатрического риска: с КН и/или ФСА был проведен ROC-анализ. При проведении ROC-анализа было установлено отрезное значение NT-proBNP 712,8 пг/мл, обеспечивающее чувствительность 72,7% и

специфичность 66,7% в выявлении пациентов с КН, ФСА или их сочетанием (AUC 0,732; $p=0,003$; ДИ 95% 0,603-0,862). ROC-кривая представлена на Рисунке 14.

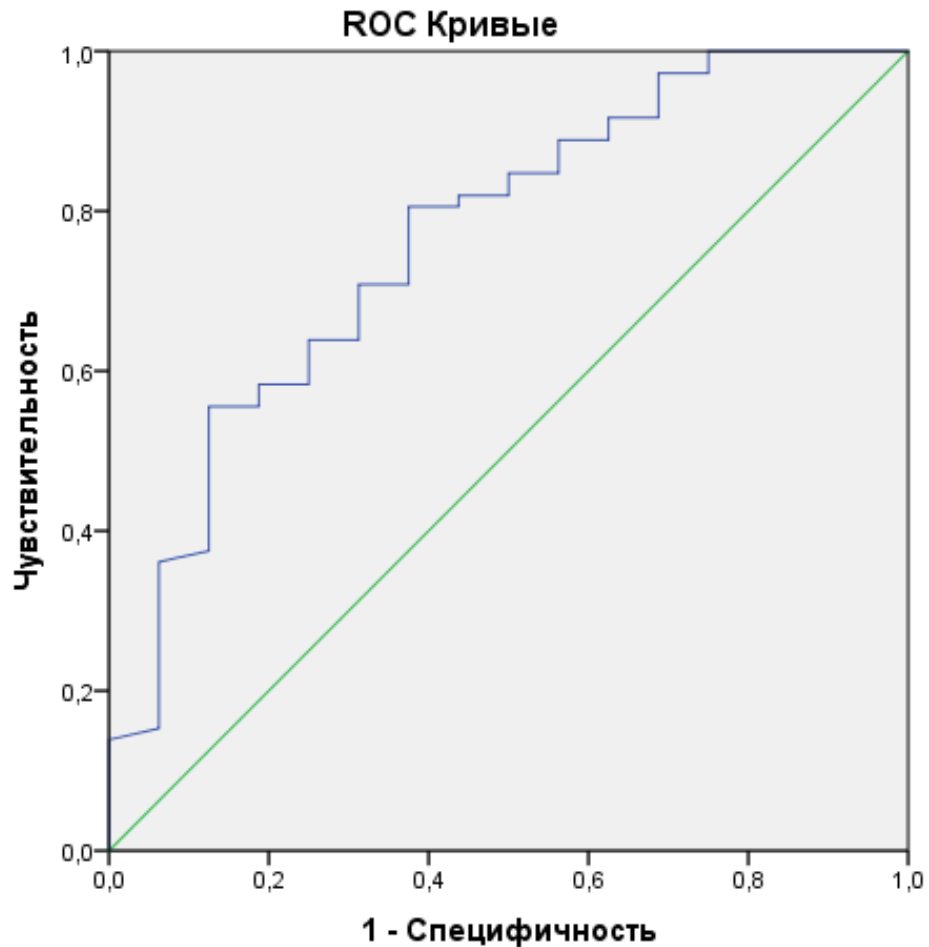


Рисунок 14 – ROC-кривая прогностической ценности NT-proBNP

3.4 Ассоциации когнитивных нарушений и «когнитивной хрупкости» с коморбидным статусом

При проведении сравнительного анализа наличия хронических заболеваний в зависимости от когнитивного статуса было выявлено, что пациенты с деменцией имеют более высокий индекс коморбидности Чарлсона, в отличие от пациентов с УКР ($p<0,001$) и без КН ($p<0,001$). Артериальная гипертензия встречалась в 100% случаев. Также пациенты с выраженными КН имели тенденцию к более высокому

значению взвешенного индекса коморбидности, а также к большей частоте ишемической болезни сердца, перенесенных инсультов, однако данные различия не достигали статистической значимости. Также у пациентов с УКР почти половина имели ожирение (49,33%), что значимо больше, чем у пациентов с деменцией ($p=0,020$). Пациенты с деменцией, наоборот, демонстрировали наименьший процент людей с ожирением (23,08%). Частота встречаемости остальных хронических заболеваний статистически не отличалась между группами (Таблица 11).

Таблица 11 – Ассоциации когнитивного статуса с хроническими неинфекционными заболеваниями (n=149)

Показатель	Все пациенты n=149	Пациенты без КН n=48 (1)	Пациенты с УКР n=75 (2)	Пациенты с выраженными КН n=26 (3)	p общий
Индекс Чарлсона, баллы Me [25%; 75%]	6 [6;8]	6 [6;7]	6 [6;7]	8 [7;9]	<0,001
Взвешенный индекс коморбидности, баллы Me [25%; 75%]	6 [4;9]	6 [4;8]	6 [4;9]	7 [5;9]	0,598
Артриты с развитием хронического болевого синдрома, n (%)	50 (33,56%)	12 (25%)	26 (34,67%)	12 (46,15%)	0,177
Заболевания позвоночника с развитием хронического болевого синдрома, n (%)	51 (34,23%)	18 (37,5%)	23 (30,67%)	10 (38,46%)	0,651
Заболевания бронхолегочной системы, n (%)	31 (20,81%)	11 (22,92%)	15 (20%)	5 (19,23%)	0,906
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	113 (75,84%)	37 (77,08%)	55 (73,33%)	21 (80,77%)	0,725
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	73 (48,99%)	24 (50%)	36 (48%)	13 (50%)	0,971
Стентирование в анамнезе, n (%)	61 (40,94%)	20 (41,67%)	32 (42,67%)	9 (34,62%)	0,766

Продолжение Таблицы 11

Показатель	Все пациенты n=149	Пациенты без КН n=48 (1)	Пациенты с УКР n=75 (2)	Пациенты с выраженными КН n=26 (3)	Р общий
Наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	28 (18,79%)	10 (20,83%)	10 (13,33%)	8 (30,77%)	0,133
Атеросклероз нижних конечностей, n (%)	29 (19,46%)	10 (20,83%)	12 (16%)	7 (26,92%)	0,460
Сахарный диабет, n (%)	41 (27,52%)	14 (29,17%)	21 (28%)	6 (23,08%)	0,847
ИМТ Мс (25%; 75%)	29,05 (25,2;32,5)	28,75 (24,55;32,15)	29,7 (26,2; 33,7)	27,9 (24,2; 30,1)	0,16
Ожирение, n (%)	59 (39,6%)	16 (33,33%)	37 (49,33%)	6 (23,08%)	0,035
Фибрилляция предсердий, n (%)	91 (61,07%)	25 (52,08%)	50 (66,67%)	16 (61,54%)	0,270
Форма фибрилляции предсердий, n (%)					0,272
Постоянная					
Пароксизмальная	52 (57,1%)	14 (56%)	29 (58%)	9 (56,3%)	
Персистирующая	34 (37,4%)	11 (44%)	16 (32%)	7 (43,7%)	
	5 (5,5%)	0	5 (10%)	0	

Индекс коморбидности у пациентов с ФСА с и без КН был выше, чем у пациентов первых двух групп. Однако при межгрупповом сравнении эта тенденция не достигала статистической значимости. У пациентов с ФСА чаще встречались артриты и заболевания позвоночника с возникновением хронического болевого синдрома, чем у пациентов без ФСА, независимо от наличия КН. Также среди пациентов с ФСА чаще встречалась фибрилляция предсердий, чем среди пациентов с сохранным когнитивным и физическим статусом (Таблица 12).

Таблица 12 – Хронические неинфекционные заболевания и индекс коморбидности в зависимости от наличия «когнитивной хрупкости» (n=123)

Показатель	КН (-) ФСА (-) (1) n=27	УКР (2) n=29	ФСА (3) n=21	«Когнитивная хрупкость» (4) n=46	P общ	P ¹⁻²	P ¹⁻³	P ¹⁻⁴	P ²⁻³	P ²⁻⁴	P ³⁻⁴
Индекс коморбидности взвешенный, баллы Ме [25%; 75%]	6 [3; 7]	4 [3; 6]	8 [6; 11]	8 [5; 10]	<0,001	0,298	0,006	0,003	<0,001	<0,001	0,839
Индекс Чарлсон, баллы Ме [25%; 75%]	6 [5; 7]	6 [5; 7]	7 [6; 7]	7 [6; 8]	0,012	0,623	0,034	0,010	0,058	0,022	0,995
Артриты с развитием хронического болевого синдрома, n (%)	3 (11,11%)	3 (10,34%)	9 (42,86%)	23 (50%)	<0,001	0,926	0,012	<0,001	0,008	<0,001	0,587
Заболевания позвоночника с развитием хронического болевого синдрома, n (%)	5 (18,52%)	3 (10,34%)	13 (61,9%)	20 (43,48%)	<0,001	0,382	0,002	0,030	<0,001	0,002	0,162
Заболевания бронхолегочной системы, n (%)	5 (18,52%)	6 (20,69%)	6 (28,57%)	9 (19,57%)	0,830	-					
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	-					
Наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	6 (22,22%)	1 (3,45%)	4 (19,05%)	10 (21,74%)	0,167	-					
Атеросклероз нижних конечностей, n (%)	6 (22,22%)	3 (10,34%)	4 (19,05%)	9 (19,57%)	0,665	-					

Продолжение Таблицы 12

Показатель	КН (-) ФСА (-) (1) n=27	УКР (2) n=29	ФСА (3) n=21	«Когнитивная хрупкость» (4) n=46	Р общ	Р ¹⁻²	Р ¹⁻³	Р ¹⁻⁴	Р ²⁻³	Р ²⁻⁴	Р ³⁻⁴
Сахарный диабет, n (%)	8 (29,63%)	8 (27,59%)	6 (28,57%)	13 (28,26%)	0,999	-					
ИМТ, Ме [25%; 75%]	29 [24,3; 32,3]	29,6 [24,8; 32,4]	27,6 [24,7; 32]	30 [26,7; 33,9]	0,362	-					
Ожирение, n (%)	8 (29,63%)	14 (48,28%)	8 (38,1%)	23 (50%)	0,331	-					
Фибрилляция предсердий, n (%)	10 (37,04%)	16 (55,17%)	15 (71,43%)	34 (73,91%)	0,011	0,174	0,018	0,002	0,242	0,094	0,831
Форма фибрилляции предсердий, n (%)	6 (22,22%)	10 (34,48%)	8 (38,1%)	19 (41,3%)	0,048	0,437	0,058	0,126	0,141	0,092	0,922
Постоянная											
Пароксизмальная	4 (14,81%)	3 (10,34%)	7 (33,33%)	13 (28,26%)							
Персистирующая	0 (0%)	3 (10,34%)	0 (0%)	2 (4,35%)							
Нет нарушения ритма	17 (62,96%)	13 (44,83%)	6 (28,57%)	12 (26,09%)							

3.5 Ассоциация когнитивного статуса и «когнитивной хрупкости» с гериатрическими синдромами

При сравнении показателей КГО было выявлено, что по мере снижения когнитивных функций показатели большинства шкал и опросников ухудшались. Так, у пациентов без КН медиана опросника «Возраст не помеха» меньше, чем у пациентов с УКР и выраженными КН (3 против 4; $p_{общий} = 0,014$). Пациенты без КН имеют более высокий бал по результатам индексов Бартел и Лоутона, КБТФФ, MNA, LSNS-6. Также у мужчин с выраженными КН сила познания была ниже, чем у пациентов с УКР и группой нормы. У женщин подобной ассоциации выявлено не было. При попарном сравнении групп Критерием Манна-Уитни по шкале Морзе различия были выявлены только между пациентами без КН и пациентами с выраженными КН ($p = 0,02$), а по шкале GDS-15 между УКР и пациентами без КН ($p = 0,04$). У пациентов с выраженными КН и УКР процент людей с дефицитом слуха был выше, чем у пациентов без КН. Не было выявлено статистически значимых различий в частоте встречаемости дефицита слуха и ортостатической гипотензии в зависимости от когнитивного статуса (Таблица 13) [4].

Таблица 13 – Результаты комплексной гериатрической оценки в зависимости от когнитивного статуса

Показатель		Кол-во, чел.		Все пациенты n=149	Пациенты без КН n=48 (1)	Пациенты с УКР n=75 (2)	Пациенты с выраженными КН n=26 (3)	Р общий	Р ₁₋₂	Р ₁₋₃	Р ₂₋₃
Возраст не помеха*		149		3 [2; 5]	3 [1; 4]	4 [2; 5]	4 [3; 5]	0,014	0,027	0,006	0,29
Индекс Бартел, баллы*		149		95 [90; 100]	100 [95; 100]	95 [90; 100]	90 [75; 100]	0,001	0,024	>0,001	0,029
Индекс Лоутен, баллы*		149		8 [6; 8]	8 [6; 8]	8 [6; 8]	6 [3; 8]	0,005	0,20	0,002	0,013
КБТФФ, баллы*		149		7 [4; 9]	8 [5; 10,5]	6 [4; 9]	5 [3; 7]	0,014	0,481	0,004	0,18
Динамометрия, кг *	Жен	114	59	21 [18,5; 25,0]	22 [19,5; 27,25]	21,0 [18,5; 23,75]	23,5 [17,0; 18,0]	0,62	0,34	0,62	0,90
	Муж		55	32 [25,5; 42,5]	40 [31,5; 45,0]	35,5 [25,5; 40]	25,5 [20,75; 29,75]	<0,001	0,19	>0,001	0,005
MNA, шкала*		149		24,5 [22,5; 27]	25,75 [24; 27,25]	24,5 [22; 27]	23,25 [21; 24,5]	0,003	0,11	>0,001	0,020
Шкала Морзе, баллы*		149		30 [15; 55]	25 [15; 50]	40 [15; 55]	40 [25; 65]	0,052	0,15	0,017	0,16
LSNS-6, баллы*		132		19,5 [12,5; 25]	22 [15,5; 28]	18 [11; 24]	16 [12; 21]	0,020	0,025	0,013	0,39
GDS-15*		115		4 [2; 8]	3 [1; 6]	5,5 [3; 8]	4 [2; 8]	0,104	0,033	0,23	0,70
Ортостатическая гипотензия, n (%)		124		54 (43,6%)	16 (38,1%)	28 (47,5%)	10 (43,5%)	0,646	-		
Дефицит зрения, n (%)		149		87 (58,4%)	25 (52,1%)	44 (58,7%)	18 (69,2%)	0,360	-		
Дефицит слуха, n (%)		149		55 (36,9%)	9 (18,8%)	33 (44%)	13 (50%)	0,006	0,004	0,005	0,56

*результаты представлены как Me [25%; 75%]

При проведении корреляционного анализа были выявлены слабые прямые и обратные взаимосвязи между количеством баллов по МоСА и другими результатами КГО, такими как индекс Бартел ($r=0,30$; $p<0,001$), индекс Лоутон ($r=0,28$; $p<0,001$), КБТФФ ($r=0,25$; $p=0,002$), краткой шкалой оценки питания ($r=0,28$; $p<0,001$), шкалой оценки риска падений ($r= -0,19$; $p=0,023$), люббенской шкалой социальной активности ($r=0,27$; $p=0,002$) и гериатрической шкалой депрессии ($r= -0,19$; $p=0,037$).

Число людей с гериатрическими синдромами у пациентов с КН было больше, чем у пациентов с сохранным когнитивным статусом. Так, у пациентов с выраженными КН чаще встречались люди со снижением инструментальной и базовой активностей. Причем по мере ухудшения когнитивного статуса нарастало число людей с выраженной и умеренной зависимостью, а число людей независимых от посторонней помощи прогрессивно снижалось. ФСА встречалась более чем у половины пациентов (58,4%). Снижение когнитивных функций увеличивало частоту встречаемости ФСА: в группе пациентов без КН ФСА встречался у 43,8% пациентов, в группе УКР – 61,3%, и 76,9% в группе пациентов с выраженными КН. Однако статистической значимости данная тенденция не достигала ($p=0,056$). Также по мере снижения когнитивного статуса ухудшался статус питания, увеличивался риск падений. Несмотря на отсутствие статистической значимости, имелась тенденция к увеличению числа пациентов с риском падений и вероятной депрессией по мере нарастания когнитивного дефицита (Таблица 14) [4].

Таблица 14 – Частота встречаемости гериатрических синдромов в зависимости от когнитивного статуса, n (%)

Показатель	Все пациенты n=149	Пациенты без КН n=48 (1)	Пациенты с УКР n=75 (2)	Пациенты с выраженными КН n=26 (3)	р общий	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Шкала Бартел					<0,001	0,17	<0,001	0,016
Функциональная независимость	43,6% (65)	58,4% (28)	40% (30)	26,9% (7)				
Легкая зависимость	20,1% (30)	20,8% (10)	22,7% (17)	11,5% (3)				
Умеренная зависимость	32,9% (49)	20,8% (10)	36,0% (27)	46,2% (12)				
Выраженная зависимость	3,4% (5)	0	1,3% (1)	15,4% (4)				
Шкала Лоутон					0,049	0,36	0,015	0,061
Снижение инструментальной активности	49,0% (73)	39,6% (19)	48,0% (36)	69,2% (18)				
Шкала MNA					0,015	0,25	0,004	0,036
Риск мальнотриции	29,5% (44)	20,8% (10)	26,7% (20)	53,8% (14)				
Мальнотриция	6,0% (9)	2,1% (1)	8,0% (6)	7,7% (2)				
Шкала Морзе					0,18	0,40	0,063	0,20
Высокий риск падений	25,5% (38)	18,8% (9)	25,3% (19)	38,5% (10)				
ФСА					-			
Нет ФСА	24,2% (36)	33,3% (16)	24,0% (18)	7,7% (2)				
Преастения	17,4% (26)	22,9% (11)	14,7% (11)	15,4% (4)				
ФСА	58,4% (87)	43,8% (21)	61,3% (46)	76,9% (20)				
Показатель	Все (n=114)	Без КН (n=35)	УКР (n=58)	Деменция (n=21)	р общий	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Шкала GDS-15					0,20	0,57	0,29	0,646
Вероятная депрессия	46,5% (53)	34,3% (12)	53,4% (31)	47,6% (10)				
Показатель	Все (n=132)	Без КН (n=44)	УКР (n=65)	Деменция (n=23)	р общий	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Шкала LSNS-6					0,43	0,25	0,25	0,802
Высокий риск социальной изоляции	25,0% (33)	18,2% (8)	27,7% (18)	30,4% (7)				

При сравнении результатов КГО в зависимости от сочетания КН и ФСА было выявлено различия по большинству показателей КГО. Однако, при попарном сравнении различий между группами без КН и ФСА и группой с КН без ФСА выявлено не было. В группах с ФСА (третья и четвертая группы) появляются различия в зависимости от наличия КН (Таблица 15) [4].

Таблица 15 – Результаты КГО у лиц в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от когнитивного статуса и наличия физической старческой астении, Me [25%; 75%].

Показатель	Кол-во, чел.	КН (-) ФСА (-) (1) n=27	Умеренные когнитивные нарушения (2) n=29	Физическая старческая астения (3) n=21	«Когнитивная хрупкость» (4) n=46	P общ	P ¹⁻²	P ¹⁻³	P ¹⁻⁴	P ²⁻³	P ²⁻⁴	P ³⁻⁴
Возраст не помеха, баллы	123	2 [1; 3]	2 [1; 4]	3 [3; 4]	4 [3; 5]	<0,001	0,501	0,001	<0,001	0,008	<0,001	0,079
Индекс Бартел, баллы	123	100 [100; 100]	100 [100; 100]	95 [90; 100]	95 [85; 100]	<0,001	0,461	0,019	<0,001	0,004	<0,001	0,280
Индекс Лоутен, баллы	123	8 [7; 8]	8 [8; 8]	7 [6; 8]	6,5 [5; 8]	0,001	0,539	0,117	0,004	0,026	<0,001	0,202
MNA, баллы	123	26,5 [24; 27,5]	26 [24,5; 27,5]	24 [23; 27]	24,25 [20; 26]	0,002	0,762	0,105	0,002	0,120	0,002	0,209
Шкала Морзе, баллы	123	15 [15; 25]	15 [15; 40]	40 [25; 60]	40 [25; 65]	<0,001	0,993	0,012	<0,001	0,015	<0,001	0,530
Показатель	Кол-во, чел.	n=23	n=29	n=13	n=39	P общ	P ¹⁻²	P ¹⁻³	P ¹⁻⁴	P ²⁻³	P ²⁻⁴	P ³⁻⁴
GDS-15, баллы	94	3 [1; 7]	2 [1; 6]	3 [2; 5]	7 [3; 8]	0,002	0,919	0,542	0,007	0,466	0,001	0,020
Показатель	Кол-во, чел.	N=25	n=28	n=19	n=37	P общ	P ¹⁻²	P ¹⁻³	P ¹⁻⁴	P ²⁻³	P ²⁻⁴	P ³⁻⁴
LSNS-6, баллы	109	23 [17; 30]	20 [12; 24,5]	22 [13; 27]	16 [10; 23]	0,111	-					

Пациенты различались по зависимости от посторонней помощи по индексам Бартел ($p < 0,001$) и Лоутон ($p < 0,001$), частоте встречаемости пациентов с нарушением статуса питания ($p = 0,002$), с высоким риском падений ($p < 0,001$), с вероятной депрессией ($p = 0,003$), а также сенсорным дефицитам ($p < 0,001$). Результаты попарного сравнения представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Гериатрические синдромы лиц в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от когнитивного статуса и наличия физической старческой астении, n (%)

Показатель	КН (-) ФСА (-) (1) n=27	УКР (2) n=29	Физическая старческая астения (3) n=21	«Когнитивная хрупкость» (4) n=46	P общ	P ¹⁻²	P ¹⁻³	P ¹⁻⁴	P ²⁻³	P ²⁻⁴	P ³⁻⁴
Шкала Бартел Снижение базовой активности	5 (18,52%)	2 (6,9%)	11 (52,38%)	29 (63,04%)	<0,001	0,189	0,014	<0,001	<0,001	<0,001	0,409
Шкала Лоутон Снижение инструментальной активности	8 (29,63%)	6 (20,69%)	12 (57,14%)	30 (65,22%)	<0,001	0,440	0,055	0,003	0,008	<0,001	0,526
Шкала MNA Нарушен статус питания (риск мальнутриции + мальнутриция)	4 (14,81%)	4 (13,79%)	7 (33,33%)	22 (47,83%)	0,003	0,913	0,130	0,004	0,100	0,002	0,267
Шкала Морзе Высокий риск падений (более 50 баллов)	2 (7,41%)	1 (3,45%)	7 (33,33%)	18 (39,13%)	<0,001	0,511	0,022	0,003	0,004	<0,001	0,649
Шкала GDS-15 Вероятная депрессия	7 (30,43%)	5 (26,32%)	5 (38,46%)	26 (66,67%)	0,007	0,769	0,624	0,006	0,467	0,004	0,073
Дефицит зрения, n (%)	11 (40,74%)	11 (37,93%)	14 (66,67%)	33 (71,74%)	0,007	0,830	0,074	0,009	0,045	0,004	0,674
Дефицит слуха, n (%)	6 (22,22%)	9 (31,03%)	3 (14,29%)	24 (52,17%)	0,007	0,457	0,485	0,012	0,171	0,072	0,003
Ортостатическая гипотензия	8 (33,33%)	9 (45%)	8 (44,44%)	19 (48,72%)	0,690	-					
Шкала LSNS-6 Высокий риск социальной изоляции	5 (20%)	7 (25%)	3 (15,79%)	11 (29,73%)	0,658	-					

При детальном изучении структуры пациентов со снижением базовой функциональной активности было выявлено, что наибольшее число пациентов с умеренной и выраженной зависимостью было в группе с сочетанием КН и ФСА (Рисунок 15).

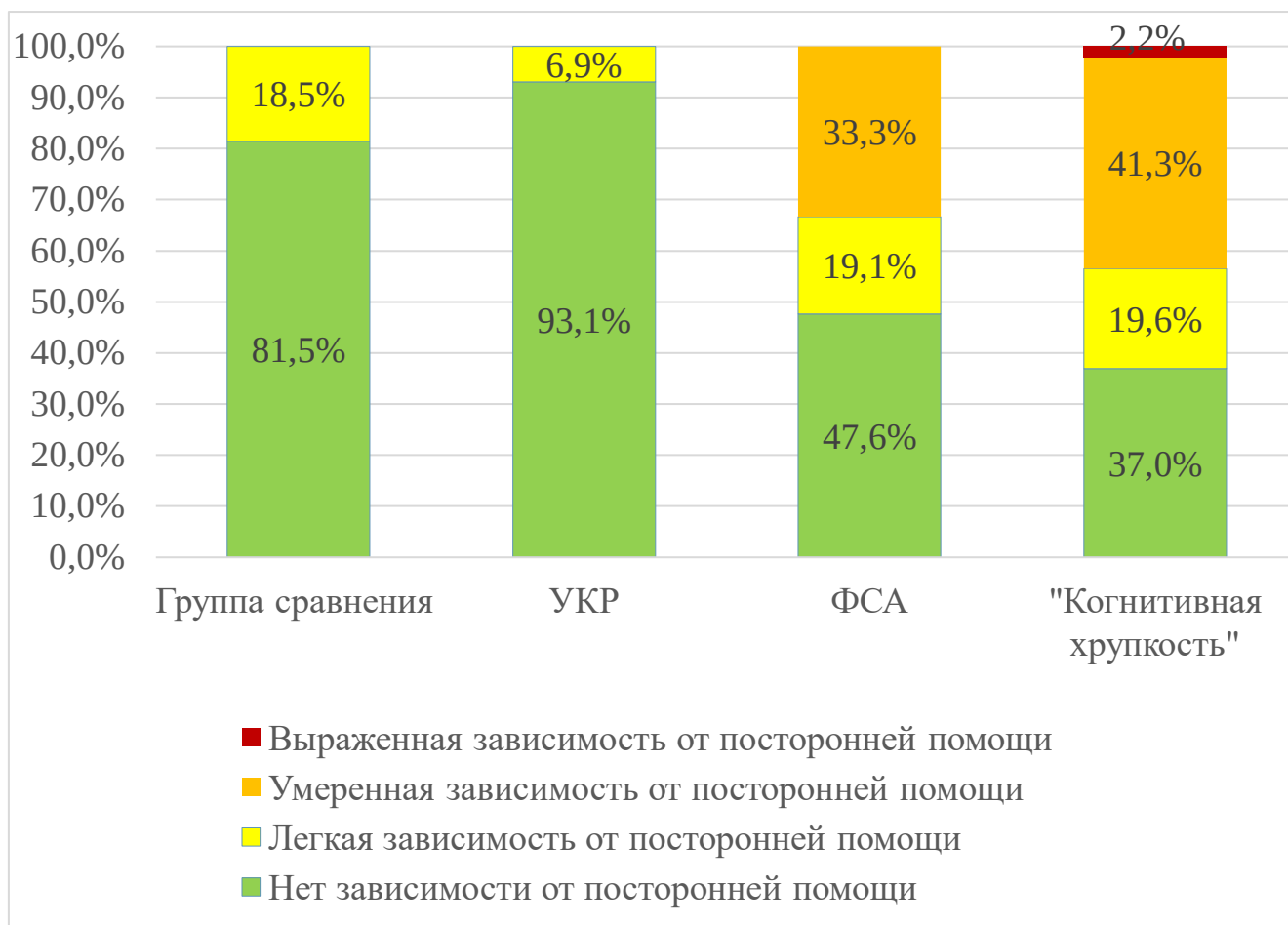


Рисунок 15 – Снижение базовой функциональной активности в зависимости от сочетания КН и/или ФСА ($p < 0,001$)

Так пациенты с сочетанием КН и ФСА достоверно отличались от пациентов без КН и ФСА ($p < 0,001$), а также пациентов с КН без ФСА ($p < 0,001$) по результатам индекса Бартел. Также пациенты с КН и ФСА имели тенденцию к более тяжелой зависимости от посторонней помощи, чем пациенты с ФСА и без КН ($p = 0,189$). Пациенты без КН и ФСА не отличались от пациентов с КН без ФСА ($p = 0,777$). Пациенты с ФСА без КН отличались от пациентов первой ($p = 0,004$) и второй ($p < 0,001$) групп.

На Рисунке 16 представлен статус питания пациентов в зависимости от сочетания КН и ФСА. Было выявлено, что пациенты различались по статусу питания ($p=0,008$).

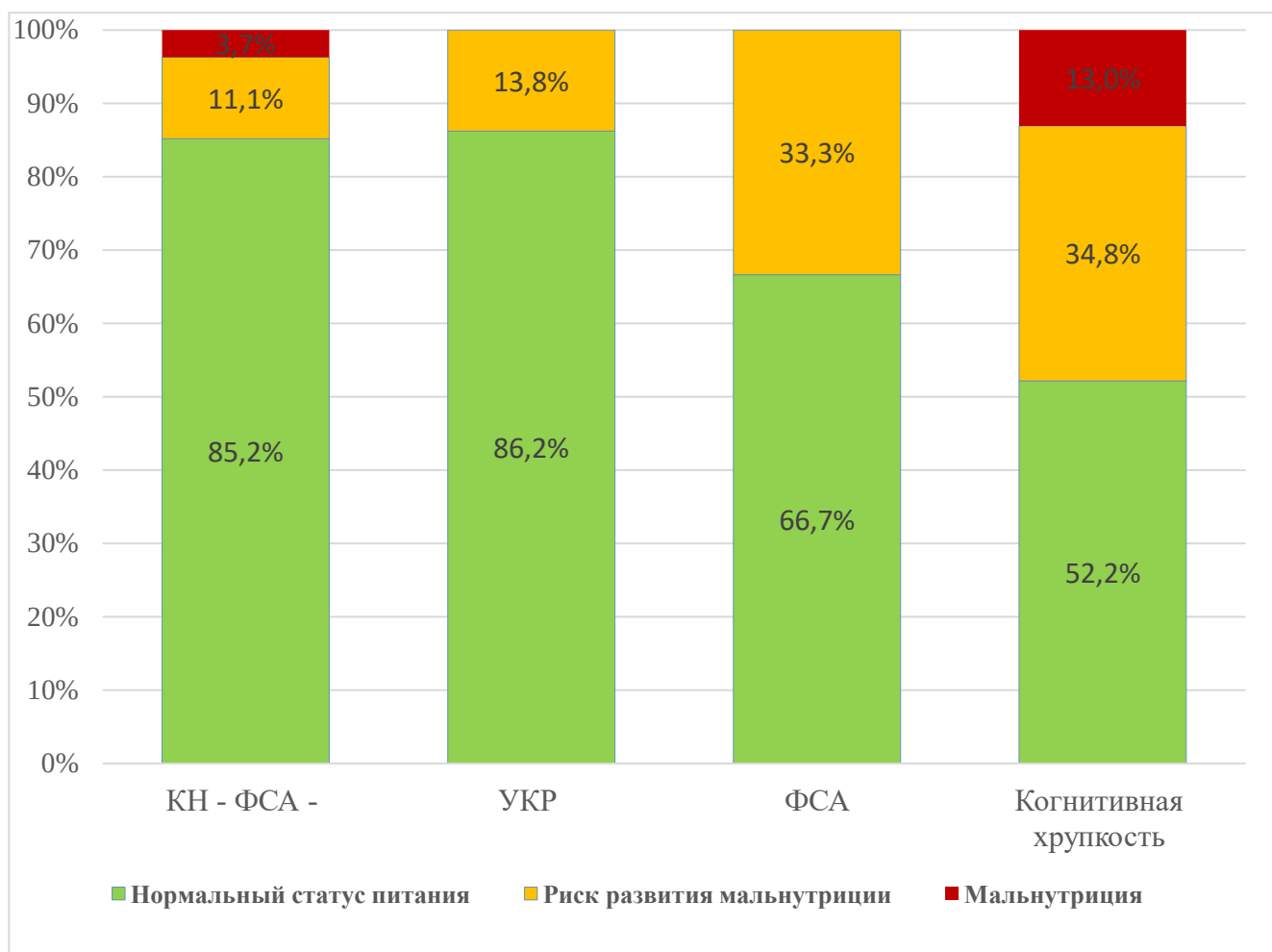


Рисунок 16 – Статус питания в зависимости от сочетания КН и/или ФСА ($p=0,008$)

В целом имела тенденция к более худшему статусу питания в группе пациентов с «когнитивной хрупкостью». Однако при попарном сравнении различия достигали статистически значимой разницы только между группой пациентов с «когнитивной хрупкостью» и группами пациентов без КН и ФСА ($p=0,018$) и пациентов с КН без ФСА ($p=0,007$). Различий между группой пациентов с «когнитивной хрупкостью» и пациентами с ФСА выявлено не было ($p=0,194$).

3.6 Детерминанты «когнитивной хрупкости»

Взаимосвязь между «когнитивной хрупкостью» и результатами КГО изучили при помощи однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной рассматривали «когнитивную хрупкость», а в качестве независимых – гериатрические синдромы, а также показатели социального статуса (проживание в семье) и хронические заболевания (фибрилляция предсердий), которые показали наибольшую статистическую значимость на прошлом этапе при проведении межгруппового сравнения (Таблица 17).

Таблица 17 – Однофакторный анализ детерминантов «когнитивной хрупкости»

Факторы	n	ОШ	95% ДИ	p
Наличие мальнотриции	123	11,40	1,33-98,00	0,007
Вероятная депрессия	94	4,47	1,86-10,75	0,001
Нарушен статус питания (мальнотриция и высокий риск её развития)	123	3,79	1,69-8,50	<0,001
Нарушение слуха	123	3,58	1,63-7,82	0,001
Нарушения 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
Базовая зависимость от посторонней помощи	123	5,59	2,52-12,42	<0,001
Высокий риск падений	123	4,30	1,77-10,45	<0,001
Инструментальная зависимость от посторонней помощи	123	3,68	1,70-7,93	<0,001

Зависимая переменная: «когнитивная хрупкость»

Нарушенный статус питания (риск развития мальнотриции или мальнотриция) увеличивал риск наличия «когнитивной хрупкости» в 3,79 раз, при

этом при наличии мальнутриции риск увеличивался до 11,4 раз. Наличие депрессии, сенсорных дефицитов увеличивало риск наличия «когнитивной хрупкости» в 2,9-4,5 раз. Проживание в семье являлось протективным фактором, снижая на 60% риск наличия «когнитивной хрупкости».

При проведении многофакторного анализа, включающего 7 факторов: возраст (за каждый год), пол, нарушение статуса питания (высокий риск мальнутриции или мальнутриция), нарушение слуха, нарушение зрения, фибрилляцию предсердий, проживание в семье – было выявлено, что основными факторами риска «когнитивной хрупкости» являются возраст, нарушение статуса питания и сенсорный дефицит по слуху (Таблица 18)

Таблица 18 – Многофакторный анализ детерминантов «когнитивной хрупкости»

Факторы	n	Exp (B)	95% ДИ	p
Возраст, за каждый год	123	1,08	1,01-1,15	0,031
Риск развития мальнутриции/мальнутриция	123	3,01	1,25-7,26	0,014
Нарушение слуха	123	2,71	1,14-6,43	0,024

Зависимая переменная: «когнитивная хрупкость»

3.7 Диагностическая ценность теста Мини-Ког у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 65 лет и старше

Всем пациентам наряду с оценкой когнитивного статуса по основным когнитивным шкалам был выполнен скрининговый тест Мини-Ког. Чаще всего в данном тесте пациенты набирали 4 балла (33,33% – 56 человек). Максимальное количество баллов (5 баллов) набрали 20,25% (34 человека). Почти каждый пятый (20,24% – 34 человека) набрали 3 балла. Остальные пациенты набрали 1 и 2 балла (1,19% – 2 человека и 13,69% – 23 человека соответственно).

Результаты теста Мини-Ког в зависимости от наличия/отсутствия КН представлены в Таблице 19 [7].

Таблица 19 – Результаты теста Мини-Ког в зависимости от наличия/отсутствия КН у пациентов ≥ 65 и старше с хронической сердечной недостаточностью

Сумма баллов в тесте Мини-Ког	Количество пациентов	% больных	
		Пациенты без КН (48 человек)	Пациенты с КН (101 человек)
5	34	52,08%	8,91%
4	56	41,67%	35,64%
3	34	6,25%	30,69%
2	23	0%	22,77%
1	2	0%	1,98%

При выполнении данного теста чаще всего пациенты вспоминали 2 слова из трех – 43,45% (73 человека). Почти каждый третий (27,38% – 46 человек) вспомнил все три слова. Остальные вспомнили только 1 слово или не вспомнили слова совсем (16,07% - 27 человек и 1,19% – 3 человека соответственно).

Результаты теста Мини-Ког коррелировали с тестами МоСА ($r=0,65$; $p<0,001$) и КШОПС ($r=0,66$; $p<0,001$).

Для оценки диагностической ценности теста Мини-Ког в группе пациентов с ХСН 65 лет и старше был выполнен ROC-анализ. Было выявлено, 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 (УКР и выраженные когнитивные нарушения). Результаты ROC-анализа представлены на Рисунке 17 [7].

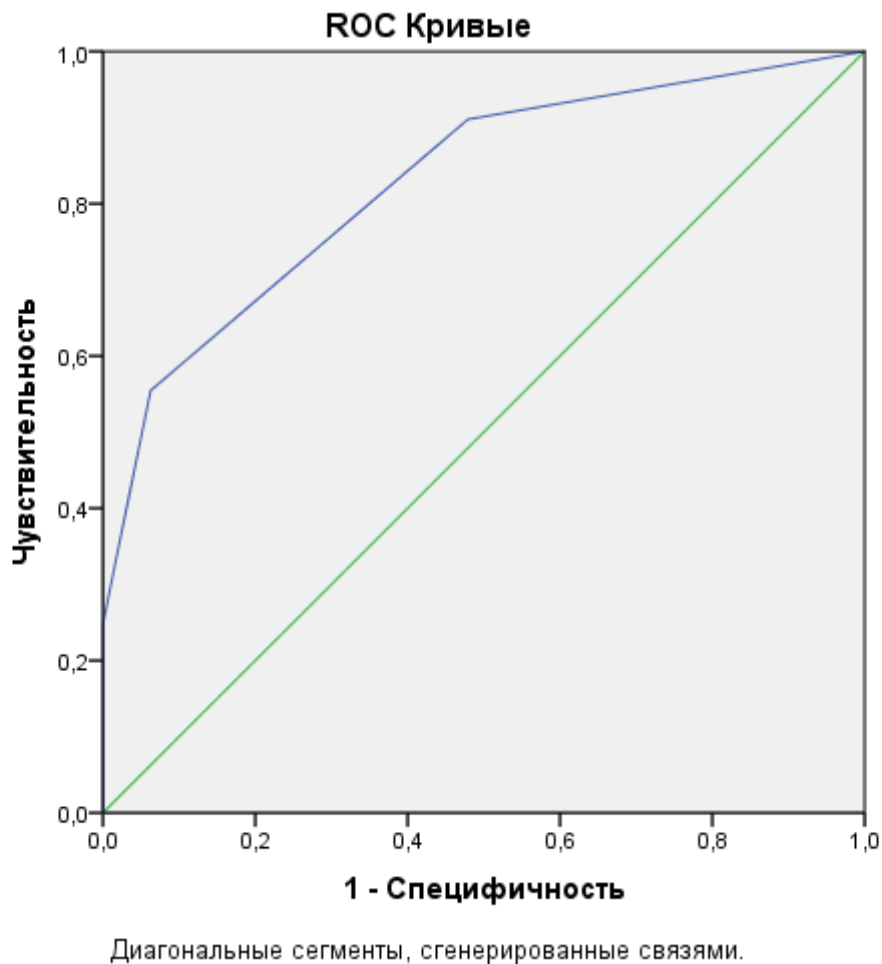


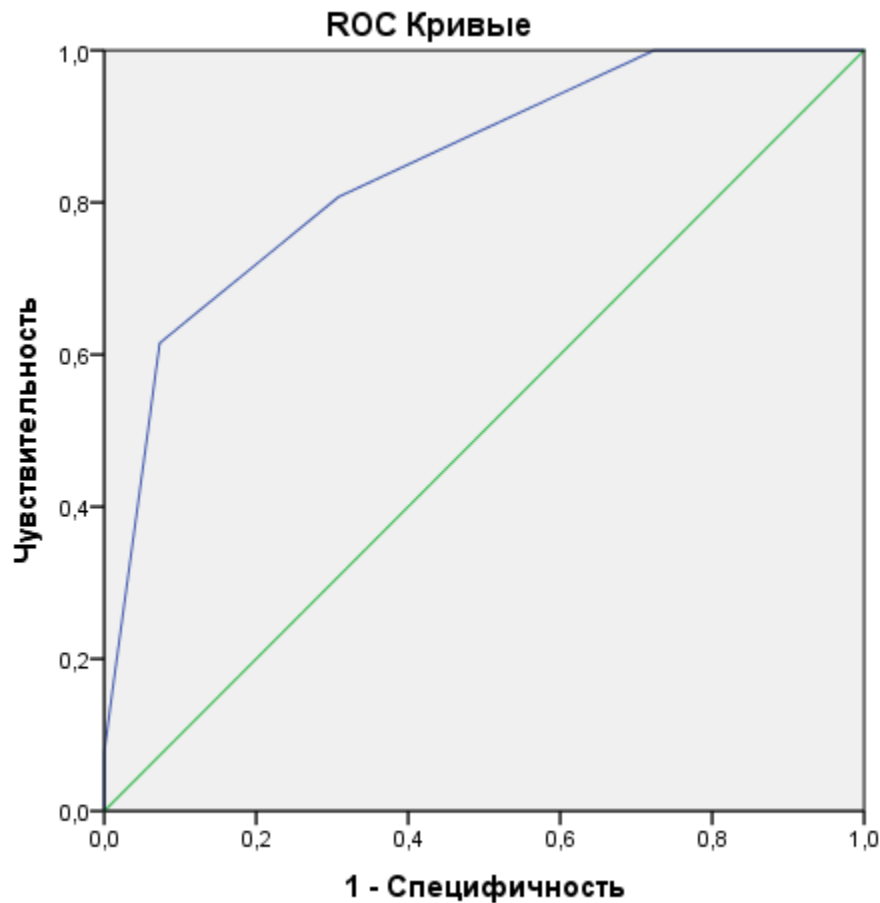
Рисунок 17 – ROC-кривая – оценка теста Мини-Ког в выявлении КН у пациентов ≥ 65 и старше с хронической сердечной недостаточностью

Наибольшее значение специфичности и чувствительности имело отрезное значение 3 и менее балла. Данная отрезная точка позволяет верифицировать снижение когнитивных функций со специфичностью 93,7% и чувствительностью 55,4%. При отрезном значении менее 5 баллов чувствительность повышается до 91,1%, однако специфичность снижается до 52,1%.

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].

Для оценки риска наличия выраженных КН данный тест имеет большую значимость. При проведении ROC-анализа также было показано, что тест Мини-

Ког (AUC 0,856; ДИ 95% 0,775-0,936, $p < 0,001$) также может быть использован в качестве теста для скрининга выраженных КН (Рисунок 18).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 18 – ROC-кривая – оценка тестов Мини-Ког в выявлении выраженных КН у пациентов ≥ 65 и старше с хронической сердечной недостаточностью

Результат теста 3 и менее балла свидетельствует о наличии выраженных КН (деменции) с чувствительностью 80,8% и специфичностью 69,1%. Однако максимальную сумму чувствительности и специфичности имеет отрезная точка 2 и менее баллов: 61,5% чувствительность и 92,1% специфичность [7].

3.8 Предикторы смертности и неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности у пациентов 65 лет и старше

Через 6-18 месяцев был совершен телефонный контакт. Удалось получить информацию о 109 респондентах. Из них 12 человек умерли. Также 52 человека в течение года имели 1 или более госпитализаций в стационар. Из них 10 человек по поводу декомпенсации ХСН. Сердечно-сосудистые события произошли у двух человек: 1 человек перенес инфаркт миокарда и 1 человек – острое нарушение мозгового кровообращения. В комбинированную конечную точку вошли все летальные случаи, а также сердечно-сосудистые события и декомпенсации ХСН. Госпитализации, не связанные с сердечно-сосудистой системой, плановые не учитывались в комбинированной конечной точке. Результаты представлены на Рисунках 19 и 20.

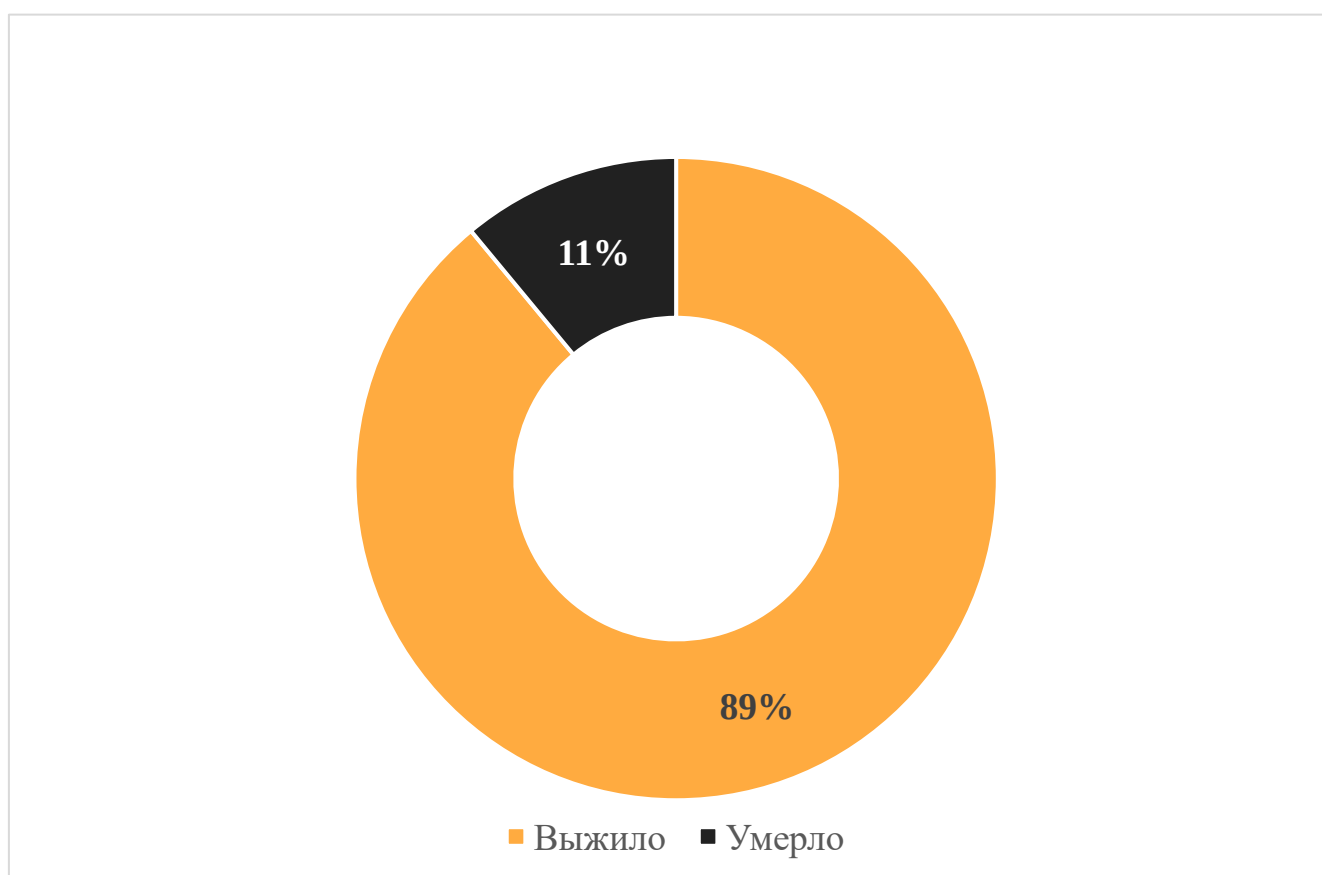


Рисунок 19 – Летальность через год

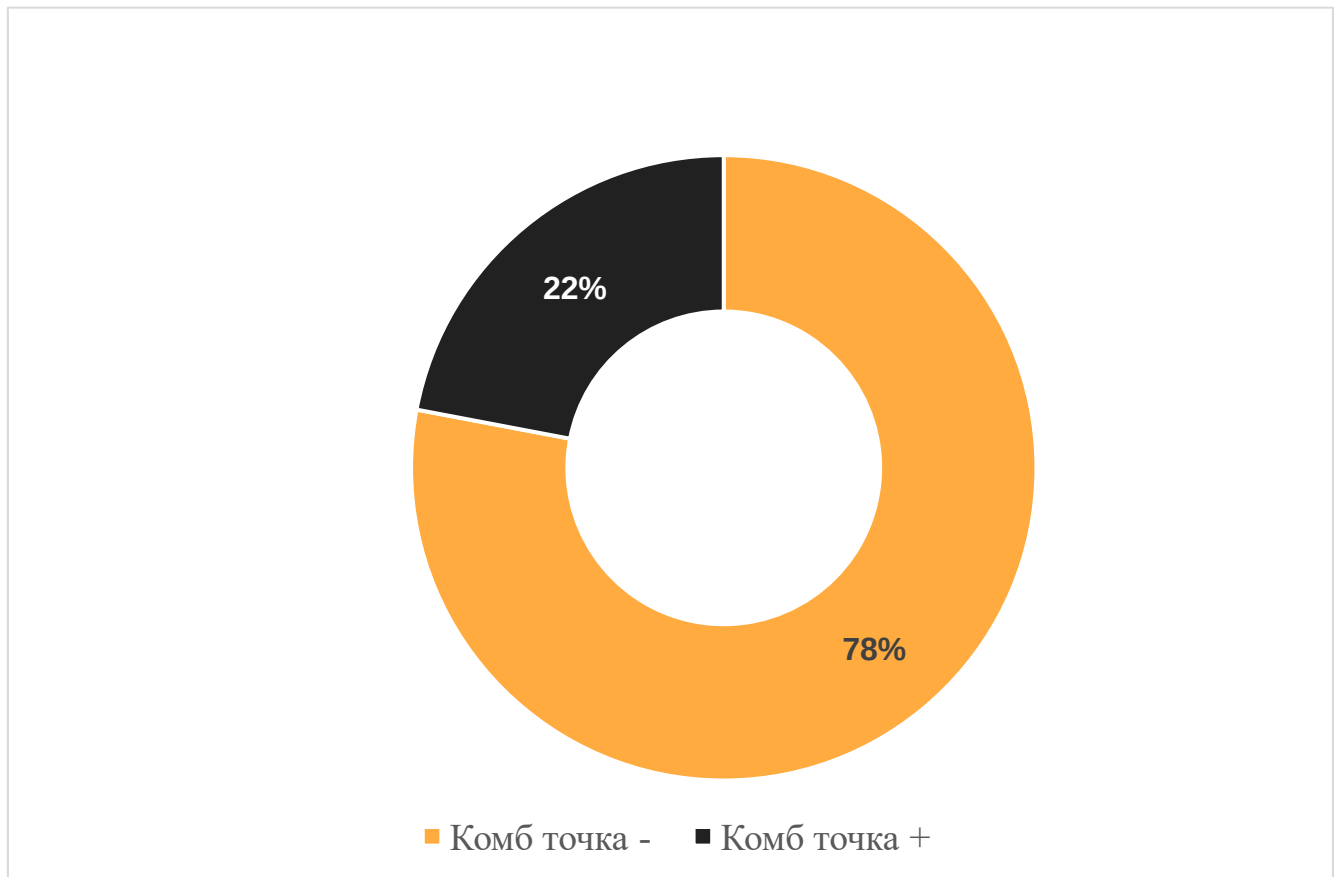


Рисунок 20 – Комбинированная точка (смертность + госпитализация по декомпенсации ХСН + ИМ + ОНМК) через год

В дальнейшем было выполнено сравнение выживших и умерших пациентов, а также наличия/отсутствия комбинированной конечной точки через год в зависимости от наличия и степени выраженности когнитивных нарушений. Было выявлено, что когнитивный статус не оказывал влияние на исход пациентов с ХСН через год наблюдения (Таблица 20).

Таблица 20 – Когнитивный статус пациентов с ХСН в зависимости от наличия летального исхода и комбинированной конечной точки в течение года, (n=109)

Пациенты	Выжили (n=97)	Летальный исход (n=12)	p
КН	61 (62,89%)	8 (66,67%)	0,798
КН (стадия)			0,329
Без КН	36 (37,11%)	4 (33,33%)	
УКР	51 (52,58%)	5 (41,67%)	
Выраженные	10 (10,31%)	3 (25,00%)	
Пациенты	Комбинированная конечная точка - (n=85)	Комбинированная конечная точка + (n=24)	p
КН	53 (62,35%)	16 (66,67%)	0,699
КН (стадия)			0,313
Без КН	32 (37,65%)	8 (33,33%)	
УКР	45 (52,94%)	11 (45,83%)	
Выраженные	8 (9,41%)	5 (20,83%)	

У пациентов с «когнитивной хрупкостью» наблюдалась тенденция к большей частоте неблагоприятных исходов, однако статистической значимости она не достигала (Рисунки 21 и 22)

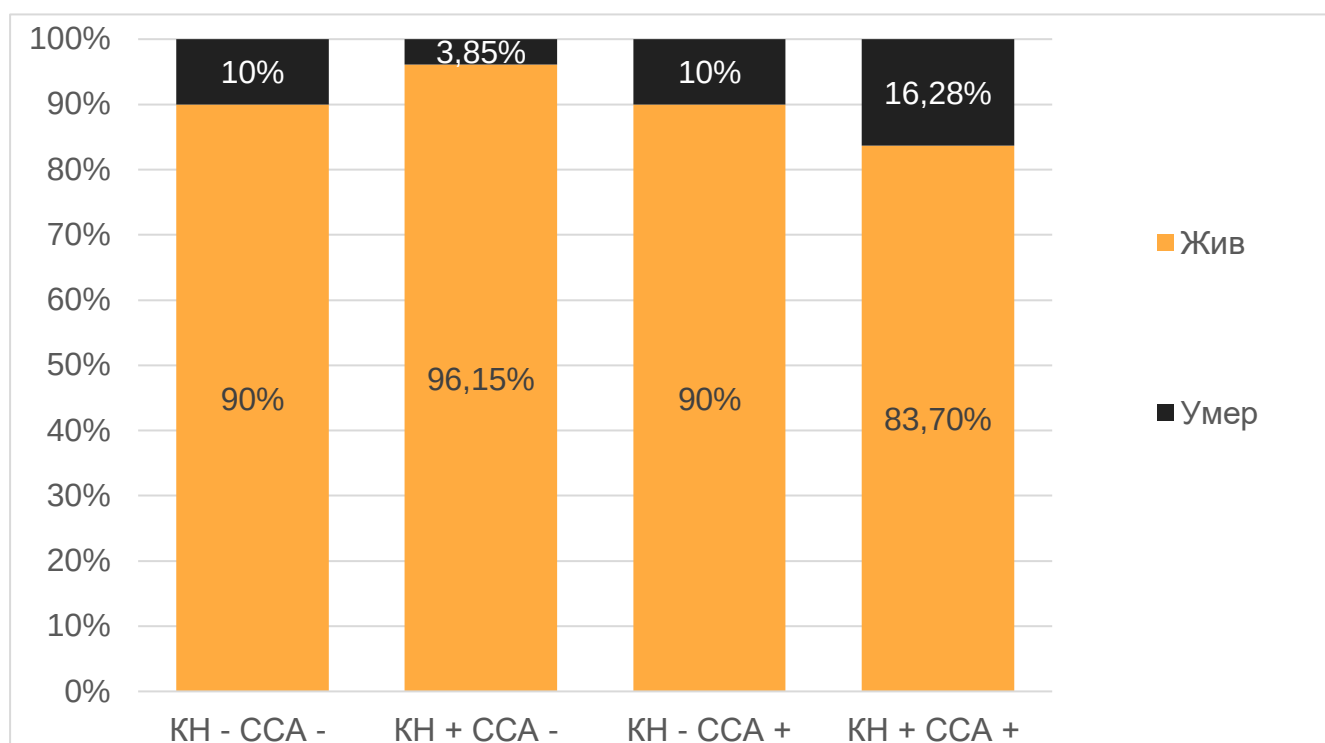


Рисунок 21 – Летальный исход в зависимости от когнитивного и физического статусов через год

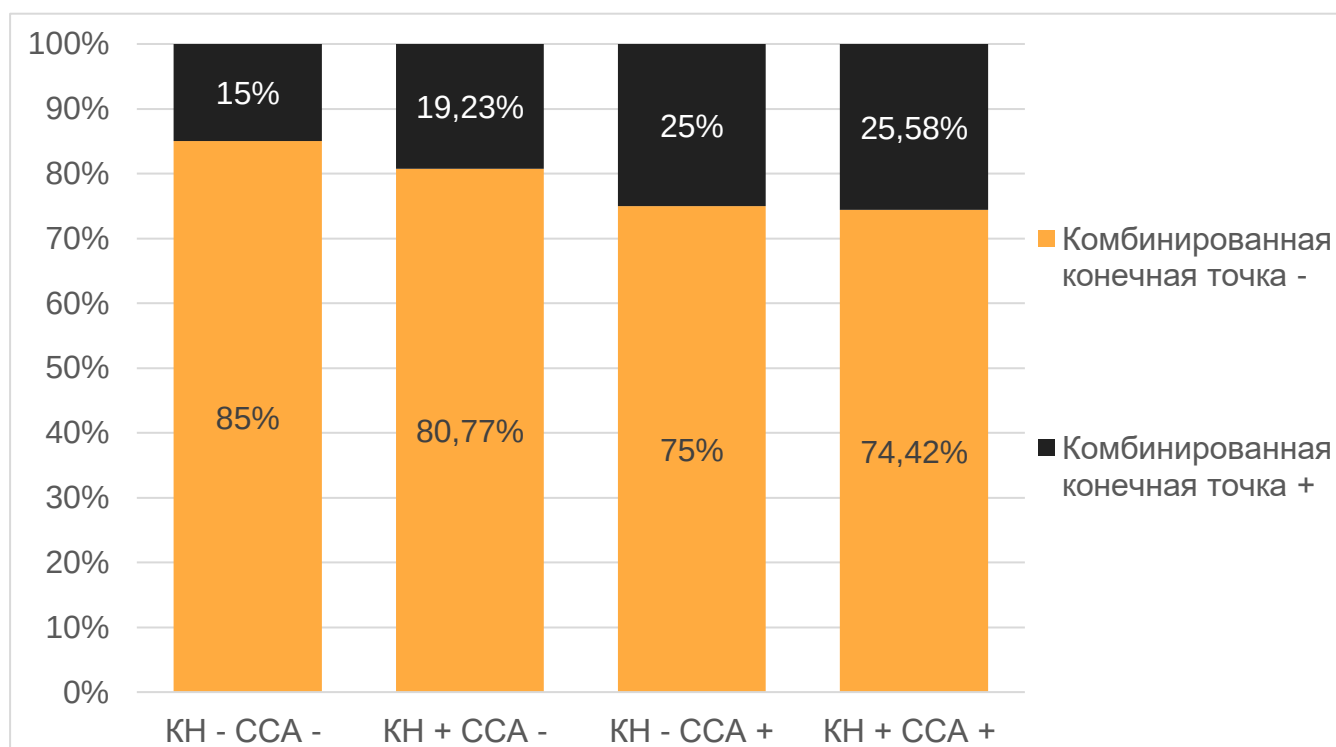


Рисунок 22 – Комбинированная точка (смертность + госпитализация по декомпенсации ХСН + ИМ + ОНМК) в зависимости от когнитивного и физического статусов через год

Пациенты, которые умерли в течение года, были в среднем старше пациентов, которые выжили ($p=0,012$). В группе умерших было больше мужчин, чем в группе выживших пациентов ($p=0,032$). Различий по социальному статусу между группами пациентов выявлено не было (Таблица 21)

Таблица 21 – Демографический и социальный статус пациентов с ХСН 65 лет и старше, которые умерли или выжили после 12 месяцев наблюдения, ($n=109$)

Пациенты	Выжили ($n=97$)	Летальный исход ($n=12$)	p
Возраст, годы ($M \pm SD$)	77,16 $\pm$ 7,34	82,50 $\pm$ 5,96	0,012
Мужской пол, % (n)	42,27% (41)	75% (9)	0,032
Проживает В Семье, % (n)	59,79% (58)	75% (9)	0,307
Один, % (n)	40,21% (39)	25% (3)	
Семейное положение % (n) Есть супруг/супруга	48,45% (47)	58,33% (7)	0,830
Наличие детей, % (n)	95,83% (92)	100% (12)	0,471

При группы выживших/умерших пациентов через год по параметрам ХСН была выявлена тенденция к более высокому ИММЛЖ, уровню NT-proBNP и меньшей ФВ в группе пациентов с летальным исходом. Однако статистической значимости то не достигало. Результаты ЭХО-КГ, сумма баллов по ШОКС и уровень NT-proBNP не отличались в группе выживших и умерших (Таблица 22)

Таблица 22 – Параметры ХСН у пациентов, которые умерли или выжили после 12 месяцев наблюдения, (n=109)

Пациенты	Выжили (n=97)	Летальный исход (n=12)	p
ШОКС, баллы	3 [2; 5]	2,5 [2; 5]	0,436
ИММЛЖ, г/м ²	99 [82; 125]	109 [70,5; 151,5]	0,646
ИОЛП мл/м ²	50 [40; 62]	49 [39; 63]	0,844
Объем ЛП, мл	88 [70; 116]	84 [68; 100]	0,509
СДЛА, мм рт.ст.	38,5 [30; 48]	38,5 [30; 51,5]	0,635
Градиент трикуспидальной регургитации, м/сек	29 [22,46; 38]	32 [24; 38]	0,594
Е/е'	10,2 [6,7; 14,8]	21 [3,3; 31,1]	0,364
Е/А	0,71 [0,6; 1,1]	1,45 [0,905; 1,85]	0,338
ФВ, %	50 [40; 61]	47,5 [37; 56,5]	0,439
КДО, мл	122 [91; 154]	104,5 [58; 193,5]	0,729
КСО, мл	55 [36; 88]	44,5 [27; 132]	0,904
КДР, мм	50 [45; 56]	49,5 [43; 58]	0,965
КСР, мм	33 [30; 40]	33,5 [26; 45]	0,929
ОТС	0,4 [0,34; 0,44]	0,39 [0,33; 0,445]	0,828
NT-proBNP, пг/мл	1052,5 [438; 2147]	1449 [1051; 4215]	0,405

Пациенты не отличались частоте встречаемости хронических заболеваний, а также по индексам коморбидности (Таблица 23).

Таблица 23 – Коморбидных статус у пациентов с ХСН 65 лет и старше, которые умерли или выжили после 12 месяцев наблюдения, (n=109)

Пациенты	Выжили (n=97)	Летальный исход (n=12)	p
Индекс Чарлсона, баллы Ме [25%; 75%]	6 [4; 9]	6 [4,5; 10]	0,280
Взвешенный индекс коморбидности, баллы Ме [25%; 75%]	6 [5; 8]	7 [6; 8]	0,798
Артриты с развитием хронического болевого синдрома, n (%)	32,99% (32)	8,33% (1)	0,079
Заболевания позвоночника с развитием хронического болевого синдрома, n (%)	34,02% (33)	25% (3)	0,531
Заболевания бронхолегочной системы, n (%)	18,56% (18)	33,33% (4)	0,229
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	75,26% (73)	83,33% (10)	0,536
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	49,48% (48)	50% (6)	0,973
Стентирование в анамнезе, n (%)	40,21% (39)	16,67% (2)	0,112
Наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	18,56% (18)	0	-
Атеросклероз нижних конечностей, n (%)	19,59% (19)	8,33% (1)	0,342
СД, n (%)	71,13% (69)	66,67% (8)	0,749
Ожирение, n (%)	43,3% (42)	16,67% (2)	0,076
Фибрилляция предсердий, n (%)	64,95% (63)	50% (6)	0,310

При сравнении результатов КГО, которую проводили при первом визите было выявлено, что в группе с летальным исходом баллы по MNA были ниже, чем в группе выживших (25 [22,5; 27] и 22,5 [15,75; 24,75], соответственно; $p=0,048$). Остальные результаты КГО не отличались в зависимости от летального исхода (Таблица 24).

Таблица 24 – Результаты комплексной гериатрической оценки у пациентов с ХСН 65 лет и старше, которые умерли или выжили после 12 месяцев наблюдения, Ме [25%; 75%] (n=109)

Пациенты	Выжили (n=97)	Летальный исход (n=12)	p
Возраст не помеха, баллы*	3 [2; 5]	4 [2,5; 5]	0,165
Индекс Бартел, баллы*	100 [95; 100]	97,5 [60; 100]	0,226
Индекс Лоутен, баллы*	8 [6; 8]	7,5 [1; 8]	0,381
КБТФФ, баллы*	7 [4; 10]	6 [1; 8]	0,198
MNA, шкала*	25 [22,5; 27]	22,5 [15,75; 24,75]	0,048
Шкала Морзе, баллы*	25 [15; 50]	45 [27,5; 65]	0,133
LSNS-6, баллы*	19 [12; 25]	17,5 [10,5; 23,5]	0,508
GDS-15*	4 [2; 7]	3 [2; 8]	0,677

Пациенты также не отличались по частоте встречаемости зависимости от посторонней помощи по индексам Бартел и Лоутона, высокого риска падений, вероятной депрессии, сенсорным дефицитам, риску социальной изоляции и ортостатической гипотензии. Пациентов с недостаточным питанием было выше в группе умерших, чем среди пациентов выживших, но статистической значимости это не достигало. Однако были выявлены различия в частоте встречаемости мальнутриции в зависимости от летального исхода. Так, лишь 2 человека с мальнутрицией выжило в течение года (2,06% среди выживших пациентов), а 5 человек – умерло, что составило 41,7% среди всех пациентов в группе летального исхода ($p < 0,001$). Данные результаты представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Частота встречаемости основных гериатрических синдромов у пациентов с ХСН 65 лет и старше, которые умерли или выжили после 12 месяцев наблюдения, (n=109)

Пациенты	Выжили (n=97)	Летальный исход (n=12)	p
Шкала Бартел			0,471
Снижение базовой активности, % (n)	39,18% (38)	50% (6)	
Шкала Лоутон			0,813
Снижение инструментальной активности, % (n)	46,39% (45)	50% (6)	
Шкала MNA			0,099
Высокий риск развития мальнутриции и мальнутриция, % (n)	34,02% (33)	58,33% (7)	
Мальнутриция, %	2,06% (2)	41,67% (5)	<0,001
Шкала Морзе			0,151
Высокий риск падений (более 50 баллов) , % (n)	22,68% (22)	41,67% (5)	
Шкала GDS-15			0,358
Вероятная депрессия, % (n)	45,33% (34)	30% (3)	
Дефицит зрения, % (n)	51,55% (50)	66,67% (8)	0,322
Дефицит слуха, % (n)	26,8% (26)	50% (6)	0,960
Ортостатическая гипотензия, % (n)	39,29% (33)	54,55% (6)	0,333
Шкала LSNS-6			0,463
Высокий риск социальной изоляции, % (n)	25,56% (23)	37,5% (3)	

В дальнейшем пациенты были разделены в зависимости от комбинированной конечной точки, в которую, помимо летального исхода включались все случаи инфаркта миокарда, инсульта и/или декомпенсации ХСН в течение года. Пациенты не отличались по демографическому и социальному статусу в зависимости от комбинированной конечной точки (Таблица 26).

Таблица 26 – Демографический и социальный статус пациентов с ХСН 65 лет и старше в зависимости от комбинированной конечной точки через год

Пациенты	Комбинированная конечная точка - (n=85)	Комбинированная конечная точка + (n=24)	p
Возраст, годы (M $\pm$ SD)	77,72 $\pm$ 6,98	77,83 $\pm$ 8,78	0,245
Мужской пол, % (n)	42,35% (36)	58,33% (14)	0,165
Проживает В Семье, % (n)	58,82% (50)	70,83% (17)	0,286
Один, % (n)	41,18% (35)	29,17% (7)	
Семейное положение % (n) Есть супруг/супруга	47,06% (40)	58,33% (14)	0,570
Наличие детей, % (n)	96,43% (81)	95,83% (23)	0,892

Пациенты не различались по параметрам ЭХО-КГ в зависимости от комбинированной конечной точки. Однако был выявлен более высокий уровень NT-proBNP в группе комбинированной конечной точки (p=0,007). Результаты представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Параметры ХСН у пациентов с ХСН 65 лет и старше в зависимости от комбинированной конечной точки, Ме (25%; 75%)

Пациенты	Комбинированная конечная точка - (n=85)	Комбинированная конечная точка + (n=24)	p
ШОКС	3 [2; 4]	3,5 [2; 5]	0,515
ФК по NYHA, % (n)			
3й			0,380
2й			
1й	2 [2; 3]	2 [2; 3]	
ИММЛЖ, г/м ²	98,35 [79,9; 113,9]	126 [83,5; 141]	0,095
ИОЛП мл/м ²	49 [38; 62]	55 [41; 63]	0,474
Объем ЛП, мл	85,5 [66; 116]	91 [74; 115]	0,580
СДЛА, мм рт.ст.	37 [30; 45,5]	43 [30; 59]	0,077
Градиент трикуспидальной регургитации, м/сек	29 [22; 37]	33 [24; 53]	0,107
Е/е'	10,2 [6,4; 14,8]	14,2 [7,8; 21]	0,223
Е/А	0,71 [0,6; 1]	1,45 [0,65; 2,14]	0,167
ФВ, %	52 [41; 62]	46,5 [38; 53,5]	0,123
КДО, мл	118 [92; 148]	125,5 [68; 173]	0,970
КСО, мл	51 [36; 79]	85,25 [31; 112]	0,404
КДР, мм	50 [46; 55]	50,5 [44; 60]	0,467
КСР, мм	33 [30; 38]	40,5 [29; 48]	0,167
ОТС	0,4 [0,34; 0,44]	0,39 [0,31; 0,435]	0,196
NT-proBNP, пг/мл	881,2 [360,45; 1907]	2079 [1098; 4215]	0,007

Пациенты в группе комбинированной конечной точки не отличались частоте встречаемости хронических заболеваний, а также индексам коморбидности (Таблица 28).

Таблица 28 – Коморбидный статус у пациентов с ХСН 65 лет и старше в зависимости от комбинированной конечной точки

Пациенты	Комбинированная конечная точка - (n=85)	Комбинированная конечная точка + (n=24)	p
Индекс Чарлсона, баллы Ме [25%; 75%]	6 [4; 9]	7 [5; 9]	0,229
Взвешенный индекс коморбидности, баллы Ме [25%; 75%]	6 [5; 8]	7 [6; 8]	0,323
Артриты с развитием хронического болевого синдрома, % (n)	30,59% (26)	29,17% (7)	0,894
Заболевания позвоночника с развитием хронического болевого синдрома, % (n)	31,76% (27)	37,5% (9)	0,598
Заболевания бронхолегочной системы, % (n)	16,47% (14)	33,33% (8)	0,069
Ишемическая болезнь сердца, % (n)	23,53% (20)	25% (6)	0,881
Перенесенный инфаркт миокарда, % (n)	50,59% (43)	45,83% (11)	0,681
Стентирование в анамнезе, % (n)	42,35% (36)	20,83% (5)	0,055
Наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, % (n)	18,82% (16)	8,33% (2)	0,222
Атеросклероз нижних конечностей, % (n)	20% (17)	12,5% (3)	0,402
СД, % (n)	29,41% (25)	29,17% (7)	0,981
Ожирение, % (n)	42,35% (36)	33,33% (8)	0,426
Фибрилляция предсердий, % (n)	61,18% (52)	70,83% (17)	0,386

Отмечаются достоверно значимые различия в зависимости от комбинированной конечной точки по параметрам: Индекс Бартела ($p=0,019$), индекс Лоутона ($p=0,019$), MNA ($p=0,006$) (Таблица 29).

Таблица 29 – Результаты комплексной гериатрической оценки у пациентов с ХСН 65 лет и старше в зависимости от комбинированной конечной точки

Пациенты	Комбинированная конечная точка - (n=85)	Комбинированная конечная точка + (n=24)	p
Возраст не помеха, баллы*	3 [1; 4]	4 [2; 5]	0,133
Индекс Бартел, баллы*	100 [95; 100]	95 [85; 100]	0,019
Индекс Лоутен, баллы*	8 [6; 8]	6 [4,5; 8]	0,019
КБТФФ, баллы*	7 [5; 10]	7 [2; 8,5]	0,169
MNA, баллы*	25,5 [22,5; 27]	23,25 [17,5; 24,5]	0,006
Шкала Морзе, баллы*	25 [15; 50]	45 [15; 65]	0,100
LSNS-6, баллы*	19 [12; 25,5]	20 [12; 25]	0,985
GDS-15, баллы*	4 [2; 7]	3 [2; 8]	0,895

Среди пациентов с комбинированной конечной точкой чаще встречались следующие гериатрические синдромы: Снижение базовой активности ($p=0,012$), снижение инструментальной активности ($p=0,027$) и недостаточность питания ($p=0,044$). Различий по частоте встречаемости ортостатической гипотензии, сенсорных дефицитов, вероятной депрессии, высокого риска социальной изоляции выявлено не было. (Таблица 30)

Таблица 30 – Частота встречаемости основных гериатрических синдромов у пациентов с ХСН 65 лет и старше в зависимости от комбинированной конечной точки

Пациенты	Комбинированная конечная точка - (n=85)	Комбинированная конечная точка + (n=24)	p
Шкала Бартел Снижение базовой активности	34,12% (29)	62,5% (15)	0,012
Шкала Лоутон Снижение инструментальной активности	41,18% (35)	66,67% (16)	0,027
Шкала MNA Нарушен статус питания	31,76% (27)	54,17% (13)	0,044
Шкала Морзе Высокий риск падений (более 50 баллов)	21,18% (18)	37,5% (9)	0,102
Шкала GDS-15 Вероятная депрессия	45,31% (29)	38,1% (8)	0,563
Дефицит зрения, n (%)	52,94% (45)	54,17% (13)	0,915
Дефицит слуха, n (%)	25,88% (22)	41,67% (10)	0,134
Ортостатическая гипотензия	38,36% (28)	50% (11)	0,330
Шкала LSNS-6 Высокий риск социальной изоляции	26,25% (21)	27,78% (5)	0,894

С целью выявления предикторов неблагоприятного клинического исхода был проведен однофакторный анализ. По результатам однофакторного анализа основными предикторами летального исхода были возраст, мужской пол и статус питания (Таблица 31).

Таблица 31 – 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
Мальнутриция (по краткой шкале оценке питания <17 баллов)	27,87	5,55-207,44	<0,001*

Снижение функционального статуса, нарушение статуса питания, а также уровень NT-proBNP были основными предикторами неблагоприятного исхода (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация вследствие декомпенсации ХСН) в течение года (Таблица 32).

Таблица 32 – 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 мальнутриции/ мальнутриция (23,5 и менее балла по краткой шкале оценки питания)	2,54	1,01-6,39	0,044
Мальнутриция (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

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время по данным ВОЗ в мире проживает более 55 миллионов человек с деменцией. Ежегодно к ним прибавляется почти 10 миллионов новых случаев деменции [5], а к 2050 году число больных деменцией утроится [99]. Только в Китае в настоящее время по данным национального перекрестного исследования, проходившего с 2015 по 2018 года около 6% людей 60 лет и старше имеют деменцию различной степени тяжести [160]. Еще больший процент деменции демонстрирует Индия – 7,4% людей 60 лет и старше [157]. А распространенность УКР в мире может достигать до 22% среди пациентов 65 лет и старше [144].

В нашем исследовании частота встречаемости КН составляла 60,8%. Для оценки распространенности КН среди пациентов на амбулаторном этапе использовался тест Мини-Ког. По данным метаанализа 2021 года распространенность КН, выявляемых по тесту Мини-Ког колеблется от 32,2% до 87,3% [134]. Такой разброс объясняется различной методологией исследования. Например, в исследовании Culley D., включавшим 211 стационарных пациентов старше 65 лет перед плановым оперативным вмешательством: эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава – КН были выявлены у 50 человек (24%) [151]. Из исследования исключались пациенты с деменцией, также в выборку не попали пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями, ввиду противопоказания к оперативному вмешательству. В нашем исследовании 38,3% пациентов набрали 2 и менее баллов в тесте Мини-Ког, что выше, чем в исследовании Culley D. Частично это можно объяснить тем, что в наше исследование включались все пациенты, независимо от степени тяжести соматических заболеваний и выраженности нарушения когнитивной функции, в отличие от исследования Culley D, где был отбор пациентов для оперативного вмешательства.

По оценкам различных авторов распространенность когнитивных нарушений у пациентов с ХСН колеблется от 9% до более 80% [18, 76, 156, 166]. Это

объясняется не только отличиями исследуемых групп, но также и выбором метода оценки когнитивных функций [193]. В нашем исследовании КН у пациентов с ХСН встречались в 64,5% случаев (3 и менее балла в тесте Мини-Ког), а сумму баллов 2 и менее имели 43,0% респондентов. В японском ретроспективном исследовании, включившим 352 пациента 75 лет и старше (средний возраст 85 лет) с ХСН, частота КН (в данной работе 2 и менее балла в тесте Мини-Ког) составляла 45,2%, что, в целом, с учетом небольшой разницы в возрасте (в нашем исследовании средний возраст пациентов с ХСН составлял 80 лет) соотносится с нашими данными [79].

Распространенность «когнитивной хрупкости» в общей популяции пациентов пожилого и старческого возраста значимо варьирует в различных исследованиях от 1,0 до 26,7% [95]. На частоту встречаемости «когнитивной хрупкости» оказывают влияние возраст, пол, уровень образования, наличие хронических заболеваний и гериатрических синдромов [153]. ХСН также увеличивает риск наличия «когнитивной хрупкости» [145].

Так, например, согласно Японскому исследованию, общая распространенность «когнитивной хрупкости» среди людей 65 лет и старше (средний возраст 71 год) составляет всего 2,7% [81]. В Канадском исследовании, среди пациентов 65 лет и старше (средний возраст $76,6 \pm 8,6$ лет) распространенность «когнитивной хрупкости» составила 10,7% [90]. У пациентов с терминальной ХСН, направленных на трансплантацию сердца, распространенность «когнитивной хрупкости» составила 39,7%, что выше, чем в общей популяции и была предиктором ранней смертности [77]. По данным исследования ЭВКАЛИПТ распространенность «когнитивной хрупкости» среди всех пациентов 65 лет и старше составила 43,85% по данным теста Мини-Ког, а в группе пациентов с ХСН – 48%. По данным исследования на базе РГНКЦ частота «когнитивной хрупкости» у пациентов с ХСН 65 лет и старше составила 44%. Эти цифры в среднем несколько выше большинства данных литературы, что отражает более тяжелый коморбидный статус, тяжесть ХСН и более старший возраст, по сравнению с пациентами в других исследованиях. Так, в Канадское исследование [90] включались не только пациенты с ХСН, в отличие нашего исследования на

базе РГНКЦ. В исследовании, оценивающим «когнитивную хрупкость» у пациентов, ожидающих трансплантацию сердца [77] средний возраст был на 24 года меньше, чем в нашем исследовании (53 ± 13 лет против $77,8 \pm 7,4$ года).

Интересным представляется сравнение субанализа исследования ЭВКАЛИПТ с субанализом исследования FRAGILE-HF [155]. В обе работы были включены пациенты в возрасте 65 лет старше, а «когнитивная хрупкость» оценивалась при помощи теста Мини-Ког и КБТФФ. Субанализ FRAGILE-HF включал 1215 человек с ХСН с медианой возраста 81 год [74.0; 86.0]. В субанализ исследования ЭВКАЛИПТ было включено 2111 человек в возрасте $78,7 \pm 8,4$ года. Во FRAGILE-HF хрупкость определялась как 8 и менее баллов в КБТФФ, а КН 2 и менее балла в тесте Мини-Ког. В нашем субанализе ЭВКАЛИПТ отрезные значения несколько отличались: ФСА определялась как 7 и менее баллов по КБТФФ, а КН как 3 и менее балла в тесте Мини-Ког, однако мы также отдельно оценивали частоты встречаемости пациентов с 0-2 баллами по Мини-Ког с ФСА. Во FRAGILE-HF распространенность «когнитивной хрупкости» по данным теста Мини-Ког и КБТФФ составила 28,1%, а в исследовании ЭВКАЛИПТ 48%. Однако если изменить отрезное значение в тесте Мини-Ког до 2 и менее баллов, как в исследовании FRAGILE-HF, то частота встречаемости «когнитивной хрупкости» снижается до 34%.

Таким образом наши данные сопоставимы с данными зарубежных исследований, и незначительно более высокая распространенность «когнитивной хрупкости» скорее объясняется особенностями выборки. Более того, во многих исследованиях более низкий процент объясняется именно выбором отрезного значения в Мини-Ког 2 балла. Мы же считаем, что для скрининга КН необходимо использовать результат 3 и менее баллов. В дальнейшей работе мы продемонстрировали, что результат 2 и менее балла может быть использован для скрининга выраженных когнитивных расстройств, но может упускать часть пациентов с УКР. Результат 3 и менее балла обладает максимальной суммой чувствительности и специфичности (55,4% и 93,7% соответственно) для скрининга УКР и деменции.

В настоящее время в литературе имеется крайне мало данных, оценивающих чувствительность и специфичность теста Мини-Ког. Мы впервые оценили не только возможность использования данного теста в популяции пациентов с ХСН, но и определили чувствительность/специфичность различных отрезных значений в зависимости от степени снижения когнитивного статуса. Мы рекомендуем, если целью скрининга является выявление КН начиная со стадии УКР, тогда использовать отрезное значение 3 и менее балла. Но если целью скрининга является выделение пациентов именно с деменцией, как наиболее тяжелой группы, требующей назначения медикаментозной противодементной терапии, то возможно снизить отрезное значение до 2-х баллов.

Однако огромную роль играет не только нарушение когнитивных функций, но и нарушение физического статуса или их комбинация. Для скрининга пациентов с вероятным наличием КН и/или ФСА мы предлагаем использовать NT-proBNP.

Во многих исследованиях показана связь ФСА и NT-proBNP. Так, например, по данным систематического обзора, включающего 53 исследования до июля 2023 года, NT-proBNP был связан с физической хрупкостью ($p < 0,001$) [49]. Результаты исследования ARIC демонстрирует, что у лиц с уровнем NT-proBNP более 300 пг/мл частота развития ФСА в течение 21,7 лет была выше, чем у лиц с уровнем NT-proBNP 300 пг/мл и менее (9,7% против 6,8%; $P < 0,001$) [181].

Похожие данные имеются в литературе о взаимосвязи КН и NT-proBNP. Например, субанализ исследования SPRINT продемонстрировал, что у пациентов с высоким уровнем NT-proBNP риск КН и деменции был выше [119]. В Роттердамском исследовании исходный уровень NT-proBNP оценивался в период с 1997 по 2008 год. В период с 1997 по 2016 год участники без деменции или инсульта на момент начала исследования ($n = 9566$) проходили повторные когнитивные тесты (каждые 3–6 лет). Было показано, что более высокие уровни NT-proBNP были связаны с более быстрым снижением показателей глобальной когнитивной функции ($p = 0,003$) и теста на беглость речи ($p = 0,003$) [142].

Не менее интересны данные субанализа исследования MESA. В данный субанализ включено 4563 участника без деменции и сердечно-сосудистых

заболеваний. Через 3,2 года было зарегистрировано 223 случая деменции. Уровень NT-proBNP был выше на всех этапах исследования у пациентов, у которых в дальнейшем развилась деменция. Однако наиболее интересно то, что именно повышение NT-proBNP на 25% и более независимо ассоциировалось с повышением риска деменции на 55% ($P=0,02$) [61].

Таким образом NT-proBNP является важным маркером КН и ФСА. В нашем исследовании мы не только показали его одновременную взаимосвязь с КН и ФСА, но и выявили, что уровень NT-proBNP более 712,8 пг/мл позволяет выявить пациентов с ФСА, КН или их сочетанием в группе пациентов с ХСН.

Однако помимо NT-proBNP, взаимосвязи КН, «когнитивной хрупкости» с другими параметрами ХСН, в частности с показателями ЭХО-КГ выявить не удалось.

В настоящее время в литературе имеются спорные данные об ассоциации изменения структуры миокарда и когнитивных функций, изменениями головного мозга по МРТ. Так, например, исследование Боголузы (Bogalusa Heart Study) продемонстрировало взаимосвязь толщины миокарда левого желудочка и когнитивных функций. Исследование включало 960 человек в возрасте $48,4 \pm 5,1$ лет с концентрическим ремоделированием (24,3%-233 человека) и концентрической гипертрофией (14,2%-136 человек) левого желудочка. Было продемонстрировано, что каждое увеличение индекса массы левого желудочка на $2,7 \text{ г/м}^2$ было связано с уменьшением глобальной когнитивной функции ($P=0,03$). У людей с концентрическим ремоделированием ЛЖ и изолированной диастолической дисфункцией когнитивные функции были хуже, а более высокое соотношение между скоростью трансмитрального потока и скоростью раннего диастолического движения кольца митрального клапана (E/e') было связано с более низкими когнитивными функциями даже после поправки на индекс массы левого желудочка ($B=-0,12$; $P=0,03$) [128].

С другой стороны, среди участников крупного проекта по изучению памяти и старения Вандербильта (Vanderbilt Memory & Aging Project) были получены противоположные данные. В проект были включены лица, не страдавшие

клиническим инсультом, деменцией и сердечной недостаточностью ($n = 318, 73 \pm 7$ лет, 58% мужчин, 39% умеренных КН). Все участники прошли магнитно-резонансную томографию головного мозга, магнитно-резонансную томографию сердца и нейропсихологическое обследование. Несмотря на взаимосвязь микроструктуры белого вещества с индексом массы миокарда левого желудочка ($p < 0,05$), взаимосвязи между показателями нейропсихологического тестирования и индексом массы миокарда левого желудочка выявлено не было (за исключением небольшой связи с тестом на вербальную память) [122]. В исследовании 2020 года К. Faulkner также не выявлено взаимосвязи между результатами нейропсихологического тестирования и диастолической функцией [99]. Напротив, Отечественное исследование М. Шестаковой показало взаимосвязь результатов нейропсихологического тестирования с ФВ и диастолической функцией [13].

В нашем исследовании не было выявлено взаимосвязи между ЭХО-КГ параметрами и когнитивными функциями. Одной из причин, вероятнее всего, является то, что в нашем исследовании все пациенты имели ХСН и соответственно почти у всех пациентов было ремоделирование миокарда той или иной степени. Взаимосвязь морфологических и функциональных характеристик сердца чаще обнаруживают в исследованиях, включавших пациентов не только с ХСН, но и здоровых пациентов, например, исследование Боголузы [128]. Во-вторых, помимо ХСН, как фактора риска развития КН, пациенты имели высокий индекс коморбидности и множество гериатрических синдромов, что также отражалось на когнитивном статусе и не позволило выявить тонкие взаимосвязи параметров ЭХО-КГ и когнитивных функций. Вероятнее всего, гипертрофия миокарда, ФВ и другие параметры ЭХО-КГ являются скорее проявлениями ХСН и не столько степень гипертрофии миокарда или диастолическая функция оказывают влияние на когнитивные функции, сколько именно ХСН с нейрогуморальным воспалением, повышением NT-proBNP будет оказывать влияние на когнитивную функцию [89, 54], что и было продемонстрировано в нашей работе.

В нашей работе впервые была продемонстрирована взаимосвязь «когнитивной хрупкости» и различных гериатрических синдромов у пациентов с

ХСН. В настоящее время в литературе появляются отдельные работы, посвященные взаимосвязи «когнитивной хрупкости» и различных гериатрических синдромов. Однако чаще они выполнены на общей популяции и также имеют трудности при верификации «когнитивной хрупкости» (используются различные скрининговые методики). Так, систематические обзоры и мета-анализы последних годов убедительно доказывают ассоциацию «когнитивной хрупкости» с зависимостью от посторонней помощи при выполнении мероприятий базовой и инструментальной активностей [184], высоким риском депрессии [50], падениями [185]. Более того, систематический обзор и метаанализ 2023 года убедительно демонстрирует взаимосвязь «когнитивной хрупкости» с высоким риском падений в будущем, причем именно комбинация ФСА и КН обладала самым неблагоприятным эффектом в отношении риска падений в будущем, увеличивая риск в 3,02 раза (95% ДИ 2,11-4,32). Несколько меньшее влияние имели изолированная ФСА (ОШ 2,16, 95% ДИ 1,42-3,30) и изолированные когнитивные расстройства (ОШ 1,36, 95% ДИ 1,03-1,79) [70].

Турецкое исследование 2024 года [190], включавшее 992 пациента в возрасте $73,2 \pm 7,4$ года показало, что именно «когнитивная хрупкость» обладает наибольшей ассоциацией с недостаточностью питания, в отличие от изолированной ФСА. Показатели недостаточного питания составили 18,8%, 12,5% и 2,2% в группах когнитивной слабости, ФСА и здоровой контрольной группе соответственно. В нашем исследовании мы исследовали более тяжелую группу пациентов – пациентов с ХСН, в связи с чем показатели недостаточности питания были выше: 47,83% у пациентов с «когнитивной хрупкостью», 33,33% у пациентов с изолированной ФСА. И 14,81% пациентов без КН и ФСА имели недостаточность питания. Однако и в Турецком исследовании, и в нашем была продемонстрирована взаимосвязь «когнитивной хрупкости» с недостаточностью питания: после поправки на возраст и демографические показатели и другие гериатрические синдромы ОШ составило 1,96 (95% ДИ 1,13-5,04, $p = 0,04$). В нашем исследовании после поправки на пол, возраст и другие гериатрические синдромы

недостаточность питания также сохраняла свою ассоциацию с «когнитивной хрупкостью» (ОШ 3,01; 95% ДИ 1,25-7,26; $p=0,014$).

В тайском исследовании 2021 года, включавшем 313 человек в возрасте 65-84 лет без деменции и депрессии распространенность «когнитивной хрупкости» составила 28,72%. Недостаточность питания (ОШ 2,81; 95% ДИ 1,18-6,67) балл по шкале MNA (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,74-0,94) были независимо связаны с «когнитивной хрупкостью» [71].

В нашем исследовании через год в группе комбинированной конечной точки оказалось 24% пациентов (24 человека). 12 человек (11%) умерло. «Когнитивная хрупкость» не ассоциировалась ни с летальным исходом, ни с комбинированной конечной точкой. В литературе большинство данных свидетельствуют о взаимосвязи «когнитивной хрупкости» с неблагоприятным прогнозом. Так, метаанализ 2023 года продемонстрировал, что у пожилых людей когнитивная слабость ассоциируется с повышенным риском смерти (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,84-2,19; $P < 0,001$) [190].

В другом Итальянском исследовании, включавшем 2150 человек, у пожилых людей с «когнитивной хрупкостью» отмечался повышенный риск смерти от всех причин в течение 3,5-летнего и 7-летнего периода наблюдений (ОШ 1,74; 95%ДИ 1,07-2,83 и ОШ 1,39; 95% ДИ 1,03-2,00 соответственно) [170]. В нашем исследовании среди пациентов с «когнитивной хрупкостью» было больше умерших пациентов и лиц с комбинированной конечной точкой. Однако статистической значимости это не достигало. С одной стороны, это могло быть связано с небольшим периодом наблюдений. Однако в литературе есть данные, свидетельствующие о возможном влиянии на ближайший прогноз. Так в Китайском исследовании было показано, что у стационарных пациентов 65 лет и старше ($72,41 \pm 5,72$ года) с «когнитивной хрупкостью» риск смерти в течение 30 дней выше, чем у пациентов без когнитивной слабости и КН. Данная ассоциация сохранялась и после поправки на возраст, пол, образование, депрессию и повседневную активность (ОШ 3,43; 95% ДИ 1,80-6,55) [67]. Однако объем

выборки в китайском исследовании (9283 человека) был значимо больше, чем в нашем исследовании (149 человек), что также могло повлиять на результат.

Также в нашем исследовании все пациенты имели ХСН, которая сама по себе оказывает значимое влияние на смертность [109; 131]. Большинство пациентов имели высокий уровень NT-proBNP, что указывает на высокий уровень нейрогуморального воспаления. А ведь именно повышенный уровень провоспалительных маркеров ассоциирован как с развитием «когнитивной хрупкости», так и неблагоприятных исходов, в частности смертности [72]. В нашем исследовании именно NT-proBNP, как маркер тяжести ХСН оказывал влияние на комбинированную конечную точку (но не на общую смертность), вероятнее всего за счет влияния именно на риски декомпенсации ХСН и развития инфаркта миокарда. Это также подтверждается данными литературы [143, 162].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время растущее число пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста обуславливает необходимость проведение исследований для разработки особых подходов ведения данной категории пациентов. КН и нарушения физического статуса являются одними из основных гериатрических синдромов, оказывающих влияние на качество жизни и прогноз пациентов пожилого и старческого возраста.

В рамках диссертационной работы было проведено изучение когнитивного статуса, а также впервые описан феномен «когнитивной хрупкости» у пациентов с ХСН 65 лет и старше. На первом этапе был проведен субанализ когортного исследования ЭВКАЛИПТ, по результатам которого была выявлена высокая распространенность сочетания КН и ФСА (48%) у пациентов с ХСН 65 лет и старше амбулаторном этапе. В связи с этим на базе РГНКЦ было проведено детальное изучение когнитивного статуса и «когнитивной хрупкости» у пациентов с ХСН 65 лет и старше. Было продемонстрировано, что пациенты с «когнитивной хрупкостью» имели наихудшие результаты КГО, включая индекс коморбидности и показатели социального статуса. Сенсорный дефицит по слуху, недостаточность питания и возраст являлись независимыми факторами риска «когнитивной хрупкости».

Было выявлено, что значение NT-проBNP более 712,8 пг/мл свидетельствует о вероятном наличии КН, ФСА и/или их сочетании с чувствительностью 72,7% и специфичностью 66,7%, что может быть использовано кардиологами для выявления пациентов высокого риска.

Для выявления КН у пациентов с ХСН 65 лет и старше может быть использовано отрезное значение 3 и менее балла в тесте Мини-Ког. Результат 2 и менее баллов в данном тесте может быть использован для скрининга выраженных КН в данной категории пациентов.

Предикторами годичной летальности в нашем исследовании были возраст, мужской пол и мальнутриция. Предикторами неблагоприятных исходов

(декомпенсация ХСН, инфаркт, инсульт, смерть) оказались зависимостью от посторонней помощи, мальнутриция и уровень NT-proBNP.

Таким образом наше исследование показывает важность феномена «когнитивной хрупкости», а также продемонстрировало диагностические возможности NT-proBNP в выявлении пациентов с КН, ФСА и/или их сочетанием, а также его влияния на прогноз, что открывает возможности для дальнейших исследований и изучения его роли, не только как маркера ХСН.

ВЫВОДЫ

1. 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; $p < 0,001$).
2. 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; $p = 0,002$; ДИ 95% 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; ДИ 1,25-7,26; $p = 0,014$), снижение слуха (ОШ 2,71; ДИ 1,14-6,43; $p = 0,024$) и увеличение возраста на каждый год (ОШ 1,08; 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 монреальской 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИОЛП – индекс объема левого предсердия

КБТФФ – краткая батарея тестов физического функционирования (англ. – SPPB)

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КН – когнитивные нарушения

КСО – конечный систолический объем

КСР – конечный систолический размер

КШОПС – краткая шкала оценки когнитивных функций (англ. – MMSE)

нФВ – низкая фракция выброса

РФ – Российская Федерация

СА – старческая астения

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

сФВ – сохраненная фракция выброса

УКР – умеренные когнитивные расстройства

унФВ – умеренно низкая фракция выброса

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФСА – физическая старческая астения

ЭХО-КГ – эхокардиографическое исследование, эхокардиография

MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций)

NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида)

NYHA – New-York Heart association (Нью-йоркская ассоциация сердечной недостаточности)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. – Текст : электронный // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 3. – С. 275-285. – URL: <https://htn.almazovcentre.ru/jour/article/view/2328> (дата обращения: 24.08.2024).
2. Борисова М. В. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: частота и факторы риска повторных госпитализаций / М. В. Борисова. – Текст : электронный // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2013. – №2. – С. 38. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26027054> (дата обращения: 24.08.2024).
3. Ватутин Н. Т. Место пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка в общей популяции больных хронической сердечной недостаточностью / Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелёк, В. В. Венжега. – Текст : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 111-121.
4. 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. – Текст : электронный // Успехи геронтологии. – 2024. – Т. 37, № 3. – С. 287-294. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=68583456&ysclid=m5282ccw3f223661359> (дата обращения: 10.10.2024).
5. Деменция / Всемирная организация здравоохранения 15.03.2023 : [официальный сайт]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (дата обращения 12.11.2024). – Текст : электронный.
6. Демографические изменения. / Организация объединенных наций : [официальный сайт]. – URL: <https://www.un.org/ru/un75/shifting-demographics> (дата обращения: 10.05.2024). – Текст : электронный.
7. Диагностическая ценность теста Мини-Ког у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 65 лет и старше / А. Д. Изюмов, Э. А. Мхитарян, К. А. Ерусланова и др. – Текст : электронный // Российский журнал гериатрической медицины. – 2024. – № 2. – С. 71-76. URL: <https://www.geriatri-news.com/jour/article/view/434> (дата обращения: 25.09.2024).
8. Захаров В. В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения / В. В. Захаров. – Текст : электронный // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №2. – С. 16-21. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/evolyutsiya-kognitivnogo-defitsita-legkie-i-umerennye-kognitivnye-narusheniya/viewer> (дата обращения: 14.10.2024).

9. Захарова Е. М. Роль лейкоареоза в развитии цереброваскулярных заболеваний / Е. М. Захарова. – Текст : электронный // Современные технологии в медицины. – 2010. – № 1. – С. 81-83. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?ysclid=m56k9djsx38155540723&id=13219705> (дата обращения 15.10.2024).
10. К истории создания современной классификации хронической сердечной недостаточности / А. А. Крутова, И. М. Боровков, М. Р. Схиртладзе и др. – Текст : электронный // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 9. – С. 859-862. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44057776&ysclid=m56b0l9slq231366778> (дата обращения: 10.10.2024).
11. Кадышев Г. И. Основные проблемы в расселении и демографии России после распада СССР / Г. И. Кадышев. – Текст : непосредственный // Градостроительство. – 2023. – № 1-2 (83-84). – С. 37-42.
12. 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. – Текст : электронный // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 65. – С. 8-158. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=xuarel&ysclid=m56b33piqy642179925> (дата обращения: 15.09.2024).
13. Когнитивные нарушения и приверженность лечению у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М. В. Шестакова, А. Ф. Василенко, М. И. Карпова и др. – Текст : электронный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. – Т. 117, № 6-2. – С. 53-57. – URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2017/6-2/1199772982017062053?ysclid=m57rujlglo518303314> (дата обращения: 15.10.2024).
14. Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста : клинические рекомендации / А. Н. Боголепова, Е. Е. Васенина, Н. А. Гомзякова и др. – Текст : электронный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 10-3. С. 6-137. –URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2021/10-3/1199772982021103006> (дата обращения: 14.08.2024).
15. Манаков А. Г. Прогноз динамики численности населения и демографической нагрузки в странах Западной Европы до 2095 года / А. Г. Манаков, П. Э. Суворков. – Текст : непосредственный // Псковский регионологический журнал. – 2016. – № 4 (28). С. 29-45.
16. Москалец О. В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии / О. В. Москалец. – Текст : электронный // Тихоокеанский Медицинский Журнал. – 2018. – №2. – С. 21-25. – URL:

<https://cyberleninka.ru/article/n/molekuly-kletочноy-adgezii-icam-1-i-vcam-1-pri-infektsionnoy-patologii/viewer> (дата обращения: 11.09.2024).

17. Неврология : национальное руководство / Всероссийское общество неврологов (Москва), Ассоциация медицинских обществ по качеству (Москва) ; гл. ред. Е. И. Гусев [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1040 с. – ISBN 978-5-9704-1714-0. – Текст : непосредственный.

18. Прогрессирование когнитивных нарушений у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью / А. А. Зарудский, А. С. Воробьева, Е. А. Яценко и др. – Текст : электронный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 6. – С. 70-73. – URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/6/031997-72982014613?ysclid=m57rwlfgvm268678676> (дата обращения: 8.11.2024).

19. Распространённость гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. / О. Н. Ткачёва, Н. Б. Воробьева, Ю. В. Котовская и др. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 10. – С. 3985. – URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/3985> (дата обращения: 8.10.2024). А 92
20. Росстат. – Текст : электронный // Федеральная служба государственной статистики : [официальный сайт]. – URL: <https://rosstat.gov.ru/?/> (дата обращения: 17.09.2024).

21. Сердечно-сосудистые заболевания. – Текст : электронный // Всемирная организация здравоохранения 11.06.2021 : [официальный сайт]. – URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата обращения: 12.11.2024).

22. Синдром старческой астении: особенности диагностики, лечения и реабилитации / Е. Л. Давыдов, Н. В. Тихонова, В. С. Глушанко и др. – Текст : электронный // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 5(125). – С. 40-48. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=hngcto&ysclid=m56aizk5uc632684490> (дата обращения: 12.08.2024).

23. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации / О. М. Драпкина, С. А. Бойцов, В. В. Омеляновский и др. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, № 6. – С. 4490.– URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4490> (дата обращения: 15.11.2024).

24. Старение и здоровье. – Текст : электронный // Всемирная организация здравоохранения 1.10.2024 : [официальный сайт]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (дата обращения 20.11.2024).

25. Старческая астения : клинические рекомендации / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Н. К. Рунихина и др. – Текст : электронный // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 1. – С. 11–46. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42633983&ysclid=m56a3p3inh110004252> (дата обращения: 14.08.2024).
26. Старческая астения : клинические рекомендации РФ 2024-2025-2026. / Российская ассоциация геронтологов и гериатров; Утверждены Минздравом РФ 05.06.2024. – Текст : электронный // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – Москва, 2024. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_478292/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/ (дата обращения: 15.11.2024).
27. Старческая астения: что необходимо знать о ней врачу первичного звена? / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, В. С. Остапенко. и др. – Текст : непосредственный // Российский Медицинский Журнал. – 2017. – № 25. – С. 1820-1822.
28. Струков А. И. Патологическая анатомия : учебник / А. И. Струков, В. В. Серов ; под ред. В. С. Паукова. – 6-е изд. , перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 880 с. – ISBN 978-5-9704-6139-6. – Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. – URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970461396.html> (дата обращения: 27.12.2024).
29. Сченснович В. Н. Демография и миграционные процессы в современной России / Сченснович В. Н. – Текст : электронный // Россия и мусульманский мир. – 2020. – № 1. – С. 5-19. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42854796&ysclid=m569rw3f5p735046626> (дата обращения: 15.10.2024).
30. Табеева Г. Р. Умеренные когнитивные расстройства: что дальше? / Г. Р. Табеева. – Текст : электронный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 10. – С.103-110. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41452921&ysclid=m56dpxwo9427729044> (дата обращения: 10.06.2024).
31. Турушева А. В. 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. – Текст : электронный // Российский семейный врач. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 35-43. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45734014&ysclid=m56c90i0mc578172880> (дата обращение: 11.05.2024).
32. Турушева А. В. Эволюция концепции старческой астении / А. В. Турушева, Е. В. Фролова, Ж. М. Деграйз. – Текст : электронный // ВЕСТНИК Северо-Западного

государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 117-124. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29024984&ysclid=m53dzogmk756500510> (дата обращения: 12.09.2024).

33. Хроническая сердечная недостаточность : клинические рекомендации 2024 / Российское кардиологическое общество. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 6162. – URL: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/kr156.pdf?ysclid=m57r1wxqd8830941478> (дата обращения: 10.06.2024).

34. 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. – Текст : электронный // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 4. – С. 4-14. – URL: <https://lib.ossn.ru/jour/article/view/1628/967> (дата обращения: 11.05.2024).

35. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. / Российское кардиологическое общество. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 11. С. 4083. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN-unlocked.pdf?ysclid=m56b63bi7o667149466 (дата обращения: 9.09.2024).

36. Шукюров А. С. Государство и демография сегодня: перспективы демографической политики в 2020-е годы / А. С. Шукюров. – Текст : непосредственный // Аист на крыше. Демографический журнал. – 2023. – № 10 (10). – С. 10-13.

37. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН) / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ф. Ю. Валикулова и др. // Журнал сердечная недостаточность. – 2016. – Т. 17, № 5(98). – С. 299-305. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27714432&ysclid=m56arxjq3844769812> (дата обращения: 07.10.2024).

38. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике / Н. Н. Яхно. – Текст : непосредственный // Неврологический журнал. – 2006. – № 11. – С. 4-12.

39. Яхно Н. Н. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) / Н. Н. Яхно, И. С. Преображенская, В. В. Захаров. – Текст : электронный // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №2. – С. 30-34. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-kognitivnyh-narusheniy-pri-nevrologicheskikh-zabolevaniyah-analiz-raboty-spetsializirovannogo-ambulatornogo/viewer> (дата обращения: 15.11.2024).

40. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010 / Y. Gerber, S. A. Weston, M. M. Redfield et al. – Text : electronic // Journal of the American Medical Association. – 2015. – Vol. 175, № 6. – P. 996-1004. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25895156/> (date of access: 12.10.2024).
41. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people / K. Rockwood, X. Song, C. MacKnight et al. – Text : electronic // Canadian Medical Association Journal. – 2005. – Vol. 173, № 5. – P. 489-495. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16129869/> (date of access: 10.09.2024).
42. A multidimensional approach to frailty in older people / A. Pilotto, C. Custodero, S. Maggi et al. – Text : electronic // Ageing Research Reviews. – 2020. – № 7. – P. 101047. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171786/> (date of access: 14.11.2024).
43. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging / A. Mitnitski, A. Mogilner, K. Rockwood. – Text : electronic // The Scientific World. – 2001. – № 1. – P. 323-336. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12806071/> (date of access: 08.10.2024).
44. Age-Related Characteristics and Outcomes of Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / J. Tromp, L. Shen, P. S. Jhund et al. – Text : electronic // Journal of the American College Cardiology. – 2019. – Vol. 74, № 5. – P. 601-612. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31370950/> (date of access: 15.09.2024).
45. Aging in Multi-ethnic Malaysia / Tey NP, Siraj SB, Kamaruzzaman SB. et al. – Text : electronic // Gerontologist. – 2016. – № 8. – P. 603-609. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26553738/> (date of access: 12.05.2024).
46. Aging, memory, and mild cognitive impairment / R. S. Petersen, G. E. Smith, S. C. Waring et al. – Text : electronic // International Psychogeriatrics. – 1997. – Vol. 9, № 1. – P. 65-9. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9447429/> (date of access: 02.10.2024).
47. Ampadu J. Heart failure and cognitive dysfunction. / J. Ampadu, J. E. Morley. – Text : electronic // International Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 178, № 15. – P. 12-23. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25464210/> (date of access: 15.07.2024).
48. Arai H. Cognitive Frailty in Geriatrics / H. Arai, S. Satake, K. Kozaki. – Text : electronic // Clinics in Geriatric Medicine. – 2018. – Vol. 34, № 4. – P. 667-675. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30336994/> (date of access: 15.08.2024).

49. Association between natriuretic peptides and C-reactive protein with frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis / K. Prokopidis, H. Ishiguchi, C. Jordan et al. – Text : electronic // *Aging Clinical and Experimental Research*. – 2024. – Vol. 36, № 1. – P. 57. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38446241/> (date of access: 08.07.2024).
50. Association of depression with cognitive frailty: A systematic review and meta-analysis / C. Zou, Q. Yu, C. Wang et al. – Text : electronic // *Journal of Affective Disorders*. 2023. – Vol. 320. – № 1. – P. 133-139. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36183817/> (date of access: 12.10.2024).
51. Association of sarcopenia with regional brain atrophy and white matter lesions in a general older population: the Hisayama Study / T. Tajimi, N. Hirabayashi, Y. Furuta et al. – Text : electronic // *Geroscience*. – 2024. – № 7. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39042317/> (date of access: 15.12.2024).
52. Association of White Matter Hyperintensities and Cardiovascular Disease: The Importance of Microcirculatory Disease / F. Moroni, E. Ammirati, A.H. Hainsworth, P.G. Camici – Text : electronic // *Circulation. Cardiovascular imaging*. – 2020 Vol. 13. – № 8. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232175/> (date of access: 15.12.2024).
53. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention / R. L. Leckie, L. E. Oberlin, M. W. Voss et al. – Text : electronic // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2014. – Vol. 11, № 8. – P. 985. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25566019/> (date of access: 25.12.2024).
54. Brain imaging changes and related risk factor of cognitive impairment in patients with heart failure / Y. Jiang, L. Wang, Z. Lu et al. – Text : electronic // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – № 8. – P. 838680. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35155623/> (date of access: 15.07.2024).
55. Bui A. Epidemiology and risk profile of heart failure / A. Bui, T. Horwich, G. Fonarow. – Text : electronic // *Nature Reviews Cardiology*. – 2011. – № 8. – P. 30-4. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21060326/> (date of access: 12.06.2024).
56. Burden of hospitalization for heart failure in the United States: a systematic literature review / K. M. Osenenko, E. Kuti, A. M. Deighton et al. – Text : electronic // *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*. – 2022. – Vol. 28, № 2. – P. 157-167. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35098748/> (date of access: 10.09.2024).
57. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic / M. M. Redfield, S. J. Jacobsen, J.

C. Burnett et al. – Text : electronic // Journal of the American Medical Association. – 2003. – Vol. 289, № 2. – P. 194-202. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12517230/> (date of access: 11.05.2024).

58. Carotid artery atherosclerosis, MRI indices of brain ischemia, aging, and cognitive impairment: the Framingham study / J. R. Romero, A. Beiser, S. Seshadri et al. – Text : electronic // Stroke. – 2009. – Vol. 40, № 5. – P. 1590-1596. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19265054/> (date of access: 10.09.2024).

59. Carotid Atherosclerosis and Cognitive Impairment in Nonstroke Patients / W. H. Chen, W. Jin, P. Y. Lyu et al. – Text : electronic // Chinese Medical Journal (Engl). – 2017. – Vol. 130, № 19. – P. 2375-2379. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28937045/> (date of access: 12.05.2024).

60. Chan Y. S. Effects of physical exercise on children with attention deficit hyperactivity disorder / Y. S. Chan, J. T. Jang, C. S. Ho. – Text : electronic // Biomedical Journal. – 2022. – Vol. 45, № 2. – P. 265-270. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34856393/> (date of access: 12.04.2024).

61. Change in NT-proBNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide) Level and Risk of Dementia in Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / M. R. Ostovaneh, K. Moazzami, K. Yoneyama et al. – Text : electronic // Hypertension. – 2020. – Vol. 75, № 2. – P. 316-323. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31865797/> (date of access: 18.09.2024).

62. Changes in Social Network Size Are Associated With Cognitive Changes in the Oldest-Old / S. Röhr, M. Löbner, U. Gühne et al. – Text : electronic // Frontiers in Psychiatry. – 2020. – № 11. – P. 330. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32431627/> (date of access: 12.04.2024).

63. Characteristics of randomized controlled trials designed for elderly: a systematic review / Broekhuizen K, Pothof A, de Craen AJ, S. P. Mooijaart. – Text : electronic // PLoS One. – 2015. – № 5. – P. 126709. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25978312/> (date of access: 12.07.2024).

64. Chen J. Congestive Heart Failure / J. Chen, P. Aronowitz. – Text : electronic // Medical Clinics of North America. – 2022. – Vol. 106, № 3. – P. 447-458. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35491065/> (date of access: 10.07.2024).

65. Cognition and Frailty in Patients With Heart Failure: A Systematic Review of the Association Between Frailty and Cognitive Impairment / K. M. Faulkner, I. Uchmanowicz, M. Lisiak et al. – Text : electronic // Frontiers in Psychiatry. – 2021. – №

12. – P. 713386. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34276454/> (date of access: 23.07.2024).
66. Cognitive Deficits and Related Brain Lesions in Patients With Chronic Heart Failure / A. Frey, R. Sell, G. A. Homola et al. – Text : electronic // JACC: Heart Failure. – 2018. – № 7. – P. 583-592. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29885954/> (date of access: 25.09.2024).
67. Cognitive Frailty and 30-Day Mortality in a National Cohort of Older Chinese Inpatients / X. M. Zhang, J. Jiao, C. Zhu et al. – Text : electronic // Clinical Interventions in Aging. – 2021. – Vol. 16. – № 3. – P. 389-401. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692618/> (date of access: 12.08.2024).
68. Cognitive Frailty and Incidence of Dementia in Older Persons / H. Shimada H. Makizako, K. Tsutsumimoto et al. – Text : electronic // Journal of Prevention of Alzheimer's Disease. – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. 42-48. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405232/> (date of access: 22.10.2024).
69. Cognitive Frailty as a predictor of dementia among older adults: A systematic review and meta-analysis / L. Zheng, G. Li, D. Gao et al. – Text : electronic // Archives of Gerontology and Geriatrics. – 2020. – Vol, № 3-4. – P. 103997. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31846833/> (date of access: 15.11.2024).
70. Cognitive Frailty as a Predictor of Future Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Guo, J. Pei, Y. Ma et al. – Text : electronic // Journal of the American Medical Directors Association. – 2023. – Vol. 24, № 1. – P. 38-47. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36423679/> (date of access: 21.10.2024).
71. Cognitive Frailty in Thai Community-Dwelling Elderly: Prevalence and Its Association with Malnutrition / M. Seesen, W. Sirikul, J. Ruangsuriya et al. – Text : electronic // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 12. – P. 4239. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34959791/> (date of access: 10.10.2024).
72. Cognitive Frailty is Associated With Elevated Proinflammatory Markers and a Higher Risk of Mortality / B. S. Diniz, M. F. Lima-Costa, S. V. Peixoto et al. – Text : electronic // The American Journal of Geriatric Psychiatry. – 2022. – Vol. 30, № 7. – P. 825-833. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35227616/> (date of access: 11.08.2024).
73. Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency / Q. Ruan, Z. Yu, M. Chen et al. – Text : electronic // Ageing Research Reviews. – 2015. – Vol. 20.

– P. 1-10. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25555677/> (date of access: 9.07.2024).

74. Cognitive frailty: Predementia syndrome and vascular risk factors / F. Panza, A. D'Introno, A. M. Colacicco et al. – Text : electronic // *Neurobiology of Aging*. – 2006. – Vol. 27, № 7. – P. 933-40. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16023766/> (date of access: 11.09.2024).

75. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group / E. Kelaïditi, M. Cesari, M. Canevelli et al. – Text : electronic // *J The Journal of Nutrition, Health and Aging*. – 2013. – Vol. 17, № 9. – P. 726-734. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24154642/> (date of access: 10.05.2024).

76. Cognitive impairment and self-care in heart failure / A. M. Hajduk, S. C. Lemon, D. D. McManus et al. – Text : electronic // *Clinical epimiology*. – 2013. – Vol. 24, № 5. – P. 407-416. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24187511/> (date of access: 12.07.2024).

77. Cognitive impairment improves the predictive validity of physical frailty for mortality in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation / S. R. Jha, M. K. Hannu, K. Gore K et al. – Text : electronic // *Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2016. – Vol. 35, № 9. – P. 1092-1100. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27282417/> (date of access: 17.08.2024).

78. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study / J. A. Avila-Funes, H. Amieva, P. Barberger-Gateau et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2009. – Vol. 57, № 3. – P. 453-461. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245415/> (date of access: 15.04.2024).

79. Cognitive impairment measured by Mini-Cog provides additive prognostic information in elderly patients with heart failure / H. Saito, M. Yamashita, Y. Endo et al. – Text : electronic // *Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, № 4. – P. 350-356. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624300/> (date of access: 12.17.2024).

80. Cognitive reserve moderates the association between heart failure and cognitive impairment / M. L. Alosco, M. B. Spitznagel, N. Raz et al. – Text : electronic // *Journal of clinical experimental neuropsychology*. – 2012. – Vol. 34, № 1. – P. 1-10. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22034987/> (date of access: 12.10.2024).

81. Combined prevalence of frailty and mild cognitive impairment in a population of elderly Japanese people / H. Shimada, H. Makizako, T. Doi et al. – Text : electronic //

JJournal of the American Medical Directors Association. – 2013. – Vol. 14, № 7. – P. 518-524. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23669054/> (date of access: 25.08.2024).

82. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome / R. Freeman, W. Wieling, F. B. Axelrod et al. – Text : electronic // Clinical Autonomic Research. – 2011. – Vol. 21, № 2. – P. 69-72. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21431947/> (date of access: 12.04.2024).

83. Deaths by sex and age group for a selected country or area and year / WHO Mortality Database. – Text : electronic // World Health Organization. – URL: <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/MDB/noncommunicable-diseases> (date of access: 12.04.2024).

84. Debette S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis / S. Debette, H. S. Markus. – Text : electronic // BMJ – 2010. – Vol. 341, № 26. – P. 3666. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660506/> (date of access: 12.05.2024).

85. Depression as a Risk Factor for Developing Heart Failure: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies / L. Cao, C. Sheng, G. Luo, J. Ou. – Text : electronic // Journal of Cardiovascular Nursing. – 2022. – Vol. 37, № 2. – P. 112-121. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33148960/> (date of access: 19.07.2024).

86. Determinants of cognitive function in individuals with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis / R. B. Mansur, Y. Lee, A. J. Zhou et al. – Text : electronic // Annals of Clinical Psychiatry. – 2018. – Vol. 30, № 1. – P. 38-50. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29373617/> (date of access: 25.10.2024).

87. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. / G. Cheng, C. Huang, H. Deng, H. Wang. – Text : electronic // Internal Medicine Journal. – 2012. – Vol. 42, № 5. – P. 484-491. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22372522/> (date of access: 23.09.2024).

88. Diagnostic Accuracy of the Short Physical Performance Battery for Detecting Frailty in Older People / M. R. Perracini, M. Mello, M. de Oliveira et al. – Text : electronic // Physical Therapist Or Therapy. – 2020. – Vol. 100, № 1. – P. 90-98. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31612228/> (date of access: 14.07.2024).

89. Differential Peripheral Inflammatory Factors Associated with Cognitive Function in Patients with Heart Failure / L. S. Redwine, M. A. Pung, K. Wilson et al. – Text :

- electronic // Neuroimmunomodulation. – 2018. – Vol. 25, № 3. – P. 146-152. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352444/> (date of access: 20.04.2024).
90. Disentangling Cognitive-Frailty: Results From the Gait and Brain Study / M. M. Montero-Odasso, B. Barnes, M. Speechley et al. – Text : electronic // J Gerontol A Biol Scientific Research Journal of Medical Sciences. – 2016. – Vol. 71, № 1. – P. 1476-1482. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26984391/> (date of access: 15.06.2024).
91. Effects of Exercise on Cognitive Performance in Children and Adolescents with ADHD: Potential Mechanisms and Evidence-based Recommendations / L. Christiansen, M. M. Beck, N. Bilenberg et al. – Text : electronic // Journal of Clinical Medicine. – 2019. – Vol. 8, № 6. – P. 841. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31212854/> (date of access: 12.09.2024).
92. Effects of physical activity on executive functions, attention and academic performance in preadolescent children: a meta-analysis / J. W. de Greeff, R. J. Bosker, J. Oosterlaan et al. – Text : electronic // Journal of Sports Science and Medicine. – 2018. – Vol. 21, № 5. – P. 501-507. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29054748/> (date of access: 29.06.2024).
93. Elevated levels of interleukin 6 and C-reactive protein association with cognitive impairment in heart failure / P. Athilingam, J. Moynihan, L. Chen et al. – Text : electronic // Congestive Heart Failure. – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 92-98. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23057677/> (date of access: 12.04.2024).
94. Elevated levels of interleukin 6 and C-reactive protein association with cognitive impairment in heart failure Congest / P. Athilingam, J. Moynihan, L. Chen et al. – Text : electronic // Heart Failure. – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 92-98. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23057677/> (date of access: 15.07.2024).
95. Epidemiological and clinical significance of cognitive frailty: A mini review / T. Sugimoto, T. Sakurai, R. Ono R et al. – Text : electronic // Ageing Research Reviews. – 2018. – Vol. 44, № 7. – P. 1-7. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29544875/> (date of access: 10.06.2024).
96. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. – Text : electronic // Lancet Public Health. – 2022. – Vol. 7, № 2. – P.105-125. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34998485/> (date of access: 25.09.2024).

97. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population / M. S. Nieminen, D. Brutsaert, K. Dickstein et al. – Text : electronic // European Heart Journal. – 2006. – № 27. – P. 2725-2736. – URL: <https://www.sci-hub.ru/10.1093/eurheartj/ehl193?ysclid=m53i1f0yh7745505379>. (date of access: 31.08.2024).
98. External validity of randomized controlled trials in older adults, a systematic review / van Deudekom FJ, Postmus I, van der Ham DJ et al. – Text : electronic // PLoS One. – 2017. – № 3. – P. 174053. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28346503/> (date of access: 12.05.2024).
99. Factors Associated With Cognitive Impairment in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / K. M. Faulkner, V. V. Dickson, J. Fletcher et al. – Text : electronic // Journal of Cardiovascular Nursing. – 2020. – Vol. 37, № 1. – P. 17-30. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32649377/> (date of access: 17.05.2024).
100. Factors associated with social isolation in community-dwelling older adults: a cross-sectional study / R. A. Merchant, S. G. Liu, J. Y. Lim et al. – Text : electronic // Qual Life Res. – 2020. – Vol. 29, № 9. – P. 2375-2381. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253669/> (date of access: 15.07.2024).
101. Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo. – Text : electronic// European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44, № 37. – P. 3627-3639. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37622666/> (date of access: 23.11.2024).
102. Frailty in older adults: evidence for a phenotype / L. Fried, C. Tangen, J. Walston et al. – Text : electronic // The Journals of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Science. – 2001. – Vol. 56, № 3. – P. 146-156. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11253156/> (date of access: 12.04.2024).
103. Frailty is associated with incident Alzheimer's disease and cognitive decline in the elderly / A. S. Buchman, P. A. Boyle, R. S. Wilson et al. – Text : electronic // Psychosomatic medicine. – 2007. – Vol. 69, № 5. – P. 483-489. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17556640/> (date of access: 15.03.2024).
104. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study / M. Cesari, C. Leeuwenburgh, F. Lauretani et al. – Text : electronic // American Journal of Clinical Nutrition. – 2006. – № 5. – P. 1142-1148. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16685058/> (date of access: 17.09.2024).

105. Frailty: implications for clinical practice and public health / Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE et al. – Text : electronic // Lancet. – 2019. – № 10. – P. 1365-1375. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31609228/> (date of access: 11.06.2024).
106. Geriatric Conditions and Subsequent Mortality in Older Patients with Heart Failure / S. I. Chaudhry, Y. Wang, M. Thomas et al. – Text : electronic // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 55, № 4. – P. 309–316. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20117435/> (date of access: 10.08.2024).
107. Geriatric Domains in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / P. Goyal, B. S. Zainul, D. Marshall, D. W. Kitzman. – Text : electronic // Clinical Cardiology. – 2022. – Vol. 40, № 4. – P. 517-532. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36210135/> (date of access: 11.06.2024).
108. Global and regional effects of type 2 diabetes on brain tissue volumes and cerebral vasoreactivity / D. Last, D. C. Alsop, A. M. Abduljalil et al. – Text : electronic // Diabetes Care. – 2007. – № 30. – P. 1193-1199. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17290035/> (date of access: 19.06.2024).
109. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / G. Savarese, P. M. Becher, L. H. Lund et al. – Text : electronic // Cardiovascular Research. – 2023. – Vol. 118, № 17. – P. 3272-3287. – URL: <https://colab.ws/articles/10.1093%2Fcvr%2Fcvac013?ysclid=m53hy8iwhk675200963> (date of access: 10.07.2024).
110. Global Incidence of Frailty and Prefrailty Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis / R. Ofori-Asenso, K.L. Chin, M. Mazidi et al. – Text : electronic // JAMA Netw Open. – 2019. – Vol. 2 URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6681553> (date of access: 10.07.2024).
111. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. – Text : electronic // Lancet. – 2018. – Vol. 392, № 10. – P. 1789-1858. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496104/> (date of access: 15.08.2024).
112. Gu D. Major Trends in Population Growth Around the World / D. Gu, K. Andreev, M. E. Dupre. – Text : electronic // China CDC Weekly. – 2021. – № 7. – P. 604-613. – URL: <https://weekly.chinacdc.cn/en/article/doi/10.46234/ccdcw2021.160> (date of access: 12.09.2024).

113. Guidelines ESC for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo et al. – Text : electronic // European Heart Journal. – 2021 . – Vol. 42, № 36. – P. 3599-3726. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447992/> (date of access: 14.08.2024).
114. Guidelines ESC for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker et al. – Text : electronic // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 27 – P. 2129-2200. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206819/> (date of access: 30.10.2024).
115. Guigoz Y. Malnutrition in the elderly: the Mini Nutritional Assessment (MNA) / Y. Guigoz, B. J. Vellas. – Text : electronic // Therapeutische Umschau. Revue therapeutique. – 1997. – Vol. 54, № 6 – P. 345–350. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9289873> (date of access: 30.10.2024).
116. Heart failure and the risk of ischemic stroke recurrence: A systematic review and meta-analysis / A. H. Katsanos, J. Parissis, A. Frogoudaki. – Text : electronic // Journal of Neurological Sciences. – 2016. – Vol. 362. – P. 182-187. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26944144/> (date of access: 11.09.2024).
117. Heart failure–associated hospitalizations in the United States. / S. Blecker, M. Paul, G. Taksler et al. – Text : electronic // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 26, № 12. P. 1259-1267. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23500328/> (date of access: 21.09.2024).
118. Heart-Brain Connection Consortium. Cerebral cortical microinfarcts: A novel MRI marker of vascular brain injury in patients with heart failure / D. Ferro, H. van den Brink, R. Amier et al. – Text : electronic // International Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 310, № 7. – P. 96-102. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32331904/> (date of access: 25.07.2024).
119. High-Sensitivity Troponin T, NT-proBNP, and Cognitive Outcomes in SPRINT / D. Haney, Y. Ma, D. Dalmacy et al. – Text : electronic // Hypertension. – 2024. – Vol. 81, № 9. – P. 1956-1965. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38957975/> (date of access: 22.07.2024).
120. Impact of frailty and mild cognitive impairment on delirium after cardiac surgery in older patients / A. Itagaki, K. Sakurada, M. Matsuhama et al. – Text : electronic //

Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 76, № 2. – P. 147-153. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32156513/> (date of access: 25.08.2024).

121. Impact of Hypertension on Cognitive Function A Scientific Statement From the American Heart Association / C. Iadecola, K. Yaffe, J. Biller et al. – Text : electronic // Hypertension. – 2016. – Vol. 68, № 6. – P. 67- 94. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27977393/> (date of access: 14.09.2024).

122. Increased Left Ventricular Mass Index Is Associated With Compromised White Matter Microstructure Among Older Adults. / E. E. Moore, D. Liu, K. R. Pechman et al. – Text : electronic // Journal of the American Heart Association. – 2018. – Vol. 7, № 13. – P. 9041. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29945917/> (date of access: 12.06.2024).

123. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis / G. Bano, C. Trevisan, S. Carraro et al. – Text : electronic // Maturitas. – 2017. – Vol. 96. – P. 10-15. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28041587/> (date of access: 17.09.2024).

124. Instruments for the detection of frailty syndrome in older adults: a systematic review / J. W. Faller, D. N. Pereira, S. de Souza et al. – Text : electronic // PLOS One. – 2019. – Vol. 14, № 4. – P. 55–64. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31034516/> (date of access: 13.07.2024).

125. Jing JQ. Physical activity promotes brain development through serotonin during early childhood / J. Q. Jing, S. J. Jia, C. J. Yang. – Text : electronic // Neuroscience. – 2024. – Vol. 554. – P. 34-42. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39004411/> (date of access: 16.10.2024).

126. Kenny H. C. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus / H. C. Kenny, E. D. Abel. – Text : electronic // Circulation Research. – 2019. – Vol. 124, № 1. – P. 121-141. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30605420/> (date of access: 12.10.2024).

127. Lawton M. P. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living / M. P. Lawton, E.M. Brody – Text : electronic // Gerontologist. – 1969. – Vol. 9, no. 3. – P. 179–186. – URL: https://academic.oup.com/gerontologist/article-abstract/9/3_Part_1/179/552574 (date of access: 12.10.2024).

128. Left Ventricular Mass Index Is Associated With Cognitive Function in Middle-Age: Bogalusa / A. C. Razavi, C. Fernandez, J. He et al. – Text : electronic // Heart Study. Circ Cardiovasc Imaging. – 2020. – № 8. – P. 10335. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32772573/> (date of access: 22.06.2024).

129. Lehrke M. Diabetes Mellitus and Heart Failure / M. Lehrke, N. Marx. – Text : electronic // American Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 120, № 16. – P. 637-647. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526183/> (date of access: 15.07.2024).
130. Levine D. A. Vascular Cognitive Impairment: Disease Mechanisms and Therapeutic Implication / D. A. Levine, K. M. Langa. – Text : electronic // Neurotherapeutics. – 2011. – № 8. – P. 361–373. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21556678/> (date of access: 11.09.2024).
131. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure / D. Levy et al. – Text : electronic // New England Journal of Medicine. – 2002. – Vol. 347, № 18. – P. 1397–1402. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12409541/> (date of access: 20.10.2024).
132. Mahoney F.I. Functional evaluation: the Barthel Index / F.I. Mahoney, D. Barthel – Text : electronic // Maryland State Medical Journal. – 1965. – Vol.14. – P. 61–65. . – URL: <https://www.kcl.ac.uk/nmpc/assets/rehab/tools-bi-functional-evaluation-the-barthel-index.pdf> (date of access: 12.10.2024).
133. McCrimmon R. J. Diabetes and cognitive dysfunction / R. J. McCrimmon, C. M. Ryan, B. M. Frier. – Text : electronic // Lancet. – 2012. – Vol. 16, № 379. – P. 2291-2299. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22683129/> (date of access: 15.06.2024).
134. Mini-Cog for the detection of dementia within a secondary care setting / C. C. Chan, B. A. Fage, J. K. Burton et al. – Text : electronic // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2021. – Vol. 14, № 7. – CD011414. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34260060/> (date of access: 11.08.2024).
135. Mitchell A. J. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia — meta-analysis of 41 robust inception cohort studies / A. J. Mitchell, M. Shiri-Feshki. – Text : electronic // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2009. – Vol. 119. – № 4. – P. 252-265. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19236314/> (date of access: 12.09.2024).
136. Mitchell A. J. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis / A. J. Mitchell, M. Shiri-Feshki. – Text : electronic / Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 2008. – Vol. 79, № 12. – P. 1386-1391. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19010949/> (date of access: 06.08.2024).
137. Models of accelerated sarcopenia: critical pieces for solving the puzzle of age-related muscle atrophy / T. W. Buford, S. D. Anton, A. R. Judge et al. – Text : electronic

// Ageing Research Reviews. – 2010. – № 4. – P. 369-383. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20438881/> (date of access: 15.10.2024).

138. Morley J. E. Testosterone replacement in older men and women. / J. E. Morley. – Text : electronic // J Gend Specif Med. – 2001. – Vol. 4, № 2. – P. 49-53. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11480098/> (date of access: 23.07.2024).

139. Morse, J. M. Development of a scale to identify the fall-prone patient / J. M. Morse, R. M. Morse, S. Tylko. – Text : direct // Canadian Journal on Aging. – 1989. – Vol. 8, №. 4. – P. 366- 377.

140. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke / D. Sacks, B. Baxter, B. C. Campbell, et al.; from the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO). – Text : electronic // International Journal of Stroke. – 2018. – Vol. 13, № 6. – P. 612-632. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29478797/> (date of access: 11.05.2024).

141. Naito T. Hemodynamics of short-duration light-intensity physical exercise in the prefrontal cortex of children: a functional near-infrared spectroscopy study / T. Naito, K. Oka, K. Ishii. – Text : electronic // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 15587. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38971930/> (date of access: 17.09.2024).

142. NT-proBNP and changes in cognition and global brain structure: The Rotterdam Study / T. Xiao, I. F. van der Velpen, W. J. Niessen et al. – Text : electronic // European Journal of Neurology. – 2023. – Vol. 30, № 8. – P. 2230-2239. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37165557/> (date of access: 12.11.2024).

143. NT-proBNP levels and mortality in a general population-based cohort from Turkey: a long-term follow-up study / M. A. Simsek, M. Degertekin, A. T. Cabbar et al. – Text : electronic // Biomarkers in Medicine. – 2018. – Vol. 12, № 10. – P. 1073-1081. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191742/> (date of access: 10.07.2024).

144. Palmer P. N. Cognitive Impairment in Older Adults: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment / P. N. Palmer, B. T. Ortega, P. Joshi. – Text : electronic // Psychiatric Clinics

- of North America. – 2022. – Vol. 45, № 4. – P. 639-661. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36396270/> (date of access: 09.10.2024).
145. Pandey A. Frailty Is Intertwined With Heart Failure: Mechanisms, Prevalence, Prognosis, Assessment, and Management / A. Pandey, D. Kitzman, G. Reeves. – Text : electronic // JACC: Heart Failure. – 2019. – Vol. 7, № 12. – P. 1001-1011. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31779921/> (date of access: 14.09.2024).
146. Pangman V. C. An examination of psychometric properties of the mini-mental state examination and the standardized mini-mental state examination: implications for clinical practice / V. C. Pangman, J. Sloan, L. Guse. – Text : electronic // Applied Nursing Research. – 2000. – Vol. 13, № 4. – P. 209-213. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11078787/> (date of access: 26.10.2024).
147. Physical activity, diet and other behavioural interventions for improving cognition and school achievement in children and adolescents with obesity or overweight / A. Martin, J. N. Booth, Y. Laird et al. – Text : electronic // Cochrane Database System Reviews. – 2018. – Vol. 3, № 3. – CD009728. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29376563/> (date of access: 14.07.2024).
148. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons / P. A. Boyle, A. S. Buchman, R. S. Wilson et al. – Text : electronic // Journal of the American Geriatrics Society. – 2010. – Vol. 58, № 2. – P. 248-255. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20070417/> (date of access: 18.06.2024).
149. Physical frailty, adherence to ideal cardiovascular health and risk of cardiovascular disease: a prospective cohort study / L. Chen, X. Li, Y. Lv et al. – Text : electronic // Age and Ageing. – 2023. – Vol. 52, № 1. – P. 311. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36626327/> (date of access: 10.07.2024).
150. Plaza-Carmona M. Predictors of Delirium in Octogenarian Patients Hospitalized for a Hip Fracture / M. Plaza-Carmona, C. Requena-Hernández, S. Jiménez-Mola. – Text : electronic // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Vol. 17, № 20. – P. 7467. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33066516/> (date of access: 19.08.2024).
151. Poor Performance on a Preoperative Cognitive Screening Test Predicts Postoperative Complications in Older Orthopedic Surgical Patients / D. J. Culley, D. Flaherty, M. C. Fahey et al. – Text : electronic // Anesthesiology. – 2017. – Vol. 127, № 5. – P. 765-774. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891828/> (date of access: 11.05.2024).

152. Prefrontal Cortex Oxygenation During Exercise in Older Adults with Motoric Cognitive Risk Syndrome / K. G. da Costa, E. B. Fontes, A. Menta et al. – Text : electronic // *Advanced Biology (Weinh)*. – 2024. – № 7. – P. 2400231. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39074260/> (date of access: 15.010.2024).
153. Prevalence and associated factors of cognitive frailty in community-dwelling older adults: Results from the Korean longitudinal study of aging / T. Lee, J. Chung, K. Song, Y. Ji. – Text : electronic // *International Journal of Older People Nursing*. – 2023. – Vol. 18, № 6. – P. 12576. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37776018/> (date of access: 12.10.2024).
154. Prevalence and incidence of cognitive impairment and dementia in heart failure - A systematic review, meta-analysis and meta-regression. / N. L.Yap, Q. Kor, Y. N. Teo et al. – Text : electronic // *Hellenic J Cardiol*. – 2022. – №67. – P. 48-58. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35839985/> (date of access: 15.08.2024).
155. Prevalence and prognostic impact of cognitive frailty in elderly patients with heart failure: sub-analysis of FRAGILE-HF / S. Yamamoto, S. Yamasaki, S. Higuchi et al. – Text : electronic // *ESC Heart Failure*. – 2022. – Vol. 9, № 3. – P. 1574-1583. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35182038/> (date of access: 11.09.2024).
156. Prevalence of cognitive impairment in older adults with heart failure / T. R. Gure, C. S. Blaum, B. Giordani et al. – Text : electronic // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2012. – Vol. 60, № 9. – P. 1724-1729. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22882000/> (date of access: 10.07.2024).
157. Prevalence of dementia in India: National and state estimates from a nationwide study / J. Lee, E. Meijer, R. M. Langa et al. – Text : electronic // *Alzheimer's Dementia*. – 2023. – Vol.19, № 7. – P. 2898-2912. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36637034/> (date of access: 16.09.2024).
158. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review / R. M. Collard, H. Boter, R. A. Schoevers, R. S. Q. Voshaar. – Text : electronic // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2012. – Vol. 60, № 8. – P. 1487-1492. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22881367/> (date of access: 17.09.2024).
159. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study / A. Mosterd, A. W. Hoes, M. C. de Bruyne et al. – Text : electronic // *European Heart Journal*. – 1999. – Vol. 20, № 6. – P. 447-455. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10213348/> (date of access: 10.04.2024).

160. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study / L. Jia, Y. Du, L. Chu, Z. Zhang. – Text : electronic // *Lancet Public Health*. – 2020. – Vol. 5, № 12. – P. 661-671. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33271079/>. (date of access: 13.09.2024).
161. Prior Heart Failure Hospitalization and Outcomes in Patients with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction / A. Malik, G. S. Gill, F. K. Lodhi et al. – Text : electronic // *The American Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 133, № 1. – P. 84-94. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336093/> (date of access: 15.09.2024).
162. Prognostic Role of NT-proBNP for in-Hospital and 1-Year Mortality in Patients with Acute Exacerbations of COPD / H. Li, Z. Zeng, J. Cheng et al. – Text : electronic // *International Journal Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2020. – Vol. 15, № 1–P. 57-67. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32021144/> (date of access: 17.09.2024).
163. Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88,195 patients / N. Farré, E. Vela, M. Clèries et al. – Text : electronic // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. 0172745. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28235067/> (date of access: 14.06.2024).
164. Reduced cognitive function predicts functional decline in patients with heart failure over 12 months / M. L. Alosco, M. B. Spitznagel, R. Cohen et al. – Text : electronic // *European Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2014. – Vol. 13, № 4. – P. 304-310. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23754840/> (date of access: 11.05.2024).
165. Relationship Between Cognitive Frailty and Mortality in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Qiu, G. Li, L. Zheng et al. – Text : electronic // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2023. – Vol. 24, № 11. – P. 1637-1644. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37660724/> (date of access: 27.05.2024).
166. Relationship between cognitive function, depression/anxiety and functional parameters in patients admitted for congestive heart failure / M. Feola, S. Garnero, P. Vallauri et al. – Text : electronic // *Open Cardiovascular Medicine Journal*. – 2013. – Vol. 23, № 7. – P. 54-60. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24044027/> (date of access: 05.05.2024).
167. Relationship between frailty and cognitive decline in older Mexican Americans / R. Samper-Ternent, S. Al Snih, M. A. Raji et al. – Text : electronic // *Journal of the*

- American Geriatrics Society. – 2008. – Vol. 56, № 10. – P. 1845-1852. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18811611/> (date of access: 10.06.2024).
168. Relationship between physical activity and brain atrophy progression / A. Yuki, S. Lee, Y. Kim, R. Kozakai. – Text : electronic // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. – 2012. – Vol. 44, № 12. – P. 2362-2368. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22776876/> (date of access: 12.07.2024).
169. Rethinking disability / A. Cieza, C. Sabariego, J. Bickenbach et al. – Text : electronic // *BMC Medicine*. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 14. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5785824/> (date of access: 17.05.2024).
170. Reversible Cognitive Frailty, Dementia, and All-Cause Mortality. The Italian Longitudinal Study on Aging / V. Solfrizzi, E. Scafato, D. Seripa et al. – Text : electronic // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 891-898. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28012505/> (date of access: 11.12.2024).
171. Role of muscle mass and muscle quality in the association between diabetes and gait speed / S. Volpato, L. Bianchi, F. Lauretani et al. – Text : electronic // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, № 8. – P. 1672-1679. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22596176/> (date of access: 19.10.2024).
172. Roppolo M. Cognitive Frailty in Italian Community-Dwelling Older Adults: Prevalence Rate and Its Association with Disability / M. Roppolo, A. Mulasso, E. Rabaglietti. – Text : electronic // *Journal of Nutrition, Health and Aging*. – 2017. – Vol. 21, № 6. – P. 631-636. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28537326/> (date of access: 19.10.2024).
173. Sadigov R. Rapid Growth of the World Population and Its Socioeconomic Results / R. Sadigov. – Text : electronic // *Scientific World Journal*. – 2022. – № 3. – P. 8110229. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48960130> (date of access: 02.09.2024).
174. Sarcopenia and Heart Failure / F. Curcio, G. Testa, I. Liguori et al. – Text : electronic // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 211. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31947528/> (date of access: 12.04.2024).
175. Sayago-Silva I, Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years / I. Sayago-Silva, F. García-López, J. Segovia-Cubero. – Text : electronic // *Revista Española de Cardiología (Engl Ed)*. – 2013. – Vol. 66, № 8. – P. 649-56. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24776334/> (date of access: 09.10.2024).

176. Shao X. The effects of exercise interventions on brain-derived neurotrophic factor levels in children and adolescents: a meta-analysis / X. Shao, L. He, Y. Liu. – Text : electronic // *Neural Regeneration Research*. – 2025. – Vol. 20, № 5. – P. 1513-1520. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39075917/> (date of access: 05.01.2025).
177. Sheikh, J. I. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version / J. I. Sheikh, J. A. Yesavage. – Text : electronic // *Clinical Gerontologist*. – 1986. – Vol. 5, № 1. – P. 165–173. – URL: [https://www.semanticscholar.org/paper/Geriatric-Depression-Scale-\(GDS\)%3A-Recent-evidence-a-Sheikh-Yesavage/bf4914da132e643d7b332f0856d86d429d49e1e1](https://www.semanticscholar.org/paper/Geriatric-Depression-Scale-(GDS)%3A-Recent-evidence-a-Sheikh-Yesavage/bf4914da132e643d7b332f0856d86d429d49e1e1) (date of access: 12.04.2024).
178. Short Physical Performance Battery as a Crosswalk Between Frailty Phenotype and Deficit Accumulation Frailty Index / H. W. Jung, J. Y. Baek, I. Y. Jang et al. – Text : electronic // *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2021. – Vol. 76, № 15. – P. 2249-2255. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33780526/>. (date of access: 18.10.2024).
179. Slivnick J. Hypertension and Heart Failure / J. Slivnick, B. C. Lampert BC. – Text : electronic // *Heart Failure Clinics*. – 2019. – Vol. 15, № 4. – P. 531-541. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31735319/> (date of access: 16.08.2024).
180. Subclinical Atherosclerosis and Brain Metabolism in Middle-Aged Individuals: The PESA Study / M. Cortes-Canteli, J. D. Gispert, G. Salvadó et al. – Text : electronic // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 77, № 7. – P. 888-898. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33602472/> (date of access: 11.07.2024).
181. Subclinical cardiovascular disease and frailty risk: the atherosclerosis risk in communities study / Y. Jia, D. Li, J. Yu et al. – Text : electronic // *BMC Geriatrics*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 321. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35413794/> (date of access: 15.08.2024).
182. Systematic review and meta-analysis of the effects of exercise on depression in adolescents / X. Wang, Z. D. Cai, W. T. Jiang et al. – Text : electronic // *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. – 2022. – Vol. 16, № 1. – P. 16. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35227300/> (date of access: 19.14.2024).
183. Tabutin D. La croissance démographique de l'Afrique: bilan et perspectives / D. Tabutin. – Text : electronic // *Tiers Monde*. – 1991. – № 1-3. – P. 159-173. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12283847/> (date of access: 14.10.2024).

184. Tang K. F. Cognitive Frailty and Functional Disability Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review / K. F. Tang, P. L. Teh, S. W. H. Lee. – Text : electronic // *Innovation in Aging*. – 2023. – Vol. 7, № 2. – P. 5. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36908650/> (date of access: 10.07.2024).
185. The association of cognitive frailty and the risk of falls among older adults: A systematic review and meta-analysis / S. Wang, M. Wang, I. S. H. Leung et al. – Text : electronic // *International Journal of Nursing Practice*. – 2023. – Vol. 29, № 4. – P. 13181. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37435848/> (date of access: 19.05.2024).
186. The Effects of Exercise on BDNF Levels in Adolescents: A Systematic Review with Meta-Analysis / K. P. Azevedo, V. H. de Oliveira, G. C. Medeiros et al. – Text : electronic // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Vol. 17, № 17. – P. 6056. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32825341/> (date of access: 24.08.2024).
187. The identification of frailty: a systematic literature review / S. A. Sternberg, A. W. Schwartz, S. Karunanathan et al. – Text : electronic // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2011. – № 11. – P. 2129-2138. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22091630/> (date of access: 23.10.2024).
188. The modified functional comorbidity index performed better than the Charlson index and original functional comorbidity index in predicting functional outcome in geriatric rehabilitation: a prospective observational study / A. D. Kabboord, D. Godfrey, A. L. Gordon et al. – Text : electronic // *BMC Geriatrics*. – 2020. – № 20. – P. 114. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223742/> (date of access: 17.09.2024).
189. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian et al. – Text : electronic // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – Vol. 53, № 4. – P. 695-699. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15817019/> (date of access: 10.04.2024).
190. The relationship between cognitive frailty, physical frailty and malnutrition in Turkish older adults / S. E. Kocyigit, E. A. Bulut, A. E. Aydin et al. – Text : electronic // *Nutrition*. – 2024. – Vol. 126, № 10. – P. 112504. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39142070/> (date of access: 12.07.2024).
191. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale / D. B. Rolfson, S. R. Majumdar, R. T. Tsuyuki et al. – Text : electronic // *Age and Ageing*. – 2006. – Vol. 35, №5. – P. 526-529. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16757522/> (date of access: 10.04.2024).

192. Vatanabe I. P. Historic concepts of dementia and Alzheimer's disease: From ancient times to the present / I. P. Vatanabe, P. R. Manzone, M. R. Cominetti. – Text : electronic // *Revue neurologique (Paris)*. – 2020. – Vol. 176, № 3. – P. 140-147. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31174886/> (date of access: 14.05.2024). A 165
193. Verbal memory impairment in congestive heart failure / R. A. Incalzi, L. Trojano, D. Acanfora et al. – Text : electronic / *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. – 2003. – Vol. 25, № 1). – P. 14-23. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12607168/> (date of access: 16.08.2024). a 189
194. Walker K. A. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review / K. A. Walker, M. C. Power, R. F. Gottesman. – Text : electronic // *Current hypertension reports*. – 2017. – Vol. 19, № 3. – P. 24. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28299725/> (date of access: 17.09.2024).
195. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects / General Assembly of the World Medical Association. – Text : electronic // *Journal of the American College of Dentists*. – 2014. – Vol. 81, № 3. – P. 14-18. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25951678/> (date of access: 22.07.2024).