

На правах рукописи

**ДЗАМИХОВ Кантемир Каральбиевич**

**КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС ПОЛИМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ  
В ВОЗРАСТЕ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ  
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва — 2024

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Кисляк Оксана Андреевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

**Фонякин Андрей Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории кардионеврологии 2-го неврологического отделения, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии" Российской академии наук (ФГБНУ «Научный центр неврологии» РАН)

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет))

Защита состоится «19» декабря 2024 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте <https://www.rmapo.ru>.  
Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Успехи в области медицины за последние десятилетия, позволили существенно увеличить продолжительность жизни населения, что привело к его "постарению"; по прогнозам, доля лиц пожилого возраста к 2050 г. в глобальной популяции будет составлять 21% (Ушкалова Е.А. и др., 2016). Это в свою очередь ведет к повышению распространенности когнитивных нарушений (КН) (Левин О.С., 2019; Vargas-González J. et al., 2022). У больных с КН возникают трудности с соблюдением лекарственных назначений и выполнением рекомендаций лечащего врача (Левин О.С., 2022).

Крайне значимой проблемой современного здравоохранения и мощным триггером полиморбидности является артериальная гипертензия (АГ): общее количество пациентов с АГ в мире насчитывает около 1,13 млрд человек, и, по прогнозам, к 2025 г. достигнет приблизительно 1,5 млрд. (Williams B. et al., 2018). АГ является одним из главных общепризнанных факторов риска развития КН и деменции (Williams B. et al., 2018; Militaru M. et al., 2021). У пациентов старших возрастных групп АГ редко бывает единственным заболеванием, чаще всего она сочетается с атеросклерозом, фибрилляцией предсердий (ФП), хронической болезнью почек (ХБП) и другими заболеваниями (Dunn R. et al., 2022), которые также являются факторами риска развития КН (Dunn R. et al., 2022). Кроме того, полиморбидные пациенты получают большое количество различных препаратов, среди которых нередко встречаются индукторы лекарственно-индуцированных КН (к примеру, препараты с антихолинергической активностью) (Manolis T. A. et al., 2020).

КН снижают качество жизни пожилых людей и их приверженность к лечению, ведут к потере независимости (Шишкова В.Н., 2019), поэтому сохранение когнитивного здоровья пациентов старших возрастных групп является одной из приоритетных задач здравоохранения.

### **Степень разработанности проблемы**

В настоящее время известно, что по отдельности и АГ, и ФП, и ХБП могут приводить к повышению риска развития КН и деменции (Gavriilaki M. et al., 2023; Papanastasiou C.A. et al., 2021; Karasavvidou D. et al., 2018). Высказана гипотеза, что при наличии сопутствующей ФП прогрессирование КН у пациентов с АГ происходит более быстрыми темпами (Zhao M. et al., 2022), однако этот факт выявлен только в отношении скорости обработки информации. На сегодняшний день имеются неоднозначные данные относительно взаимосвязи скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с состоянием когнитивных функций (КФ) у пациентов с АГ (Kurella Tamura M. et al., 2020). При этом в доступной литературе имеются лишь единичные работы, где у пациентов с АГ и/или ФП и/или ХБП проводился анализ влияния на КН наличия

одновременно двух из этих заболеваний по сравнению с каким-либо одним из данных заболеваний (Militaru M. et al., 2021; McCauley M.D. et al., 2021). Имеются немногочисленные исследования, в которых оценивалось состояние КФ пациентов в зависимости от индекса коморбидности, однако в них рассматривались когорты больных, перенесших острые состояния (инсульт, инфаркт миокарда), либо с нейродегенеративными заболеваниями (Fogg C. et al., 2019; Sharma Y. et al., 2022). С другой стороны, в единичном исследовании было продемонстрировано, что большие значения индекса коморбидности Чарлсон как меры бремени полиморбидности чаще встречаются в условиях сопутствующих КН, причем, вероятно, более тяжелое нарушение когнитивного функционирования может характеризоваться более высокими значениями индекса Чарлсон (Qian Y. et al., 2021).

Также существует исследование о влиянии бремени антихолинергической нагрузки (АХН) на прогноз пациентов с КН, развившихся в связи с наличием нейродегенеративных заболеваний (Roopawalla I.B. et al., 2023). Однако, доступные публикации не позволяют сделать однозначного вывода о влиянии АХН на КН, поскольку результаты имеющихся исследований противоречивы: с одной стороны, имеются сведения о неблагоприятном влиянии этого фактора на КФ пациентов с АГ (Остроумова О.Д. и др., 2019), с другой стороны, имеются прямо противоположные данные - об улучшении когнитивного профиля в условиях высокой АХН в общей популяции пациентов (Swami S. et al., 2016).

В настоящее время отсутствуют исследования, где оценивались КФ пациентов 60 лет и старше при сочетании АГ, ФП и ХБП, а также влияние АХН на когнитивное функционирование именно в данной когорте пациентов. Вышеизложенные факты определили цель и задачи настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Определение комплекса факторов, влияющих на когнитивное функционирование полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией.

### **Задачи исследования**

1. Оценить когнитивный статус полиморбидных пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости индекса коморбидности Чарлсон и наличия определенных сопутствующих заболеваний.
2. Изучить влияние возраста, образования и уровня офисного артериального давления на состояние когнитивных функций пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с эссенциальной артериальной гипертензией.
3. Определить параметры суточного мониторирования артериального давления у

полиморбидных пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с эссенциальной артериальной гипертензией, и исследовать их возможную взаимосвязь с состоянием когнитивных функций.

4. Уточнить частоту назначения лекарственных средств, обладающих антихолинергической активностью, и проанализировать возможную взаимосвязь уровня антихолинергической нагрузки с состоянием когнитивных функций полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией.

5. Проанализировать возможную взаимосвязь между состоянием когнитивных функций и снижением функционального статуса полиморбидных пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с эссенциальной артериальной гипертензией.

### **Научная новизна исследования**

У полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ выделен комплекс предикторов наличия КН в виде сопутствующих ФП и/или ХБП (в том числе с учётом ее стадий), бремени полиморбидности (согласно индексу коморбидности Чарлсон) и антихолинергической нагрузки, уровня АД, более низкого уровня образования и возраста пациентов.

Впервые установлено прямо пропорциональное негативное влияние бремени сопутствующих заболеваний согласно индексу Чарлсон на когнитивное функционирование полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ. Продemonстрировано, что пациенты с индексом коморбидности Чарлсон  $\geq 8$  баллов имеют более выраженные когнитивные нарушения. У полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ подтверждена негативная предиктивная значимость наличия ФП в структуре полиморбидности в отношении снижения когнитивного функционирования. Уточнено влияние сопутствующей ХБП на когнитивный статус полиморбидных пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с сопутствующей эссенциальной АГ и продемонстрировано ее неблагоприятное влияние в отношении развития КН. Детализирована роль стадий ХБП в отношении состояния КФ полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ. Доказано, что с когнитивным снижением статистически значимо ассоциируется наличие ХБП как 3А, так и 3Б стадии. Обнаружено, что с выраженным когнитивным снижением статистически значимо взаимосвязано только наличие 3Б стадии ХБП, но не 3А стадии. У полиморбидных пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с эссенциальной АГ выявлены различия в структуре КН в зависимости от стадии ХБП. Изучена взаимосвязь СКФ с наличием когнитивного снижения у полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ и конкретизировано ее влияние на отдельные когнитивные домены. Показана роль уровня АД как одного из факторов худшего когнитивного функционирования полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ. Уточнена предиктивная значимость бремени АХН в отношении наличия КН

у полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ. Показано, что с когнитивным снижением статистически значимо ассоциировано наличие итогового количества баллов по шкале АХН  $\geq 2$ . У полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ продемонстрирована линейная взаимосвязь между возрастом пациентов и наличием КН, а также с состоянием рабочей (оперативной) памяти. Установлено, что в указанной категории пациентов предиктором наличия когнитивного снижения является возраст 72,5 (чувствительность 81%, специфичность 59%). Обнаружено, что у полиморбидных пациентов с эссенциальной АГ в возрасте  $\geq 60$  лет наличие высшего образования статистически значимо ассоциировано с лучшим когнитивным статусом и меньшей вероятностью наличия КН.

Установлено, что у полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ наличие КН статистически значимо ассоциировано со снижением функционального статуса. Обнаружено, что снижение функционального статуса также значимо ассоциировано с возрастом пациентов, бременем полиморбидности, наличием сопутствующей постоянной формы ФП и сопутствующей ХБП 3 стадии.

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

В настоящей работе установлены факторы риска наличия КН у полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ, а также подтверждена неблагоприятная предиктивная значимость ряда сопутствующих заболеваний (ФП и ХБП 3 стадии) в их развитии. Обнаружено, что предикторами КН у указанной категории больных являются также более старший возраст, более высокие значения индекса коморбидности Чарлсон, более низкие уровни офисного АД, применение препаратов с антихолинергической активностью с суммарным количеством баллов по шкале АХН  $\geq 2$ . В то же время определено, что наличие высшего образования значимо ассоциировано с меньшей вероятностью наличия КН даже у пациентов старших возрастных групп.

В результате проведения настоящего исследования установлено, что КН негативно влияют на функциональный статус полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ, причем независимо от их возраста и бремени полиморбидности (согласно индексу коморбидности Чарлсон). Также уточнен вклад сопутствующих заболеваний в снижение функционального статуса пациентов и определено, что его снижение ассоциировано с наличием сопутствующей постоянной формы ФП и ХБП 3Б стадии и более высокими значениями индекса коморбидности Чарлсон.

У полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ определен комплекс факторов, ассоциированных со снижением КФ (наличие сопутствующих ФП, ХБП и ее стадий, бремя полиморбидности и АХН, уровень АД, отсутствие высшего образования, возраст больных). Использование полученных результатов в клинической практике, с одной стороны,

может способствовать улучшению диагностики КН с учётом наличия у больного тех или факторов, а с другой стороны, может иметь потенциал в аспекте повышения эффективности лечебных мероприятий по коррекции КН посредством воздействия на имеющиеся модифицируемые факторы из перечисленных выше (включая анализ лекарственных назначений, учет выраженности АХН и ее минимизацию путем пересмотра схемы фармакотерапии).

У полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ подтверждена значимость одновременного использования MoCA и КШОПС или ADAS-Cog для возможности выявления КН как сосудистого, так и альцгеймеровского типа. Аналогичным образом, показана необходимость применения у данной категории пациентов не только тестов, оценивающих их глобальное когнитивное функционирование, но и тестов, предназначенных для анализа состояния отдельных когнитивных доменов, и предложен набор когнитивных тестов, позволяющих наиболее полно оценить когнитивное функционирование полиморбидных пациентов старших возрастных групп.

### **Методология и методы исследования**

Данная работа была проведена в соответствии с правилами и принципами доказательной медицины. Было проведено ретроспективное когортное одномоментное исследование по изучению и выявлению факторов, влияющих на когнитивное функционирование полиморбидных пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с эссенциальной АГ и оценке взаимосвязи между снижением когнитивного и функционального статуса у полиморбидных пациентов старших возрастных групп с АГ. В рамках диссертационной работы использовались данные клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, шкалы и опросники для определения состояния КФ, психического статуса, функционального статуса, бремени полиморбидности и АХН, статистический анализ полученных данных.

Диссертационная работа выполнена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, "Этические принципы" проведения научных медицинских исследований с участием человека" с поправками 2013 г. и "Правилами клинической практики в Российской Федерации", утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Проведение работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 8 от 28.08.2023 г.). Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 8 от 12.10.2023 г.).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией значимыми предикторами худшего когнитивного функционирования являются наличие сопутствующих фибрилляции предсердий, хронической болезни почек 3 стадии, более старший возраст пациентов, более высокие значения индекса коморбидности Чарлсон, более низкие уровни офисного артериального давления, применение препаратов с антихолинергической активностью (при наличии итогового количество баллов по шкале антихолинергической нагрузки, равного 2 и более).

2. У полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной артериальной гипертензией наличие высшего образования является значимым предиктором лучшего когнитивного функционирования.

3. У полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше состояние когнитивных функций оказывает влияние на их функциональный статус: чем хуже когнитивное функционирование, тем более выражено снижение функционального статуса.

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

Необходимая степень достоверности результатов получена благодаря включению в исследование достаточного числа пациентов (330 пациентов), а также применению современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, адекватных поставленным цели и задачам и соответствующих требованиям современных клинических рекомендаций. Эти методы включали клинические методы обследования пациентов, оценку когнитивного статуса пациентов с помощью 10 специальных шкал, оценку психического статуса пациентов с помощью Госпитальной шкалы Тревоги и Депрессии, оценку функционального статуса пациентов с помощью опросника функциональной активности, определение индекса коморбидности Чарлсон; лабораторные исследования (оценка результатов общих анализов крови и мочи, биохимического анализа крови); инструментальные исследования (СМАД); оценку назначенной медикаментозной терапии с помощью шкалы АХН. Все вышеуказанные методы были тщательно подобраны для достижения цели и задач диссертационного исследования. Полученные научные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Степень достоверности полученных результатов также подтверждается использованием современных методик статистической обработки информации, обоснованных и адекватных поставленным цели и задачам.

Основные результаты диссертации доложены диссертантом лично в виде 4 устных докладов на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием и международных: Межвузовская научно-практическая конференция молодых врачей-исследователей «Терапия и полиморбидная патология в практике врача клинических



специальностей (памяти профессора А.А.Кириченко)» 19.09.2023; 22nd European Congress of Internal Medicine 06.03.2024 - 09.03.2024 г. (Istanbul, Türkiye); Юбилейный XX Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2024: сохраняя традиции, стремиться к прогрессу» 20-21 марта 2024 года (г. Москва, РФ, он-лайн); II Российский конгресс «Безопасность фармакотерапии 360°: NOLI NOCERE!» с международным участием 21-24 мая 2024 года (г. Москва, РФ).

Апробация диссертации состоялась 16 сентября 2024 г. на совместном заседании кафедр терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО "РМАНПО" Минздрава России (протокол № 20 от 16 сентября 2024 г.).

### **Внедрение результатов в практику**

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси с 01.09.2023 г. (Акт внедрения в учебный процесс от 17.06.2024 г.). Основные положения настоящего диссертационного исследования внедрены в деятельность 7 терапевтического, 1 кардиологического, нефрологического и 5 гериатрического отделений ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ» (Акт внедрения в практику от 25.03.2024 г.) с 10 января 2023 года; терапевтического, кардиологического и нефрологического отделений ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» (Акт внедрения в практику от 02.04.2024 г.) с 01 февраля 2023 года.

### **Личный вклад автора**

Автор играл основную роль в выполнении данной работы на всех этапах. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Автором самостоятельно проводился анализ научной литературы по тематике диссертации. Автору принадлежит ведущая роль в формировании дизайна исследования, определения методологического подхода к решению поставленных задач и необходимых для этого инструментов (методов исследования). Автором лично проводился клинический осмотр пациентов и в дальнейшем отбор их данных в исследование, автор самостоятельно выполнял сбор и подготовка биоматериала для дальнейших лабораторных исследований, автор принимал участие в проведении лабораторных и инструментальных исследований. Автор лично выполнял анализ когнитивного статуса пациентов, включенных в исследование, и суточное мониторирование артериального давления. На основании полученных результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований автором самостоятельно была разработана и сформирована база данных. Автором лично были проведены статистическая обработка результатов, анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы основные научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены и

опубликованы основные результаты работы в научных публикациях, автором лично доложены результаты исследования на научно-практических конференциях. Автор лично подготовил текст диссертации.

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

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.18. Внутренние болезни: п. 1 - изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний; п. 2. - изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований; п. 3 - совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов; п. 4 - изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия; п. 5 - совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов; п. 8 - совершенствование методов персонализации лечения на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 8 статей в рецензируемых научных журналах из Перечня ВАК, в том числе 4 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus: Медицинский Совет (SCOPUS Q4; ВАК, специальность - 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), коэффициент научной значимости – K2); Фарматека (ВАК, специальность - 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), коэффициент научной значимости – K2); Медицинский алфавит (ВАК, специальность - 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), коэффициент научной значимости – K2); Терапия (ВАК, специальность - 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), коэффициент научной значимости – K2); Нефрология и диализ (SCOPUS Q4; ВАК, специальность - 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), коэффициент научной значимости – K2); European Journal of Case Reports in Internal Medicine (EJCRIM EO) (SCOPUS – Q3).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 304 страницах, включает 56 рисунков и 103 таблиц. Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и обсуждения

полученных результатов), заключения, 9 выводов, 3 практических рекомендаций, 7 приложений и библиографического списка использованной литературы, включающего 282 источников, в том числе 51 отечественный и 231 иностранных авторов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Материалы и методы исследования

**Дизайн исследования** - ретроспективное, открытое, одномоментное (поперечное), когортное. Проанализированы истории болезни пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ, находившихся на лечении в терапевтических отделениях ГБУЗ "ГВВ №2 ДЗМ" в период с 01.07.2022 г. по 30.04.2023 г.

**Критерии включения:** пациенты обоего пола с эссенциальной АГ (АД  $\geq$  140/90 мм рт.ст. для пациентов, не принимающих антигипертензивные препараты; любой уровень АД для больных, принимающих медикаментозную антигипертензивную терапию); возраст  $\geq$  60 лет на момент включения в исследование. **Критерии не включения:** возраст <60 лет; вторичная (симптоматическая) АГ; тяжелые сенсорные нарушения (слепота, глухота), препятствовавших проведению тестирования когнитивных функций; клинически значимое заболевание сердца (в т.ч. кардиогенный шок, недавно перенесенный (менее трех месяцев назад) инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада III степени без искусственного водителя ритма, гипертрофическая кардиомиопатия, выраженный аортальный и митральный стеноз), печени (в т.ч. цирроз печени с асцитом); клинически значимое иммунологическое заболевание; онкологические заболевания; клинически значимые неврологические заболевания (в т.ч. острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующего года и транзиторная ишемическая атака менее 3-х месяцев назад); уровень гемоглобина <90 г/л; психические заболевания и расстройства, кроме деменции; хирургические операции (за исключением стоматологических или косметических операций), травмы, переломы в течение предыдущих 6 месяцев.

**Общая характеристика пациентов, включенных в исследование.** В исследование были включены 330 пациентов обоего пола  $\geq$  60 лет с эссенциальной АГ: в возрасте от 60 до 94 лет, медиана 79 [72; 84] лет, в том числе  $\geq$ 80 лет 47,6%; 51% женщины; 46% имели высшее образование; САД/ДАД - 146 [129; 162] / 80 [64; 95] мм рт.ст., ЧСС - 76 [55; 94] уд./мин., ИМТ - 26,4 [23,6; 29,4] кг/м<sup>2</sup>, СКФ - 52,9 [42,6; 63,8] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, глюкоза - 5,5 [5,1; 6,4] ммоль/л, общий холестерин - 4,4 [3,6; 5,4] ммоль/л. Самыми частыми сопутствующими заболеваниями/состояниями были ХСН I–III ФК по NYHA (n=234, 71%), ХБП 3 стадии (n=220, 67%), ИБС: стенокардия 1-3 ФК (n=188, 57%), ФП (n=165, 50%); ишемический инсульт в анамнезе имел место у 76 (23%) пациентов, инфаркт миокарда - у 80 (24%) пациентов, СД2 – в

35% случаев (n=115). Все пациенты (100%), включенные в исследование, получали медикаментозную антигипертензивную терапию: монотерапию - 9,1% пациентов, комбинированную антигипертензивную терапию - 90,9% пациентов, в том числе 2 антигипертензивных препарата - 18,5%, 3 антигипертензивных препарата - 30,9% пациентов, 4 антигипертензивных препарата - 27,6% пациентов,  $\geq 5$  антигипертензивных препаратов - 13,9% пациентов. Блокаторы РААС получали 90% пациентов (24% - иАПФ, 66% - БРА), тиазидные/тиазидоподобные диуретики - 20,5% пациентов, дигидропиридиновые БКК - 30%,  $\beta$ -адреноблокаторы - 75%, статины - 60%.

**Методы исследования.** Всем пациентам проводилось клиническое обследование, измерение офисного АД, подсчет индекса коморбидности Чарлсон; исследование когнитивных функций с помощью MoCA, КШОПС, ADAS-cog, TMT, DSST, Digit Span, теста вербальных ассоциаций, Бостонского теста называния, теста запоминания 10 слов, теста Струпа; оценка психического статуса (шкала HADS) госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS); оценка функционального статуса (опросник по функциональной активности (Functional Activities Questionnaire, FAQ); анализ медикаментозной терапии, в том числе с помощью шкалы АХН; СМАД; лабораторные методы (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови).

**Статистический анализ** данных проводились с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 22.0, в том числе с применением линейного регрессионного анализа, однофакторной и множественной логистической регрессии, ROC-анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Сопутствующая фибрилляция предсердий (ФП).** При оценке КФ включенных в исследование пациентов в зависимости от наличия сопутствующей ФП обнаружено, что в группе больных с наличием сопутствующей ФП по сравнению с пациентами без ФП было статистически значимо больше пациентов с итоговым баллом по КШОПС  $\leq 28$  (70,3% и 58,2% соответственно,  $p=0,029$ ), а также были статистически значимо больше медиана итогового балла по ADAS-Cog (14 [11;18] и 13 [9; 17] баллов соответственно,  $p=0,024$ ) и статистически значимо меньше - медиана итогового балла в Бостонском тесте называния (28 [26;32] и 30 [27;33] баллов соответственно,  $p=0,002$ ).

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа категориальных переменных наличие ФП, в том числе ее различных форм (пароксизмальной и постоянной), не было ассоциировано с наличием когнитивного снижения (итоговый балл по КШОПС  $\leq 23$  баллов и  $\leq 22$  баллов, итоговый балл по MoCA  $\leq 25$  баллов и  $\leq 22$  баллов, итоговый балл по ADAS-Cog  $\geq 13$  баллов) ( $p>0,05$ ).

**Сопутствующая хроническая болезнь почек (ХБП).** Пациенты с сопутствующей ХБП по сравнению с пациентами без сопутствующей ХБП имели статистически значимо меньший итоговый балл по шкалам КШОПС (27 [25;29] и 28 [25,8;29] баллов соответственно,  $p=0,002$ ), МоСА (23 [21;25] и 24 [22;26] баллов соответственно,  $p=0,005$ ) и статистически значимо больший итоговый балл ADAS-Cog (14 [11;18] и 11 [9;15] соответственно,  $p<0,001$ ). Также пациенты с наличием сопутствующей ХБП набрали статистически значимо меньше баллов в тестах DSST (20 [17;23] и 22 [19;25] балла соответственно,  $p<0,001$ ), Digit Span (4 [4;5] и 4 [4;5] соответственно,  $p=0,023$ ), назвали статистически значимо меньше слов, при непосредственном (6 [5;7] и 6 [5;6] соответственно,  $p<0,001$ ) и при отсроченном (4 [4;5] и 4 [3;5] соответственно,  $p=0,025$ ) воспроизведении, в субтесте "литеральные ассоциации" (11 [10;13] и 12 [11;13] слов соответственно,  $p<0,001$ ).

Факт влияния сопутствующей ХБП на когнитивное функционирование полиморбидных пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с эссенциальной АГ был подтвержден при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа категориальных переменных: наличие ХБП было статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по КШОПС  $\leq 23$  баллов (ОШ 4,35 (95% ДИ: 1,49-12,65),  $p=0,007$ ), итоговый балл по МоСА  $\leq 22$  баллов (ОШ 1,72 (95% ДИ: 1,05-2,81),  $p=0,031$ ), итоговый балл по МоСА  $\leq 25$  баллов (ОШ 2,10 (95% ДИ: 1,22-3,62),  $p=0,008$ ).

**Стадии ХБП.** При исследовании КФ с помощью МоСА, КШОПС и ADAS-Cog обнаружены статистически значимые различия между 1 и 3 группами по медиане итогового балла ( $p=0,034$ ,  $p=0,001$  и  $p<0,001$  соответственно) (Таблица № 1). Также пациенты из группы 3 назвали статистически значимо меньше слов при непосредственном ( $p=0,001$ ) и отсроченном ( $p=0,032$ ) воспроизведении (тест на воспроизведение слов), субтесте на литеральные ( $p=0,003$ ) ассоциации (тест вербальных ассоциаций) и набрали статистически значимо меньше баллов в тестах DSST ( $p=0,045$ ) и Digit Span ( $p=0,001$ ) по сравнению с пациентами 1 группы (Табл. №1).

Между 1 и 2 группами выявлены статистически значимые отличия по медиане итогового балла по МоСА ( $p=0,045$ ), ADAS-Cog ( $p=0,018$ ) и количеству названных слов в субтесте на литеральные ассоциации ( $p=0,003$ ) (Таблица № 1). Между 2 и 3 группами отмечены статистически значимые различия медианы итогового балла по ADAS-Cog ( $p=0,029$ ) и по количеству воспроизведенных слов при непосредственном воспроизведении ( $p=0,045$ ).

Между 1 и 2 группами выявлены статистически значимые отличия по медиане итогового балла по МоСА ( $p=0,045$ ), ADAS-Cog ( $p=0,018$ ) и количеству названных слов в субтесте на литеральные ассоциации ( $p=0,003$ ) (Таблица № 1). Между 2 и 3 группами отмечены статистически значимые различия медианы итогового балла по ADAS-Cog ( $p=0,029$ ) и по количеству воспроизведенных слов при непосредственном воспроизведении ( $p=0,045$ ).

**Таблица № 1. Результаты тестирования когнитивных функций пациентов с АГ в зависимости от наличия и стадии сопутствующей ХБП (Ме [Q1; Q3])**

| Параметр                                                                  | Группа 1<br>АГ без<br>ХБП<br>n=110 | Группа 2<br>АГ+<br>ХБП 3А<br>n=110 | Группа 3<br>АГ+<br>ХБП 3Б<br>n=110 | P <sub>1-2</sub> | P <sub>2-3</sub> | P <sub>1-3</sub>  | P <sub>1-2-3</sub> |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| <b>Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)</b>               |                                    |                                    |                                    |                  |                  |                   |                    |
| Итоговый балл                                                             | 24 [22;26]                         | 23 [21;25]                         | 23 [21;25]                         | <b>0,045*</b>    | 1,00             | <b>0,034*</b>     | <b>&lt;0,001*</b>  |
| <b>Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС)</b>                  |                                    |                                    |                                    |                  |                  |                   |                    |
| Итоговый балл                                                             | 28 [26;29]                         | 27 [25;29]                         | 26 [24;28]                         | 0,25             | 0,13             | <b>0,001*</b>     | <b>0,018*</b>      |
| <b>Шкала оценки болезни Альцгеймера - когнитивная субшкала (ADAS-Cog)</b> |                                    |                                    |                                    |                  |                  |                   |                    |
| Итоговый балл                                                             | 11 [9;15]                          | 14 [10;17]                         | 16 [11;19]                         | <b>0,018*</b>    | <b>0,029*</b>    | <b>&lt;0,001*</b> | <b>&lt;0,001*</b>  |
| <b>Тест вербальных ассоциаций (количество слов)</b>                       |                                    |                                    |                                    |                  |                  |                   |                    |
| Литеральные ассоциации                                                    | 12 [11;13]                         | 11 [10;13]                         | 11 [9;13]                          | <b>0,003*</b>    | 1,00             | <b>0,003*</b>     | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Категориальные ассоциации                                                 | 11 [10;11]                         | 11 [10;14]                         | 10 [9;11]                          | 0,56             | 0,06             | 0,05              | <b>&lt;0,001*</b>  |
| <b>Тест символьно-цифрового кодирования (DSST)</b>                        |                                    |                                    |                                    |                  |                  |                   |                    |
| Итоговый балл                                                             | 22 [19;25]                         | 20 [18;23]                         | 19 [17;22]                         | 0,39             | 1,00             | <b>0,045*</b>     | <b>0,049*</b>      |
| <b>Тест повторения цифр в прямом и обратном порядке (Digit Span test)</b> |                                    |                                    |                                    |                  |                  |                   |                    |
| Итоговый балл                                                             | 4 [4;5]                            | 4 [4;5]                            | 4 [4;5]                            | 0,15             | 0,32             | <b>0,001*</b>     | <b>0,002*</b>      |
| <b>Тест "10 слов" (количество слов)</b>                                   |                                    |                                    |                                    |                  |                  |                   |                    |
| Непосредственное воспроизведение                                          | 6 [5;7]                            | 6 [5;6]                            | 5 [4;7]                            | 0,08             | <b>0,045*</b>    | <b>0,001*</b>     | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Отсроченное воспроизведение                                               | 4 [4;5]                            | 4 [3;5]                            | 3 [2;5]                            | 0,57             | 0,64             | <b>0,032*</b>     | <b>0,038*</b>      |

Примечания: «\*» - различия между группами статистически значимы; «P1-2-3» - значение достоверности различий для всех трех групп; «P1-2» - достоверность различий между 1 и 2 группами; «P2-3» - достоверность различий между 2 и 3 группами; «P1-3» - достоверность различий между 1 и 3 группами; Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль; АГ - артериальная гипертензия, ХБП - хроническая болезнь почек.

Факт влияния сопутствующей ХБП 3А стадии и 3Б стадии на когнитивное функционирование полиморбидных пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с эссенциальной АГ был подтвержден при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа категориальных переменных: наличие ХБП С3А было статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по КШОПС  $\leq 23$  баллов (ОШ 3,25 (95% ДИ: 1,16-4,35),  $p=0,048$ ) и как итоговый балл по МоСА  $\leq 25$  баллов (ОШ 1,97 (95% ДИ: 1,03-3,74),  $p=0,040$ ); наличие ХБП С3Б было статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по КШОПС  $\leq 23$  баллов (ОШ 5,53 (95% ДИ: 1,82-16,86),  $p=0,003$ ), итоговый балл по МоСА  $\leq 22$  баллов (ОШ 1,75 (95% ДИ: 1,01-3,07),  $p=0,049$ ), итоговый балл по МоСА  $\leq 25$  баллов (ОШ 2,24 (95% ДИ: 1,16-4,35),  $p=0,016$ ).

**СКФ.** Мы проанализировали взаимосвязь СКФ с результатами тестирования когнитивных функций с помощью однофакторного линейного регрессионного анализа и обнаружили статистически значимую линейную взаимосвязь между скоростью клубочковой фильтрации и результатами ряда когнитивных тестов: КШОПС ( $\beta$ : 0,161,  $R^2$ : 0,023,  $p=0,003$ ), ADAS-Cog ( $\beta$ : -

0,108,  $R^2$ : 0,009,  $p=0,049$ ), тестов на повторение цифр в прямом и обратном порядке ( $\beta$ : 0,116,  $R^2$ : 0,010,  $p=0,035$ ), символично-цифрового кодирования ( $\beta$ : 0,131,  $R^2$ : 0,014,  $p=0,017$ ), а также субтеста лтеральных ассоциаций теста вербальных ассоциаций ( $\beta$ : 0,216,  $R^2$ : 0,044,  $p<0,001$ ). Кроме того, согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа, в котором СКФ рассматривалась как непрерывная переменная, СКФ была статистически значимо ассоциирована с наличием когнитивного снижения (итоговый балл по МоСА  $\leq 25$  баллов) - ОШ 0,97 (95% ДИ: 0,96-0,99),  $p=0,006$ , и с наличием выраженного когнитивного снижения, определяемым как итоговый балл по МоСА  $\leq 22$  баллов - ОШ 0,98 (95% ДИ: 0,97-0,99),  $p=0,048$ .

**Индекс коморбидности Чарлсон.** Для оценки состояния КФ в зависимости от бремени полиморбидности (от индекса коморбидности Чарлсон) пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа - количество баллов по шкале Чарлсон  $\leq 4$  ( $n=69$ ), 2 группа – 5-7 баллов ( $n=182$ ) и 3 группа -  $\geq 8$  баллов ( $n=79$ ).

У пациентов 3 группы медианы итоговых баллов по КШОПС (26 [25;29]) и МоСА (22 [21;24]) были статистически значимо меньше, а по ADAS-Cog (15 [11;19] баллов) больше, чем у пациентов 1 группы (соответственно, 27 [26;29], 24 [23;26] и 12 [9;16] баллов) ( $p=0,014$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,008$  соответственно). Пациенты из 3 группы по сравнению с пациентами из 1 группы имели статистически значимо меньший итоговый балл по бостонскому тесту называния (28 [25;31] и 31 [28;33] балл соответственно,  $p<0,001$ ), тестам DSST (19 [15;23] и 21 [18,5;24] балл соответственно,  $p=0,022$ ), Digit Span (4 [4;5] и 4 [4;5] слов соответственно,  $p=0,009$ ); они называли статистически значимо меньше слов как при непосредственном (5 [5;6] и 6 [5;7] слов соответственно,  $p=0,008$ ), так и при отсроченном воспроизведении (4 [3;4] и 5 [4;5] слов соответственно,  $p=0,001$ ), а также в субтесте на лтеральные ассоциации теста вербальных ассоциаций (11 [9;12] и 12 [11;13] слов соответственно,  $p=0,002$ ).

У пациентов 2 группы по сравнению с пациентами 1 группы были статистически значимо ниже итоговые баллы по МоСА (23 [22;25] и 24 [23;26] балла соответственно,  $p=0,032$ ), бостонскому тесту называния (29 [26;32] и 31 [28;33] баллов соответственно,  $p=0,008$ ), тесту Digit Span (4 [4;5] и 4 [4;5] балла соответственно,  $p=0,025$ ). Пациенты 3 группы по сравнению с пациентами 2 группы называли статистически значимо меньше слов в субтесте на лтеральные ассоциации теста вербальных ассоциаций (11 [9;12] и 12 [11;13] слов соответственно,  $p=0,006$ ).

Мы также оценили влияние бремени полиморбидности на состояние КФ пациентов с помощью линейного регрессионного анализа и выявили линейную зависимость между значениями индекса коморбидности Чарлсон и результатами таких когнитивных тестов, как КШОПС ( $\beta$ : -0,134,  $R^2$ : 0,015,  $p=0,015$ ), МоСА ( $\beta$ : -0,246,  $R^2$ : 0,057,  $p<0,001$ ), ADAS-Cog ( $\beta$ : 0,118,  $R^2$ : 0,011,  $p=0,032$ ) и теста воспроизведения слов (непосредственное ( $\beta$ : -0,176,  $R^2$ : 0,028,  $p=0,001$ ) и отсроченное ( $\beta$ : -0,207,  $R^2$ : 0,040,  $p<0,001$ ) воспроизведение). Данная взаимосвязь подтверждена

и при помощи однофакторного логистического регрессионного анализа категориальных переменных: индекс коморбидности Чарлсон  $\geq 6$  баллов был статистически значимо ассоциирован с наличием когнитивного снижения (итоговый балл по MoCA  $\leq 25$  баллов) - ОШ 2,34 (95% ДИ: 1,36-4,02),  $p=0,002$ ) и с наличием выраженного когнитивного снижения (итоговый балл по MoCA  $\leq 22$  баллов) - ОШ 2,41 (95% ДИ: 1,48-3,90),  $p<0,001$ .

**Антихолинергическая нагрузка.** У 59% пациентов в листах назначения не было препаратов с антихолинергической активностью (АХН=0), у 25% имелись препараты с оценкой 1 по шкале АХН, а в 16% случаев в листе назначений присутствовали препараты, которые в сумме составляли  $\geq 2$  баллов по данной шкале. В зависимости от количества баллов по шкале АХН пациенты были разделены на 3 группы: группа 1 - 0 баллов ( $n=194$ ), группа 2 - 1 балл ( $n=82$ ) и группа 3 -  $\geq 2$  баллов ( $n=54$ ). При оценке состояния КФ в зависимости от количества баллов по АХН было обнаружено, что пациенты 3 группы имели статистически значимо меньший итоговый балл по шкалам КШОПС (26 [24;29]) и MoCA (23 [21;24]) по сравнению с пациентами из 1 группы (28 [25;29] и 24 [22;25] баллов соответственно) ( $p=0,015$  и  $p=0,042$  соответственно). Также пациенты 3 группы имели статистически значимо меньший итоговый балл по тесту повторения цифр в прямом и обратном порядке (3 [2;5]) по сравнению с пациентами 1 группы (4 [4;5] балла,  $p=0,009$ ). Пациенты 3 группы по сравнению с пациентами 1 группы затратили статистически больше времени на выполнение части В теста построения маршрута (соответственно, 217,5 [187,3;246,3] и 204 [162;233,3] с,  $p=0,038$ ) и набрали статистически значимо меньший итоговый балл по тесту Digit Span (3 [2;5] и 4 [4;5] балла соответственно,  $p=0,005$ ). Между 1 и 2 группами статистически значимых различий не выявлено.

Факт влияния бремени АХН на наличие КН у пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с эссенциальной АГ был подтвержден при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа категориальных переменных: наличие итогового количества баллов по шкале АХН  $\geq 2$  было статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по КШОПС  $\leq 22$  баллов (ОШ 4,11 (95% ДИ: 1,54-10,95),  $p=0,005$ ).

**Уровень АД.** При анализе взаимосвязи между уровнем **офисного АД** и когнитивным статусом пациентов, выявлены 2 статистически значимые линейные зависимости (линейный регрессионный анализ): более низкие уровни САД были ассоциированы с большим временем выполнением части А теста построения маршрута ( $r=0,022$ ,  $p=0,004$ ), а более низкие уровни ДАД - с уменьшением итогового балла в тесте Digit Span ( $r=0,010$ ,  $p=0,041$ ).

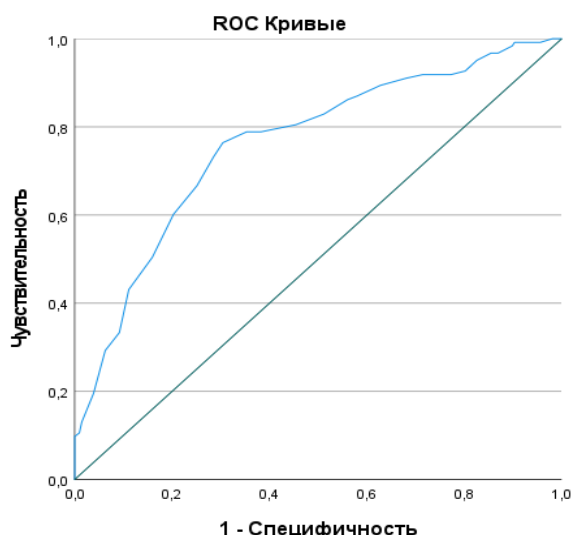
Самое выраженное влияние **уровень АД в течение суток (СМАД)** оказывал на результаты отсроченного воспроизведения слов в тесте "10" слов - статистически значимая линейная зависимость выявлена практически для всех показателей, кроме уровня



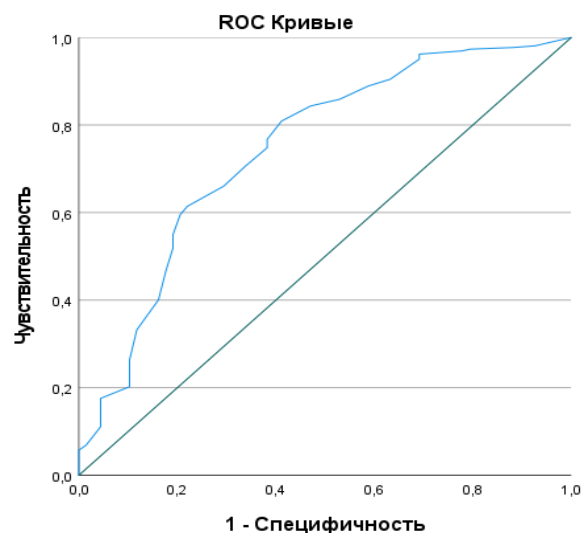
среднедневного ДАД (в этом случае была выявлена тенденция,  $p=0,12$ ): чем выше были уровни среднесуточного ( $r=0,025$ ,  $p=0,003$ ), среднедневного ( $r=0,016$ ,  $p=0,013$ ) и средненочного ( $p=0,003$ ) САД и уровни среднесуточного ( $r=0,015$ ,  $p=0,014$ ) и средненочного ( $r=0,024$ ,  $p=0,003$ ) ДАД, тем меньше слов пациенты называли при отсроченном воспроизведении в тесте "10 слов". Установлена статистически значимая линейная ассоциация уровней среднесуточного, среднедневного и средненочного диастолического АД с временем выполнения части 3 теста Струпа: чем выше были уровни среднесуточного ( $r=0,011$ ,  $p=0,033$ ), среднедневного ( $r=0,011$ ,  $p=0,033$ ) и средненочного ( $r=0,016$ ,  $p=0,011$ ) ДАД, тем больше было время выполнения этого задания. Уровень средненочного ДАД статистически значимо линейно коррелировал с итоговыми баллами в тесте DSST ( $r=0,012$ ,  $p=0,026$ ) и в Бостонском тесте называния ( $r=0,012$ ,  $p=0,028$ ).

**Возраст.** Влияние возраста на состояние КФ пациентов подтверждено при помощи однофакторного линейного регрессионного анализа: обнаружена линейная зависимость между возрастом пациентов и результатами следующих когнитивных тестов: КШОПС ( $\beta$ : -0,393,  $R^2$ : 0,152,  $p<0,001$ ), МоСА ( $\beta$ : -0,400,  $R^2$ : 0,157,  $p<0,001$ ), ADAS-Cog ( $\beta$ : 0,332,  $R^2$ : 0,108,  $p<0,001$ ), тест воспроизведения слов (как непосредственное ( $\beta$ : -0,385,  $R^2$ : 0,146,  $p<0,001$ ), так и отсроченное ( $\beta$ : -0,332,  $R^2$ : 0,107,  $p<0,001$ ) воспроизведение), тест Digit Span ( $\beta$ : -0,164,  $R^2$ : 0,024,  $p=0,003$ ). Согласно результатам логистического регрессионного анализа, возраст пациентов  $\geq 80$  лет был статистически значимо ассоциирован с наличием когнитивного снижения, определяемым как итоговый балл по КШОПС  $\leq 23$  (ОШ 2,30 (95% ДИ: 1,11-4,80),  $p=0,026$ ), тогда как с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по МоСА  $\leq 22$ , статистически значимо был ассоциирован возраст  $\geq 70$  лет (ОШ 3,32 (95% ДИ: 1,61-6,85),  $p=0,001$ ),  $\geq 75$  лет (ОШ 4,89 (95% ДИ: 2,74-8,75),  $p<0,001$ ) и  $\geq 80$  лет (ОШ 7,41 (95% ДИ: 4,45-12,35),  $p<0,001$ ).

Для определения порогового значения возраста в оценке наличия КН был выполнен ROC-анализ и обнаружено, что пороговое значение возраста в оценке наличия когнитивного снижения, определяемого как итоговый балл по МоСА  $\leq 25$ , составляет 72,5 года с чувствительностью 81% и специфичностью 59% ( $p<0,001$ ) (Рис. №1). Что же касается порогового значения возраста в оценке наличия выраженного когнитивного снижения, определяемого как итоговый балл по МоСА  $\leq 22$ , то порог в данном случае он составляет 79,5 лет с чувствительностью 76% и специфичностью 70% ( $p<0,001$ ) (Рис. №1).



**А.** Предикторная ценность: возраст 79,5 лет;  
чувствительность: 76%; специфичность: 70%;  
AUC - 0,761;  $p < 0,001$ .



**Б.** Предикторная ценность: возраст 72,5 лет;  
чувствительность: 81%; специфичность: 59%;  
AUC - 0,744;  $p < 0,001$ .

**Рисунок №1. ROC-анализ: пороговое значение возраста в оценке наличия когнитивного снижения (итоговый балл по MoCA  $\leq 22$  баллов (А) и  $\leq 25$  баллов (Б)) у полиморбидных пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с эссенциальной АГ (n=330).**

*Примечание: АГ - артериальная гипертензия, MoCA - Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций).*

**Образование.** Факт влияния уровня образования на наличие нейродегенеративных когнитивных нарушений (КШОПС и ADAS-Cog) у пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с эссенциальной АГ был установлен при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа категориальных переменных: наличие высшего образования было статистически значимо ассоциировано с итоговым баллом по КШОПС  $\leq 23$  баллов (ОШ 0,09 (95% ДИ: 0,03-0,31),  $p < 0,001$ ) и с итоговым баллом по ADAS-Cog  $\geq 13$  баллов (ОШ 0,34 (95% ДИ: 0,22-0,54),  $p < 0,001$ ).

**Влияние состояния когнитивных функций на функциональный статус пациентов.** Согласно результатам *однофакторного линейного регрессионного анализа*, выявлена линейная зависимость количества баллов по опроснику функциональной активности FAQ от возраста пациентов ( $\beta$ : 0,422,  $R^2$ : 0,175,  $p < 0,001$ ), индекса коморбидности Чарлсон ( $\beta$ : 0,089,  $R^2$ : 0,044,  $p < 0,001$ ), итогового балла по КШОПС ( $\beta$ : -0,297,  $R^2$ : 0,348,  $p < 0,001$ ), MoCA ( $\beta$ : -0,289,  $R^2$ : 0,286,  $p < 0,001$ ), ADAS-Cog ( $\beta$ : 0,710,  $R^2$ : 0,345,  $p < 0,001$ ), итогового балла по тесту символьно-цифрового кодирования ( $\beta$ : -0,166,  $R^2$ : 0,025,  $p = 0,002$ ), итогового балла по тесту повторения цифр в прямом и обратном порядке ( $\beta$ : -0,157,  $R^2$ : 0,022,  $p = 0,004$ ), количества воспроизведенных слов при непосредственном ( $\beta$ : -0,449,  $R^2$ : 0,199,  $p < 0,001$ ) и отсроченном воспроизведении ( $\beta$ : -0,394,  $R^2$ : 0,152,  $p < 0,001$ ) теста воспроизведения слов.

В результате проведения *множественного линейного регрессионного анализа с поправкой на возраст (модель 1)* установлено, что функциональный статус пациентов (количество баллов

по опроснику FAQ) был по-прежнему статистически значимо ассоциирован с количеством баллов по всем вышеперечисленным когнитивным тестам, кроме теста Digit Span (Таблица №2).

**Таблица № 2. Множественный линейный регрессионный анализ взаимосвязи функционального статуса полиморбидных пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с АГ с состоянием когнитивных функций с поправкой на возраст или индекс коморбидности Чарлсон**

| Параметр                                                                           | Модель 1<br>(+ возраст)                    | Модель 2<br>(+ индекс коморбидности Чарлсон) |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС)</b>                           |                                            |                                              |
| КШОПС, баллы                                                                       | $\beta$ : -0,503; R2: 0,388, $p < 0,001^*$ | $\beta$ : -0,573; R2: 0,365, $p < 0,001^*$   |
| Возраст, годы                                                                      | $\beta$ : 0,224; R2: 0,388, $p < 0,001^*$  | ---                                          |
| Индекс коморбидности Чарлсон, баллы                                                | ---                                        | $\beta$ : 0,139; R2: 0,365, $p = 0,002^*$    |
| <b>Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)</b>                        |                                            |                                              |
| MoCA, баллы                                                                        | $\beta$ : -0,439; R2: 0,336, $p < 0,001^*$ | $\beta$ : -0,515; R2: 0,292, $p < 0,001^*$   |
| Возраст, годы                                                                      | $\beta$ : 0,246; R2: 0,336, $p < 0,001^*$  | ---                                          |
| Индекс коморбидности Чарлсон, баллы                                                | ---                                        | $\beta$ : 0,089; R2: 0,292, $p = 0,064$      |
| <b>Шкала оценки болезни Альцгеймера - когнитивная субшкала (ADAS-Cog)</b>          |                                            |                                              |
| ADAS-Cog, баллы                                                                    | $\beta$ : 0,505; R2: 0,401, $p < 0,001^*$  | $\beta$ : 0,572; R2: 0,365, $p < 0,001^*$    |
| Возраст, годы                                                                      | $\beta$ : 0,254; R2: 0,401, $p < 0,001^*$  | ---                                          |
| Индекс коморбидности Чарлсон, баллы                                                | ---                                        | $\beta$ : 0,148; R2: 0,365, $p = 0,001^*$    |
| <b>DSST (Digit symbol substitution test, тест символьно-цифрового кодирования)</b> |                                            |                                              |
| DSST, баллы                                                                        | $\beta$ : -0,193; R2: 0,210, $p < 0,001^*$ | $\beta$ : -0,164; R2: 0,068, $p = 0,002^*$   |
| Возраст, годы                                                                      | $\beta$ : 0,434; R2: 0,210, $p < 0,001^*$  | ---                                          |
| Индекс коморбидности Чарлсон, баллы                                                | ---                                        | $\beta$ : 0,214; R2: 0,068, $p < 0,001^*$    |
| <b>Digit Span (тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке)</b>            |                                            |                                              |
| Digit Span, баллы                                                                  | $\beta$ : -0,090; R2: 0,181, $p = 0,076$   | $\beta$ : -0,138; R2: 0,060, $p = 0,011^*$   |
| Возраст, годы                                                                      | $\beta$ : 0,407; R2: 0,181, $p < 0,001^*$  | ---                                          |
| Индекс коморбидности Чарлсон, баллы                                                | ---                                        | $\beta$ : 0,203; R2: 0,060, $p < 0,001^*$    |
| <b>Тест "10 слов"</b>                                                              |                                            |                                              |
| Непосредственное воспроизведение, кол-во слов                                      | $\beta$ : -0,336; R2: 0,270, $p < 0,001^*$ | $\beta$ : -0,424; R2: 0,216, $p < 0,001^*$   |
| Возраст, годы                                                                      | $\beta$ : 0,292; R2: 0,270, $p < 0,001^*$  | ---                                          |
| Индекс коморбидности Чарлсон, баллы                                                | ---                                        | $\beta$ : -0,141; R2: 0,216, $p = 0,005^*$   |
| Отсроченное воспроизведение, кол-во слов                                           | $\beta$ : -0,285; R2: 0,246, $p < 0,001^*$ | $\beta$ : -0,365; R2: 0,169, $p < 0,001^*$   |
| Возраст, годы                                                                      | $\beta$ : 0,327; R2: 0,246, $p < 0,001^*$  | ---                                          |
| Индекс коморбидности Чарлсон, баллы                                                | ---                                        | $\beta$ : 0,140; R2: 0,169, $p = 0,007^*$    |

В результате проведения *множественного линейного регрессионного анализа с поправкой на индекс коморбидности Чарлсон (модель 2)* обнаружено, что функциональный статус пациентов (количество баллов по опроснику FAQ) был по-прежнему статистически значимо ассоциирован с состоянием их когнитивных функций (с результатами всех вышеперечисленных когнитивных тестов) (Таблица №2).

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Учитывая высокую распространенность КН у пациентов пожилого и старческого возраста и высокий риск развития деменции, необходимо проведение масштабных наблюдательных исследований, направленных на определение комплекса факторов, ассоциированных с повышенным риском снижения КФ и препятствующих активному долголетию лиц старших возрастных групп. Также перспективным направлением является дальнейшее изучение состояния КФ пациентов разных возрастных групп с эссенциальной АГ для оценки темпа прогрессирования КН, выделения значимых прогностических маркеров повышенного риска развития деменции, а также факторов, позволяющих замедлить темпы прогрессирования КН и снизить риск развития деменции у этой категории больных, с целью разработки эффективных немедикаментозных и медикаментозных методов лечения КН и профилактики деменции.

## ВЫВОДЫ

1. Полиморбидные пациенты старших возрастных групп с эссенциальной артериальной гипертензией с наличием сопутствующей фибрилляции предсердий по сравнению с пациентами без фибрилляции предсердий статистически значимо чаще набирали итоговый балл по КШОПС  $\leq 28$  ( $p=0,029$ ) и итоговый балл по ADAS-Cog  $\geq 11$  ( $p=0,039$ ). У полиморбидных пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет и старше с артериальной гипертензией с наличием сопутствующей фибрилляции предсердий медиана итогового балла по ADAS-Cog по сравнению с ее значением у пациентов без сопутствующей фибрилляции предсердий была статистически значимо выше ( $p=0,024$ ), а медиана итогового балла в Бостонском тесте называния - статистически значимо ниже ( $p=0,002$ ).

2. У полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной артериальной гипертензией с наличием сопутствующей хронической болезни почек 3 стадии по сравнению с пациентами без сопутствующей хронической болезни почек медианы итогового балла по КШОПС и по MoCA были статистически значимо ниже ( $p=0,002$  и  $p=0,005$  соответственно), а по ADAS-Cog - статистически значимо выше ( $p<0,001$ ). Пациенты с сопутствующей хронической болезнью почек 3 стадии называли статистически значимо меньше слов в субтесте на латеральные ассоциации (тест вербальных ассоциаций) ( $p<0,001$ ) и у них был меньше итоговый балл согласно результатам теста символьно-цифрового кодирования ( $p=0,023$ ) по сравнению с пациентами без сопутствующей хронической болезни почек. Согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных, наличие хронической болезни почек статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по КШОПС  $\leq 23$  баллов (ОШ 4,35 (95% ДИ: 1,49-12,65),  $p=0,007$ ), итоговый балл по MoCA  $\leq 22$  баллов (ОШ 1,72 (95% ДИ: 1,05-2,81),  $p=0,031$ ), итоговый балл по MoCA  $\leq 25$  баллов (ОШ 2,10 (95% ДИ: 1,22-3,62),  $p=0,008$ ).

3. Наличие хронической болезни почек и 3А и 3Б стадий (в большей степени 3Б стадии) было статистически значимо ассоциировано с наличием когнитивного снижения, определяемого как итоговый балл по КШОПС  $\leq 23$  баллов (соответственно, ОШ 3,25 (95% ДИ: 1,16-4,35),  $p=0,048$  и ОШ 5,53 (95% ДИ: 1,82-16,86),  $p=0,003$ ), итоговый балл по МоСА  $\leq 22$  баллов (ОШ 1,75 (95% ДИ: 1,01-3,07),  $p=0,049$  для 3Б стадии, для 3А стадии  $p>0,05$ ), итоговый балл по МоСА  $\leq 25$  баллов (соответственно, ОШ 1,97 (95% ДИ: 1,03-3,74),  $p=0,040$  и ОШ 2,24 (95% ДИ: 1,16-4,35),  $p=0,016$ ). По сравнению с пациентами с сопутствующей хронической болезнью почек 3А стадии, больные с сопутствующей хронической болезнью почек 3Б стадии назвали меньше слов при непосредственном воспроизведении в тесте "10 слов" ( $p=0,045$ ).

4. У полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной артериальной гипертензией тяжесть когнитивных нарушений нарастает параллельно с увеличением бремени полиморбидности (согласно значениям индекса коморбидности Чарлсон): по данным однофакторного линейного регрессионного анализа имеется статистически значимая линейная зависимость итогового количества баллов по КШОПС ( $p=0,015$ ), по МоСА ( $p<0,001$ ) и по ADAS-Cog ( $p=0,032$ ) от индекса коморбидности Чарлсон (чем выше индекс коморбидности Чарлсон, тем меньше итоговый балл по КШОПС и по МоСА и тем больше итоговый балл по ADAS-Cog). Кроме того, от индекса коморбидности Чарлсон статистически значимо линейно зависит количество названных слов при непосредственном ( $p=0,001$ ) и при отсроченном ( $p<0,001$ ) воспроизведении: чем выше индекс коморбидности Чарлсон, тем меньше количество воспроизведенных слов.

5. У полиморбидных пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с эссенциальной артериальной гипертензией обнаружены обратная статистически значимая ( $p=0,004$ ) линейная зависимость времени выполнения части А теста построения маршрута от уровня офисного систолического АД и прямая статистически значимая ( $p=0,041$ ) линейная зависимость итогового балла в тесте на повторение цифр в прямом и обратном порядке от уровня офисного диастолического АД.

6. У обследованных госпитализированных полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной артериальной гипертензией самое выраженное влияние уровень АД в течение суток оказывал на результаты отсроченного воспроизведения слов: чем выше были уровни среднесуточного, среднедневного и средненочного систолического АД ( $p=0,003$ ,  $p=0,013$  и  $p=0,003$  соответственно) и уровни среднесуточного и средненочного диастолического АД ( $p=0,014$  и  $p=0,003$  соответственно), тем меньше слов пациенты называли при отсроченном воспроизведении в тесте "10 слов". Уровни диастолического АД в течение суток были статистически значимо линейно ассоциированы с временем выполнения части 3 теста Струпа: чем выше уровни среднесуточного ( $p=0,033$ ), среднедневного ( $p=0,033$ ) и средненочного диастолического АД ( $p=0,011$ ), тем больше было время выполнения этого задания. Уровень

средненочного диастолического АД был статистически значимо линейно ассоциирован с количеством итоговых баллов в тесте символьно-цифрового кодирования и в Бостонском тесте называния ( $p=0,026$  и  $p=0,028$  соответственно).

7. Полиморбидные пациенты старших возрастных групп с эссенциальной артериальной гипертензией с итоговым количеством баллов по шкале антихолинергической нагрузки (АХН)  $\geq 2$  баллов имели более выраженные когнитивные нарушения по сравнению с пациентами с 0 баллов по данной шкале (отсутствие препаратов с антихолинергической активностью): медианы итоговых баллов по КШОПС и по МоСА у пациентов с АХН  $\geq 2$  баллов были статистически значимо ниже ( $p=0,042$  и  $p=0,015$  соответственно). Кроме того, у больных с АХН  $\geq 2$  баллов по сравнению с пациентами с 0 баллов и с 1 баллом по данной шкале был статистически значимо меньше итоговый балл по тесту символьно-цифрового кодирования ( $p=0,009$  и  $p=0,005$  соответственно). По сравнению с пациентами с АХН = 1 баллу, больные с АХН  $\geq 2$  баллов затратили статистически больше времени на выполнение части В теста построения маршрута ( $p=0,038$ ). Согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа категориальных переменных, наличие итогового количества баллов по шкале АХН  $\geq 2$  было статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по КШОПС  $\leq 23$  баллов (ОШ 2,53 (95% ДИ: 1,07-5,95),  $p=0,034$ ).

8. У полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией наличие высшего образования статистически значимо ассоциировано с лучшим когнитивным функционированием: итоговый балл по КШОПС  $\leq 23$  баллов - ОШ 0,09 (95% ДИ: 0,03-0,31),  $p<0,001$ ; итоговый балл по ADAS-Cog  $\geq 13$  баллов - ОШ 0,34 (95% ДИ: 0,22-0,54);  $p<0,001$  в обоих случаях.

9. Функциональный статус (итоговый балл по опроснику функциональной активности) полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной артериальной гипертензией, согласно результатам множественного линейного регрессионного анализа с поправкой на возраст (модель 1) и с поправкой на индекс коморбидности Чарлсон (модель 2), был статистически значимо линейно ассоциирован с количеством баллов по тестам КШОПС, МоСА, ADAS-Cog, символьно-цифрового кодирования, воспроизведения слов ( $p<0,05$  во всех случаях) и теста повторения цифр в прямом и обратном порядке для модели 2 ( $p<0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией при тестировании когнитивных функций рекомендуется одновременное применение монреальской шкалы оценки когнитивных функций и краткой шкалы оценки

психического статуса или шкалы оценки болезни Альцгеймера - когнитивной субшкалы для выявления когнитивных нарушений различного генеза (сосудистых и альцгеймеровского типа).

2. Пациентам в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией, имеющим множественные сопутствующие заболевания, при проведении тестирования когнитивных функций рекомендуется, помимо тестов, характеризующих глобальное когнитивное функционирование, использовать тесты для оценки состояния отдельных когнитивных доменов: тест вербальных ассоциаций, тест повторения цифр в прямом и обратном порядке, тест за запоминание и вспоминание слов, в том числе с отсроченным воспроизведением, тест символично-цифрового кодирования, Бостонский тест называния.

3. У полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией рекомендуется проводить оценку лекарственных назначений по шкале антихолинэргической нагрузки для решения вопроса о коррекции фармакотерапии в тех случаях, когда итоговый балл по данной шкале составляет 2 и более баллов.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования

1. Шаталова, Н.А. Состояние когнитивных функций у полиморбидных пациентов с артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек / Н. А. Шаталова, **К.К. Дзамихов**, А. И. Кочетков, С. В. Батюкина, Е. Ю. Эбзеева, О. Д. Остроумова // Медицинский алфавит. – 2023. – № 33. – С. 50-55.
2. Остроумова, О.Д. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения у пациентов пожилого и старческого возраста: основные подходы к ведению больных / О. Д. Остроумова, С. С. Телкова, **К.К. Дзамихов**, А.И. Кочетков, С.А. Баронов // Фарматека. – 2024. – Т. 31, № 1. – С. 52-61.
3. Остроумова, О.Д. Антихолинэргическая нагрузка и состояние когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией / О. Д. Остроумова, **К. К. Дзамихов**, А. И. Кочетков, Т. М. Остроумова, Е. Ю. Эбзеева, А. И. Андрианов, В. Б. Дашабылова // Медицинский алфавит. – 2024. – № 13. – С. 68-73.
4. Остроумова, О.Д. Когнитивный статус полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон / О. Д. Остроумова, **К.К. Дзамихов**, А. И. Кочетков, Т.М. Остроумова, В.Р. Шастина, М.А. Ляхова // Терапия. – 2024. – Т. 10, № 5. – С. 22-30.

### Публикации в изданиях, входящих в международные базы Web of Science / Scopus

5. Остроумова, О.Д. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: мультимодальный подход к ведению больных и возможности ницерголина / О. Д. Остроумова, Т. М. Остроумова, **К.К. Дзамихов** // Медицинский совет. – 2020. – № 8. – С. 72-80.
6. Остроумова, О.Д. Состояние когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сопутствующей хронической болезни почек С3а и С3б стадии / О.Д. Остроумова, **К.К. Дзамихов**, А.И. Кочетков, С.В. Батюкина, Т.М. Остроумова, Е.Ю. Эбзеева, А.И. Андрианов, В.Б. Дашабылова // Нефрология и диализ. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 140-150.
7. **Dzamikhov, K.** Cognitive profile in multimorbid patients with arterial hypertension / **K. Dzamikhov**, A. Kochetkov, I. Orlova, A. Vorobyova, E. Ebzeeva, M. Chernyaeva, O. Ostroumova // European

Journal of Case Reports in Internal Medicine (EJCRIM EO). Abstract book of the 22nd ECIM Congress. – 2024. – Vol.11. – Suppl. 1. – P. 473.

8. **Orlova, I.** Cognitive function in patients with different forms of atrial fibrillation / I. Orlova, G. Piksina, A. Kochetkov, **K. Dzamikhov**, M. Lopukhina, O. Ostroumova, A. Vorobyeva // European Journal of Case Reports in Internal Medicine (EJCRIM EO). Abstract book of the 22nd ECIM Congress. – 2024. – Vol.11. – Suppl. 1. – P. 133.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|                                       |                                           |
|---------------------------------------|-------------------------------------------|
| АГ - артериальная гипертензия         | ХБП - хроническая болезнь почек           |
| АД - артериальное давление            | ADAS-Cog - Alzheimer Disease              |
| АХН - антихолинергическая нагрузка    | Assessment Scale-Cognitive (шкала оценки  |
| ББК - блокаторы кальциевых каналов    | болезни Альцгеймера-когнитивная           |
| БРА - блокаторы рецепторов к          | субшкала)                                 |
| ангиотензину II                       | Digit Span - тест на повторение цифр в    |
| ДАД - диастолическое АД               | прямом и обратном порядке                 |
| ДИ - доверительный интервал           | DSST - Digit Symbol Substitution (тест    |
| иАПФ - ингибитор                      | символьно-цифрового кодирования)          |
| ангиотензинпревращающего фермента     | HADS - Hospital Anxiety and Depression    |
| КН - когнитивные нарушения            | Scale (госпитальная шкала тревоги и       |
| КФ - когнитивные функции              | депрессии)                                |
| КШОПС - краткая шкала оценки          | FAQ - Functional Activities Questionnaire |
| психических функций                   | (опросник по функциональной               |
| ОШ - отношение шансов                 | активности)                               |
| РААС - ренин-                         | MoCA - Montreal Cognitive Assessment      |
| ангиотензинадостероновая система      | (Монреальская шкала оценки                |
| САД - систолическое АД                | когнитивных функций)                      |
| СКФ - скорость клубочковой фильтрации | TMT - Trial Making Test (тест построения  |
| СМАД - суточное мониторирование АД    | маршрута)                                 |
| ФП - фибрилляция предсердий           |                                           |