

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного
профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ

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)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор Остроумова Ольга Дмитриевна

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1 Дизайн исследования.....	34
2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования.....	34
2.3 Общая характеристика обследованных пациентов.....	35
2.4 Методы исследования.....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
3.1 Анализ результатов исследования в зависимости от наличия сопутствующей фибрилляции предсердий.....	46
3.2 Анализ результатов исследования в зависимости от наличия сопутствующей хронической болезни почек.....	57
3.3 Анализ результатов исследования в зависимости от стадии сопутствующей хронической болезни почек.....	68
3.4 Анализ результатов исследования в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон.....	82
3.5 Анализ результатов исследования в зависимости от количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки.....	96
3.6 Оценка возможной взаимосвязи функциональной активности полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с артериальной гипертензией с различными параметрами.....	111
3.7 Оценка возможной взаимосвязи когнитивного статуса полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с различными параметрами.....	118
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	160
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	225
ВЫВОДЫ.....	241
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	244
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	245
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	248
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	273

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Успехи в области медицины, достигнутые в последние десятилетия, позволили существенно увеличить продолжительность жизни населения, что, в свою очередь, привело к его "постарению" [1]. Согласно прогнозам, доля лиц пожилого возраста к 2050 г. в глобальной популяции будет составлять 21% [1]. Это в свою очередь ведет к повышению распространенности полиморбидности и когнитивных нарушений (КН) как ее составной части, и диктует необходимость выбора рациональных стратегий ведения пациентов, что находит свое отражение в российских и международных клинических рекомендациях [2, 3]. У пациентов пожилого и старческого возраста когнитивные функции под влиянием эндогенных и экзогенных факторов снижаются быстрее, что приводит к потере мобильности, повышению риска падений и бытовой травматизации [3]. У больных с КН возникают трудности с соблюдением лекарственных назначений и выполнением рекомендаций лечащего врача как в стационарных, так и в амбулаторных условиях: затрудняется применение лекарственных препаратов согласно прописанной схеме и дозе, снижается приверженность к приему лекарственных средств (ЛС) с высоким риском передозировок или, наоборот, пропуска приема препаратов [4], что оказывает негативный эффект на продолжительность и качество жизни больных. В особенности это касается наиболее распространенных и сильнодействующих препаратов: инсулина и таблетированных сахароснижающих ЛС, антикоагулянтов, антигипертензивных препаратов и др., что может приводить к тяжелым нежелательным явлениям, требующим госпитализации [4].

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, эта цифра в будущем продолжит увеличиваться и к 2025 г. возрастет на 15–20%, достигнув приблизительно 1,5 млрд. [5]. АГ является одним из главных общепризнанных факторов риска развития КН и деменции [5]. Так, в частности, в Фрамингемском исследовании обнаружено, что у пациентов с АГ среднего возраста без инсульта в анамнезе, не получавших медикаментозную антигипертензивную терапию, увеличение систолического и диастолического артериального давления (АД) на каждые 10 мм рт.ст. ассоциировалось со снижением памяти и концентрации внимания (с поправкой на возраст, пол, уровень образования, профессию, статус курения, паттерн потребления алкоголя) [6]. В проспективном когортном исследовании The Maastricht Aging Study (MAAS) [7] у пациентов с наличием АГ на исходном визите через 6 и 12 лет наблюдения было выявлено более быстрое снижение памяти ($p<0,001$), ухудшение управляющих функций ($p<0,001$) и скорости обработки информации ($p<0,001$) по сравнению с лицами без АГ на визите включения.

Еще одной значимой проблемой современного здравоохранения является фибрилляция

предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений ритма сердца, которое встречается у 1–3% населения, и одновременно с этим входит в число ассоциированных клинических состояний у пациентов с АГ [8]. Особенно высока распространенность ФП у пожилых людей (8–10%), а также у пациентов с коморбидной патологией [8]. По эпидемиологическим данным, около 45% пациентов с этой аритмией старше 75 лет [9]. Начиная с 90-х гг. прошлого столетия бремя ФП неуклонно растет: так, в 2010 г. в мире общая численность больных с этим нарушением ритма сердца составляла 33,5 млн, а в 2016 г. она увеличилась на 40% и достигла 43,6 млн. [10]. ФП является еще одним (помимо АГ) прогностически неблагоприятным фактором в отношении возникновения КН (отношение рисков (ОР) 1,14; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,03–1,26), деменции (ОР 1,30; 95% ДИ: 1,14–1,49) и снижения повседневной функциональной активности (ОР 1,35; 95% ДИ: 1,19–1,54) [11].

В число наиболее значимых проблем современного здравоохранения также входит хроническая болезнь почек (ХБП), занимающая одну из лидирующих позиций среди хронических неинфекционных патологий [12]. В Российской Федерации ХБП имеет место у 36% населения в возрасте старше 60 лет, у 16% лиц трудоспособного возраста, а при наличии у них сердечно-сосудистых заболеваний ее распространенность достигает 26% [13]. ХБП также считается одним из значимых факторов риска развития КН, что подтверждается, в частности, данными метаанализа кроссекционных и проспективных исследований (в общей сложности 54 779 человек), где в группе пациентов с ХБП отмечен статистически значимо больший риск прогрессирования КН (ОР 1,65; 95% ДИ: 1,32–2,05; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами без ХБП (ОР 1,39; 95% ДИ: 1,15–1,68; $p < 0,001$) [14]. Цереброваскулярные заболевания среди пациентов с ХБП встречаются, как минимум, в 2 раза чаще по сравнению с общей популяцией и потенциально определяют сердечно-сосудистый прогноз и риск развития КН у пациентов с ХБП [13]. Так, в исследовании, куда вошла группа из 215 пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП и расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² (65,6% имели 3А стадию ХБП, 30,2% — 3Б, 4,2% — 4 стадию) почти у половины пациентов (48,4%) наблюдались додементные КН, а у каждого пятого — деменция (20,5%) [15].

С феноменом полиморбидности тесно взаимосвязана и проблема полипрагмазии, под которой понимается одновременный прием 5 и более препаратов [16, 17]. Полипрагмазия оказывает негативное влияние на прогноз, в том числе повышая риск КН. В частности, связь между полипрагмазией и развитием КН в течение ближайшего года установлена в продольном многоцентровом когортном исследовании Services and health for elderly in long term care (SHELTER) среди жителей домов престарелых, где на протяжении 1 года наблюдались 3234 пожилых жителя штата Нью-Гемпшир (США) [17]. У пациентов, получавших ≥ 10 и более лекарственных препаратов, отмечены статистически значимо более выраженные КН (ОР 1,3; 95% ДИ: 0,01–0,24), чем у тех, кто получал одновременно от 5 до 9 препаратов (ОР 0,10; 95% ДИ:

0,01–0,20), что, в частности может быть обусловлено применением лекарственных средств с антихолинергической активностью [17].

Следовательно, наличие АГ в сочетании с ФП и ХБП у полиморбидных пациентов, у которых также часто присутствует полипграмазия, имеет одно из определяющих значений в развитии и прогрессировании КН. Эта проблема является на данный момент одной из главных в современной медицине, что отражает необходимость разработки персонализированного подхода к тактике ведения подобных пациентов в клинической практике.

Степень разработанности проблемы

В настоящее время известно, что по отдельности и АГ, и ФП, и ХБП приводят к повышению риска развития КН и деменции [18-22]. Так, имеется лишь небольшое количество исследований о зависимости КН от наличия и формы ФП (постоянная или пароксизмальная) [23, 24]. Проведены единичные исследования, демонстрирующие усугубление КН по мере прогрессирования ХБП (возрастания степени тяжести) [25, 26], а также при наличии у пациентов полиморбидности [27, 28]. 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 [29, 30].

Установлено, что наличие ФП у пациентов с АГ ассоциируется с наличием более тяжелых КН как нейродегенеративного, так и сосудистого генеза [20]. Высказана гипотеза, что при наличии сопутствующей ФП прогрессирование КН у пациентов с АГ происходит более быстрыми темпами [31], однако этот факт выявлен только в отношении скорости обработки информации, но не доказано влияние ФП на память, управляющие (исполнительные) функции и речь.

На сегодняшний день имеются неоднозначные данные относительно влияния сопутствующей ХБП на состояние когнитивных функций (КФ) у пациентов с АГ. Так, в одном из исследований не было обнаружено статистически значимой взаимосвязи между исходными значениями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с АГ и риском возникновения деменции [32]. Вместе с тем доказано, что снижение СКФ в течение периода наблюдения может повышать риск развития деменции при наличии у пациентов сопутствующей АГ [32]. Согласно имеющимся данным не выявлено статистически значимых доказательств взаимосвязи уровня альбуминурии с риском развития КН и деменции у пациентов с АГ [32]. Данные факты диктуют необходимость дальнейшего изучения роли сопутствующей ХБП и ее стадий на состояние КФ у пациентов с АГ.

Имеются немногочисленные исследования, в которых оценивалось состояние КФ пациентов в зависимости от индекса коморбидности, однако в них рассматривались когорты

больных, перенесших острые состояния (инсульт в анамнезе, перенесенный инфаркт миокарда), либо с нейродегенеративными заболеваниями [33, 34]. 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 [35]. Вместе с тем в доступных публикациях отсутствуют исследования, где бы изучалось взаимосвязь этого показателя с когнитивным профилем именно у пациентов с АГ.

Также существует исследование о влиянии АХН на прогноз пациентов с КН, развившихся в связи с наличием нейродегенеративных заболеваний [36]. Однако, доступные публикации не позволяют сделать однозначного вывода о влиянии АХН на КН, поскольку результаты имеющихся исследований противоречивы. С одной стороны, единичные сведения указывают на неблагоприятное влияние этого фактора на когнитивные функции пациентов с АГ [37], с другой стороны, имеются прямо противоположные данные - об улучшении когнитивного профиля в условиях высокой АХН в общей популяции пациентов [38].

Следует отметить, что 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. Выбор лекарственных средств (ЛС) без угрозы прогрессирования КН у пациентов пожилого и старческого возраста весьма сложен и выработка персонализированного подхода представляет собой актуальную научную и практическую задачу. Существующие исследования подчеркивают значимость изучения КН при наличии коморбидной патологии - АГ, ФП и ХБП. Эти заболевания часто взаимодействуют, усиливая риск когнитивного снижения и деменции. Результаты имеющихся исследования позволяют заключить, что в основе этой взаимосвязи лежат прежде всего сосудистые изменения, воспаление, оксидативный стресс, а также процессы нейродегенерации [39-41]. Пациенты с подобными коморбидными состояниями часто нуждаются в интегрированном подходе к управлению ассоциированными рисками, который включает в себя не только лечение основного заболевания, но и меры по сохранению и/или улучшению КФ. 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 ≥ 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 ≥ 60 лет с эссенциальной артериальной гипертензией.

3. Определить параметры суточного мониторинга артериального давления у полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 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 ≥ 60 лет с эссенциальной артериальной гипертензией.

Научная новизна исследования

У полиморбидных пациентов старших возрастных групп 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), АХН, уровня АД, отсутствия высшего 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 ≥ 8 баллов имеют более выраженные КН по сравнению с пациентами со значением данного индекса ≤ 4 баллов.

У полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ подтверждена негативная предиктивная значимость наличия ФП в структуре полиморбидности в отношении снижения когнитивного функционирования, определяемого как итоговый балл по КШОПС ≤ 28 и как итоговый балл по ADAS-Cog ≥ 11 .

Уточнено влияние сопутствующей ХБП на когнитивный статус полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с сопутствующей эссенциальной АГ, и продемонстрировано ее неблагоприятное влияние в отношении развития как сосудистых, так и нейродегенеративных когнитивных нарушений, согласно результатам тестирования по MoCA и ADAS-Cog.

Детализирована роль стадий ХБП в отношении состояния когнитивных функций у полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ. Доказано, что наличие ХБП как 3А, так и 3Б стадии статистически значимо ассоциируется с когнитивным снижением в виде итогового балла по КШОПС ≤ 23 и в виде итогового балла по МоСА ≤ 25 .

У полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ выявлены различия в структуре КН в зависимости от стадии ХБП и установлено, что по сравнению с пациентами с сопутствующей ХБП 3А стадии, больные с сопутствующей ХБП 3Б стадии называли меньше слов при непосредственном воспроизведении, набрали статистически значимо больше баллов по ADAS-Cog, а также среди них больше лиц с итоговым количеством баллов по КШОПС ниже нормы (≤ 28 баллов). Обнаружено, что с выраженным когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по МоСА ≤ 22 , статистически значимо взаимосвязано только наличие 3Б стадии ХБП, но не 3А стадии.

Изучена взаимосвязь СКФ с наличием когнитивного снижения у полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ и конкретизировано ее влияние на отдельные когнитивные домены. Продemonстрировано, что снижение СКФ ассоциировано с большей выраженностью КН нейродегенеративного типа, замедлением скорости психических процессов и мышления, нарушением концентрации внимания, зрительно-пространственного восприятия и в меньшей степени - с ухудшением рабочей памяти.

Показана роль уровня АД как одного из факторов худшего когнитивного функционирования полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ, и продемонстрировано, что более низкие уровни офисных систолического и диастолического АД ассоциированы со снижением рабочей (оперативной) памяти и концентрации внимания.

Уточнена предиктивная значимость бремени АХН в отношении наличия КН у полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ. Показано, что наличие итогового количества баллов по шкале АХН ≥ 2 статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением в виде итогового балла по КШОПС ≤ 23 баллов. У полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ продемонстрирована линейная взаимосвязь между возрастом пациентов и наличием сосудистых и нейродегенеративных КН, а также с состоянием рабочей (оперативной) памяти. Установлено, что в указанной категории пациентов возраст 72,5 лет является предиктором когнитивного снижения, определяемого как итоговый балл по МоСА ≤ 25 , с чувствительностью 81% и специфичностью 59%, а возраст 79,5 лет - выраженного когнитивного снижения (итоговый балл по МоСА ≤ 22 (чувствительность 76%, специфичность 70%)).

Обнаружено, что у полиморбидных пациентов с эссенциальной АГ в возрасте ≥ 60 лет наличие высшего образования статистически значимо ассоциировано с лучшим когнитивным

статусом и меньшей вероятностью наличия нейродегенеративных КН, определяемых как итоговый балл по КШОПС ≤ 23 баллов и итоговый балл по ADAS-Cog ≥ 13 баллов.

У полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ изучена возможная взаимосвязь их функционального статуса с состоянием когнитивных функций. Установлено, что наличие КН статистически значимо ассоциировано со снижением функционального статуса пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ. Обнаружено, что снижение функционального статуса также значимо ассоциировано с возрастом пациентов, бременем полиморбидности в виде более высоких значений индекса коморбидности Чарлсон, 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. Обнаружено, что предикторами КН у указанной категории больных являются также более старший возраст, более высокие значения индекса коморбидности Чарлсон, более низкие уровни офисного АД, более высокие уровни АД в течение суток, применение препаратов с антихолинергической активностью с суммарным количеством баллов по шкале АХН ≥ 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.

Полученные результаты настоящего диссертационного исследования могут являться теоретической базой для будущих исследований, направленных на определение факторов, ассоциированных с повышенным риском когнитивного снижения и препятствующих активному долголетию лиц старших возрастных групп. Кроме того, выявленные в данной работе предикторы КН могут быть использованы для оценки темпов прогрессирования КН и поиска новых прогностических маркеров повышенного риска развития деменции в данной когорте больных. Аналогичным образом, выявленные в настоящей диссертационной работе взаимосвязи между снижением когнитивных функций и рутинными клинико-инструментальными параметрами, могут стать основой для изучения и внедрения в клиническую практику подходов,

позволяющих замедлить темпы прогрессирования КН и снизить риск развития деменции у данной категории больных.

У полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ определен комплекс факторов, ассоциированных со снижением когнитивных функций (наличие сопутствующих ФП, ХБП и ее стадий, бремя полиморбидности и антихолинергической нагрузки, уровень АД, выраженность тревоги и депрессии, 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 Монреальской шкалы оценки когнитивных функций и Краткой шкалы оценки психического статуса или шкалы оценки болезни Альцгеймера - когнитивной субшкалы 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. В рамках диссертационной работы использовались данные клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Диссертационная работа включала один этап. Произведен анализ 330 историй болезней полиморбидных пациентов ≥ 60 лет с наличием эссенциальной АГ, поступивших в терапевтические отделения многопрофильного стационара г. Москвы (ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 ДЗМ») с 01.07.2022 по 30.05.2023 гг. (плановый канал госпитализации) с целью оценки структуры сопутствующих заболеваний, лекарственных назначений (в том числе на наличие препаратов с антихолинергической активностью) и состояния их когнитивных функций. Дизайн исследования: когортное, ретроспективное, одномоментное. Проводился объективный осмотр пациентов, анализировались результаты лабораторных исследований (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови). Также проводилась оценка коморбидности с

расчетом индекса коморбидности Чарлсон, оценка когнитивных функций, психического и функционального статуса, анализ листов назначений, результатов лабораторных методов исследования и СМАД. Все виды исследований (клинические, инструментальные, лабораторные), в том числе комплексная гериатрическая оценка (КГО) (когнитивный, функциональный и психическим статус) выполнялись в рамках рутинной клинической практики, ввиду особенности контингента пациентов (гериатрические пациенты) в обязательном порядке, согласно требованиям клинических рекомендаций Минздрава России по ведению пациентов гериатрического профиля.

Методологической основой для исследования послужил комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов: анализ жалоб, анамнеза, данных объективного осмотра, оценка коморбидности (с помощью определения индекса коморбидности Чарлсон), оценка когнитивных функций (Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) — англ. The Mini-Mental State Examination (MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций — англ. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Шкала оценки болезни Альцгеймера — когнитивная субшкала — англ. Alzheimer's Disease Assessment Scale — Cognitive (ADAS-cog), тест построения маршрута — англ. Trail Making Test (TMT), тест символьно-цифрового кодирования — англ. Digit symbol substitution test (DSST), тест вербальных ассоциаций (литеральные (буквы) и категориальные (животные)) — англ. Verbal fluency test (VFT), тест запоминания максимального цифрового ряда — англ. Digit Span test, тест на воспроизведение слов — Word List Recall, Бостонский тест наименования — англ. The Boston Naming Test (BNT), тест словесно-цветовой интерференции (тест Струпа) — англ. The Stroop Color and Word Test (SCWT)), психического статуса (Госпитальная шкалы Тревоги и Депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), функционального статуса (опросник функциональной активности (англ. Functional Activities Questionnaire, FAQ), анализ назначенной медикаментозной терапии (в том числе оценка препаратов по шкале антихолинергической нагрузки); анализ результатов лабораторных исследований (клинический анализ крови; биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочеви́на, мочева́я кислота, креатинин с расчетом СКФ ($\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$) по формуле CKD-EPI, билирубин и его фракции, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, глюкоза, калий, натрий); общий анализ мочи); анализ результатов инструментальных исследований (прежде всего СМАД).

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 (протокол № 8 от 12.10.2023 г.).

Основные 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 полученных 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 ряда специальных шкал (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) — англ. The Mini-Mental State Examination (MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций — англ. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Шкала оценки болезни Альцгеймера — Когнитивная субшкала — англ. Alzheimer's Disease Assessment Scale — Cognitive (ADAS-cog), Тест построения маршрута — англ. Trail Making Test (TMT), Тест символьно-цифрового кодирования — англ. Digit symbol substitution test (DSST), Тест вербальных ассоциаций (литеральные (буквы) и категориальные (животные)) — англ. Verbal fluency test (VFT); Тест запоминания максимального цифрового ряда — англ. Digit Span test, Тест на воспроизведение слов — англ. Word List Recall, Бостонский тест наименования — англ. The Boston Naming Test (BNT), Тест словесно-цветовой интерференции (тест Струпа) — англ. The Stroop Color and Word Test (SCWT), оценку психического статуса пациентов с помощью Госпитальной шкалы Тревоги и Депрессии (англ.

Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), оценку функционального статуса пациентов с помощью опросника функциональной активности (англ. Functional Activities Questionnaire, FAQ), оценку полиморбидности с помощью определения индекса коморбидности Чарлсон; лабораторные исследования: оценка данных общего клинического анализов крови и мочи, биохимического анализа крови (общий белок, креатинин с расчетом СКФ по СКД-EPI, гемоглобин, тромбоциты, калий, общий холестерин, глюкоза, АЛТ, АСТ, билирубин общий, билирубин прямой, билирубин непрямой); инструментальные исследования: СМАД; оценку назначенной медикаментозной терапии с помощью Шкалы антихолинергической нагрузки. 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. Методы научного анализа соответствуют целям и задачам диссертации.

Степень достоверности полученных результатов также подтверждается использованием современной методики обработки информации, с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 22.0. Обработка полученных данных проводилась с применением обоснованных и адекватных поставленным цели и задачам статистических методов (t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении), критерий Манна-Уитни (для парных сравнений) или критерий Краскела-Уоллиса (для множественных сравнений для трех и более групп), таблицы сопряженности, критерий χ^2 , точный критерий, метод ранговый корреляций по Спирману, линейный регрессионный анализ, логистическая регрессия (однофакторная и множественная), ROC-анализ).

Публикации и участие в научных конференциях

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 – К2); Фарматека (ВАК, специальность - 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), коэффициент научной значимости – К2); Медицинский алфавит (ВАК, специальность - 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), коэффициент научной значимости – К2); Терапия (ВАК, специальность - 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), коэффициент научной значимости – К2); Нефрология и диализ (SCOPUS Q4; ВАК, специальность - 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), коэффициент научной значимости – К2); European Journal of Case Reports in Internal Medicine (EJCRIM EO) (SCOPUS – Q3).

Результаты работы были 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).

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, основные результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику и программы повышения квалификации, автором лично доложены результаты исследования на научно-практических конференциях. Автор лично подготовил текст диссертации.

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 (45% работ опубликованы в течение

последних 5 лет).

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. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования данной специальности.

Внедрение результатов исследования 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Взаимосвязь уровня АД при рутинном измерении АД и особенностей суточного профиля АД по данным суточного мониторингирования АД (СМАД) с состоянием когнитивных функций

Влияние уровня АД на риск развития и темпы прогрессирования КН и деменции изучались в ряде исследований. Так, результаты Фрамингемского исследования (Framingham Offspring Study) с участием 1440 пациентов (средний возраст 69 ± 6 лет на момент визита №7) позволяют говорить, что наличие изолированной систолической АГ в среднем возрасте ведет к повышению риска развития деменции в пожилом возрасте (ОР 1,57; 95% ДИ: 1,05–2,35), а если изолированная систолическая АГ сохраняется и в пожилом возрасте, то это ассоциируется с еще большим риском возникновения КН (ОР 1,96; 95% ДИ: 1,25–3,09) [18].

В когортном исследовании Whitehall II изучали взаимосвязь между уровнем систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в возрасте 50, 60 и 70 лет и заболеваемостью деменцией, а также роль в этом вопросе сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [42]. Было установлено, что САД ≥ 130 мм рт.ст. в возрасте 50 лет ассоциируется с повышенным риском развития деменции (ОР 1,38; 95% ДИ: 1,11–1,70), причем подобная взаимосвязь не зависит от социально-демографических факторов, особенностей образа жизни и дебюта сопутствующих заболеваний (в ходе статистического анализа среди прочего выполнялась поправка на пол, возраст, уровень образования, семейный и профессиональный статус, статус курения, потребление алкоголя, характер питания, физическую активность, наличие сахарного диабета, ишемической болезни сердца, ФП, хронической сердечной недостаточности и сопутствующую кардиотропную терапию) [42]. Участники с более длительным анамнезом наличия САД ≥ 130 мм рт.ст. в возрастном промежутке от 45 до 61 года имели более высокий риск развития деменции (ОР 1,29; 95% ДИ: 1,00–1,66) по сравнению с теми, у кого САД в этом возрасте либо было менее 130 мм рт.ст., либо эпизоды его повышения были краткосрочными [42].

Сходные данные были получены и в метаанализе [41] 136 обсервационных проспективных когортных исследований с участием более 2 миллионов человек. Его результаты свидетельствуют о статистически значимой взаимосвязи между повышением риска развития деменции и фактом наличия в среднем возрасте (до 65 лет) АГ (ОР 1,20; 95% ДИ: 1,06–1,35), повышенного САД (ОР 1,54; 95% ДИ: 1,25–1,89) и ДАД (ОР 1,50; 95% ДИ: 1,04–2,16) [41]. Согласно результатам рассматриваемого метаанализа риск деменции в наибольшей степени (на 34%) возрастал в том случае, если в среднем возрасте САД превышало 130 мм рт.ст. Наличие АГ в пожилом возрасте само по себе не являлось предиктором возникновения деменции, но обнаружено, что АГ в этом случае играет роль фактора, статистически значимо повышающего

риск прогрессирования умеренных КН до стадии деменции (ОР 1,41; 95% ДИ: 1,00–1,99) [41]. В отличие от среднего возраста, риск развития деменции в пожилом возрасте статистически значимо повышался при уровне САД ≥ 180 мм рт. ст. (ОР 1,45; 95% ДИ: 1,03–2,06) [41]. Интересно отметить, что в пожилом возрасте наблюдался некоторый протективный эффект уровня ДАД: при ДАД ≥ 90 мм рт.ст. риск деменции был статистически значимо ниже - ОР 0,77 (95% ДИ: 0,59–1,00), что, вероятно, отражает появление конкурирующих с АГ механизмов поражения головного мозга (например, ортостатической гипотензии) [41, 43]. Также в пожилом возрасте риск деменции возрастал при повышении вариабельности как САД (ОР 1,99; 95% ДИ: 1,46–2,29), так и ДАД (ОР 2,09; 95% ДИ: 1,27–3,44). Применение антигипертензивных препаратов в пожилом возрасте вело к снижению риска деменции на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ: 0,70–0,89) [41].

Также были предприняты попытки определить особенности нарушений когнитивных функций при АГ. Так, имеются данные научной литературы о существенно более сильной взаимосвязи наличия АГ с нарушениями исполнительных функций (ОР 1,22; 95% ДИ: 1,06–1,41), чем со снижением памяти (ОР 1,13; 95% ДИ: 0,98–1,30); такой тип КН в большей степени соответствует сосудистым КН, а не нейродегенеративным, имеющим место при болезни Альцгеймера [43]. С другой стороны, АГ является фактором риска нарушения глобального когнитивного функционирования (ОР 1,55; 1,19–2,03) [43]. Согласно еще одной публикации [44] на фоне АГ в большей степени повышается риск потери абстрактного мышления и сходным образом исполнительных функций, что опять-таки характерно для сосудистых КН.

Также изучалась роль **вариабельности АД** в развитии КН. В частности, в одной из работ [45] после поправки на возраст и пол частота развития всех типов деменции, а также отдельно сосудистой и отдельно деменции при болезни Альцгеймера статистически значимо увеличивалась с ростом коэффициента вариации САД по данным его измерения в домашних условиях ($p < 0,05$ во всех случаях). По сравнению с лицами, коэффициент вариации САД которых относился к первому квартилю, риск развития деменции в целом, сосудистой деменции и деменции при болезни Альцгеймера был статистически значимо выше у пациентов, относящихся к четвертому квартилю (ОР 2,27; 95% ДИ: 1,45–3,55, $p < 0,001$ для деменции в целом; ОР 2,79; 95% ДИ 1,04–7,51, $p = 0,03$ для сосудистой деменции; ОР 2,22; 95% ДИ: 1,31–3,75, $p < 0,001$ для деменции при болезни Альцгеймера) [45]. Аналогичные взаимосвязи наблюдались и для коэффициента вариации ДАД (ОР 2,73; 95% ДИ: 1,68–4,44, $p < 0,001$ для деменции в целом; ОР 3,57; 95% ДИ: 1,19–10,68, $p = 0,03$ для сосудистой деменции; ОР 2,87; 95% ДИ: 1,59–5,19, $p < 0,001$ для деменции при болезни Альцгеймера) [45]. При этом сам по себе уровень САД, измеренный в домашних условиях, был статистически значимо ассоциирован лишь с риском развития сосудистой деменции (ОР 2,55; 95% ДИ: 0,88–7,42, $p = 0,03$) [45].

В другом исследовании [46] изучалась взаимосвязь между межвизитной вариабельностью АД и деменцией. Работа представляла собой когортное исследование с участием 6506 пожилых

лиц (средний возраст 73-77 лет), наблюдавшихся в течение 8 лет. Контрольные визиты совершались на 2, 4 и 7-8 годах. АД измеряли исходно, а также через 2 и 4 года наблюдения. Авторы не обнаружили взаимосвязи между усредненным уровнем САД и ДАД за все визиты и риском деменции [46]. В отличие от этого повышение коэффициента вариации как САД, так и ДАД ассоциировалось с увеличением риска деменции на 10% ($p < 0,03$ после поправки на демографические показатели, сосудистые факторы риска и усредненный уровень САД и ДАД за все визиты) [46]. При анализе по децилям коэффициента вариации установлено, что более высокие значения вариабельности АД характеризуется большим риском развития деменции ($p < 0,02$ для тренда) [46]. У пациентов с наивысшим децилем коэффициента вариации по сравнению с наименьшим показано статистически значимое увеличение риска деменции, подобные закономерности наблюдались для вариабельности как САД (ОР 1,77; 95% ДИ: 1,17-2,69), так и ДАД (ОР 1,64; 95% ДИ: 1,06-2,53) [46].

Имеются данные о взаимосвязи с КН **показателей суточного мониторинга АД (СМАД)**. В одном исследовании [47] (174 пожилых пациентов, средний возраст $75,36 \pm 7,13$ лет) было установлено, что *высокие значения среднесуточного САД* статистически значимо ассоциированы с повышением риска развития деменции (отношение шансов [ОШ] 3,734; 95% ДИ: 1,041-13,390; $p = 0,043$) [47]. *Среднесуточное САД* также статистически значимо обратно коррелировало с общим баллом по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) ($r = -0,182$; $p = 0,022$) [47].

В метаанализе (7595 пациентов, средний возраст 65-73 года, 28 исследований) изучали влияние *типа суточного профиля АД* по данным 24-часового СМАД на прогрессирование КН [19]. Было установлено, что в сравнении с диппер типом суточного профиля АД, наличие найт-пикер типа суточного профиля АД повышает риск развития КН в 6 раз (ОШ 6,06; 95% ДИ: 3,15-11,64), а в сравнении с нон-диппер типом - почти в 2 раза (ОШ 1,81; 95% ДИ: 1,26-2,6) [19]. Напротив, у пациентов с нормальным (диппер типом) суточного профиля АД в отличие от больных с нон-диппер типом риск нарушения глобального когнитивного функционирования был статистически значимо меньше на 51% (ОШ 0,49; 95% ДИ: 0,35-0,69), а риск развития деменции - на 63% (ОШ 0,37; 95% ДИ: 0,23-0,61) [19].

В исследовании Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) [48] (многоцентровое обсервационное когортное исследование (3939 пациентов в возрасте 21-74 лет со СКФ 20-70 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, из них 93% имели в анамнезе АГ; КН диагностировали с помощью модифицированной КШОПС) было установлено, что у пациентов в возрасте 60 лет и старше овер-диппер тип суточного профиля АД ассоциировался с повышенным риском развития КН (ОР 2,43; 95% ДИ: 0,57-1,29) [48].

В научной литературе имеются сведения и о влиянии **антигипертензивной терапии** на когнитивные функции. Так, в рамках субанализа проспективного популяционного исследования

Women's Health Initiative Memory Study у 7207 участниц (только женщины 65–79 лет) без деменции в течение 9-летнего периода наблюдения обнаружено, что отсутствие достижения целевого АД было статистически значимо ассоциировано с повышенным риском развития КН (ОР 1,24; 95% ДИ: 1,02–1,52, $p=0,035$) [49]. В то же время у пациенток с АГ, но с контролируемым САД (на уровне менее 120 мм рт.ст.), статистически значимого повышения риска КН в сравнении с женщинами без АГ не наблюдалось (ОР 1,33; 95% ДИ: 0,98–1,82, $p=0,071$) [49]. Также не обнаружено статистически значимого повышения риска развития КН (ОР 1,26; 95% ДИ: 0,98–1,62, $p=0,07$) у тех пациенток, получавших антигипертензивную терапию, у которых отмечено снижение пульсового давления менее 50 мм рт. ст. [49].

В 2020 г. были опубликованы результаты метаанализа, где рассматривался вопрос существования взаимосвязи между снижением АД на фоне антигипертензивной терапии и риском развития деменции или КН [50]. В анализ вошло 96158 человек (средний возраст $69\pm 5,4$ лет; средняя продолжительность наблюдения - 49,2 мес.). Снижение АД на фоне применения антигипертензивных препаратов по сравнению с контрольной группой статистически значимо ассоциировалось со снижением риска развития деменции или КН (7,0% против 7,5% пациентов при среднем периоде наблюдения в 4,1 год; ОШ 0,93 [95% ДИ: 0,88-0,98]; абсолютное снижение риска 0,39% [95% ДИ: 0,09%-0,68%]) и снижения когнитивных функций (20,2% против 21,1% участников при том же среднем периоде наблюдения; ОШ 0,93 [95% ДИ: 0,88-0,99]; абсолютное снижение риска 0,71% [95% ДИ: 0,19 % - 1,2%]) [50].

1.2 Фибрилляция предсердий и когнитивные функции

ФП является одной из наиболее распространенных нарушений ритма сердца в общей популяции, а в некоторых когортах пациентов ее распространенность еще выше, в частности у пациентов с ХБП, у которых ее встречаемость достигает 15–21% [51].

ФП рассматривают как один из главных факторов риска развития КН и деменции [20, 21, 24, 52]. Так, в метаанализ 8 проспективных исследований [52], оценивающих взаимосвязь между ФП и возникновением деменции у пациентов без инсульта в анамнезе и с нормальными когнитивными функциями на момент включения в исследование, было включено в общей сложности 77 668 пациентов (средний возраст на пациентов в исследованиях, вошедших в данный метаанализ, от 61 года до 84 лет), из которых 15% имели ФП. В конце периода наблюдения (около 8 лет) деменция развилась у 6,5% пациентов. ФП была независимо ассоциирована с повышенным риском возникновения деменции (ОР 1,42; 95% ДИ: 1,17-1,72; $p<0,001$) [52]. Сходные данные были получены и в 2021 г в метаанализе 43 клинических исследований [20] (количество пациентов в исследованиях, включенных в данный метаанализ, существенно различалось (от 57 до 1 627 631 человек), так же как и их средний возраст (от 50,3 года до 88 лет) и частота сопутствующей АГ (от 1% 99%). Авторы установили, что ФП

статистически значимо повышает риск развития деменции (скорректированное ОШ (сОШ) 1,6; 95% ДИ: 1,3–2,1) и наступления комбинированной конечной точки в виде КН или деменции (сОШ 1,5; 95% ДИ: 1,4–1,8) [20]. Риск наступления указанной комбинированной конечной точки оставался на статистически значимом уровне даже при анализе исследований, включавших только пациентов без инсульта (нескорректированное ОШ 2,2; 95% ДИ: 1,4–3,5; скорректированное отношение рисков (сОР) 1,4; 95% ДИ: 1,1–1,7) [20]. Кроме того, согласно результатам данного метаанализа, наличие ФП статистически значимо ассоциируется с повышенным риском как сосудистой деменции (сОШ 1,7; 95% ДИ: 1,2–2,3), так и деменции при болезни Альцгеймера (сОР 1,4; 95% ДИ: 1,2–1,6) [20].

В субанализе Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS) (12515 пациентов, средний возраст на момент включения 56,9 лет; период наблюдения 20 лет) оценивалась возможная взаимосвязь между возникновением новых случаев ФП и снижением КН с поправкой на убыль популяции исследования [53]. После поправки на наличие сердечно-сосудистых факторов риска, включая ишемический инсульт, среднее снижение глобального когнитивного Z-показателя было на 0,115 (95% ДИ: 0,014–0,215) более выражено у участников с ФП, чем у лиц без ФП [53]. Возникновение новых случаев ФП в течение периода наблюдения также ассоциировалось с повышенным риском развития деменции (ОР 1,23; 95% ДИ: 1,04–1,45) с поправкой на сердечно-сосудистые факторы риска, включая ишемический инсульт [53].

Установлена связь ФП с прогрессированием КН у 6514 участников без деменции на момент включения в исследование (средний возраст у лиц без ФП - 68,3 года, у пациентов с ФП на визите включения - 75,7 года, $p < 0,0001$ между группами) и в проспективном популяционном Роттердамском исследовании [21] в течение 20-летнего периода наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что исходное наличие ФП статистически значимо взаимосвязано с повышенным риском деменции (ОР 1,33; 95% ДИ: 1,02–1,73) [21].

Возникновение ФП статистически значимо ассоциировалось с повышенным риском деменции как у лиц в возрасте до 67 лет (ОР 1,81; 95% ДИ: 1,11–2,94), так и у участников в возрасте 67 лет и старше (ОР 1,12; 95% ДИ: 0,85–1,46) [21]. Риск деменции был статистически значимо взаимосвязан с продолжительностью ФП в анамнезе только у лиц в возрасте до 67 лет (ОР 3,30; 95% ДИ: 1,16–9,38; $p = 0,003$) [21].

В 2008 г. были опубликованы результаты важного исследования, в котором среди прочего анализировалась роль формы ФП (пароксизмальная и постоянная) в выраженности КН у пациентов без инсульта и деменции в анамнезе [23]. В рамках работы было сформировано две группы пациентов: с наличием ФП ($n=122$) и без таковой ($n=563$) в возрасте 37–84 лет; когнитивное функционирование оценивалось с помощью КШОПС. У пациентов с постоянной формой ФП по сравнению с больными с пароксизмальной формой ФП была обнаружена тенденция ($p=0,062$) к худшему выполнению тестов, оценивающих состояние памяти [23]. Прием

антиаритмических препаратов, включая бета-блокаторы, и кардиоверсия в анамнезе статистически значимо не ассоциировались с уровнем когнитивного функционирования. В отличие от этого прием оральных антикоагулянтов статистически значимо обратно коррелировал с состоянием памяти ($\beta = -0,282$, $SE = 0,186$, $p < 0,01$) [23].

Возможная взаимосвязь между формами ФП (постоянная и иные варианты) и когнитивным статусом пациентов изучалась также в субанализе исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) [24]. В этой работе, после поправки на наличие в анамнезе инсульта с клиническими проявлениями, наличие ФП *per se* статистически значимо не ассоциировалось с КН. В отличие от этого среди пациентов с персистирующей формой ФП после поправки на дополнительные факторы риска, включая инсульт (как с наличием симптоматики, так без таковой), АГ, хроническую сердечную недостаточность, фракцию выброса левого желудочка, рассматриваемое нарушение ритма сердца статистически значимо ассоциировалось с более низким уровнем когнитивного функционирования (рассчитывались Z-показатели) по сравнению с пациентами без ФП (по данным теста повторения цифр в обратном порядке, теста построения маршрута (часть В) и теста категориальных ассоциаций) [24]. Авторы пришли к выводу, что у пожилых больных с персистирующей формой ФП, в сравнении с участниками без ФП, хуже исполнительные функции и результаты вербальных когнитивных тестов, оценивающих речевое функционирование. В то же время в данной работе не было получено доказательств взаимосвязи пароксизмальной ФП со снижением когнитивных функций [24].

1.3 Когнитивные нарушения при хронической болезни почек

Еще одним фактором, предрасполагающим к возникновению КН, служит поражение почек [40, 54]. Это обусловлено тем, что при ХБП, в частности, наблюдается усиленное накопление воспалительных маркеров, ускоряющих манифестацию КН, происходит накопление β -амилоида в головном мозге, который стимулирует воспалительную реакцию с увеличением продукции фактора некроза опухоли альфа [40]. Как следствие, возникают нарушения белкового синтеза, сопровождающиеся дисрегуляцией синаптических связей и прогрессированием КН [40]. Повреждение сосудов, уремическая токсичность, окислительный стресс и системное вялотекущее воспаление, вызванные ХБП, могут быть ассоциированы и с поражением головного мозга и в итоге привести к снижению когнитивных функций [55]. Установлено, что в сравнении с лицами без ХБП, при ХБП 3–5 стадий наблюдаются худшие показатели глобального когнитивного функционирования (z-показатели, соответственно, $0,0 \pm 0,58$ и $-0,56 \pm 0,81$) [56].

На сегодняшний день имеются литературные данные, демонстрирующие увеличение выраженности КН по мере повышения стадии ХБП и, соответственно, тяжести последней [25]. Так, в исследовании, включавшем 51 пациента (средний возраст 53 ± 10 лет) с ХБП 1-4 стадии, КН обнаружены статистически значимо чаще у больных с ХБП 3-4 стадии по сравнению с

пациентами с ХБП 1-2 стадии (90,3% и 35,0% соответственно, $p < 0,001$) [25]. По мере увеличения стадии ХБП отмечено ухудшение результатов тестирования по КШОПС, тестов на функцию лобных долей и исполнительные функции [25].

Сходные результаты были получены среди прочих и в другой работе [22], куда вошел 151 пациент (средний возраст 58,4 года, 44 пациента с ХБП 1 стадии, 47 - со 2 стадией, 25 - с 3 стадией и 35 пациентов с 4 стадией ХБП). По мере увеличения стадии ХБП авторы обнаружили статистически значимое линейное ухудшение состояния всех анализируемых когнитивных доменов согласно результатам тестирования когнитивных функций с помощью соответствующих опросников [22]. Так, по данным КШОПС в группе ХБП 1 стадии средний балл по данной шкале составил $21,8 \pm 3,3$, ХБП 2 стадии - $20,7 \pm 4,8$ баллов, ХБП 3 стадии - $20,5 \pm 4,6$ баллов, ХБП 4 стадии - $18,7 \pm 6,7$ баллов. Аналогично по данным теста рисования часов в группе ХБП 1 стадии средний балл составлял $6,8 \pm 0,5$ баллов, ХБП 2 стадии - $6,6 \pm 0,9$ баллов, ХБП 3 стадии - $5,8 \pm 1,1$ баллов, ХБП 4 стадии - $5,3 \pm 1,8$ баллов [22].

В крупном исследовании The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) (23 405 больных) показано, что у пациентов с ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) снижение СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 м² ассоциировано с увеличением риска развития КН на 11% независимо от наличия сопутствующих факторов риска [26]. Кроме того, авторами выявлена нелинейная взаимосвязь между расчётной СКФ и распространенностью КН: последние наиболее часто встречались у пациентов с СКФ < 50 и ≥ 100 мл/мин/1,73 м² [26].

В исследовании 2021 г. изучалась взаимосвязь между снижением функции почек и заболеваемостью деменцией [57]. Авторами проанализирована связь СКФ с риском возникновения деменции (определяемой как первичный диагноз деменции или инициация терапии противодементными препаратами) среди 329 822 жителей Стокгольма в возрасте 65 лет и старше, не имевших деменции в анамнезе и не получавших заместительную почечную терапию. В течение среднего периода наблюдения в 5 лет зарегистрировано 18 983 случая деменции (5,8% участников) [57]. Показатели заболеваемости деменцией были значительно выше при более низкой расчётной СКФ: 6,56 случаев на 1000 человеко-лет у лиц с СКФ 90–104 мл/мин и 30,28 случаев на 1000 человеко-лет у пациентов с СКФ < 30 мл/мин. При многофакторном анализе по сравнению с СКФ 90–104 мл/мин более низкая СКФ статистически значимо ассоциировалась с более высоким риском развития деменции (ОР 1,71; 95% ДИ: 1,54–1,91 при СКФ 30–59 мл/мин; ОР 2,62; 95% ДИ: 1,91–3,58 при СКФ < 30 мл/мин) [57]. Выраженное снижение СКФ в течение 1 года (падение последней более чем на 2 мл/мин/1,73 м²) также ассоциировалось с более высоким риском развития деменции. Величина риска достигала максимальных значений при снижении СКФ в течение одного года на 8 мл/мин/1,73 м² - в этом случае риск развития деменции в целом возрастал на 14% (ОР 1,14), а сосудистой деменции - на 30% (ОР 1,30) [57]. Авторы также обнаружили, что 10% случаев деменции связаны со сниженной

СКФ (<60 мл/мин/ $1,73$ м²), и этот вклад снижения почечной функции в развитие деменции превышает аналогичный показатель для других факторов риска, включая сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет [57]. Величина риска была выше для сосудистой деменции, чем для деменции при болезни Альцгеймера.

Отдельное исследование 2019 г. было посвящено изучению КН на разных стадиях ХБП (исключая пациентов, находящихся на диализе и перенесших трансплантацию почек) у лиц моложе 65 лет [58]. Разрабатывая дизайн работы, авторы преследовали цель минимизации сопутствующих возраст-ассоциированных изменений на изучаемые показатели. Данный систематический обзор включал 15 исследований с общим числом участников 9304 (средний возраст 31-63 года). Когнитивные функции в целом прогрессивно ухудшились от стадии 1 до стадии 5 ХБП. Начальные стадии ХБП (стадии 1-2) ассоциировались со снижением скорости обработки информации, внимания, скорости реакции и кратковременной памяти [58]. Умеренное поражение почек (ХБП 3-4 стадий) характеризовалось нарушением управляющих функций, скорости речи, логической памяти (англ.: logical memory), ориентации и концентрации внимания. У пациентов с терминальной ХБП (5 стадия) наблюдался значительно выраженный дефицит во всех упомянутых выше когнитивных доменах, наряду с этим у них имели место нарушения когнитивного контроля, отсроченной и кратковременной памяти, зрительно-пространственные нарушения и снижение глобального когнитивного функционирования [58].

В когортном кросс-секционном исследовании (825 пациентов в возрасте 55 лет и старше с ХБП, средний возраст 64,9 г.) участники исследования с более низкой СКФ имели худшие показатели по большинству когнитивных доменов ($p<0,05$) [59]. Кроме того, у участников с тяжелой ХБП (СКФ <30 мл/мин/ $1,73$ м²) в сравнении с пациентами с СКФ 45-59 мл/мин/ $1,73$ м² чаще наблюдались клинически значимые КН на уровне глобального когнитивного функционирования (сОШ 2,0; 95% ДИ: 1,1–3,9), в тестах на название (сОШ 1,9; 95% ДИ: 1,0–3,3), внимание (сОШ 2,4; 95% ДИ: 1,3–4,5), исполнительные функции (сОШ 2,5; 95% ДИ: 1,9–4,4) и отсроченную память (сОШ 1,5; 95% ДИ: 0,9–2,6) [59].

Имеются данные, что помимо стадии ХБП и темпов снижения СКФ, с КН у больных с ХБП взаимосвязано и наличие альбуминурии. По мнению исследователей микрососудистые заболевания почек (проявляющиеся в виде альбуминурии) и головного мозга (проявляющиеся в виде снижения когнитивных функций) могут иметь общий патогенез [39]. Для подтверждения этой гипотезы были проанализированы данные 28 384 пациента с сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом, исходно вошедших в программу Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial/ Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE [Angiotensin-Converting Enzyme] – Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND). Исходно и на 5-м году периода наблюдения пациентам было проведено тестирование когнитивных функций (КШОПС) и выполнен анализ мочи на экскрецию

альбумина. По сравнению с лицами с нормоальбуминурией, у участников с микроальбуминурией и макроальбуминурией (ОР 1,49; 95% ДИ: 1,20–1,85) чаще регистрировалось снижение общего балла по КШОПС <24 баллов (соответственно, ОШ 1,26 (95% ДИ: 1,11–1,44) и ОР 1,49 (95% ДИ: 1,20–1,85)) [39]. У участников с исходной альбуминурией при последующем наблюдении были повышены риски снижения когнитивных функций (в виде уменьшения общего балла по КШОПС на 3 более пунктов) по сравнению с участниками с нормоальбуминурией - для пациентов с микроальбуминурией ОШ 1,22 (95% ДИ: 1,07–1,38); для больных с макроальбуминурией ОШ 1,21 (95% ДИ: 0,94–1,55). У пациентов, у которых наблюдался дебют альбуминурии в течение периода наблюдения, констатированы повышенные шансы снижения когнитивных функций по сравнению с теми, у кого сохранялась нормоальбуминурия (для пациентов с вновь выявленной микроальбуминурией - ОШ 1,30 (95% ДИ 1,12–1,52); для больных с вновь выявленной макроальбуминурией - ОШ 1,77 (95% ДИ: 1,24–2,54) [39].

1.4 Влияние полиморбидности на состояние когнитивных функций

Для пациентов старших возрастных групп характерна полиморбидность, т.е. одновременное сосуществование двух и более хронических заболеваний у одного пациента [2, 60, 61]. У пожилых людей полиморбидность связана с большим риском инвалидизации и ускоренным снижением физических и когнитивных функций с течением времени, что подтверждается, в частности, в исследовании M.Y. Wei и соавт. [27] с длительным наблюдением (в течение 14 лет) за 14 265 пациентами (средний возраст 66,6±9,1 лет) и подсчетом взвешенного индекса мультиморбидности (англ.: multimorbidity-weighted index, MWI), основанного на учете количества сопутствующих заболеваний и уровня физического функционирования пациента. Когнитивные функции оценивались с помощью опросника "Телефонное интервью на предмет когнитивного статуса" (англ.: Telephone Interview for Cognitive Status) и теста непосредственного и отсроченного воспроизведения слов. Полиморбидность ассоциировалась с более быстрым прогрессированием КН в целом (на 0,003 балла в год быстрее, 95% ДИ: 0,002–0,004), ухудшением результатов в тестах непосредственного воспроизведения слов (на 0,001 слова в год быстрее, 95% ДИ: 0,001–0,002) и оценки рабочей памяти (на 0,006 больше неправильных серийных номеров за 7 с в год быстрее, 95% ДИ: 0,004–0,009; $p<0,001$ в обоих случаях) [27]. Увеличение взвешенного индекса мультиморбидности на каждый пункт было связано со снижением глобального когнитивного функционирования (0,04 пункта по опроснику "Телефонное интервью на предмет когнитивного статуса"; 95% ДИ: 0,03–0,04), ухудшением результатов непосредственного воспроизведения слов (0,01 слова; 95% ДИ: 0,01–0,02), отсроченного воспроизведения (0,01 слова; 95% ДИ: 0,01 – 0,02 слова) и рабочей памяти (0,01 серийных номеров за 7 с; 95% ДИ: 0,01–0,02; $p<0,001$ во всех случаях) [27].

В 1987 г. M.E. Charlson и соавт. [61] был впервые предложен новый метод оценки бремени

полиморбидности и ее влияния на смертность пациентов в течение одного года. Метод базируется на расчете индекса, названного по имени его ведущего разработчика – индексом коморбидности Чарлсон и учитывает как количество, так и тяжесть и клиническую значимость имеющихся у пациента заболеваний и состояний. Первый опыт апробации на 559 пациентах в течение 1 года и 685 пациентах в течение 10 лет продемонстрировал высокий уровень достоверности [61]. Было установлено ступенчатое увеличение кумулятивной смертности по мере увеличения значения индекса коморбидности Чарлсон ($p < 0,0001$): при значении индекса 1-2 балла уровень смертности в течение 1 года составил 26%, при значении 3-4 балла – 52%, при значении ≥ 5 – 85% [61].

В научной литературе имеются данные, что более высокие значения индекса Чарлсон наблюдаются в условиях наличия в том числе и сопутствующих КН. В частности, в исследовании [28], где изучалось влияние когнитивного статуса и нарушений зрения на прогноз пациентов старческого возраста и долгожителей (в возрасте 75 лет и старше; $n=3041$), перенесших инфаркт миокарда, было показано, что наименьшие значения индекса Чарлсон наблюдались среди пациентов без КН и нарушений зрения ($3,23 \pm 2,48$ балла). В группе больных с КН, но без нарушений зрения, значения индекса коморбидности Чарлсон возрастали до $3,90 \pm 2,74$ баллов, у пациентов с нарушениями зрения, но без КН составляли $3,80 \pm 2,75$ баллов, а при наличии сочетания КН и нарушений зрения достигали $4,30 \pm 2,43$ баллов (p между всеми подгруппами $< 0,001$) [28].

Сходным образом, более высокие значения индекса коморбидности Чарлсон при наличии КН среди прочего были обнаружены в ретроспективном исследовании, где анализировались данные Health and Retirement Survey за период 2000-2014 гг., на предмет распространенности диагнозов, связанных с изменениями в домене памяти у пациентов с начальными признаками КН по данным "Модифицированного телефонного интервью на предмет когнитивного статуса" (англ.: Modified Telephone Interview for Cognitive Status) [35]. В анализ вошло 1225 пациентов в возрасте от 66 лет и старше. В результате проведенного исследования было установлено, что на момент выявления КН индекс коморбидности Чарлсон имел большее значения по сравнению с его значением, на исходном уровне (когда КН отсутствовали): соответственно, $2,1 \pm 2,3$ балла и $1,4 \pm 1,7$ балла (значения p в публикации не приводятся) [35].

В одном из исследований [34] изучалась взаимосвязь между дефицитом витамина С и КН у пожилых госпитализированных пациентов. В работу вошли 160 пациентов в возрасте ≥ 75 лет, поступивших в гериатрическое отделение в Австралии. Когнитивное функционирование оценивали с помощью КШОПС: пациенты с менее чем 24 баллами по данной шкале классифицировались как имеющие КН. Среди прочего в этом исследовании установлено, что больные с КН были старше, имели более высокие значения индекса коморбидности Чарлсон и показатели астении, а также с меньшей вероятностью имели высшее образование, чем пациенты

без КН ($p < 0,05$ во всех случаях) [34].

Ассоциированность более высоких значений индекса коморбидности Чарлсон с наличием КН была также продемонстрирована и в исследовании С. Fogg и соавт. [33], основной целью которого являлось изучение влияния КН у госпитализированных пожилых пациентов ($n=21399$, средний возраст $84,4 \pm 5,8$ лет) на клинические исходы. При анализе исходных характеристик пациентов в этой работе обращает на себя внимание тот факт, что в группе больных с деменцией ($n=3547$) индекс коморбидности Чарлсон 6 и более баллов встречался у 89,3% пациентов, а у пациентов с додементными КН ($n=2227$) и без таковых ($n=15625$) у меньшего количества лиц – соответственно, 59,0% и 46,2% [33]. И, наоборот, значение индекса коморбидности Чарлсон, равное 0, в группе пациентов с деменцией регистрировалось реже (7,3%) по сравнению с группами пациентов с додементными КН (27,4%) и отсутствием КН (34,1%) [33].

В доступной литературе отсутствуют исследования, где оценивалось бы влияние на когнитивное функционирование наличия одновременно АГ, ФП и ХБП по сравнению с сочетанием любых двух из перечисленных заболеваний или какой-либо одной из данных нозологий. Вместе с тем имеются единичные работы, где у пациентов с АГ и/или ФП и/или ХБП проводился анализ влияния на КН наличия одновременно двух из данных состояний по сравнению с пациентами с соответствующим одним из данных состояний.

Так, оценка уровня когнитивного функционирования у пациентов с АГ и ФП по сравнению с пациентами с АГ, но без ФП, являлась одной из целей исследования, опубликованного в 2021 г. [29]. В выборку были включены 155 пациентов с АГ (средний возраст $69,98 \pm 9,89$ лет; из них 84 пациента с ФП). Оценка когнитивных функций выполнялась с помощью КШОПС и МоСА. Из 84 пациентов с сочетанием АГ и ФП, у 42 (50%) больных общий балл по КШОПС был выше 27, у 16 (19%) составлял 24-27 и у 24 (31%) находился на уровне менее 24 баллов [29]. В сравнении с этим среди пациентов с АГ, но без ФП ($n=71$), количество лиц с КН было меньше: 7 (9,9%) пациентов имели по КШОПС 24-27 баллов, 4 (5,6%) пациента – менее 24 баллов, а остальные 60 (84,5%) человек набрали по КШОПС более 27 [29]. Авторы обнаружили, что у пациентов с АГ и ФП, по сравнению с АГ, но без ФП, статистически значимо ниже средний балл по КШОПС ($p < 0,001$) и МоСА ($p < 0,05$) [29].

В субанализе исследования Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) изучались изменения в когнитивных доменах, ассоциированные с ФП [31]. Следует отметить, что само по себе исследование SPRINT было посвящено различным стратегиям антигипертензивной терапии, т.е. в него включались пациенты с АГ. Иными словами, можно говорить, что в описываемом субанализе изучается структура КН у коморбидных пациентов с ФП и АГ. Подтверждением этого факта, является тот факт, что среди 2844 пациентов, вошедших в субанализ, антигипертензивные препараты получали 90,5% человек в группе без сопутствующей ФП ($n=2592$) и 95,2% - в группе с сопутствующей ФП ($n=252$). Когнитивные функции оценивали исходно и раз в два года в

течение периода наблюдения, который продолжался с ноября 2010 г. по июнь 2018 г.) [31].

В результате было установлено, что ежегодное снижение глобальных показателей когнитивного функционирования было более выражено среди пациентов с сопутствующей ФП, чем с ее отсутствием (-0,016 против -0,012 балла), однако это разница не достигала статистической значимости ($p=0,33$) [31]. Скорость обработки данных снижалась быстрее у пациентов с исходным наличием ФП (на момент включения в исследование), с отчетливой разницей между группами в -0,013 балла/год (95% ДИ: -0,024 – -0,001 балла/год; $p=0,02$) [31]. Вместе с тем между группами с наличием и отсутствием сопутствующей ФП не было обнаружено статистически значимых различий в динамике состояния памяти, управляющих функций и вербальных доменов (language domains) [31].

В другом субанализе исследования SPRINT [32] изучались маркеры функции почек и влияние интенсивного снижения АД на частоту развития умеренных КН и деменции в популяции из 9361 участника базового исследования. Медиана периода наблюдения составила 5,1 лет. Авторы не обнаружили статистически значимой взаимосвязи между наличием исходной СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и риском возникновения деменции [32]. Вместе с тем снижение в течение периода наблюдения СКФ на $\geq 30\%$ ассоциировалось со статистически значимо более высоким риском развития деменции (ОР 1,76; 95% ДИ: 1,03-2,77) [32]. Аналогично снижение в течение периода наблюдения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² было взаимосвязано со статистически значимым повышением риска как умеренных КН (ОР 2,10; 95% ДИ: 1,19-3,70), так и комбинированной конечной точки в виде сочетания умеренных КН и деменции (ОР 2,14; 95% ДИ: 1,35-3,40) [32]. Авторами не было обнаружено статистически значимых доказательств взаимосвязи микроальбуминурии (рассчитывалось соотношение альбумин/креатинин в утренней порции мочи) как имевшей место исходно, так и возникшей в течение периода наблюдения, с риском КН и деменции [32].

В другом исследовании изучалась возможная взаимосвязь между возникшей в течение периода наблюдения ФП у пациентов с ХБП с изменениями когнитивных функций [30]. В работу вошли 3254 пациента (средний возраст $57,0 \pm 11,2$ лет; 44,9% - женщины) с ХБП (среднее значение СКФ $45,4 \pm 17,0$ мл/мин/1,73 м²). Когнитивные функции оценивали раз в два года с помощью модифицированной КШОПС. В конце периода наблюдения (медиана - 6,8 лет) после поправки на социально-демографические и клинические факторы риска, не обнаружено значимой связи между фактом возникновения ФП у пациентов с ХБП и изменением когнитивных функций ($\beta=0,222$; 95% ДИ: -0,108-0,553; $p=0,19$) [30]. Результаты этого исследования противоречат результатам исследований в популяциях пациентов без ХБП, в которых сообщалось, что ФП связана с повышенным риском КН. Авторы работы объясняют это несколькими возможными причинами [30]. Во-первых, возможно, что пути, связывающие ФП со снижением когнитивных функций (т.е. гипоперфузия, тромбоз, воспаление), уже могут быть активированы при ХБП, что

уменьшает влияние ФП на КН в данной подгруппе пациентов. Во-вторых, возможно, что пациенты с ФП получали более интенсивную медицинскую помощь и контроль сосудистых факторов риска, что положительно отразилось на состоянии когнитивных функций [30].

1.5 Полипрагмазия и состояние когнитивных функций

В настоящее время отсутствует общепризнанная унифицированная трактовка термина "полипрагмазия" [16]. Официальная медицина России определяет полипрагмазию как одновременное назначение 5 и более ЛС [16]. К сожалению, нежелательные реакции ЛС у пожилых пациентов возникают очень часто (до 20–30% госпитализаций), а их развитие приводит к инвалидизации больных, повышению заболеваемости, смертности и увеличению затрат на здравоохранение [62]. Одним из главных факторов, повышающих риск развития нежелательных реакций лекарственных средств у пациентов старших возрастных групп, является полипрагмазия, поскольку при ее наличии резко возрастает вероятность неблагоприятных лекарственных взаимодействий [63].

Была выявлена прямая связь между наличием полипрагмазии и прогрессированием КН [64]. В исследовании с участием 193 пациентов в возрасте 65 лет и старше (средний возраст $82,4 \pm 6,2$ года) полипрагмазия встречалась у 80,8% исследуемой популяции, принимавших в среднем $7,6 \pm 3,3$ препарата в сутки, и она являлась фактором, статистически значимо повышающим риск КН согласно тестированию участников по КШОПС (ОШ 2,391; 95% ДИ: 1,026–5,571, $p=0,043$) [64].

В другом исследовании рассматривалась взаимосвязь между полипрагмазией и КН у пациентов в возрасте ≥ 70 лет ($n=198$ пациентов, средний возраст 80,2 года), госпитализированных в стационар по поводу травм [65]. Наличие КН в данном исследовании констатировали при количестве баллов по КШОПС ≤ 24 . Наличие полипрагмазии (одновременный прием 5 и более лекарственных средств) было констатировано у которых 148 пациентов (74,8%), а 10 и более лекарственных средств одновременно принимали 63 (31,8%) больных. Распространенность КН составила 34,3% в целом, 37,2% - в группе полипрагмазии; и 50,8% - в группе чрезмерной полипрагмазии (одновременный прием 10 и более препаратов) [65]. Наличие полипрагмазии (прием ≥ 5 препаратов) не было статистически значимо взаимосвязано с наличием КН (ОШ 1,20; 95% ДИ: 0,46–3,11) [65]. Однако пациенты в группе чрезмерной полипрагмазии (прием ≥ 10 препаратов) имели КН более чем в два раза чаще (ОШ 2,88; 95% ДИ: 1,31–6,37) даже после поправки на соответствующие конфаундеры (в доступном резюме рукописи последние не детализируются) [65]. Точно так же с большим риском КН было статистически значимо взаимосвязано количество назначенных лекарственных препаратов (ОШ 1,15; 95% ДИ: 1,04–1,04) [65].

В одном обсервационном исследовании авторы изучали возможную связь между

полипрагмазией с темпами снижения когнитивных функций у пожилых людей в возрасте 65 лет и старше ($n=2141$; средний возраст 72,9 года; период наблюдения - 3 года) [66]. Полипрагмазия определялась как регулярное использование 5 или более рецептурных препаратов и была зарегистрирована у 27,3% пациентов. После поправки на потенциальные конфаундеры (пол, возраст, образование, сопутствующие заболевания, социальное-экономические факторы, образ жизни и исходный уровень когнитивных функций) было установлено, что полипрагмазия статистически значимо обратно пропорционально ассоциировалась с темпами снижения когнитивных способностей: по данным теста повторения цифр в обратном порядке: -0,067 (95% ДИ: -0,353 - -0,051), теста на чтение (25-item version of the National Adult Reading Test): -0,071 (95% ДИ: -1,428 - -0,294), теста "Символы и цифры": -0,073 (95% ДИ: -2,960 - -0,696) [66]. Таким образом, у пациентов старших возрастных групп полипрагмазия ассоциировалась с более быстрым ухудшением когнитивных функций в течение периода наблюдения.

Отдельно изучалась взаимосвязь полипрагмазии и КН у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [67]. В одно когортное исследование были включены 120 пожилых больных с полипрагмазией и такое же количество пациентов без полипрагмазии из клиник Кардиологического центра Сари, Иран. Средний возраст пациентов в группах с наличием и отсутствием полипрагмазии составил $67,63 \pm 6,67$ и $66,09 \pm 6,21$ лет соответственно ($p=0,065$). Согласно полученным результатам, полипрагмазия статистически значимо повышала риск КН (ОШ 3,17; 95% ДИ: 2,48-4,05) [67].

Влияние полипрагмазии на КН и походку изучалось в исследовании с участием 113 пациентов в возрасте 55 лет и старше, которые имели в анамнезе падения в течение предшествующего года [68]. Оценка когнитивных функций и базовой мобильности выполнялась, соответственно, с помощью MoCA теста и теста Time-Up-and-Go. Результаты данных тестов статистически значимо ассоциировались с количеством принимаемых препаратов. В результате исследования было обнаружено, что ежедневный прием 5 и более препаратов (полипрагмазия) статистически значимо взаимосвязан ($p<0,002$) с риском снижения как когнитивных функций, так и мобильности пожилых больных [68].

1.6 Использование шкалы антихолинергической нагрузки для профилактики лекарственно-индуцированных когнитивных нарушений

При разработке алгоритмов снижения негативного влияния лекарственных средств на психические и когнитивные функции, а также исключения других нежелательных реакций, рекомендуется применение шкалы антихолинергической нагрузки (АХН) (англ.: Anticholinergic Cognitive Scale – ACB) [69]. Шкала АХН представляет собой перечень ЛС, ранжированных по антихолинергической активности [69, 70].

Холинергический дефицит, присутствующий при ранних проявлениях КН, может ятрогенно усугубляться медикаментозной терапией [71]. Препараты с антихолинергическими свойствами являются обратимыми и конкурентными ингибиторами рецепторов ацетилхолина. Холинергические антагонисты действуют путем блокирования никотиновых или мускариновых рецепторов в центральной и периферической нервной системе. Они предотвращают связывание ацетилхолина со специфическими для него рецепторами, тем самым снижая холинергическую передачу. Большинство препаратов с антихолинергическими свойствами не являются рецептор-специфичными [71]. Следовательно, они могут действовать на любой тип рецептора, будь то мускариновый или никотиновый. Термин «антихолинергическая нагрузка» относится к кумулятивному эффекту от приема одного или нескольких препаратов с антихолинергическими свойствами [72].

Общепризнано, что связанное с возрастом снижение центральной холинергической активности делает пожилых людей особо восприимчивыми к вредному воздействию антихолинергических препаратов [69]. Одним из проявлений этого, в частности, может являться более выраженное нарушение когнитивного функционирования в условиях фармакологической АХН.

Аспекты влияния лекарственных средств с АХН нагрузкой на когнитивный профиль изучались у пациентов в возрасте 80 лет и старше с АГ [37] I-III стадий (n=84, медиана возраста 86 [82-89] лет, 77% женщин), получавших регулярную антигипертензивную терапию и находившихся на лечении в терапевтическом отделении многопрофильного стационара. В зависимости от наличия АХН в соответствии со шкалой АХН все участники были разделены на две группы: (1) – больные, у которых среди принимаемых препаратов отсутствовали ЛС с АХН (n=25), и (2) – больные, принимавшие ЛС с АХН (n=49). КФ оценивались с помощью КШОПС, МоСА-теста, Бостонского теста называния (англ.: Boston Naming Test, BNT), теста вербальных ассоциаций (англ.: Word fluency test), субтеста Векслера "повторение цифр в прямом и обратном порядке" (англ.: Wechsler's test, subtest Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS-IV), теста символично-цифрового кодирования (англ.: Digit symbol substitution test, DSST), теста запоминания 10 слов (англ.: Word List Test, WLT), шкалы оценки при болезни Альцгеймера - когнитивная субшкала (англ.: Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive, ADAS-cog) [37]. В результате было обнаружено, что в группе больных, получавших ЛС с АХН, в сравнении с пациентами, не принимающими такие ЛС, отмечалось статистически значимо более выраженные КН согласно оценке по КШОПС (соответственно, 21 [18-23] и 22,5 [20-26] баллов, $p=0,04$) и Бостонскому тесту - меньшее количество называемых картинок (соответственно, 27 [25-30] и 30 [28-31] баллов, $p=0,014$) [37].

В другой работе [73] изучалась возможная взаимосвязь и предиктивная ценность АХН в отношении КН, феноменов физической и когнитивной хрупкости (англ.: cognitive frailty).

Критериями "хрупкости" (синдром старческой астении в русскоязычной литературе) в исследовании являлись упадок сил (англ.: exhaustion), медлительность (англ.: slowness), низкая физическая активность, слабость (англ.: weakness) и потеря веса в силу неизвестных причин у лиц в возрасте ≥ 65 лет. Под физической "хрупкостью" в понималось наличие у пациента как минимум одного из данных критериев [73]. Когнитивная "хрупкость" трактовалась так же как наличие по меньшей мере одного из данных критериев, но в сочетании с КН, выявленными при когнитивном тестировании [73]. Когнитивные функции оценивались с помощью КШОПС и теста последовательных соединений (син. тест построения маршрута), части А и В (англ.: Trail Making Test, part A and B). Работа имела ретроспективный когортный дизайн, в ходе нее анализировались данные пациентов, принимавших ранее участие в итальянском популяционном исследовании InCHIANTI (итал.: Invecchiare in Chianti), куда вошли 1453 человека в возрасте от 20 до 102 лет (средний возраст и характеристика полового состава в публикации не приводятся) [73].

Согласно полученным результатам, наличие АХН среди прочего статистически значимо повышает риск КН (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,06–1,37; $p < 0,001$) и когнитивной "хрупкости" (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,21–1,54, $p < 0,001$) [73]. Результаты популяционного моделирования показали, что АХН служит одним из наиболее сильных предикторов КН, физической и когнитивной "хрупкости" с площадью под кривой при от 0,81 до 0,88 [73].

Имеются данные, что АХН повышает риск деменции и болезни Альцгеймера [36]. Так, в ретроспективном когортном исследовании [36] с использованием сведений баз данных системы медицинского страхования были отобраны пациенты, у кого впервые в жизни по состоянию на 2015 г. по медицинским показаниям инициирована терапия хотя бы одним ЛС с АХН, имеющими 2 или 3 балла согласно шкале АСВ и которые ранее не имели диагнозов "деменция" и "болезнь Альцгеймера". Таким образом в работу было включено 12209 пациентов в возрасте 65-89 лет (средний возраст $72,2 \pm 5,6$ лет), из них женщины – 57,6%. Участники наблюдались до момента (1) развития конечной точки - "деменция/болезни Альцгеймера" или (2) смерти или (3) выбывания из программы медицинского страхования или (4) до окончания периода наблюдения (декабрь 2019 г.). За время наблюдения зарегистрировано 819 случаев деменции/болезни Альцгеймера [36]. Обнаружено, что по мере увеличения количества принимаемых ЛС с АХН - в вариантах «0» препаратов, один, два, три, четыре и более, - увеличивалась частота новых случаев деменции/болезни Альцгеймера (соответственно, 15, 30, 46, 56 и 77 на 1000 человеко-лет наблюдения) и смертности от всех причин (19, 37, 80, 115 и 159 на 1000 человеко-лет наблюдения) [36]. После поправки на потенциальные факторы, способные повлиять на достоверность результатов (включая демографические характеристики; индекс коморбидности Elixhauser; индекс RxRisk-V как одну из мер коморбидности на основе получаемой терапии; сопутствующую терапию; применение прочих ЛС без АХН, но потенциально способных влиять на когнитивное функционирование), авторы обнаружили, что применение одного, двух, трех,

четырёх или более препаратов с АХН вело к увеличению риска деменции/болезни Альцгеймера, соответственно, в 1,6 (95% ДИ 1,4–1,9), 2,1 (95% ДИ 1,7–2,8), 2,6 (95% ДИ 1,5–4,4) и 2,6 (95% ДИ 1,1–6,3) раза по сравнению с периодом до применения подобных ЛС [36]. Аналогичное в количественном плане использование ЛС с АХН также ассоциировалось с увеличением риска смертности в 1,4 (95% ДИ 1,2–1,6), 2,6 (95% ДИ 2,1–3,3), 3,8 (95% ДИ 2,6–5,4) и 3,4 (95% ДИ 1,8–6,4) раза, соответственно [36].

Вместе с тем имеются отдельные сведения, указывающие на неоднозначное влияние АХН на когнитивные функции пожилых пациентов [38]. Так, в кросс-секционном многоцентровом исследовании [38], включавшем 7351 пациентов в возрасте 60 лет и старше, изучалось влияние антихолинэргических препаратов на когнитивное функционирование. В работе для классификации лекарственной нагрузки на группы отсутствия АХН, низкой или умеренной/высокой АХН применялась шкала АХН. Авторы установили, что глобальное когнитивное функционирование было статистически значимо лучше в группе больных с умеренным/высоким уровнем АХН, чем в группе пациентов без АХН (соответственно, z-показатели $-0,23 \pm 0,53$ против $-0,32 \pm 0,53$; $p < 0,001$) [38]. Глобальный показатель когнитивного функционирования у пациентов в группах с низкой и средней/высокой АХН по сравнению с пациентами в группе без АХН был выше на 0,064 пункта ($p = 0,006$ и $p = 0,12$ соответственно) [38].

Это исследование [38] демонстрирует, что АХН может не всегда вести к отрицательным последствиям, в частности, в аспекте КН у пожилых пациентов. Полученные ассоциации авторы работы объясняют возможным положительным влиянием антихолинэргических препаратов на сопутствующие заболевания пожилых пациентов, благодаря чему минимизируется их отрицательный эффект на когнитивный статус [38].

Принимая во внимание вышеописанные статьи по АХН, нельзя однозначно утверждать только о негативном эффекте препаратов с АХН на КН, т.е. результаты проведенных исследований следует расценивать как противоречивые, что диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Таким образом, факторы, оказывающие влияние на развитие КН у пациентов 60 лет и старше с АГ, ФП и ХБП, включают в себя физиологические изменения вследствие процессов старения, полиморбидности и полипрагмазии. На сегодняшний день известно, что по отдельности и АГ, и ФП, и ХБП ведут к повышению риска КН. Однако исследований о зависимости КН от наличия и формы ФП (постоянная или пароксизмальная), недостаточно. Имеются единичные работы, демонстрирующие усугубление КН по мере стадийного прогрессирования ХБП, а также при наличии у пациентов полиморбидности. Имеются немногочисленные исследования по связи индекса коморбидности и КН, рассматриваемые с позиций перенесённых острых состояний, нейродегенеративных патологий без установления

связи между АГ, ФП и ХБП. Также существуют исследования о влиянии АХН на прогноз пациентов с КН через призму нейродегенеративных заболеваний и не отображающих сведения о связи между АГ, ХБП и АГ. Следует отметить, что в настоящее время не найдено исследований по КН у пациентов 60 лет и старше при одновременном сочетании трех нозологий: АГ, ФП и ХБП, а также по влиянию полипрагмазии и АХН на КН именно у данной когорты пациентов. Фармакотерапия без угрозы прогрессирования КН у таких пациентов весьма сложна и выработка персонализированного подхода представляет собой актуальную научную и практическую задачу, изучение которой планируется в рамках настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Ретроспективное, открытое, одномоментное (поперечное), когортное (Рисунок № 2.1). Проанализированы 330 историй болезни пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ, находившихся на лечении в терапевтических отделениях ГБУЗ "ГБВ №2 ДЗМ" в период с 01.07.2022 г. по 30.04.23 г. В исследование включены пациенты (мужчины и женщины) 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). Проведен анализ структуры сопутствующих заболеваний с подсчетом индекса коморбидности Чарлсон, изучены когнитивные, психические функции, оценен функциональный статус пациентов, результаты СМАД, лабораторных исследований (общего анализа крови, биохимического анализ крови, общего анализа мочи), наличие полипрагмазии, подсчитано количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки (АХН).

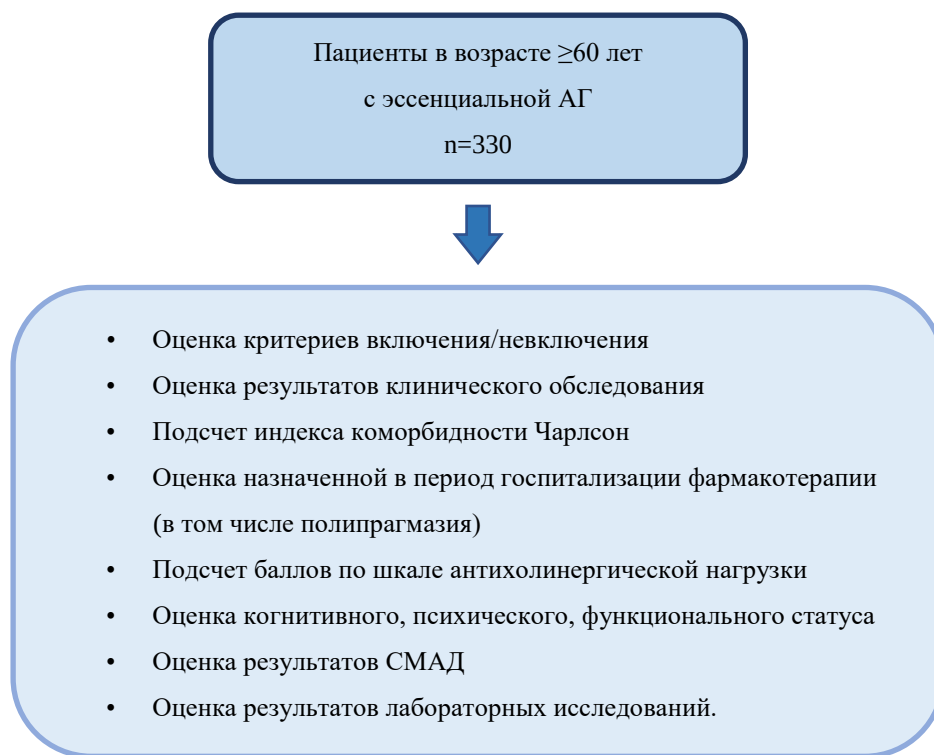


Рисунок № 2.1. Схема дизайна исследования.

2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования

Критерии включения:

1. Пациенты (мужчины и женщины) 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).
2. Возраст $\geq$ 60 лет на момент включения в исследование.

Критерии не включения:

- 1. Возраст пациентов <60 лет.
- 2. Вторичная (симптоматическая) АГ.
- 3. Тяжелые сенсорные нарушения (слепота, глухота), препятствовавших проведению исследования когнитивных функций.
- 4. 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.
- 5. Клинически значимые неврологические заболевания (в т.ч. острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующего года и транзиторная ишемическая атака менее 3-х месяцев назад).
- 6. Уровень гемоглобина <90 г/л.
- 7. Психические заболевания и расстройства, кроме деменции.
- 8. Хирургические операции (за исключением стоматологических или косметических операций), травмы, переломы в течение предыдущих 6 месяцев.

Критерии исключения из исследования

Не применимо.

2.3 Общая характеристика обследованных пациентов

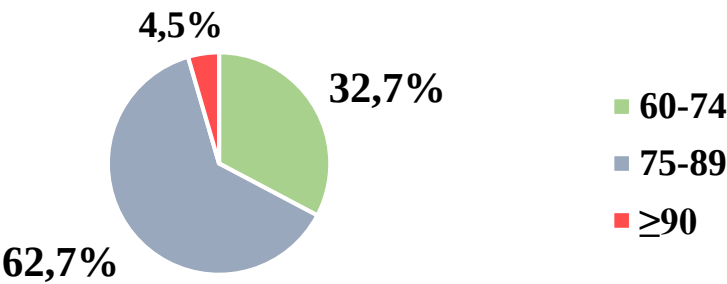
В исследование были включены 330 пациентов обоего пола ≥ 60 лет (от 60 до 94 лет) с эссенциальной АГ, госпитализированных в отделения терапевтического профиля ГБУЗ "ГВВ №2 ДЗМ" с 01 июля 2022 г. по 30 апреля 2023 г. Полная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в Таблицах №№ 2.1–2.5.

Таблица № 2.1. Клиническая характеристика пациентов с АГ, включенных в исследование

Параметр	Все пациенты n = 330
Возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	79 [72; 84]
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	168 (51%) / 162 (49%)
Высшее образование, абс. (%)	152 (46,1%)
Индекс массы тела, кг/м², Ме [Q1; Q3]	26,4 [23,6; 29,4]
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст., Ме [Q1; Q3]	146 [129; 162]
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	80 [64; 95]
Частота сердечных сокращений, уд. /мин, Ме [Q1; Q3]	76 [55; 94]

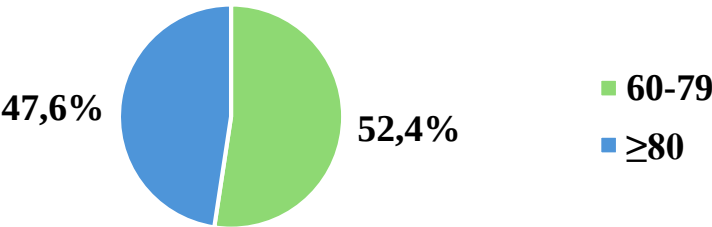
В исследование было включено примерно поровну мужчин и женщин (49% и 51% соответственно), 46% из них имели высшее образование, медиана среднего возраста пациентов составила 79 лет (Таблица № 2.1). Среди включенных в наше исследование пациентов оказалось примерно поровну лиц в возрасте < 80 и ≥80 лет (Рисунок № 2.3.1); количество пациентов пожилого возраста (60-74 года) составило ~1/3 от всех включенных пациентов, количество пациентов старческого возраста (75-89 лет) - чуть менее 2/3 от общего числа пациентов, включенных в настоящее диссертационное исследование, к возрастной карегории долгожителей относились единичные пациенты (n=15 (4,5%)) (Рисунок № 2.3.1). Более детальное распределение пациентов по разным возрастным группам / подгруппам представлено на Рисунке № 2.2.

А.
Распределение пациентов
в зависимости от их возраста, годы
(n=330)



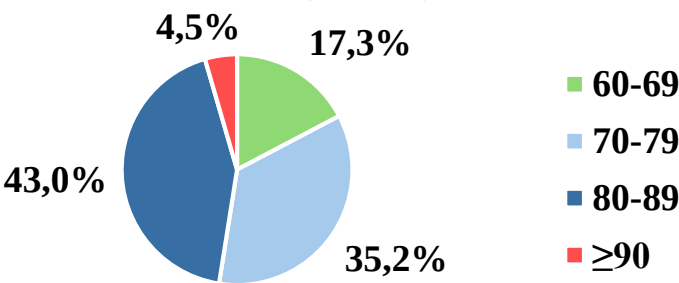
Распределение пациентов в зависимости от их возраста, годы	n=330
60-69 лет, абс. (%)	57 (17,3%)
70-79 лет, абс. (%)	116 (35,2%)
80-89 лет, абс. (%)	142 (43,0%)
≥90 лет, абс. (%)	15 (4,5%)

Б.
Распределение пациентов
в зависимости от их возраста, годы
(n=330)



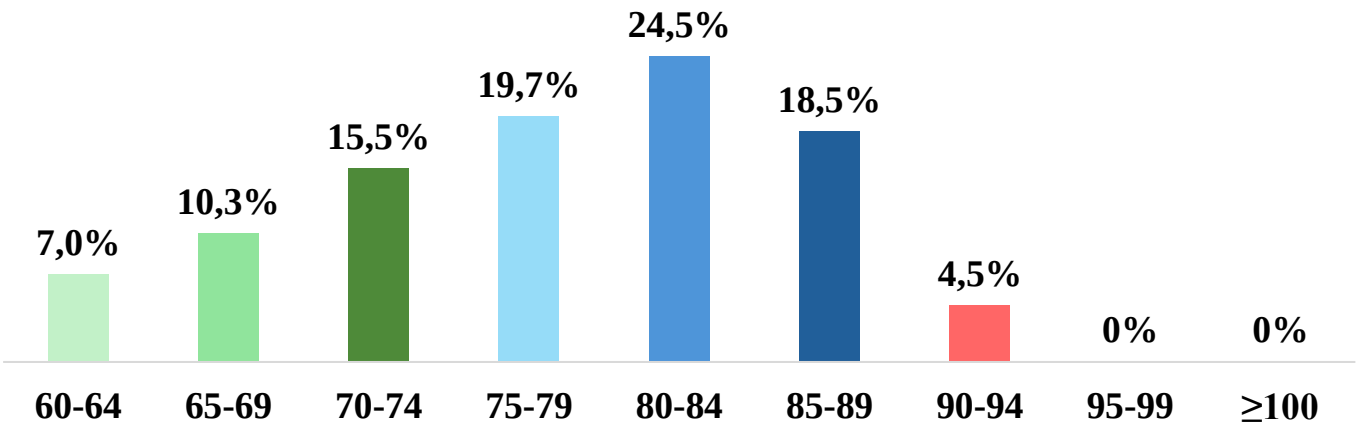
Распределение пациентов в зависимости от их возраста, годы	n=330
60-74 года, абс. (%)	108 (32,7%)
75-89 лет, абс. (%)	207 (62,7%)
≥90 лет, абс. (%)	15 (4,5%)

В. **Распределение пациентов
в зависимости от их возраста,
годы (n=330)**



Распределение пациентов в зависимости от их возраста, годы	n=330
60-69 лет, абс. (%)	57 (17,3%)
70-79 лет, абс. (%)	116 (35,2%)
80-89 лет, абс. (%)	142 (43,0%)
≥90 лет, абс. (%)	15 (4,5%)

Г. **Распределение пациентов в зависимости от их возраста, годы
(n=330)**



Распределение пациентов в зависимости от их возраста, годы	n=330
60-64 года, абс. (%)	23 (7,0%)
65-69 лет, абс. (%)	34 (10,3%)
70-74 года, абс. (%)	51 (15,5%)
75-79 лет, абс. (%)	65 (19,7%)
80-84 года, абс. (%)	81 (24,5%)
85-89 лет, абс. (%)	61 (18,5%)
90-94 года, абс. (%)	15 (4,5%)
95-99 лет / ≥100 лет, абс. (%)	0 (0%) / 0 (0%)

Рисунок № 2.2 (А-Г). Распределение включенных в исследование полиморбидных пациентов с эссенциальной АГ по различным возрастным группам.

В Таблице № 2.2. представлены данные лабораторных методов исследования пациентов: медиана рСКФ составила 53 мл/мин/1,73 м², остальные показатели находились в пределах референсных значений.

Таблица № 2.2. Данные лабораторных методов исследования пациентов с АГ, включенных в исследование (Ме [Q1; Q3])

Параметр	Все пациенты n = 330
Гемоглобин, г/л	131,5 [119; 144]
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	214 [181,75; 263]
Креатинин, ммоль/л	98 [84,8; 13]
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	52,9 [42,6; 63,8]
Калий, ммоль/л	4,4 [4,1; 4,74]
Общий холестерин, ммоль/л	4,4 [3,6; 5,4]
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,1; 6,4]
Общий белок, г/л	71 [66; 75]
АлАТ, Ед/л	16 [12; 23]
АсАТ, Ед/л	18 [16; 22]
Билирубин общий, мкмоль/л	13 [10; 17]
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,4 [2,1; 4,975]
Билирубин не прямой, мкмоль/л	8,9 [6,6; 12,3]

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; АлАТ - аланинаминотрансфераза, АсАТ - аспаратаминотрансфераза.

Подробные данные о сопутствующих заболеваниях/состояниях у включенных в исследование пациентов суммированы в Таблице № 2.3. Самыми частыми сопутствующими заболеваниями/состояниями были ХСН I–III ФК по NYHA (71%), ХБП 3 стадии (67%), ИБС: стенокардия 1-3 ФК (57%), ФП (50%). Ишемический инсульт в анамнезе имел место у 23% пациентов, а инфаркт миокарда - у 24% пациентов.

Таблица № 2.3. Сопутствующие заболевания пациентов с АГ, включенных в исследование (абс. (%))

Заболевание / патологическое состояние	Все пациенты n = 330
ИБС: стенокардия 1-3 ФК	188 (57%)
ИБС: постинфарктный кардиосклероз	80 (24%)
Фибрилляция предсердий	165 (50%)
Пароксизмальная форма	80 (60%)
Постоянная форма	85 (36%)
Ишемический инсульт в анамнезе	76 (23%)
ХСН ФК I–III NYHA	234 (71%)
ХСН ФК I NYHA	14 (4%)
ХСН ФК II NYHA	183 (55%)
ХСН ФК III NYHA	37 (11%)
ХБП 3 стадии	220 (66,6%)
ХБП 3А ст.	110 (33,3%)
ХБП 3Б ст.	110 (33,3%)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	109 (33%)
Заболевания периферический артерий	48 (14%)
Язвенная болезнь желудка и/ или двенадцатиперстной кишки	32 (9%)

Заболевание / патологическое состояние	Все пациенты n = 330
Аденома предстательной железы / доброкачественная гиперплазия предстательной железы	62 (19%)
Сахарный диабет 2 типа	115 (35%)
Анемия	38 (11%)
Ожирение I–III ст.	69 (21%)
Ожирение I ст.	45 (13%)
Ожирение II ст.	17 (5%)
Ожирение III ст.	7 (2%)
Избыточная масса тела	142 (43%)
Дефицит массы тела	1 (0,3%)

Примечания: ИБС - ишемическая болезнь сердца, ФК - функциональный класс, ХБП - хроническая болезнь почек, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, NYHA - New York Heart Association (Нью-Йоркская Кардиологическая Ассоциация)

Все пациенты (100%), включенные в настоящее исследование, получали медикаментозную антигипертензивную терапию: монотерапию - 30 пациентов (9,1%), комбинированную антигипертензивную терапию (≥2 антигипертензивных препарата) - 300 пациентов (90,9%), в том числе 2 антигипертензивных препарата - 61 пациент (18,5%), 3 антигипертензивных препарата - 102 пациента (30,9%), 4 антигипертензивных препарата - 91 пациент (27,6%), ≥5 антигипертензивных препаратов - 46 пациентов (13,9%). В Таблице № 2.4 суммированы ЛС, назначенные пациентам для лечения АГ и/или сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) получали 90% пациентов (24% - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и 66% - блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА)), тиазидные или тиазидоподобные диуретики - 20,5% пациентов, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов - 30%, бета-адреноблокаторы - 75% больных. Петлевые диуретики были назначены 34% пациентов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов - 39%; статины принимали 60% больных.

Таблица № 2.4. Характеристика медикаментозной терапии для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у включенных в исследование пациентов с АГ (абс. (%))

Группа лекарственных средств / лекарственные средства	Все пациенты n = 330
Антигипертензивные препараты	
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	80 (24%)
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	218 (66%)
Бета-адреноблокаторы	249 (75%)
Моксонидин	27 (8%)
Диуретики	
Петлевые диуретики	114 (34%)
Тиазидные диуретики	30 (9%)
Тиазидоподобные диуретики	38 (11,5%)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	129 (39%)

Группа лекарственных средств / лекарственные средства	Все пациенты n = 330
Блокаторы кальциевых каналов	
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	100 (30%)
Дилтиазем	1 (0,3%)
Верапамил	6 (2%)
Антиаритмические препараты	
Амиодарон	18 (5%)
Пропафенон	2 (0,6%)
Аллапинин	3 (0,9%)
Антикоагулянты	
Оральные антикоагулянты	165 (50%)
Прямые оральные антикоагулянты	162 (49%)
Варфарин	3 (0,9%)
Апиксабан	45 (14,5%)
Ривароксабан	110 (33%)
Дабигатран	7 (2%)
Другие лекарственные средства, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы	
Статины	200 (60%)
Нитраты	6 (1,8%)
Дигоксин	7 (2%)

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; АГ - артериальная гипертензия, АПФ - ангиотензинпревращающий фермент, БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ФП - фибрилляция предсердий.

Что касается ЛС, назначенных для лечения других сопутствующих заболеваний, то чаще всего ими оказались ингибиторы протонной помпы (ИПП) (34,5%) и сахароснижающие препараты (32%) (Таблица № 2.5). Подробные данные представлены в Таблице № 2.5.

Таблица № 2.5. Характеристика медикаментозной терапии (кроме лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы) у включенных в исследование пациентов с АГ (абс. (%))

Группы лекарственных средств / лекарственные средства	Все пациенты n = 330
Сахароснижающие препараты	
Количество пациентов, получающих сахароснижающую терапию	105 (32%)
Инсулинотерапия	30 (9%)
Пероральные сахароснижающие препараты	75 (22%)
Препараты сульфонилмочевины	39 (12%)
Метформин	65 (19%)
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4	30 (9%)
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа	28 (8,5%)
Другие лекарственные средства	
Аллопуринол	29 (8,8%)
Ингибиторы протонной помпы (ИПП)	114 (34,5%)
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)	78 (23,6%)
Противоэпилептические средства	28 (8,5%)
Нейротропные препараты (трициклические антидепрессанты, леводопа, нейролептики)	31 (9%)
Гормональные препараты (например, L-тироксин)	68 (20,6%)

Группы лекарственных средств / лекарственные средства	Все пациенты n = 330
Альфа-адреноблокаторы	49 (15%)

*Примечания: * - различия между группами статистически значимы; АГ - артериальная гипертензия, ФП - фибрилляция предсердий.*

2.4 Методы исследования

Клинические методы обследования

Всем пациентам проводилось клиническое обследование: сбор жалоб, характеристика сопутствующих патологий и их осложнений.

Инструментальные методы обследования включали в себя измерение АД с помощью тонометра Omron EVOLV NEM-7600T-E (Япония) после 5 мин. отдыха трижды с 10-минутным интервалом между первыми двумя и последним измерением, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [5, 74] (приложение № 1). У пациентов осуществлялось измерение роста и массы тела при помощи весов ВМЭН-150-50/100-Д1-А с механическим ростомером. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле как отношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах), возведенному в квадрат.

Оценка риска развития инсульта и системных тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc

Прогноз ишемического инсульта и системных ТЭО у пациентов с сопутствующей ФП рассчитывался посредством CHA2DS2-VASc (приложение № 2), в которой максимальное число баллов равно 9 [75]. Высокий риск ТЭО считался при наличии по данной шкале ≥ 3 баллов у женщин и ≥ 2 баллов у мужчин [75].

Оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED

Для прогнозирования риска кровотечений у пациентов с сопутствующей ФП использовалась шкала HAS-BLED (приложение № 2), где максимальное число баллов равно 8 [75]. Высокий риск кровотечения определялся в случае ≥ 3 баллов [75].

Оценка когнитивного статуса

Исследование когнитивных функций у пациентов проводилось с помощью ряда нейропсихологических тестов (приложение № 3): Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (англ. Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [76], Краткой шкалы оценки психического статуса (англ. Mini-mental State Examination, MMSE) [77], шкалы оценки болезни Альцгеймера - когнитивная субшкала (англ. Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive, ADAS-cog) [78], теста

построения маршрута (син. тест последовательных соединений) - часть А, часть В (англ. Trial Making Test, part A, B) [79], теста символно-цифрового кодирования (англ. Digit Symbol Substitution Test, DSST) [80], теста на повторение цифр в прямом и обратном порядке (англ. Digit Span) [81], теста вербальных ассоциаций (литеральные (буквы) и категориальные (животные) ассоциации) (англ. Word fluency test) [82], Бостонского теста называния (англ. Boston Naming Test, BNT) [83], теста запоминания 10 слов (англ. Word-List Recall) [84], теста словесно-цветовой интерференции (син. тест Струпа, англ. Stroop color-word conflict) [85].

Оценка психического статуса

Всем пациентам проводилась оценка тревоги и депрессии с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) (приложение № 4) [86]. Госпитальная шкала тревоги и депрессии позволяет осуществлять количественную оценку состояния пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами. Шкала состоит из двух частей (Часть I - «Оценка уровня Тревоги» и Часть II - «Оценка уровня Депрессии») по семь утверждений в каждой части. К каждому утверждению предлагается 4 варианта ответов от 0 (отрицание утверждения) до 3 (полное соответствие утверждению), оценивающих наличие и выраженность тревоги и депрессии. Сумма баллов в каждой из двух частей шкалы позволяет оценить проявление и выраженность тревоги и/или депрессии. Нормой считается если пациент наберет не более 7 баллов, у пациентов набравших 8–10 баллов диагностируется субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и более - клинически выраженная тревога/депрессия [86].

Оценка функционального статуса

Всем пациентам проводилась оценка функционального статуса с помощью опросника по функциональной активности (Functional Activities Questionnaire, FAQ) (приложение № 5) [87]. Вопросник по функциональной активности позволяет осуществлять количественную оценку наличия и выраженности нарушений функциональной деятельности и возможные когнитивные нарушения. Вопросник состоит из 10 утверждений по видам деятельности, на которые пациент отвечает по системе подсчета баллов от 0 (Выполняет сам хорошо) до 3 (Зависимый). Сумма баллов (диапазон от 0 до 30) позволяет оценить наличие и выраженность функциональной активности и возможные когнитивные нарушения. При оценке от 9 и выше (за 3 или более видов деятельности) указывается нарушение функциональной активности и возможные когнитивные нарушения [87].

Оценка полиморбидности

Оценка полиморбидности осуществлялась с помощью индекса коморбидности Чарлсон (Charlson index) (приложение № 6) [61]. Индекс коморбидности Чарлсон разработан специально для прогнозирования долгосрочной смертности с помощью системы оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний. Расчет идет по суммированию баллов, соответствующих заболеваний (СД, бронхиальная астма, цирроз, коллагенозы, злокачественные новообразования и др.) и их осложнений (поражение органов-мишеней при сахарном диабете, наличие метастаз, и др.), а также добавляется 1 балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (т.е. 50-59 лет – 1 балл, 60-69 лет – 2 балла и т.д.) [61].

Обзор медикаментозной терапии

Всем пациентам проводился анализ предшествующей и текущей медикаментозной терапии (перечень и количество препаратов, доза, кратность, длительность приема, способ введения препарата).

Всем пациентам проводилась оценка назначений ЛС с помощью шкалы антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB) (приложение №7) [69].

Шкала антихолинергической нагрузки — это косвенный метод оценки антихолинергической лекарственной нагрузки, разработанный для пожилых пациентов (старше 65 лет) [69]. Применение шкалы способствует оценке риска развития антихолинергических НР, ассоциированных с когнитивным дефицитом, падениями и иногда смертью [69]. В данной шкале все ЛС распределены на 4 категории— от отсутствия антихолинергической активности (оценка – 0) до высокой антихолинергической активности (оценка – 3). Баллы рассчитываются путем подсчета баллов по каждому отдельному ЛС, которое принимает пациент, а затем их суммируют для получения общего балла [69].

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)

СМАД выполнялось в течение 24 ч в соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертонии и российским рекомендациям по АГ (2020 г.) [5, 74]. Использовались мониторы АД: BP BiPiLab (ООО "Петр Телегин", Россия), OSCAR 2 (SunTechMedical, США), Schiller BR-102 plus (Schiller, Германия). Анализировали среднее значение САД и ДАД в течение суток, в дневной и ночной периоды, величину и скорость утреннего подъема САД и ДАД, оценивалась вариабельность САД и ДАД днем и ночью, среднесуточное пульсовое АД и оценивался суточный индекс САД и ДАД (степень снижения АД в ночное время) [5, 74].

Лабораторные методы исследования

Всем пациентам, до включения в исследование, в рамках рутинного клинического обследования, был проведен общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови. На основании уровня креатинина проводилась оценка фильтрационной способности почек по формуле СКД-EPI [60].

Методы статистической обработки

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 27.0. Нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для непрерывных переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение среднего (SD). При отклонении распределения параметров от нормы данные представляли в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей. В случае непараметрических критериев достоверность различий определяли с помощью точного критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для выявления линейной зависимости между непрерывными показателями использовали линейный регрессионный анализ. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для исследования ассоциаций между итоговым количеством баллов по соответствующим нейрокогнитивным тестам и рядом показателей в дополнении к линейному регрессионному анализу применяли метод ранговых корреляций по Спирману, различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Оценка наличия когнитивного снижения и снижения функционального статуса в зависимости от исследуемых показателей проводили методом логистической регрессии. Для непрерывных зависимых переменных строили модели (а также определяли их статистическую значимость), по которым можно рассчитать вероятность наличия когнитивного снижения для каждого значения непрерывной переменной. Значимыми считали различия при значении $p < 0,05$. Для бинарных независимых переменных определялось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Значимыми считали различия при $p < 0,05$, при условии, что значения 95% ДИ для ОШ не пересекали 1.

Для оценки диагностической способности возраста в отношении наличия КН по итоговому баллу КШОПС, MoCA и ADAS-Cog был проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic – метод оценки и визуализации производительности классификаторов, основанный на вариации пороговых значений, используемых для принятия решения о принадлежности объектов к классам) с построением графика ROC-кривой (кривая, отображающая зависимость между чувствительностью и специфичностью классификатора при изменении пороговых значений) и выполнением анализа следующих параметров: AUC (Area Under Curve (площадь под

кривой) - характеризует диагностическую ценность (способность) показателя с определением величины от 0 до 1 (0,9-1,0 - отличная; 0,8-0,9 - очень хорошая; 0,7-0,8 - хорошая, 0,6-0,7 - средняя, 0,6 и меньше - неудовлетворительная) и 95% доверительного интервала (ДИ); отрезная точка ("cut-off point" - конкретное значение вероятности, используемое для разделения объектов на два класса), определяемая с помощью критерия Юдена (один из методов определения оптимальной точки ROC-кривой, который помогает достичь баланса между чувствительностью и специфичностью для выбранного порогового значения) [88-90]. Для найденной отрезной точки возраста выполнено построение матрицы классификации диагностики КН, на основании которой выполняется вычисление операционных характеристик отрезной точки методом двустороннего анализа таблиц сопряженности (таблицы 2x2) (2-way Contingency Table Analysis) с определением 95% ДИ для каждой из вычисленных характеристик: диагностическая чувствительность (ДЧ, Sensitivity – вероятность того, что у пациентов с наличием признака будет положительный результат теста), диагностическая специфичность (ДС, Specificity – вероятность того, что пациенты без признака будут иметь отрицательный результат теста), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР, PPV (Positive Predictive Value) – доля пациентов с положительным результатом теста, у которых на самом деле присутствует признак), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР, NPV (Negative Predictive Value) – доля пациентов с отрицательным результатом теста, у которых на самом деле отсутствует признак). Для точного вычисления операционных характеристик применялся онлайн-калькулятор двустороннего анализа таблиц сопряженности (<https://statpages.info/ctab2x2.html>) (автор калькулятора - John C. Pezzullo. 2-way Contingency Table Analysis. 2018) [88-90].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 330 пациентов обоего пола ≥ 60 лет с эссенциальной АГ и сопутствующими заболеваниями, в том числе с наличием ФП неклапанной этиологии, ХБП, госпитализированных в отделения терапевтического профиля ГБУЗ "ГБВ №2 ДЗМ" с 01 июля 2022 г. по 30 апреля 2023 г. Полная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблицах №№ 2.1–2.5 главы 2.

3.1 Анализ результатов исследования в зависимости от наличия сопутствующей фибрилляции предсердий

В зависимости от наличия ФП мы разделили включенных в исследование пациентов с АГ на 2 группы - группа 1 без сопутствующей ФП (n=165), группа 2 - с наличием сопутствующей ФП (n=165).

3.1.1 Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сопутствующей фибрилляции предсердий

По клиническим характеристикам между группами выявлена статистически значимая разница в возрасте включенных пациентов (p=0,001): пациенты без ФП были статистически значимо моложе (Таблица № 3.1.1.1). В обеих группах было примерно равное количество женщин и мужчин: различия между группами статистически незначимы (Таблица № 3.1.1.1).

Таблица № 3.1.1.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия сопутствующей ФП

Параметр	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	75 [69; 82]	82 [76; 85]	0,001*
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	83 (50,3%) / 82 (49,7%)	85 (51,5%) / 80 (48,5%)	0,91
Наличие высшего образования, абс. (%)	80 (48,5%)	72 (43,6%)	0,44
Отсутствие высшего образования, абс. (%)	85 (51,5%)	93 (56,4%)	
CHA(2) DS(2)-VASc, баллы, Ме [Q1; Q3]	---	5 [2;9]	---
HAS-BLED, баллы, Ме [Q1; Q3]	---	2,7 [1;5]	---
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	26,4 [23,6;29,7]	26,4 [23,5;28,9]	0,72
САД, мм рт.ст., Ме [Q1; Q3]	149 [130;162,5]	145 [128;161,5]	0,21
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	80 [67;93,5]	80 [62,5;95]	0,96
ЧСС, уд. /мин, Ме [Q1; Q3]	80 [58;95,5]	72 [54;92]	0,14

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; АГ - артериальная гипертензия, ДАД - диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление, ФП - фибрилляция предсердий, ЧСС - частота сердечных сокращений. Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

По результатам **лабораторных исследований** между группами с АГ+ФП и АГ без ФП отмечены статистически значимые различия по следующим показателям (Таблица № 3.1.1.2): тромбоциты (p=0,002), общий холестерин (p=0,001), билирубин общий (p=0,001), билирубин прямой (p=0,001). Подробные данные представлены в Таблице № 3.1.1.2.

Таблица № 3.1.1.2. Сравнительная характеристика данных лабораторных методов исследования пациентов, включенных в исследование в зависимости от наличия сопутствующей ФП (Ме [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P
Гемоглобин, г/л	133 [120;145]	129 [118;143]	0,11
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	223 [191;272]	205 [173;246]	0,002*
Креатинин, ммоль/л	100 [84;128]	98 [86;123,5]	0,81
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	53,4 [43;64,6]	51,3[42,1;63,3]	0,38
Калий, ммоль/л	4,4 [4,1;4,7]	4,4 [4,1;4,7]	0,84
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 [3,7;5,8]	4,2 [3,3;5,0]	0,001*
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,1;6,5]	5,5 [5,0;6,3]	0,30
Общий белок, г/л	70 [66;74,5]	71 [67;75,2]	0,27
АлАТ, Ед/л	16 [12,5;23,5]	16 [12;21,7]	0,86
АсАТ, Ед/л	18 [15;22]	18,5 [16;22]	0,28
Билирубин общий, мкмоль/л	11 [6;15]	13,5 [9;17]	0,001*
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,9 [1,4;4,4]	4 [2,4;5,8]	0,001*
Билирубин непрямой, мкмоль/л	8,6 [6,1;11,6]	8,6 [5,6;12,8]	0,95

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; АлАТ - аланинаминотрансфераза, АсАТ - аспаратаминотрансфераза, СКФ - скорость клубочковой фильтрации; Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При оценке **сопутствующих заболеваний** необходимо отметить статистически значимые различия между группами по следующим нозологиям (Таблица № 3.1.1.3): ИБС (стенокардия 1-3 ФК) (p<0,001), ИБС (ПИКС) (p=0,029), ишемический инсульт в анамнезе (p=0,05), ХСН (p<0,001), заболевание периферических артерий (p=0,005), ожирение (p<0,001). Все перечисленные сопутствующие заболевания статистически значимо чаще встречались у пациентов 2ой группы (АГ+ФП) по сравнению с 1ой группой (АГ без ФП). Подробные данные о сопутствующих заболеваниях у включенных в исследование пациентов суммированы в Таблице № 3.1.1.3.

Таблица № 3.1.1.3. Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов с АГ, включенных в исследование, в зависимости от наличия ФП (абс. (%))

Заболевание / патологическое состояние	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P
ИБС: стенокардия 1-3 ФК	70 (42%)	118 (71%)	<0,001*
ИБС: постинфарктный кардиосклероз	31 (19%)	49 (29%)	0,029*
Ишемический инсульт в анамнезе	30 (18%)	46 (27%)	0,049*
ХСН ФК I–III NYHA	91 (55%)	143 (86%)	<0,001*
ХСН ФК I NYHA	9 (5%)	5 (3%)	<0,001*
ХСН ФК II NYHA	72 (43%)	111 (67%)	<0,001*

Заболевание / патологическое состояние	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P
ХСН ФК III NYHA	10 (6%)	27 (16%)	<0,001*
ХБП 3 стадии	110 (67%)	110 (67%)	1,00
ХБП 3А ст.	55 (33%)	55 (33%)	1,00
ХБП 3Б ст.	55 (33%)	55 (33%)	1,00
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	59 (35%)	50 (30%)	0,34
Заболевания периферический артерий	14 (8%)	34 (20%)	0,005*
Язвенная болезнь желудка и (или) ДПК	16 (9%)	16 (9%)	1,00
Аденома простаты / ДГПЖ	24 (14%)	38 (23%)	0,06
Сахарный диабет 2 типа	51 (31%)	64 (38%)	0,16
Анемия	14 (8%)	24 (14%)	0,12
Ожирение I–III ст.	38 (23%)	31 (18%)	0,41
Ожирение I ст.	24 (14%)	21 (12%)	<0,001*
Ожирение II ст.	9 (5%)	8 (4%)	<0,001*
Ожирение III ст.	5 (3%)	2 (1%)	0,025*
Избыточная масса тела	69 (41%)	73 (44%)	0,78
Дефицит массы тела	1 (1%)	0 (0%)	1,00

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; АГ - артериальная гипертензия, ДПК - двенадцатиперстная кишка, ДГПЖ - доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ХБП - хроническая болезнь почек, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, NYHA - New York Heart Association (Нью-Йоркская Кардиологическая Ассоциация).

Необходимо также отметить, что в группе 2 медиана **индекса Чарлсон** была статистически значимо больше, чем в группе 1 (7 [5;8] и 5 [4;7] баллов соответственно, p<0,001) (Таблица № 3.1.1.4). Также в группе пациентов с АГ и сопутствующей ФП было статистически значимо больше лиц с индексом коморбидности Чарлсон ≥8 баллов, чем в группе АГ без ФП и, напротив, статистически значимо меньше лиц с индексом коморбидности Чарлсон 0-4 балла (p<0,001) (Таблица № 3.1.1.4).

Таблица № 3.1.1.4. Сравнительная характеристика индекса коморбидности Чарлсон у включенных в исследование пациентов с АГ в зависимости от наличия сопутствующей ФП

Параметр	Все пациенты n = 330	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P1-2
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы, Me [Q1; Q3]	6 [5;7]	5 [4;7]	7 [5;8]	<0,001*
Число пациентов с определенным количеством баллов по шкале коморбидности Чарлсон, абс. (%)				
С 1 баллом	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
С 2 баллами	10 (3,0%)	8 (4,8%)	2 (1,2%)	0,10
С 3 баллами	29 (8,8%)	24 (14,5%)	5 (3,0%)	<0,001*
С 4 баллами	30 (9,1%)	18 (10,9%)	12 (7,3%)	0,34
С 5 баллами	61 (18,5%)	33 (20%)	28 (17,0%)	0,57
С 6 баллами	72 (21,8%)	40 (24,2%)	32 (19,4%)	0,35
С 7 баллами	49 (14,8%)	17 (10,3%)	32 (19,4%)	0,029*

Параметр	Все пациенты n = 330	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P1-2
С 8 баллами	28 (8,5%)	8 (4,8%)	20 (12,1%)	0,028*
С 9 баллами	26 (7,9%)	10 (6,1%)	16 (9,7%)	0,31
С 10 баллами	17 (5,2%)	6 (3,6%)	11 (6,7%)	0,32
С 11 баллами	5 (1,5%)	1 (0,6%)	4 (2,4%)	0,37
С ≤4 баллами	69 (20,9%)	50 (30,3%)	19 (11,5%)	<0,001*
С 5–7 баллами	182 (55,2%)	90 (54,5%)	92 (55,8%)	0,91
С ≥8 баллами	79 (23,9%)	25 (15,2%)	54 (32,7%)	<0,001*

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; «P1-2» - достоверность различий между 1 и 2 группами; АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.

При оценке медикаментозной терапии для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы обращают на себя внимание следующие статистически значимые различия в назначении групп ЛС (Таблица № 3.1.1.5): бета-адреноблокаторы (p<0,001) - чаще в 2 группе; моксонидин (p=0,043) - чаще в 1 группе; диуретики: петлевые (p=0,002) - чаще во 2 группе, тиазидные (p<0,001) - чаще в 1 группе, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (p<0,001) - чаще во 2 группе. Среди антиаритмических препаратов статистически значимое различие в частоте назначения между группами отмечено для амиодарона (p<0,001) (чаще во 2 группе), аналогичная закономерность выявлена и для дигоксина (p=0,015) (чаще во 2 группе). Все 100% пациентов в 2 группе получали антикоагулянтную терапию, преимущественно (98%) - прямые оральные антикоагулянты (чаще всего (2/3 пациентов) - ривароксабан). Подробные данные представлены в Таблице № 3.1.1.5.

Таблица № 3.1.1.5. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у включенных в исследование пациентов с АГ в зависимости от наличия сопутствующей ФП (абс. (%))

Группы ЛС / ЛС	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P
Антиаритмические средства			
Амиодарон	1 (0,6%)	17 (10%)	<0,001*
Пропафенон	0 (0%)	2 (1%)	0,49
Аллапинин	2 (1%)	1 (0,6%)	1,00
Антикоагулянты			
Оральные антикоагулянты	0 (0%)	165 (100%)	<0,001*
Прямые оральные антикоагулянты	0 (0%)	162 (98%)	<0,001*
Варфарин	0 (0%)	3 (2%)	<0,001*
Апиксабан	0 (0%)	45 (27%)	<0,001*
Ривароксабан	0 (0%)	110 (66,6%)	<0,001*
Дабигатран	0 (0%)	7 (4%)	<0,001*
Антигипертензивные средства			
Ингибиторы АПФ	43 (26%)	37 (22%)	0,52
БРА	116 (70%)	102 (62%)	0,13

Группы ЛС / ЛС	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P
β-адреноблокаторы	104 (63%)	145 (88%)	<0,001*
Моксонидин	19 (11%)	8 (5%)	0,043*
Диуретики			
Петлевые	43 (26%)	71 (43%)	0,002*
Тиазидные	25 (15%)	5 (3%)	<0,001*
Тиазидоподобные	22 (13%)	16 (9%)	0,38
Антагонисты минералкортикоидных рецепторов	44 (26%)	85 (51%)	<0,001*
Блокаторы кальциевых каналов			
Дигидропиридиновые	54 (33%)	46 (28%)	0,4
Дилтиазем	0 (0%)	1 (0,6%)	1,00
Верапамил	2 (1%)	4 (2%)	0,68
Другие лекарственные средства			
Статины	93 (56%)	107 (65%)	0,14
Нитраты	1 (0,6%)	5 (3%)	0,21
Дигоксин	0 (0%)	7 (4%)	0,015*

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; АГ - артериальная гипертензия, АПФ - ангиотензинпревращающий фермент, БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а), ФП - фибрилляция предсердий.

При оценке *другой назначенной медикаментозной терапии* (кроме препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы), отмечены статистически значимые различия по частоте назначения следующих групп ЛС / отдельных ЛС (Таблица № 3.1.1.6): пероральные сахароснижающие препараты (p<0,001) - чаще во 2 группе, аллопуринол (p=0,049) - чаще во 2 группе, ингибиторы протонной помпы (p=0,049) - чаще во 2 группе, нейротропные препараты (p=0,022) - чаще в 1 группе. Подробные данные представлены в Таблице № 3.1.1.6.

Таблица № 3.1.1.6. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии (кроме лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы) у включенных в исследование пациентов с АГ в зависимости от наличия сопутствующей ФП (абс. (%))

Группы ЛС / ЛС	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P
Число пациентов, получающих сахароснижающую терапию	47 (28%)	58 (35%)	0,23
Инсулинотерапия	17 (10%)	13 (8%)	0,56
Пероральные сахароснижающие препараты	17 (10%)	58 (35%)	<0,001*
Препараты сульфонилмочевины	17 (10%)	22 (13%)	0,49
Метформин	30 (18%)	35 (21%)	0,58
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4	16 (10%)	14 (8%)	0,84
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа	14 (8%)	14 (8%)	1
Аллопуринол	9 (5%)	20 (12%)	0,049*
Инибиторы протонной помпы	48 (29%)	66 (40%)	0,049*
Нестероидные противовоспалительные средства	35 (21%)	43 (26%)	0,36
α-адреноблокаторы	23 (8%)	26 (16%)	0,75
Противоэпилептические средства	18 (11%)	10 (6%)	0,16

Группы ЛС / ЛС	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P
Нейротропные препараты (трициклические антидепрессанты, леводопа)	22 (13%)	9 (5%)	0,022*
Гормональные препараты (например, L-тироксин)	35 (21%)	33 (20%)	0,89

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; АГ - артериальная гипертензия, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а), ФП - фибрилляция предсердий.

3.1.2 Результаты оценки когнитивного статуса, психического статуса и функциональной активности пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сопутствующей фибрилляции предсердий

При оценке когнитивных функций с помощью *МоСА* статистически значимых различий между 1 и 2 группами не обнаружено (Таблица № 3.1.2.1.).

Таблица № 3.1.2.1. Результаты тестирования когнитивных функций пациентов с АГ по МоСА и КШОПС в зависимости от наличия сопутствующей ФП

Параметр	Все пациенты n = 330	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P1-2
Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА)				
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	23 [22;25]	23 [22;25]	23 [21;25]	0,20
Число пациентов с определенным количеством баллов по МоСА, абс. (%)				
≥26 (норма)	68 (20,6%)	39 (23,6%)	29 (17,6%)	0,22
18–25	253 (76,7%)	120 (72,7%)	133 (80,6%)	0,12
10–17	9 (2,7%)	6 (3,6%)	3 (1,8%)	0,50
<10	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
≤ 26	295 (89,4%)	144 (87,3%)	151 (91,5%)	0,28
≤ 24	225 (68,2%)	106 (64,2%)	119 (72,1%)	0,16
Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС)				
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	27 [25;29]	27 [25;29]	26 [25;29]	0,06
Число пациентов с определенным количеством баллов по КШОПС, абс. (%)				
29–30 (норма)	118 (35,8%)	69 (41,8%)	49 (29,7%)	0,029*
≤ 28	212 (64,2%)	96 (58,2%)	116 (70,3%)	
25–27	122 (37%)	54 (32,7%)	68 (41,2%)	0,14
20–24	56 (17%)	26 (15,8%)	30 (18,2%)	0,66
10–19	3 (0,9%)	3 (1,8%)	0 (0%)	0,25

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; «P» - достоверность различий между 1 и 2 группами; АГ – артериальная гипертензия, ФП - фибрилляция предсердий; МоСА - Montreal Cognitive Assessment; Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

Анализ результатов тестирования по *КШОПС* показал наличие статистически значимых различий между группами: в 1ой группе было больше пациентов, набравших 29–30 баллов (p=0,029), во 2ой группе, напротив, больше пациентов набравших ≤28 баллов (p=0,029) (Таблица

№ 3.1.2.1.). Более подробно результаты тестирования по этим двум шкалам представлены в Таблице № 3.1.2.1.

При анализе результатов тестирования по *шкале оценки болезни Альцгеймера — когнитивной субшкале (Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-Cog))* необходимо отметить выявленное статистически значимое различие между группами (Таблица № 3.1.2.2): медиана итогового балла по ADAS-Cog была статистически значимо выше у пациентов с АГ с наличием сопутствующей ФП по сравнению с ее значениями у пациентов с АГ без ФП ($p=0,024$). Кроме того, во 2 группе было больше пациентов, набравших ≥ 11 ($p=0,039$), при этом в 1 группе, напротив, было больше пациентов, набравших от 0 до 10 баллов ($p=0,039$). Более подробно результаты тестирования по шкале ADAS-Cog представлены в Таблице № 3.1.2.2.

Таблица № 3.1.2.2. Результаты тестирования когнитивных функций пациентов с АГ по шкале оценки болезни Альцгеймера — когнитивной субшкале (Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-Cog) в зависимости от наличия сопутствующей ФП

Параметр	Все пациенты n=330	Группа 1 АГ без ФП n=165	Группа 2 АГ + ФП n=165	P1-2
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	14 [10;17]	13 [9;17]	14 [11;18]	0,024*
Число пациентов с определенным количеством баллов по ADAS-Cog, абс. (%)				
0-10	96 (29,1%)	57 (34,5%)	39 (23,6%)	0,039*
≥ 11	234 (70,9%)	108 (65,5%)	126 (76,4%)	
11-20	201 (60,9%)	94 (57%)	107 (64,8%)	0,18
0-20	297 (90%)	151 (91,5%)	146 (88,5%)	0,46
≥ 21	33 (10%)	14 (8,5%)	19 (11,5%)	
21-30	25 (7,6%)	8 (4,8%)	17 (10,3%)	0,09
31-40	6 (1,8%)	4 (2,4%)	2 (1,2%)	0,69
41-50	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0 (0%)	1,00
51-60	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0 (0%)	1,00

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; «P» - достоверность различий между 1 и 2 группами; АГ – артериальная гипертензия, ФП - фибрилляция предсердий; ADAS-Cog - Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (Шкала оценки болезни Альцгеймера - когнитивная субшкала); Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При оценке результатов *других когнитивных тестов* отмечены статистически значимое различие между группами: медиана среднего балла по результатам *Бостонского теста* была статистически значимо выше в 1ой группе, по сравнению с таковой во 2ой группе ($p=0,002$) (Таблица № 3.1.2.3). По результатам остальных когнитивных тестов статистически значимых различий в группах не обнаружено. Более подробно результаты тестирования представлены в Таблице № 3.1.2.3.

Таблица № 3.1.2.3. Результаты тестирования когнитивных функций пациентов с АГ по остальным когнитивным тестам в зависимости от наличия сопутствующей ФП (Me [Q1; Q3])

Параметр	Все пациенты n = 330	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P1-2
Тест вербальных ассоциаций				
Литеральные ассоциации, число слов	12 [10;13]	12 [10;13]	12 [11;13]	0,70
Категориальные ассоциации, число слов	11 [9;12]	11 [9;12]	10 [9;12]	0,64
Бостонский тест называния				
Итоговый балл	29 [26;33]	30 [27;33]	28 [26;32]	0,002*
DSST				
Итоговый балл	20 [18;23]	20 [17;23]	20 [18;24]	0,07
Digit Span test				
Итоговый балл	4 [4;5]	4 [4;5]	4 [4;5]	0,98
Тест "10 слов"				
Непосредственное воспроизведение, число слов	6 [5;6]	6 [5;7]	6 [5;6]	0,38
Отсроченное воспроизведение (через 10 мин.), число слов	4 [3;5]	4 [4;5]	4 [3;5]	0,17
Тест Струпа				
Струп 1, с	130 [100,8;165]	127 [100,5;161]	133 [100;168,5]	0,81
Струп 2, с	182 [139,8;218]	183 [143,5;218,5]	182 [134,5;218]	0,65
Струп 3, с	405 [292,8;538,5]	430 [302;556,5]	398 [280,5;530]	0,26
Коэффициент Струпа, с	226 [108;358,3]	240 [117,5;373]	213 [96,5;352,5]	0,21
Тест построения маршрута				
Часть А, с	81 [66,8;96]	84 [66;98]	79 [67;93]	0,33
Часть В, с	209 [167;242,5]	211 [174;248,5]	208 [162,5;239]	0,30
В-А, с	124 [86;164]	127 [90;163,5]	129 [91;169,5]	0,48

Примечания: «» - различия между группами статистически значимы; «P» - достоверность различий между 1 и 2 группами; Digit Span - тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке; DSST – Digit symbol substitution test (тест символьно-цифрового кодирования); АГ - артериальная гипертензия, ФП - фибрилляция предсердий; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.*

При оценке **психического статуса** обнаружено, что медиана количества баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) в части I **«Тревога»** была статистически значимо больше во 2 группе ($p < 0,001$) (Таблица № 3.1.2.4). В части II **«Депрессия»** шкалы тревоги и депрессии (HADS) во 2 группе также отмечается статистически значимо более высокие показатели по итоговому количеству баллов и, напротив, статистически значимо большее число больных с нормальным количеством баллов по данной шкале, чем в 1 группе ($p < 0,001$ для обоих сравнений) (Таблица № 3.1.2.4).

Таблица № 3.1.2.4. Результаты оценки психического статуса пациентов с АГ по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) в зависимости от наличия сопутствующей ФП

Параметр	Все пациенты n = 330	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P1-2
HADS - Тревога				
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	3 [1;5]	2 [0;4]	4 [2;5]	<0,001*
Число пациентов с определенным количеством баллов, абс. (%)				
0–7 баллов (норма)	319 (96,7%)	160 (97%)	159 (96,4%)	1,00
8–10	9 (2,7%)	4 (2,4%)	5 (3%)	1,00
≥11	2 (0,6%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)	1,00
HADS – Депрессия				
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	5 [3;7]	4 [2;7]	6 [4;7,5]	<0,001*
Число пациентов с определенным количеством баллов, абс. (%)				
0-7 баллов (норма)	262 (79,4%)	116 (70,3%)	146 (88,5%)	<0,001*
8-10	65 (19,7%)	26 (15,8%)	39 (23,6%)	0,10
≥11	3 (0,9%)	1 (0,6%)	2 (1,2%)	1,00

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; «P» - достоверность различий между 1 и 2 группами; HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии); АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий; Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

Медиана количества баллов по опроснику функциональной активности (FAQ) была статистически значимо (p=0,001) выше во 2 группе (Таблица № 3.1.2.5). Кроме того, во 2 группе было статистически значимо меньше пациентов с нормальным количеством баллов (0-8 баллов) (p=0,023) и, напротив, больше больных с ≥9 баллами (p=0,023) по данной шкале (Таблица № 3.1.2.5).

Таблица № 3.1.2.5. Результаты оценки функционального статуса пациентов с АГ по опроснику функциональной активности (FAQ) в зависимости от наличия сопутствующей ФП

Параметр	Все пациенты n = 330	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P1-2
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	11 [7;13]	10 [6;12]	12 [9;14]	0,001*
Число пациентов с определенным количеством баллов, абс. (%)				
0–8 (норма)	100 (30,3%)	60 (36,4%)	40 (24,2%)	0,023*
≥9	230 (69,7%)	105 (63,6%)	125 (75,8%)	

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; «P» - достоверность различий между 1 и 2 группами; АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий; Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль; FAQ - The Functional Activities Questionnaire (опросник функциональной активности).

3.1.3 Результаты суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сопутствующей фибрилляции предсердий

При сравнении данных СМАД между группами выявлены два статистически значимых различия (Таблица № 3.1.3.1.): медиана величины средненочного САД и величины скорости утреннего подъёма ДАД были статистически значимо выше в 1 группе ($p=0,032$ и $p=0,016$ соответственно). Подробные данные представлены в Таблице № 3.1.3.1.

Таблица № 3.1.3.1. Оценка показателей суточного мониторирования артериального давления у включенных в исследование пациентов с АГ в зависимости от наличия сопутствующей ФП (Ме [Q1; Q3])

Параметры СМАД	Все пациенты n = 330	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P1-2
Уровни АД, мм рт.ст.				
Среднесуточное САД	126,5 [116;138]	128 [118;139,5]	125 [115;136]	0,06
Среднесуточное ДАД	70 [63;75]	70 [64,5;76,5]	68 [62;74,5]	0,07
Среднедневное САД	127 [116;139]	128 [117;142]	126 [116;136,5]	0,28
Среднедневное ДАД	70 [64;77]	71 [65;78]	70 [63;76]	0,31
Средненочное САД	125 [114,8;137]	127 [116,5;139,5]	122 [112;135,5]	0,032*
Средненочное ДАД	65 [59;72,3]	67 [60;73,5]	65 [58;70]	0,07
Среднесуточное пульсовое АД	58 [49;68]	59 [50,5;69,5]	57 [48,5;66]	0,08
Величина утреннего подъёма, мм рт.ст.				
САД	34 [22;50]	34 [22;49]	36 [22;50,5]	0,85
ДАД	29 [17;41,3]	27 [15,5;40,5]	30 [18;42]	0,44
Скорость утреннего подъёма, мм рт. ст./ч				
САД	18 [11,3;31,2]	18,5 [12;31,9]	17 [9,9;30,7]	0,35
ДАД	13,4 [8;22]	14,8 [9;25,3]	11,9 [7,4;20,4]	0,016*
Вариабельность АД, мм рт.ст.				
САД, день	16 [13;19]	16 [13;19,3]	16 [12,1;19]	0,51
САД, ночь	13 [10;17]	13 [10,8;17]	13 [10;16,7]	0,38
ДАД, день	12 [10;15]	12 [10;14,7]	12 [9,3;15]	0,48
ДАД, ночь	10 [7,6;12]	10 [8;12]	9,9 [7,1;11]	0,20

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; «P» - достоверность различий между 1 и 2 группами; АГ - артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ФП - фибрилляция предсердий; Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При анализе **типов суточного профиля АД** статистически значимые различия между группами не обнаружены (Таблица № 3.1.3.2). Детальные результаты суммированы в Таблице № 3.1.3.2.

Таблица № 3.1.3.2. Оценка типов суточного профиля АД у пациентов с АГ в зависимости от наличия сопутствующей ФП (абс. (%))

Тип суточного профиля АД	Все пациенты n = 330	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P1-2
Нон-диппер (0 - <10%)	148 (44,8%)	67 (40,6%)	81 (49,1%)	0,15
Диппер (10–20%)	45 (13,6%)	22 (13,3%)	23 (13,9%)	1,00
Овер-диппер (>20%)	8 (2,4%)	6 (3,6%)	2 (1,2%)	0,28

Тип суточного профиля АД	Все пациенты n = 330	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P1-2
Найт-пикер (<0%)	129 (39,1%)	70 (42,4%)	59 (35,8%)	0,26

Примечания: различия между группами статистически не значимы; «Р» - достоверность различий между 1 и 2 группами; АГ – артериальная гипертензия, АД - артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ФП - фибрилляция предсердий.

3.1.4 Результаты анализа структуры лекарственных назначений у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сопутствующей фибрилляции предсердий

У пациентов обеих групп присутствует большое количество одновременно назначенных лекарственных препаратов (Таблица № 3.1.4.1). При сравнении максимального количества одновременно назначенных препаратов обнаружено статистически значимое различие между 1 и 2 группами в одновременном приеме ≥ 5 препаратов ($p=0,001$). Подробные данные представлены в Таблице № 3.1.4.1.

Таблица № 3.1.4.1. Количество одновременно назначенных препаратов у пациентов с АГ в зависимости от наличия сопутствующей ФП

Параметр	Все пациенты n = 330	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P1-2
Максимальное число одновременно назначенных препаратов у одного пациента, Ме [Q1; Q3]	9 [7;12]	9 [7;12]	9 [8;12]	0,032*
Число пациентов с определенным количеством одновременно назначенных препаратов, абс. (%)				
5 препаратов	17 (5,2%)	12 (7,3%)	5 (3%)	0,13
6 препаратов	33 (10%)	14 (8,5%)	19 (11,5%)	0,46
7 препаратов	38 (11,5%)	24 (14,5%)	14 (8,5%)	0,12
8 препаратов	36 (10,9%)	14 (8,5%)	22 (13,3%)	0,22
9 препаратов	42 (12,7%)	17 (10,3%)	25 (15,2%)	0,25
10 препаратов	25 (7,6%)	12 (7,3%)	13 (7,9%)	1,00
11 препаратов	29 (8,8%)	12 (7,3%)	17 (10,3%)	0,44
≥ 5 препаратов	316 (95,8%)	152 (92,1%)	164 (99,4%)	0,001*
≥ 10 препаратов	150 (45,5%)	71 (43,0%)	79 (47,9%)	0,44

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; «Р» - достоверность различий между 1 и 2 группами; АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий; Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

Всем пациентам проводилась оценка лекарственных назначений по шкале АХН (Таблица № 3.1.3.2): медиана во всех группах была сопоставима и составила 0 баллов, различия между группами статистически незначимы. Обнаружено единственное статистически значимое различие – в 1 группе было больше пациентов с ≥ 1 баллами по шкале АХН по сравнению со 2 группой ($p=0,007$, Таблица № 3.1.3.2).

Таблица № 3.1.4.2. Сравнительная характеристика антихолинергической нагрузки у пациентов с АГ в зависимости от наличия сопутствующей ФП

Параметр	Все пациенты n = 330	Группа 1 АГ без ФП n = 165	Группа 2 АГ + ФП n = 165	P1-2
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	0 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;1]	0,29
Число пациентов с определенным количеством баллов по шкале АХН, абс. (%)				
С 0 баллов	194 (58,8%)	89 (53,9%)	105 (63,6%)	0,09
С 1 баллом	82 (24,8%)	52 (31,5%)	30 (18,2%)	0,007*
С 2 баллами	18 (5,5%)	12 (7,3%)	6 (3,6%)	0,23
С 3 баллами	20 (6,1%)	6 (3,6%)	14 (8,5%)	0,10
С 4 баллами	10 (3%)	3 (1,8%)	7 (4,2%)	0,34
С 5 баллами	5 (1,5%)	3 (1,8%)	2 (1,2%)	1,00
С 6 баллами	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,6%)	1,00
С ≥2 баллами	54 (16,4%)	30 (18,2%)	24 (14,5%)	0,46
С ≥3 баллами	36 (10,9%)	24 (14,5%)	12 (7,3%)	0,84

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; «P» - достоверность различий между 1 и 2 группами; АГ – артериальная гипертензия, АХН - антихолинергическая нагрузка, ФП – фибрилляция предсердий; Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

3.2 Анализ результатов исследования в зависимости от наличия
сопутствующей хронической болезни почек

В зависимости от наличия сопутствующей ХБП мы разделили включенных в исследование пациентов с АГ на 2 группы - группа 1 без сопутствующей ХБП, группа 2 - с сопутствующей ХБП 3А и 3Б стадии (Таблица № 3.2.1.).

3.2.1 Клиническая характеристика пациентов с артериальной
гипертензией в зависимости от наличия сопутствующей хронической
болезни почек

По клиническим характеристикам выявлено, что: пациенты без ХБП были статистически значимо (p<0,001) моложе, чем больные с сопутствующей ХБП (Табл. № 3.2.1.1).

Таблица № 3.2.1.1. Клиническая характеристика пациентов с АГ в зависимости от наличия сопутствующей ХБП

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	P
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	76 [69,8;82,3]	81 [73;85]	<0,001*
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	50 (45,5%) / 60 (54,5%)	118 (53,6%) / 102 (46,4%)	0,16
Наличие высшего образования, абс. (%)	57 (51,8%)	95 (43,2%)	0,16
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	26 [23,6;28,5]	26,7 [23,6;29,7]	0,19
САД, мм рт.ст., Ме [Q1; Q3]	148 [133,3;162]	145,5 [128;162,8]	0,46
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	77,5 [61,8;93]	82 [65;95]	0,12
ЧСС, уд. /мин, Ме [Q1; Q3]	76 [54;92,3]	76,5 [57;94]	0,86

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; АГ – артериальная гипертензия, ДАД - диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек, ЧСС - частота сердечных сокращений; Ме – медиана, Q1 – 25 процентиль, Q3 – 75 процентиль.

По результатам **лабораторных исследований** между всеми группами имеют место статистически значимые различия по уровню креатинина ($p<0,001$) и СКФ ($p<0,001$) (Таблица № 3.2.1.2). Также статистически значимое различие между группами обнаружено в уровне гемоглобина ($p=0,01$), при этом необходимо отметить, что уровень гемоглобина у пациентов обеих групп находится в пределах нормы (Таблица № 3.2.1.2).

Таблица № 3.2.1.2. Сравнительная характеристика данных лабораторных методов исследования у включенных в исследование пациентов с АГ в зависимости от наличия сопутствующей ХБП (Ме [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	P
Гемоглобин, г/л	136 [122;145,5]	129 [117;142,8]	0,01*
Тромбоциты, 10^9 /л	216 [189,5;257]	211 [179;267,5]	0,62
Креатинин, ммоль/л	83 [71;95]	111 [94,3;137]	<0,001*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	68,9 [63,6;76,3]	45,3 [40,8;52,9]	<0,001*
Калий, ммоль/л	4,4 [4,2;4,7]	4,4 [4,1;4,8]	0,74
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 [3,5;5,5]	4,4 [3,6;5,4]	0,68
Глюкоза, ммоль	5,4 [5,1;6,2]	5,5 [5;6,6]	0,66
Общий белок, г/л	71 [66,5;77]	70 [66;74]	0,05
АлАТ, Ед/л	17 [12;23,3]	15 [11;23]	0,16
АсАТ, Ед/л	18 [15,8;21]	19 [16;23]	0,18
Билирубин общий, мкмоль/л	14 [10;18]	12 [10;17]	0,19
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,5 [2,1;5,6]	3,3 [2;4,7]	0,12
Билирубин непрямой, мкмоль/л	9,2 [6,9;13,3]	8,9 [6,5;11,7]	0,53

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; АГ – артериальная гипертензия, АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспаратаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек; Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При оценке **структуры сопутствующих заболеваний** у пациентов двух групп статистически значимых различий не обнаружено (Таблица № 3.2.1.3).

Таблица № 3.2.1.3. Характеристика сопутствующих заболеваний у включенных в исследование пациентов с АГ в зависимости от наличия ХБП (абс. (%))

Заболевание / патологическое состояние	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	P
ИБС: стенокардия 1-3 ФК	55 (50%)	133 (60,5%)	0,08
ИБС: ПИКС	25 (22,7%)	55 (25%)	0,70
ФП всего	55 (50%)	110 (50%)	0,93
ФП пароксизмальная форма	28 (25,5%)	52 (23,6%)	0,79
ФП постоянная форма	27 (24,5%)	58 (26,4%)	0,79
Ишемический инсульт в анамнезе	23 (20,9%)	53 (24,1%)	0,58
ХСН ФК I–III NYHA	74 (67,3%)	160 (72,7%)	0,26
ХСН ФК I NYHA	7 (6,4%)	7 (3,2%)	0,25
ХСН ФК II NYHA	58 (52,7%)	125 (56,8%)	0,48
ХСН ФК III NYHA	9 (8,2%)	28 (12,7%)	0,27
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	38 (34,5%)	71 (32,3%)	0,71

Заболевание / патологическое состояние	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	Р
Заболевания периферический артерий	21 (19,1%)	27 (12,3%)	0,10
Язвенная болезнь желудка и (или) ДПК	9 (8,2%)	23 (10,5%)	0,56
Аденома простаты / ДГПЖ	25 (22,7%)	37 (16,8%)	0,23
Сахарный диабет 2 типа	37 (33,6%)	78 (35,5%)	0,81
Анемия	10 (9,1%)	28 (12,7%)	0,37
Ожирение I–III ст.	21 (19,1%)	48 (21,8%)	0,67
Ожирение I ст.	13 (11,8%)	32 (14,5%)	0,61
Ожирение II ст.	7 (6,4%)	10 (4,5%)	0,60
Ожирение III ст.	1 (0,9%)	6 (2,7%)	0,43
Избыточная масса тела	48 (43,6%)	94 (42,7%)	0,91
Дефицит массы тела	1 (0,9%)	0 (0%)	0,33

Примечания: различия между группами статистически не значимы; АГ – артериальная гипертензия, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA - New York Heart Association Functional Classification (Функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При оценке **индекса коморбидности Чарлсон** статистически значимых различий между группами выявлено не было (Таблица № 3.2.1.4).

Таблица № 3.2.1.4. Результаты оценки индекса коморбидности Чарлсон у включенных в исследование пациентов с АГ в зависимости от наличия сопутствующей ХБП

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	Р
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы, Me [Q1; Q3]	6 [5;8]	6 [5;7]	0,82
Число пациентов с определенным количеством баллов по шкале коморбидности Чарлсон, абс. (%)			
С 1 баллом	0 (0%)	0 (0%)	---
С 2 баллами	6 (5,5%)	4 (1,8%)	0,09
С 3 баллами	8 (7,3%)	21 (9,5%)	0,54
С 4 баллами	6 (5,5%)	24 (10,9%)	0,15
С 5 баллами	24 (21,8%)	37 (16,8%)	0,29
С 6 баллами	23 (20,9%)	49 (22,3%)	0,89
С 7 баллами	15 (13,6%)	34 (15,5%)	0,74
С 8 баллами	10 (9,1%)	18 (8,2%)	0,84
С 9 баллами	7 (6,4%)	19 (8,6%)	0,52
С 10 баллами	8 (7,3%)	9 (4,1%)	0,29
С 11 баллами	2 (1,8%)	3 (1,4%)	1,00
С 12 баллами	1 (0,9%)	1 (0,5%)	1,00
С 13 баллами	0 (0%)	1 (0,5%)	1,00
С ≤4 баллами	20 (18,2%)	49 (22,3%)	0,47
С 5–7 баллами	62 (56,3%)	120 (54,5%)	0,82

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	Р
С ≥ 8 баллами	28 (25,5%)	51 (23,2%)	0,68

Примечания: различия между группами статистически не значимы; АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек; Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При оценке медикаментозной терапии, назначенной для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, обращают на себя внимание статистически значимые различия между группами по следующим группам препаратов: иАПФ назначались чаще в 1 группе (p=0,003); бета-адреноблокаторы - во 2 группе (p=0,043); антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) - во 2 группе (p=0,004), дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) - в 1 группе (p=0,008). Подробные данные представлены в Таблице № 3.2.1.5.

Таблица № 3.2.1.5. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии, назначенной для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, у включенных в исследование пациентов с АГ в зависимости от наличия сопутствующей ХБП (абс. (%))

Лекарственные средства / группа лекарственных средств	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	Р
Антиаритмические препараты			
Амиодарон	6 (5,5%)	12 (5,5%)	1,00
Пропафенон	1 (0,9%)	1 (0,5%)	1,00
Аллапинин	2 (1,8%)	1 (0,5%)	0,26
Антикоагулянты			
Оральные антикоагулянты	52 (47,3%)	113 (51,4%)	0,56
Прямые оральные антикоагулянты	52 (47,3%)	55 (25%)	<0,001*
Варфарин	0 (0%)	3 (1,4%)	0,55
Апиксабан	15 (13,6%)	30 (13,6%)	1,00
Ривароксабан	35 (31,8%)	75 (34,1%)	0,71
Дабигатран	2 (1,8%)	5 (2,3%)	1,00
Антигипертензивные препараты			
иАПФ	38 (34,5%)	42 (19,1%)	0,003*
БРА	67 (60,9%)	151 (68,6%)	0,09
β-адреноблокаторы	76 (69,1%)	173 (78,6%)	0,043*
Моксонидин	12 (10,9%)	15 (6,8%)	0,21
Диуретики			
Петлевые	32 (29,1%)	82 (37,3%)	0,18
Тиазидные	10 (9,1%)	20 (9,1%)	1,00
Тиазидоподобные	12 (10,9%)	26 (11,8%)	0,86
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	31 (28,2%)	98 (44,5%)	0,004*
Блокаторы кальциевых каналов			
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	44 (40%)	56 (25,5%)	0,008*
Дилтиазем	0 (0%)	1 (0,5%)	1,00
Верапамил	4 (3,6%)	2 (0,9%)	0,10

Лекарственные средства / группа лекарственных средств	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	P
Другие лекарственные средства			
Статины	68 (61,8%)	132 (60%)	0,81
Нитраты	2 (1,8%)	4 (1,8%)	1,00
Дигоксин	1 (0,9%)	6 (2,7%)	0,43

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; АГ - артериальная гипертензия, БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ХБП – хроническая болезнь почек; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При детальной оценке *прочей медикаментозной терапии (кроме препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы)*, статистически значимых различий между группами не обнаружено (Таблица № 3.2.1.6).

Таблица № 3.2.1.6. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии (кроме лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы) у включенных в исследование пациентов с АГ в зависимости от наличия сопутствующей ХБП (абс. (%))

Лекарственные средства / группа лекарственных средств	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	P
Сахароснижающие препараты			
Количество пациентов, получающих сахароснижающую терапию	33 (30%)	72 (32,7%)	0,71
Инсулинотерапия	6 (5,5%)	14 (6,4%)	0,81
Пероральные сахароснижающие препараты	53 (48,2%)	124 (56,4%)	0,16
Препараты сульфонилмочевины	9 (8,2%)	30 (13,6%)	0,21
Метформин	23 (20,9%)	42 (19,1%)	0,77
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4	8 (7,3%)	22 (10%)	0,54
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа	8 (7,3%)	20 (9,1%)	0,68
Другие лекарственные средства			
Аллопуринол	7 (6,4%)	22 (10%)	0,31
Инибиторы протонной помпы	41 (37,3%)	73 (33,2%)	0,46
Нестероидные противовоспалительные средства	29 (26,4%)	49 (22,3%)	0,41
α-адреноблокаторы	17 (15,5%)	32 (14,5%)	0,87
Противоэпилептические средства	8 (7,3%)	20 (9,1%)	0,68
Нейротропные препараты (трициклические антидепрессанты, леводопа, нейролептики)	6 (5,5%)	13 (5,9%)	1,00
Гормональные препараты (например, L-тироксин)	23 (20,9%)	45 (20,5%)	1,00

Примечания: различия между группами статистически не значимы; АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек; Me – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.

3.2.2 Результаты оценки когнитивного статуса, психического статуса и функциональной активности пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сопутствующей хронической болезни почек

При исследовании когнитивных функций с помощью *MoCA* обнаружено статистически значимое различие между 1 и 2 группами по медиане итогового количества баллов ($p=0,005$) (Таблица № 3.2.2.1). Также между 1 и 2 группами имеются статистически значимые различия по количеству пациентов, набравших определенное количество баллов: норма (≥ 26 баллов) ($p=0,009$), 10–17 баллов ($p=0,032$), ≤ 25 баллов ($p=0,009$) и ≤ 24 балла ($p=0,033$).

Таблица № 3.2.2.1. Результаты тестирования когнитивных функций пациентов с АГ по MoCA и КШОПС в зависимости от наличия сопутствующей ХБП

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	P
Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)			
Итоговый балл, Me [Q1; Q3]	24 [22;26]	23 [21;25]	0,005*
Число пациентов с определенным количеством баллов по MoCA, абс. (%)			
≥ 26 баллов (норма)	32 (29,1%)	36 (16,4%)	0,009*
18–25 баллов	78 (70,9%)	175 (79,5%)	0,10
10–17 баллов	0 (0%)	9 (4,1%)	0,032*
<10 баллов	0 (0%)	0 (0%)	-
≤ 26 баллов	96 (87,3%)	199 (90,5%)	0,45
≤ 25 баллов	78 (70,9%)	184 (83,6%)	0,009*
≤ 24 баллов	66 (60%)	159 (72,3%)	0,033*
Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС)			
Итоговый балл, Me [Q1; Q3]	28 [26;29]	27 [25;29]	0,002*
Число пациентов с определенным количеством баллов по КШОПС, абс. (%)			
29–30 баллов (норма)	49 (44,5%)	69 (31,4%)	0,021*
≤ 28 баллов	61 (55,5%)	151 (68,6%)	
28 баллов	12 (10,9%)	19 (8,6%)	0,55
25–27 баллов	43 (39,1%)	79 (35,9%)	0,63
20–24 баллов	6 (5,5%)	50 (22,7%)	<0,001*
10–19 баллов	0 (0%)	3 (1,4%)	0,55
<10 баллов	0 (0%)	0 (0%)	-

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек; MoCA - Montreal Cognitive Assessment; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

Анализ результатов тестирования по *КШОПС* выявил статистически значимые различия между 1 и 2 группами по медиане итогового количества баллов ($p=0,002$), а также по количеству пациентов, набравших определенное количество итоговых баллов – норма (29-30 баллов) ($p=0,021$), ≤ 28 баллов ($p=0,021$), 20-24 балла ($p<0,001$). Подробные данные представлены в Таблице № 3.2.2.1.

При анализе результатов тестирования по *шкале оценки болезни Альцгеймера — когнитивной субшкале (Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-Cog))* обнаружено, что медиана итогового балла по ADAS-Cog была статистически значимо больше во 2-й группе по сравнению с 1-й ($p<0,001$) (Таблица 3.2.2.2). Также во 2 группе было статистически значимо больше больных, набравших ≥ 11 баллов ($p=0,001$), ≥ 21 баллов ($p=0,001$), 21-30 баллов ($p=0,025$).

Таблица № 3.2.2.2. Результаты тестирования когнитивных функций пациентов с АГ по шкале оценки болезни Альцгеймера - когнитивной субшкале (Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-Cog) в зависимости от наличия сопутствующей ХБП

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	P
Итоговый балл, Ме [Q1;Q3]	11 [9;15]	14 [11;18]	<0,001*
Число пациентов с определенным количеством баллов по ADAS-Cog, абс. (%)			
0-10 баллов	45 (40,9%)	51 (23,2%)	0,001*
≥ 11 баллов	65 (59,1%)	169 (76,8%)	
11-20 баллов	62 (56,4%)	139 (63,2%)	0,23
0-20 баллов	107 (97,3%)	190 (86,4%)	0,001*
≥ 21 балла	3 (2,7%)	30 (13,6%)	
21-30 баллов	3 (2,7%)	22 (10%)	0,025*
31-40 баллов	0 (0%)	8 (3,6%)	0,06
41-50 баллов	0 (0%)	1 (0,5%)	1,00
51-60 баллов	0 (0%)	1 (0,5%)	1,00

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек; ADAS-Cog - Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (Шкала оценки болезни Альцгеймера - когнитивная субшкала); Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При оценке результатов *теста вербальных ассоциаций* выявлено статистически значимое различие между группами по количеству названных слов в тесте литеальных ассоциаций (пациенты с сопутствующей ХБП называли меньше слов, чем пациенты без ХБП, $p<0,001$) (Таблица № 3.2.2.3). Результаты *теста символично-цифрового кодирования (DSST)* также демонстрируют статистически значимое различие между группами ($p=0,023$). В результатах *теста на повторение цифр в прямом и обратном порядке (Digit Span)* также установлено статически значимое различие между группами ($p<0,001$) - медиана среднего количества баллов была статистически значимо больше в группе пациентов без ХБП по сравнению с таковой в группе больных с сопутствующей ХБП (Таблица № 3.2.2.3). Статистически значимые различия между группами выявлены также в результатах *теста "10 слов"*, как при непосредственном, так и при отсроченном воспроизведении (Таблица № 3.2.2.3). Подробные данные представлены в Таблице № 3.2.2.3.

Таблица № 3.2.2.3. Результаты тестирования когнитивных функций пациентов с АГ по остальным когнитивным тестам в зависимости от наличия сопутствующей ХБП (Ме [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	Р
Тест вербальных ассоциаций			
Литеральные ассоциации, кол-во слов	12 [11;13]	11 [10;13]	<0,001*
Категориальные ассоциации, кол-во слов	11 [10;11]	10 [9;12]	0,56
Бостонский тест называния			
Итоговый балл	29 [26;32]	29 [26;33]	0,16
DSST			
Итоговый балл	22 [19;25]	20 [17;23]	<0,001*
Digit Span test			
Итоговый балл	4 [4;5]	4 [4;5]	0,023*
Тест "10 слов"			
Непосредственное воспроизведение, количество слов	6 [5;6]	6 [5;7]	<0,001*
Отсроченное воспроизведение (через 10 мин.), количество слов	4 [3;5]	4 [4;5]	0,025*
Тест Струпа			
Струп 1, с	136 [96,8;170]	127,5 [101;161]	0,35
Струп 2, с	187 [143,5;219]	180 [139;217,8]	0,33
Струп 3, с	388 [292;504,3]	422,5 [292,5;557,3]	0,37
Коэффициент Струпа, с	202 [106,3;326]	240,5 [108,5;374,5]	0,25
Тест построения маршрута			
Часть А, с	78 [66,8;93]	83,5 [66,3;97]	0,30
Часть В, с	209 [174,8;248]	209 [163,5;239]	0,46
В-А, с	128 [90,8;166]	122 [85;161]	0,29

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; АГ - артериальная гипертензия, ХБП - хроническая болезнь почек, Digit Span - тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке; DSST – Digit symbol substitution test (тест символьно-цифрового кодирования); Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль..

При оценке психического статуса обнаружено, что медиана итогового количества баллов по субшкале "Тревога" госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) была статистически значимо больше во 2 группе по сравнению с 1 группой (p=0,004) (Таблица № 3.2.2.4). По субшкале "Депрессия" госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) статистически значимых различий между группами не выявлено (Таблица № 3.2.2.4).

Таблица № 3.2.2.4. Результаты оценки психического статуса пациентов с АГ по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) в зависимости от наличия сопутствующей ХБП

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	Р
HADS - Тревога			
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	2 [0;4]	3 [2;5]	0,004*

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	P
Число пациентов с определенным количеством баллов, абс. (%)			
0–7 баллов (норма)	106 (96,4%)	213 (96,8%)	1,00
8–10 баллов	4 (3,6%)	6 (2,7%)	0,74
≥11 баллов	1 (0,9%)	1 (0,5%)	1,00
HADS – Депрессия			
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	5 [3;7]	6 [3;7]	0,21
Число пациентов с определенным количеством баллов, абс. (%)			
0-7 баллов (норма)	89 (80,9%)	173 (78,6%)	0,67
8–10 баллов	21 (19,1%)	44 (20%)	0,88
≥11 баллов	0 (0%)	3 (1,4%)	0,55

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии); АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек; Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

Медиана количества баллов по опроснику функциональной активности (FAQ) была статистически значимо (p=0,002) выше во 2 группе по сравнению с 1 группой (Таблица № 3.2.2.5).

Таблица № 3.2.2.5. Результаты оценки функционального статуса пациентов с АГ по опроснику функциональной активности (FAQ) в зависимости от наличия сопутствующей ХБП

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	P
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	10 [6;13]	11 [8;14]	0,002*
Число пациентов с определенным количеством баллов, абс. (%)			
0–8 баллов (норма)	43 (39,1%)	57 (25,9%)	0,016*
≥9 баллов	67 (60,9%)	163 (74,1%)	

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек; Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль; FAQ - The Functional Activities Questionnaire (опросник функциональной активности).

Во 2 группе было статистически значимо больше пациентов с нормальным количеством баллов (0 – 8 баллов) и пациентов с 9 и более баллами (p=0,016 и p=0,016 соответственно), чем в 1 группе. Подробные данные представлены в Таблице № 3.2.2.5.

3.2.3 Результаты суточного мониторингирования АД у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сопутствующей хронической болезни почек

При сравнении данных СМАД между группами выявлены два статистически значимых различия (Таблица № 3.2.3.1): медиана величины утреннего подъема САД и ДАД были

статистически значимо выше в 1 группе по сравнению с соответствующими значениями во 2 группе (p=0,02 и p=0,007 соответственно). Подробные данные представлены в Таблице № 3.2.3.1.

Таблица № 3.2.3.1. Результаты оценки показателей суточного мониторингирования артериального давления у включенных в исследование пациентов с АГ в зависимости от наличия сопутствующей ХБП (Me [Q1; Q3])

Параметры СМАД	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	P
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	126 [116;136]	127 [117;139]	0,49
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	69 [63,3;75]	70 [63;75,8]	0,65
Среднедневное САД, мм рт.ст.	127 [116,3;137]	127 [116;139,8]	0,84
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	69,5 [64;77]	70 [64;77]	0,89
Средноночное САД, мм рт.ст.	123 [113;136]	125 [115,3;138]	0,23
Средноночное ДАД, мм рт.ст.	65 [58;71,8]	65 [59;73,8]	0,41
Среднесуточное пульсовое АД, мм рт.ст.	57,5 [49;67,8]	58,5 [49,3;69]	0,58
Величина утреннего подъёма САД, мм рт. ст.	37 [24;51]	34 [20,3;48]	0,02*
Величина утреннего подъёма ДАД, мм рт. ст.	30,5 [18;42]	26 [16;39]	0,007*
Скорость утреннего подъёма САД, мм рт. ст./ч	19 [11,7;31,8]	17,9 [10,2;30,9]	0,66
Скорость утреннего подъёма ДАД, мм рт. ст./ч	13,4 [8;22,4]	13 [7,7;21,2]	0,11
Вариабельность САД, день, мм рт.ст.	16 [13;19]	16 [13;19]	0,98
Вариабельность САД, ночь, мм рт.ст.	13 [10;17]	13 [10;16,9]	0,13
Вариабельность ДАД, день, мм рт.ст.	12 [9,8;14,9]	12 [10;14]	0,47
Вариабельность ДАД, ночь, мм рт.ст.	9,5 [7,1;12]	10 [7,3;11]	0,39

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; АГ – артериальная гипертензия, ДАД - диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ХБП – хроническая болезнь почек; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При сравнении *типов суточного профиля АД* между группами выявлены статистически значимое различие по частоте встречаемости профиля «Овер-диппер» (p=0,018) (Таблица № 3.2.3.2). По частоте встречаемости остальных типов суточных профилей АД статистически значимых различий не обнаружено. Подробные данные представлены в Таблице № 3.2.3.2.

Таблица № 3.2.3.2. Типы суточного профиля артериального давления у включенных в исследование пациентов с АГ в зависимости от наличия сопутствующей ХБП (абс. (%))

Тип суточного профиля АД	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	P
Нон-диппер (0 - <10%)	48 (43,6%)	100 (45,5%)	0,82
Диппер (10–20%)	17 (15,5%)	28 (12,7%)	0,50
Овер-диппер (>20%)	6 (5,5%)	2 (0,9%)	0,018*
Найт-пикер (<0%)	39 (35,5%)	90 (40,9%)	0,40

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; АД – артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование артериального давления; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

3.2.4 Результаты анализа структуры лекарственных назначений
у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия
сопутствующей хронической болезни почек

У пациентов двух групп присутствует большое количество одновременно назначенных лекарственных препаратов (Таблица № 3.2.4.1). При сравнении максимального количества одновременно назначенных препаратов обнаружено единственное статистически значимое различие между 1 и 2 группами - в одновременном приеме 11 препаратов ($p=0,013$). Подробные данные представлены в Таблице № 3.2.4.1.

Таблица № 3.2.4.1. Количество одновременно назначенных препаратов у включенных в исследование пациентов с АГ в зависимости от наличия сопутствующей ХБП

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	P
Максимальное количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у одного пациента), Me [Q1; Q3]	9 [7;12]	9 [7;12]	0,73
Число пациентов с определенным количеством одновременно назначенных препаратов, абс. (%)			
5 препаратов	3 (2,7%)	14 (6,4%)	0,19
6 препаратов	10 (9,1%)	23 (10,5%)	0,85
7 препаратов	11 (10%)	27 (12,3%)	0,59
8 препаратов	13 (11,8%)	23 (10,5%)	0,71
9 препаратов	13 (11,8%)	29 (13,2%)	0,86
10 препаратов	8 (7,3%)	17 (7,7%)	1,00
11 препаратов	16 (14,5%)	13 (5,9%)	0,013*
≥5 препаратов	104 (94,5%)	198 (90%)	0,21
≥10 препаратов	54 (49,1%)	96 (43,6%)	0,35

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

Всем пациентам проводилась оценка лекарственных назначений по шкале АХН (Таблица № 3.2.4.2): медиана во всех группах была сопоставима, различия между группами были статистически незначимы (Таблица № 3.2.4.2).

Таблица № 3.2.4.2. Сравнительная характеристика антихолинергической нагрузки у включенных в исследование пациентов с АГ в зависимости от наличия сопутствующей ХБП

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	P
Итоговое число баллов, Me [Q1; Q3]	0 [0;1]	0 [0;1]	0,18
Число пациентов с определенным количеством баллов по шкале АХН, абс. (%)			
С 0 баллов	71 (64,5%)	123 (55,9%)	0,16
С 1 баллом	22 (20%)	60 (27,3%)	0,18
С 2 баллами	6 (5,5%)	12 (5,5%)	1,00

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП n=220	P
С 3 баллами	6 (5,5%)	14 (6,4%)	0,81
С 4 баллами	5 (4,5%)	5 (2,3%)	0,31
С 5 баллами	0 (0%)	5 (2,3%)	0,17
С 6 баллами	0 (0%)	1 (0,5%)	1,00
С ≥2 баллами	17 (15,5%)	37 (16,8%)	0,88
С ≥ 3 баллами	11 (10%)	25 (11,4%)	0,85

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; АГ – артериальная гипертензия, АХН - антихолинергическая нагрузка, ХБП – хроническая болезнь почек; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

3.3 Анализ результатов исследования в зависимости от стадии
сопутствующей хронической болезни почек

В зависимости от наличия и стадии сопутствующей ХБП мы разделили включенных в исследование пациентов с АГ на 3 группы - группа 1 без сопутствующей ХБП, группа 2 - с сопутствующей ХБП 3А стадии и группа 3 - с сопутствующей ХБП 3Б стадии (Таблица № 3.3.1.1).

3.3.1 Клиническая характеристика пациентов с артериальной
гипертензией в зависимости от наличия и стадии сопутствующей
хронической болезни почек

По клиническим характеристикам выявлены статистически значимые различия в возрасте пациентов 1 и 2 (p=0,005) групп, а также 1 и 3 групп (p=0,012): пациенты без ХБП были статистически значимо моложе (Таблица № 3.3.1.1). В группе 1 было примерно равное количество женщин и мужчин, в группе 2 преобладали женщины (примерно 2/3 от включенных пациентов), а в группе 3, напротив, преобладали мужчины (почти 2/3 включенных больных): указанные различия между группами были статистически значимы (Таблица № 3.3.1.1). Подробные данные представлены в Таблице № 3.3.1.1.

Таблица № 3.3.1.1. Клиническая характеристика пациентов с АГ
в зависимости от наличия и стадии сопутствующей ХБП

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ + ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]	76 [69,8;82,3]	81 [73,8;84,3]	79,5 [72;85,3]	0,002*	0,005*	1,00	0,012*
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	50 (45,5%) / 60 (54,5%)	75 (68,2%) / 35 (31,8%)	43 (39,1%) / 67 (60,9%)	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,41
Высшее обра- зование, абс.(%)	57 (51,8%)	48 (43,6%)	47 (42,7%)	0,36	0,28	1,00	0,22

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ + ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
ФП, абс. (%)	55 (50%)	55 (50%)	55 (50%)	1,00	1,00	1,00	1,00
Пароксиз- мальная форма ФП, абс. (%)	28 (25,5%)	22 (20%)	30 (27,3%)	0,43	0,42	0,27	0,88
Постоянная форма ФП, абс. (%)	27 (24,5%)	33 (30%)	25 (22,7%)	0,44	0,45	0,28	0,87
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	26 [23,6;28,5]	27,1 [24,1;29,5]	26,3 [22,9;29,9]	0,24	0,09	0,30	0,57
САД, мм рт.ст., Ме [Q1; Q3]	148 [133,3;162]	143 [126;163,3]	149 [132,8;162]	0,40	0,23	0,26	0,93
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	77,5 [61,8;93]	82,5 [67;92,3]	80,5 [62,8;97,3]	0,30	0,15	0,99	0,21
ЧСС, уд. /мин, Ме [Q1; Q3]	76 [54;92,3]	77,5 [54,8;96,3]	76 [57,8;92]	0,84	0,68	0,57	0,91

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; АГ – артериальная гипертензия, ДАД - диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ЧСС - частота сердечных сокращений; Ме – медиана, Q1 – 25 перцентиль, Q3 – 75 перцентиль.

По результатам лабораторных исследований отмечается статистически значимое различие между всеми сравниваемыми группами по уровню креатинина (p<0,001) и СКФ (p<0,001) (Таблица № 3.3.1.2). Уровень общего белка (p=0,001) был статистически значимо ниже в 3 группе по сравнению с 1 и 2 группами (p=0,006 и p=0,016 соответственно) (Таблица № 3.3.1.2). Также статистически значимое различие между группами обнаружено в уровне гемоглобина, при этом необходимо отметить, что уровень гемоглобина находится в пределах нормы во всех трех группах (Таблица № 3.3.1.2).

Таблица № 3.3.1.2. Сравнительная характеристика данных лабораторных методов исследования у пациентов с АГ в зависимости от наличия и стадии сопутствующей ХБП (Ме [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ + ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Гемоглобин, г/л	136 [122;145,5]	128 [118;142]	130,5 [116,8;143,3]	0,034*	0,09	1,00	0,06
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	216 [189,5;257]	215,5 [190,3;270]	205 [170,5;263,8]	0,23	0,73	0,09	0,22
Креатинин, ммоль/л	83 [71;95]	95 [86;104]	137 [125;146]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
СКФ, мл/мин/1,73м ²	68,9 [63,6;76,3]	52,9 [48,9;56,7]	40,8 [35,5;42,7]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Калий, ммоль/л	4,4 [4,2;4,7]	4,4 [4,1;4,8]	4,5 [4,1;4,8]	0,88	0,93	0,71	0,64
ОХ, ммоль/л	4,3 [3,5;5,5]	4,4 [3,7;5,3]	4,4 [3,5;5,6]	0,91	0,67	0,87	0,77
Глюкоза, ммоль	5,4 [5,1;6,2]	5,5 [5,1;6,4]	5,5 [5,6;8]	0,91	0,69	0,88	0,73

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ + ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Общий белок, г/л	71 [66,5;77]	71 [67;75]	69 [65,3;73]	0,003*	1,00	0,016*	0,006*
АлАТ, Ед/л	17 [12;23,3]	14 [11;20]	16 [12;23,8]	0,17	0,06	0,21	0,57
АсАТ, Ед/л	18 [16;21]	19 [15;22]	19 [16;23]	0,35	0,38	0,63	0,14
Билирубин общий, мкмоль/л	14 [10;18]	12 [9;15]	12,5 [10;17]	0,17	0,07	0,19	0,66
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,5 [2,1;5,6]	3,1 [1,8;4,7]	3,4 [2,3;5]	0,12	0,04	0,17	0,48
Билирубин непрямой, мкмоль/л	9,2 [6,9;13,3]	9,0 [5,9;11,3]	8,8 [6,7;12,7]	0,60	0,37	0,40	0,85

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; АГ – артериальная гипертензия, АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспаратаминотрансфераза, ОХ - общий холестерин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При оценке **структуры сопутствующих заболеваний** у пациентов трех групп выявлено единственное статистически значимое различие - во 2 группе (где преобладали женщины) оказалось меньше пациентов с аденомой или доброкачественной гипертрофией предстательной железы по сравнению с 1 группой (p=0,049, Таблица № 3.3.1.3). Подробные данные представлены в Таблице № 3.3.1.3.

Таблица № 3.3.1.3. Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов с АГ в зависимости от наличия и стадии ХБП (абс. (%))

Заболевание / патологическое состояние	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ + ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
ИБС: стенокардия 1-3 ФК	55 (50%)	64 (58,2%)	69 (62,7%)	0,16	0,28	0,58	0,08
ИБС: ПИКС	25 (22,7%)	26 (23,6%)	29 (26,4%)	0,85	1,00	0,76	0,64
ФП всего	55 (50%)	55 (50%)	55 (50%)	1,00	1,00	1,00	1,00
ФП пароксизмальная форма	28 (25,5%)	22 (20%)	30 (27,3%)	0,43	0,42	0,27	0,88
ФП постоянная форма	27 (24,5%)	33 (30%)	25 (22,7%)	0,44	0,45	0,28	0,87
ОНМК в анамнезе	23 (20,9%)	31 (28,2%)	22 (20%)	0,31	0,27	0,21	1,00
ХСН ФК I–III NYHA	74 (67,3%)	78 (70,9%)	82 (74,5%)	0,47	0,70	0,64	0,16
ХСН ФК I NYHA	7 (6,4%)	4 (3,6%)	3 (2,7%)	0,48	0,54	1,00	0,33
ХСН ФК II NYHA	58 (52,7%)	63 (57,3%)	62 (56,4%)	0,83	0,59	1,00	0,70
ХСН ФК III NYHA	9 (8,2%)	11 (10%)	17 (15,5%)	0,24	0,82	0,31	0,14
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	38 (34,5%)	39 (35,5%)	32 (29,1%)	0,58	1,00	0,39	0,47
ЗПА	21 (19,1%)	15 (13,6%)	12 (10,9%)	0,23	0,36	0,68	0,13
Язвенная болезнь желудка и (или) ДПК	9 (8,2%)	13 (11,8%)	10 (9,1%)	0,71	0,50	0,66	1,00
Аденома простаты / ДГПЖ	25 (22,7%)	13 (11,8%)	24 (21,8%)	0,07	0,049*	0,07	1,00
Сахарный диабет 2 типа	37 (33,6%)	35 (31,8%)	43 (39,1%)	0,50	0,89	0,32	0,48
Анемия	10 (9,1%)	10 (9,1%)	18 (16,4%)	0,18	1,00	0,16	0,16
Ожирение I–III ст.	21 (19,1%)	21 (19,1%)	27 (24,5%)	0,47	1,00	0,42	0,42
Ожирение I ст.	13 (11,8%)	15 (13,6%)	17 (15,5%)	0,76	0,84	0,85	0,56
Ожирение II ст.	7 (6,4%)	5 (4,5%)	5 (4,5%)	0,86	0,77	1,00	0,77

Заболевание / патологическое состояние	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ + ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Ожирение III ст.	1 (0,9%)	1 (0,9%)	5 (4,5%)	0,23	1,00	0,21	0,21
Избыточная масса тела	48 (43,6%)	54 (49,1%)	40 (36,4%)	0,17	0,50	0,08	0,34
Дефицит массы тела	1 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)	1,00	1,00	---	1,00

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; АГ – артериальная гипертензия, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ЗПА - заболевание периферических артерий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA - New York Heart Association Functional Classification (Функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При оценке **индекса коморбидности Чарлсон** статистически значимых различий между группами выявлено не было (Таблица № 3.3.1.4).

Таблица № 3.3.1.4. Сравнительная характеристика индекса коморбидности Чарлсон у включенных в исследование пациентов с АГ в зависимости от наличия и стадии сопутствующей ХБП

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ + ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы, Ме [Q1; Q3]	6 [5;8]	6 [5;7,3]	6 [5;7]	0,84	0,44	0,55
Число пациентов с определенным количеством баллов по шкале коморбидности Чарлсон, абс. (%)						
С 1 баллом	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---	---	---
С 2 баллами	6 (5,5%)	1 (0,9%)	3 (2,7%)	0,12	0,62	0,50
С 3 баллами	8 (7,3%)	10 (9,1%)	11 (10%)	0,81	1,00	0,63
С 4 баллами	6 (5,5%)	13 (11,8%)	11 (10%)	0,15	0,83	0,31
С 5 баллами	24 (21,8%)	13 (11,8%)	24 (21,8%)	0,07	0,07	1,00
С 6 баллами	23 (20,9%)	30 (27,3%)	19 (17,3%)	0,34	0,11	0,61
С 7 баллами	15 (13,6%)	16 (14,5%)	18 (16,4%)	1,00	0,85	0,71
С 8 баллами	10 (9,1%)	11 (10%)	7 (6,4%)	1,00	0,46	0,62
С 9 баллами	7 (6,4%)	9 (8,2%)	10 (9,1%)	0,80	1,00	0,62
С 10 баллами	8 (7,3%)	5 (4,5%)	4 (3,6%)	0,57	1,00	0,37
С 11 баллами	2 (1,8%)	2 (1,8%)	1 (0,9%)	1,00	1,00	1,00
С 12 баллами	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,9%)	1,00	1,00	1,00
С 13 баллами	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,9%)	---	1,00	1,00
С ≤4 баллами	20 (18,2%)	24 (21,8%)	25 (22,7%)	0,61	1,0	0,50
С 5–7 баллами	62 (56,3%)	59 (53,7%)	61 (55,5%)	0,79	0,89	1,00
С ≥8 баллами	28 (25,5%)	27 (24,5%)	24 (21,8%)	1,00	0,75	0,63

Примечания: «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; АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек; Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При оценке медикаментозной терапии, назначенной для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, обращает на себя внимание статистически значимое различие по частоте назначений следующих групп препаратов (Таблица № 3.3.1.5): иАПФ - между 1 и 2 группами ($p=0,009$), 1 и 3 группами ($p=0,023$); БРА - между 1 и 2 группами ($p=0,046$); бета-адреноблокаторы - между 1 и 3 группами ($p=0,018$); диуретики: тиазидные - между 2 и 3 группами ($p=0,033$), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) - между 1 и 2 ($p=0,017$), 1 и 3 группами ($p=0,017$). Обращает на себя внимание статистически значимое различие в назначении дигидропиридиновых БКК - между 1 и 3 группами ($p=0,009$). Подробные данные представлены в Таблице № 3.3.1.5.

**Таблица № 3.3.1.5. Сравнительная характеристика
медикаментозной терапии для лечения сердечно-сосудистых заболеваний
у пациентов с АГ в зависимости от наличия и стадии сопутствующей ХБП
(абс. (%))**

ЛС / группа ЛС	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ+ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ+ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Антиаритмические средства							
Амиодарон	6 (5,5%)	5 (4,5%)	7 (6,4%)	0,95	1,00	0,77	1,00
Пропафенон	1 (0,9%)	1 (0,9%)	0 (0%)	1,00	1,00	1,00	1,00
Аллапинин	2 (1,8%)	1 (0,9%)	0 (0%)	0,78	1,00	1,00	0,50
Антикоагулянты							
Оральные антикоагулянты	52 (47,3%)	55 (50%)	58 (52,7%)	0,73	0,79	0,79	0,50
Прямые оральные антикоагулянты	52 (47,3%)	55 (50%)	55 (50%)	0,91	0,79	1,00	0,79
Варфарин	0 (0%)	0 (0%)	3 (2,7%)	0,11	---	0,11	0,11
Апиксабан	15 (13,6%)	16 (14,5%)	14 (12,7%)	0,98	1,00	0,85	1,00
Ривароксабан	35 (31,8%)	38 (34,5%)	37 (33,6%)	0,94	0,78	1,00	0,89
Дабигатран	2 (1,8%)	1 (0,9%)	4 (3,6%)	0,51	1,00	0,37	0,68
Антигипертензивные препараты							
иАПФ	38 (34,5%)	20 (18,2%)	22 (20%)	0,009*	0,009*	0,86	0,023*
БРА	67 (60,9%)	80 (72,7%)	71 (64,5%)	0,10	0,046*	0,25	0,50
β-адреноблокаторы	76 (69,1%)	82 (74,5%)	91 (82,7%)	0,045*	0,37	0,19	0,018*
Моксонидин	12 (10,9%)	9 (8,2%)	6 (5,5%)	0,36	0,65	0,59	0,22
Диуретики							
Петлевые	32 (29,1%)	38 (34,5%)	44 (40%)	0,26	0,47	0,49	0,12
Тиазидные	10 (9,1%)	15 (13,6%)	5 (4,5%)	0,07	0,4	0,033*	0,29
Тиазидоподобные	12 (10,9%)	9 (8,2%)	17 (15,5%)	0,26	0,65	0,14	0,43
АМКР	31 (28,2%)	49 (44,5%)	49 (44,5%)	0,017*	0,017*	1,00	0,017*
Блокаторы кальциевых каналов							
Дигидропиридиновые	44 (40%)	31 (28,2%)	25 (22,7%)	0,019*	0,09	0,44	0,009*
Дилтиазем	0 (0%)	1 (0,9%)	0 (0%)	1,00	1,00	1,00	---
Верапамил	4 (3,6%)	2 (1,8%)	0 (0%)	0,17	0,68	0,50	0,12
Другие лекарственные средства							
Статины	68 (61,8%)	67 (60,9%)	65 (59,1%)	0,94	1,00	0,90	0,78
Нитраты	2 (1,8%)	1 (0,9%)	3 (2,7%)	0,87	1,00	0,62	1,00

Лекарственные средства	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ + ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Другие лекарственные средства							
Аллопуринол	7 (6,4%)	10 (9,1%)	12 (10,9%)	0,52	0,62	0,82	0,34
Ингибиторы протонной помпы (ИПП)	41 (37,3%)	41 (37,3%)	32 (29,1%)	0,36	1,00	0,25	0,25
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)	29 (26,4%)	24 (21,8%)	25 (22,7%)	0,77	0,53	1,00	0,64
α-адреноблокаторы	17 (15,5%)	10 (9,1%)	22 (20%)	0,07	0,28	0,034*	0,48
Противоэпилептические средства	8 (7,3%)	9 (8,2%)	11 (10%)	0,83	1,00	0,82	0,63
Нейротропные препараты (трициклические антидепрессанты, леводопа, нейролептики)	6 (5,5%)	7 (6,4%)	6 (5,5%)	1,00	1,00	1,00	1,00
Гормональные препараты (например, L-тироксин)	23 (20,9%)	22 (20%)	23 (20,9%)	1,00	1,00	1,00	1,00

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; АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

3.3.2 Результаты оценки когнитивного статуса, психического статуса и функциональной активности пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия и стадии сопутствующей хронической болезни почек

При исследовании когнитивных функций с помощью *МоСА* обнаружено статистически значимое различие между 1 и 3 группами по медиане итогового балла (p=0,034) (Таблица № 3.3.2.1): он был выше у пациентов с АГ и ХБП СЗБ.

Таблица № 3.3.2.1. Результаты тестирования когнитивных функций пациентов с АГ по МоСА и КШОПС в зависимости от наличия и стадии сопутствующей ХБП

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ+ ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ+ ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃	P ₁₋₂₋₃
Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА)							
Итоговый балл, Me [Q1; Q3]	24 [22;26]	23 [21;25]	23 [21;25]	0,045*	1,00	0,034*	<0,001*
Число пациентов с определенным количеством баллов по МоСА, абс. (%)							
≥26 (норма)	32 (29,1%)	19 (17,3%)	17 (15,5%)	0,06	0,86	0,023*	0,03*
18–25	78 (70,9%)	86 (78,2%)	89 (80,9%)	0,28	0,74	0,11	0,2
10–17	0 (0%)	5 (4,5%)	4 (3,6%)	0,06	1,00	0,12	0,08

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ+ ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ+ ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃	P ₁₋₂₋₃
< 10	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-
≤ 26	96 (87,3%)	100 (90,9%)	99 (90%)	0,52	1,00	0,67	0,73
≤ 25	78 (70,9%)	91 (82,7%)	93 (84,5%)	0,06	0,86	0,023*	0,03*
≤ 24	66 (60%)	80 (72,7%)	79 (71,8%)	0,06	1,00	0,09	0,09
Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС)							
Итоговый балл, Me [Q1; Q3]	28 [26;29]	27 [25;29]	26 [24;28]	0,25	0,13	0,001*	0,018*
Число пациентов с определенным количеством баллов по КШОПС, абс. (%)							
29–30 (норма)	49 (44,5%)	42 (38,2%)	27 (24,5%)	0,41	0,042*	0,003*	0,006*
≤ 28	61 (55,5%)	68 (61,8%)	83 (75,5%)				
28	12 (10,9%)	12 (10,9%)	7 (6,4%)	1,00	0,34	0,34	0,45
25–27	43 (39,1%)	34 (30,9%)	45 (40,9%)	0,26	0,16	0,89	0,27
20–24	6 (5,5%)	22 (20,0%)	28 (25,5%)	0,002*	0,42	<0,001*	<0,001*
10–19	0 (0%)	0 (0%)	3 (2,7%)	---	0,25	0,25	0,11
0–10	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---	---	---	---

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; АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек; MoCA - Montreal Cognitive Assessment; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

Также между 1 и 3 группами имеется статистически значимое различие по количеству больных с нормальным количеством баллов по шкале MoCA (≥ 26 баллов) ($p=0,023$): таких пациентов было больше в группе без ХБП, и, наоборот, меньше в группе с сопутствующей ХБП СЗБ. У пациентов с сопутствующей ХБП СЗА по сравнению с больными без ХБП обнаружена аналогичная закономерность в отношении медианы итогового балла ($p=0,045$) сходная тенденция в отношении количества пациентов с количеством баллов, равных ≥ 26 ($p=0,06$). Между 2 и 3 группами статистически значимых различий не выявлено.

Анализ результатов тестирования по **КШОПС** показал статистически значимое различие между 2 и 3 группами в количестве больных с итоговым баллом, находящимся в пределах нормы (29–30 баллов) ($p=0,042$): таких пациентов было больше в группе с сопутствующей ХБП СЗА, чем с ХБП СЗБ (Таблица № 3.3.2.1).

Между 1 и 3 группами выявлены следующие статистически значимые различия: 1) медиана итогового количества баллов ($p=0,001$) была больше у пациентов без ХБП (1 группа) по сравнению с пациентами с сопутствующей ХБП СЗБ (3 группа): 2) количество пациентов с нормальным итоговым баллом (29-30 баллов) ($p=0,003$) было больше среди пациентов без сопутствующей ХБП, чем у больных с сопутствующей ХБП СЗБ (Таблица № 3.3.2.1).

Между 1 и 2 группами статистически значимые различия обнаружены в количестве пациентов с количеством баллов по КШОПС в пределах 20-24: их было меньше среди пациентов

с сопутствующей ХБП С3А, чем у больных без ХБП ($p=0,002$) (Таблица № 3.3.2.1), а также по медиане итогового балла по МоСА (она была ниже у пациентов с сопутствующей ХБП С3А, чем у больных без сопутствующей ХБП).

Подробные данные представлены в Таблице № 3.3.2.1.

При анализе итогов тестирования по *шкале оценки болезни Альцгеймера - когнитивной субшкале (Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-Cog))* обнаружены статистически значимые различия между всеми попарными сравнениями (1 и 2, 2 и 3, 1 и 3) по медиане итогового балла ($p=0,018$, $p=0,029$, $p<0,001$ соответственно) (Таблица № 3.3.2.2).

Таблица № 3.3.2.2. Результаты тестирования когнитивных функций пациентов с АГ по шкале оценки болезни Альцгеймера - когнитивной субшкале (Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-Cog)) в зависимости от наличия и стадии сопутствующей ХБП

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ + ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Итоговый балл, Me [Q1;Q3]	11 [9;15]	14 [10;17]	16 [11;19]	<0,001*	0,018*	0,029*	<0,001*
Число больных, абс. (%), набравших определенное количество баллов по ADAS-Cog							
0-10	45 (40,9%)	30 (27,3%)	21 (19,1%)	0,002*	0,046*	0,20	<0,001*
≥11	65 (59,1%)	80 (72,7%)	89 (80,9%)				
11-20	62 (56,4%)	72 (65,5%)	67 (60,9%)	0,41	0,21	0,58	0,58
0-20	107 (97,3%)	102 (92,7%)	88 (80%)	<0,001*	0,26	0,01*	<0,001*
≥ 21	3 (2,7%)	8 (7,3%)	22 (20%)				
21-30	3 (2,7%)	5 (4,5%)	17 (15,5%)	0,001*	0,72	0,012*	0,002*
31-40	0 (0%)	3 (2,7%)	3 (2,7%)	0,25	0,25	1,00	0,25
41-50	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,9%)	1,00	---	1,00	1,00
51-60	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,9%)	1,00	---	1,00	1,00
61-70	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---	---	---	---
10-15	50 (45,5%)	49 (44,5%)	43 (39,1%)	0,61	1,00	0,49	0,41
16-20	21 (19,1%)	31 (28,2%)	33 (30%)	0,005*	0,15	0,88	0,08

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; АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек; ADAS-Cog - Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (Шкала оценки болезни Альцгеймера - когнитивная субшкала); Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

Отдельно необходимо отметить статистически значимые различия между 1 и 2 группами по параметрам: «0-10 баллов» и «11 и более» ($p=0,046$ и $p=0,046$ соответственно). Между 2 и 3 группами выявлены статистически значимые различия по следующим параметрам: «0-20 баллов» ($p=0,01$), «21 и более» ($p=0,01$), «21-30» ($p=0,012$). Наибольшее количество параметров, где было обнаружено статистически значимое различие, это различия между 1 и 3 группами (Таблица № 3.3.2.18): «0-10 баллов» ($p<0,001$), «11 и более» ($p<0,001$), «0-20 баллов» ($p<0,001$), «21 и более» ($p<0,001$), «21-30» ($p=0,002$). Подробные данные представлены в Таблице № 3.3.2.2.

При оценке результатов *теста вербальных ассоциаций* в субтесте *литеральных ассоциаций* (Таблица № 3.3.2.3) выявлены статистически значимые различия между 1 и 2 группами по количеству названных слов (больше слов назвали пациенты без сопутствующей ХБП, $p=0,003$) и между 1 и 3 группами (больше слов назвали пациенты без сопутствующей ХБП, $p=0,003$). Между 1 и 2 группами также выявлены различия по количеству воспроизведенных слов в *тесте "10 слов"* при *непосредственном* воспроизведении ($p=0,045$) (Таблица № 3.3.2.3). Между 1 и 3 группами определены статистически значимые различия по следующим тестам: *тест символно-цифрового кодирования (DSST)* ($p=0,045$), *запоминание максимального цифрового ряда (DSST)* ($p=0,001$), *тест "10 слов"* (как при *непосредственном*, так и при *отсроченном* воспроизведении, $p=0,001$ и $p=0,032$, соответственно) (Таблица № 3.3.2.3).

Таблица № 3.3.2.3. Результаты тестирования когнитивных функций пациентов с АГ в зависимости от наличия и стадии сопутствующей ХБП (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ + ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Тест вербальных ассоциаций							
Литеральные ассоциации, количество слов	12 [11;13]	11 [10;13]	11 [9;13]	<0,001*	0,003*	1,00	0,003*
Категориальные ассоциации, количество слов	11 [10;11]	11 [10;14]	10 [9;11]	<0,001*	0,56	0,06	0,05
Бостонский тест называния							
Итоговый балл	29 [26;32]	29 [26;32]	30 [27;33]	0,06	0,85	0,09	0,06
DSST							
Итоговый балл	22 [19;25]	20 [18;23]	19 [17;22]	0,049*	0,39	1,00	0,045*
Digit Span test							
Итоговый балл	4 [4;5]	4 [4;5]	4 [4;5]	0,002*	0,15	0,32	0,001*
Тест "10 слов"							
Непосредственное воспроизведение, количество слов	6 [5;7]	6 [5;6]	5 [4;7]	<0,001*	0,08	0,045*	0,001*
Отсроченное воспроизведение, количество слов	4 [4;5]	4 [3;5]	3 [2;5]	0,038*	0,57	0,64	0,032*
Тест Струпа							
Струп 1, с	136 [96,8;170]	128,5 [99,8;168]	124,5 [101;155,3]	0,49	0,69	0,48	0,23
Струп 2, с	187 [143,5;219]	183,5 [138,8;223,3]	176 [139;214,5]	0,48	0,65	0,49	0,22
Струп 3, с	388 [292;504,3]	404,5 [288,5;535]	440,5 [293,5;566,3]	0,44	0,74	0,37	0,22
Коэффициент Струпа, с	202 [106,3;326]	229,5 [107,8;356,5]	267 [114;387,3]	0,27	0,66	0,25	0,12
Тест построения маршрута							
Часть А, с	78 [66,8;93]	81 [66,8;98]	85,5 [66;97]	0,53	0,54	0,69	0,24
Часть В, с	209 [174,8;248]	203,5 [162,8;233,8]	211 [164,5;251,8]	0,26	0,16	0,15	0,91

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ + ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
В-А, с	128 [90,8;166]	122 [84,5;156]	123 [85,8; 165,5]	0,33	0,15	0,31	0,69

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; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль; АГ - артериальная гипертензия, ХБП - хроническая болезнь почек, Digit Span - тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке, DSST – Digit symbol substitution test (тест символьно-цифрового кодирования).

При оценке психического статуса обнаружено, что медиана итогового количества баллов по *субшкале "Тревога"* госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) была статистически значимо больше в 3 группе по сравнению со 1 группой (p=0,01) (Таблица № 3.3.2.4). По *субшкале "Депрессия"* госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) статистически значимых различий между группами выявлено не было (Таблица № 3.3.2.4).

Таблица № 3.3.2.4. Результаты оценки психического статуса пациентов с АГ по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) в зависимости от наличия и стадии сопутствующей ХБП

	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ + ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃	P ₁₋₂₋₃
Параметр							
HADS - Тревога							
Итоговый балл, Me [Q1; Q3]	2 [0;4]	3 [2;5]	4 [2;5]	0,11	1,00	0,01*	0,011*
Число больных, абс. (%), набравших определенное количество баллов							
0–7 (норма)	106 (96,4%)	106 (96,4%)	107 (97,3%)	1,00	1,00	1,00	1,00
8–10	4 (3,6%)	3 (2,7%)	2 (1,8%)				
≥11	1 (0,9%)	1 (0,9%)	0 (0%)				
HADS – Депрессия							
Итоговый балл, Me [Q1; Q3]	5 [3;7]	5 [3;7]	6 [3;7]	0,30	0,78	0,25	0,44
Число больных, абс. (%), набравших определенное количество баллов							
0-7 (норма)	89 (80,9%)	90 (81,8%)	83 (75,5%)	1,00	0,32	0,42	0,48
8-10	21 (19,1%)	18 (16,4%)	26 (23,6%)	0,72	0,24	0,51	0,43
≥11	0 (0%)	2 (1,8%)	1 (0,9%)	0,50	1,00	1,00	0,78

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; HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии); АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

Медиана итогового количества баллов по **опроснику функциональной активности (FAQ)** была статистически значимо (p=0,002) выше в 3 группе по сравнению с 1 и 2 группами

(Таблица № 3.3.2.5). В 3 группе было статистически значимо меньше пациентов с нормальным количеством баллов (0-8 баллов) ($p=0,03$) и, напротив, больше больных с ≥ 9 баллами ($p=0,03$) по сравнению с пациентами 1 группы (без сопутствующей ХБП). Подробные данные представлены в Таблице № 3.3.2.5.

Таблица № 3.3.2.5. Результаты оценки функционального статуса пациентов с АГ по опроснику функциональной активности (FAQ) в зависимости от наличия и стадии сопутствующей ХБП

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ + ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃	P ₁₋₂₋₃
Итоговый балл, Me [Q1; Q3]	10 [6;13]	11 [7;14]	12 [9;15]	0,15	0,47	0,002*	0,003*
Число пациентов с определенным количеством баллов, абс. (%)							
0-8 (норма)	43 (39,1%)	30 (27,3%)	27 (24,5%)	0,09	0,76	0,03*	0,05
≥ 9	67 (60,9%)	80 (72,7%)	83 (75,5%)				

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; АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль; FAQ - The Functional Activities Questionnaire (опросник функциональной активности).

3.3.3 Результаты суточного мониторинга артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия и стадии сопутствующей хронической болезни почек

При сравнении данных СМАД между группами выявлены два статистически значимых различия (Таблица № 3.3.3.1): медианы величины утреннего подъема САД и ДАД были статистически значимо выше в 1 группе по сравнению с соответствующими значениями в 3 группе ($p=0,016$ и $p=0,034$ соответственно). Данные суммированы в Таблице № 3.3.3.1.

Таблица № 3.3.3.1. Оценка показателей суточного мониторинга артериального давления у пациентов с АГ в зависимости от наличия и стадии сопутствующей ХБП (Me [Q1; Q3])

Параметры СМАД	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ+ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ+ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Уровень АД, мм рт.ст.							
Среднесуточное САД	126 [116;136]	127 [117;139]	127 [116;139]	0,37	По критерию Краскела-Уоллиса нет попарных статистически значимых различий		
Среднесуточное ДАД	69 [63,3;75]	70 [63;75,8]	71 [63,3;76]	0,32			
Среднедневное САД	127 [116,3;137]	127 [116;139,8]	127 [117;139,8]	0,50			
Среднедневное ДАД	69,5 [64;77]	70 [64;77]	71 [64,3;77]	0,43			
Средноночное САД	123 [113;136]	125 [115,3;138]	126,5 [114;137,8]	0,23			
Средноночное ДАД	65 [58;71,8]	65 [59;73,8]	65,5 [59;72]	0,55			

	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ+ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ+ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Параметры СМАД							
Среднесуточное пульсовое АД	57,5 [49;67,8]	58,5 [49,3;69]	58 [49,3;69]	0,72			
Величина утреннего подъема, мм рт.ст.							
САД	37 [24;51]	34 [20,3;48]	34 [22;50]	0,021*	0,64	0,37	0,016*
ДАД.	30,5 [18;42]	26 [16;39]	30 [17;43]	0,024*	0,09	1,00	0,034*
Скорость утреннего подъёма, мм рт. ст./ч							
САД	19 [11,7;31,8]	17,9 [10,2;30,9]	17 [11,3;30,9]	0,51	По критерию Краскела-Уоллиса нет попарных статистически значимых различий		
ДАД	13,4 [8;22,4]	13 [7,7;21,2]	13,9 [8,2;23,3]	0,27			
Вариабельность, мм рт.ст.							
САД, день	16 [13;19]	16 [13;19]	16 [13;19]	0,87	По критерию Краскела-Уоллиса нет попарных статистически значимых различий		
САД, ночь	13 [10;17]	13 [10;16,9]	14 [10,6;17]	0,06			
ДАД, день	12 [9,8;14,9]	12 [10;14]	12 [9,9;15]	0,66			
ДАД, ночь	9,5 [7,1;12]	10 [7,3;11]	10 [8;12]	0,12			

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; «P1-2-3» - значение достоверности различий для всех трех групп; «P1-2» - различия между 1 и 2 группами; «P2-3» - различия между 2 и 3 группами; «P1-3» - различия между 1 и 3 группами; АГ – артериальная гипертензия, ДАД - диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование артериального давления; ХБП – хроническая болезнь почек; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При сравнении данных о *типах суточного профиля АД* между группами 1 и 2 выявлено статистически значимое различие по частоте профиля «Овер-диппер» (p=0,029) (Таблица № 3.3.3.2). Других статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таблица № 3.3.3.2. Оценка типов суточного профиля артериального давления у пациентов с АГ в зависимости от наличия и стадии сопутствующей ХБП (абс. (%))

Типы суточного профиля АД	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ + ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Нон-диппер (0% -<10%)	48 (43,6%)	52 (47,3%)	48 (43,6%)	0,83	0,66	0,66	1,00
Диппер (10–20%)	17 (15,5%)	13 (11,8%)	15 (13,6%)	0,76	0,56	0,84	0,85
Овер-диппер (>20%)	6 (5,5%)	0 (0%)	2 (1,8%)	0,031*	0,029*	0,50	0,28
Найт-пикер (<0%)	39 (35,5%)	45 (40,9%)	45 (40,9%)	0,66	0,49	1,00	0,49

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

3.3.4 Результаты анализа структуры лекарственных назначений
у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия
и стадии сопутствующей хронической болезни почек

У пациентов всех трех групп присутствует большое количество одновременно назначенных лекарственных препаратов (Таблица № 3.3.4.1). При сравнении максимального количества одновременно назначенных препаратов обнаружено единственное статистически значимое различие между 1 и 3 группами - в одновременном приеме 11 препаратов ($p=0,041$). Подробные данные представлены в Таблице № 3.3.4.1.

Таблица № 3.3.4.1. Количество одновременно назначенных препаратов у пациентов с АГ в зависимости от наличия и стадии сопутствующей ХБП

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ + ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Максимальное количество одновременно назначенных препаратов у одного пациента, Ме [Q1; Q3]	9 [7;12]	9 [7;12]	9 [7;12]	0,56	0,63	0,99
Число пациентов с определенным количеством одновременно назначенных препаратов, абс. (%)						
5 препаратов	3 (2,7%)	7 (6,4%)	7 (6,4%)	0,33	1,00	0,33
6 препаратов	10 (9,1%)	13 (11,8%)	10 (9,1%)	0,66	0,66	1,00
7 препаратов	11 (10%)	14 (12,7%)	13 (11,8%)	0,67	1,00	0,83
8 препаратов	13 (11,8%)	13 (11,8%)	10 (9,1%)	1,00	0,66	0,66
9 препаратов	13 (11,8%)	12 (10,9%)	17 (15,5%)	1,00	0,43	0,56
10 препаратов	8 (7,3%)	9 (8,2%)	8 (7,3%)	1,00	1,00	1,00
11 препаратов	16 (14,5%)	7 (6,4%)	6 (5,5%)	0,08	1,00	0,041*
≥5 препаратов	104 (94,5%)	106 (96,4%)	106 (96,4%)	0,75	1,00	0,75
≥10 препаратов	54 (49,1%)	47 (42,7%)	49 (44,5%)	0,42	0,89	0,59

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; АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек; Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

Всем пациентам проводилась оценка лекарственных назначений по шкале АХН (Таблица № 3.3.4.2): медиана во всех группах была сопоставима и составила 0 баллов, различия между группами статистически незначимы. Обнаружено единственное статистически значимое различие - в 3 группе было меньше пациентов с 0 баллов по шкале антихолинергической нагрузки по сравнению с 1 группой ($p=0,041$, Таблица № 3.3.4.2.).

Таблица № 3.3.4.2. Сравнительная характеристика антихолинергической нагрузки у пациентов с АГ в зависимости от наличия и стадии сопутствующей ХБП (абс. (%))

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ + ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	0 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;1]	0,73	0,09	0,05
Число пациентов с определенным количеством баллов по шкале АХН, абс. (%)						
С 0 баллов	71 (64,5%)	68 61,8%)	55 (50%)	0,78	0,10	0,041*

Параметр	Группа 1 АГ без ХБП n=110	Группа 2 АГ + ХБП 3А n=110	Группа 3 АГ + ХБП 3Б n=110	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
С 1 баллом	22 (20%)	27 (24,5%)	33 (30%)	0,52	0,45	0,12
С 2 баллами	6 (5,5%)	3 (2,7%)	9 (8,2%)	0,50	0,14	0,59
С 3 баллами	6 (5,5%)	5 (4,5%)	9 (8,2%)	1,00	0,41	0,59
С 4 баллами	5 (4,5%)	3 (2,7%)	2 (1,8%)	0,72	1,00	0,45
С 5 баллами	0 (0%)	3 (2,7%)	2 (1,8%)	0,25	1,00	0,50
С 6 баллами	0 (0%)	1 (0,9%)	0 (0%)	1,00	1,00	---
С ≥2 баллами	17 (15,5%)	15 (13,6%)	22 (20%)	0,85	0,28	0,48
С ≥3 баллами	11 (10%)	12 (10,9%)	13 (11,8%)	1,00	1,00	0,83

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; АГ - артериальная гипертензия, АХН - антихолинергическая нагрузка, ХБП - хроническая болезнь почек; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

3.4 Анализ результатов исследования в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон

В зависимости от набранных баллов по индексу коморбидности Чарлсон мы разделили включенных в исследование пациентов с АГ на 3 группы: группа 1 - с количеством баллов от 0 до 4, группа 2 – с количеством баллов от 5 до 7 и группа 3 - с количеством баллов от 8 и более.

3.4.1 Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон

По клиническим характеристикам выявлена статистически значимая разница в возрасте между всеми группами: пациенты из группы 1 были моложе пациентов из группы 2 (p<0,001), а пациенты в группе 3 были старше пациентов из группы 2 (p=0,028), наконец, пациенты из группы 1 были моложе пациентов из группы 3 (p<0,001) (Таблица № 3.4.1.1). В группе 1 преобладали мужчины, а в группе 2 - женщины: указанные различия между группами были статистически значимы (p=0,016). Статистически значимые различия по полу также наблюдались между 1-й и 3-й группами: в группе 3 оказалось больше женщин, а в 1-й группе - больше мужчин (p=0,014) (Таблица № 3.4.1.1). Отмечено статически значимое различие между 1-й и 2-й группами в ЧСС при поступлении: в 1-й группе медиана ЧСС была статистически значимо выше (p=0,032). Подробные данные представлены в Таблице № 3.4.1.1.

Таблица № 3.4.1.1. Клиническая характеристика пациентов с АГ в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон

Параметр	Группа 1 Чарлсон ≤4 баллов n=69	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов n=182	Группа 3 Чарлсон ≥8 баллов n=79	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]	72 [66,5;76,5]	80 [73;85]	82 [79;87]	<0,001*	<0,001*	0,028*	<0,001*

Параметр	Группа 1 Чарлсон ≤4 баллов n=69	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов n=182	Группа 3 Чарлсон ≥8 баллов n=79	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	25 (36,2%) / 44 (63,8%)	98 (53,8%) / 84 (46,2%)	45 (57%) / 34 (43%)	0,021*	0,016*	0,69	0,014*
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	26,5 [23,6;28,2]	26,2 [23,6;29,4]	27 [23,6;30,4]	0,61	0,99	0,35	0,42
САД, мм рт.ст., Me [Q1; Q3]	143 [129;160]	146,5 [128;162]	148 [133;164]	0,62	0,83	0,43	0,34
ДАД, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	79 [60,5;95,5]	80 [65;95]	80 [64;94]	0,83	0,53	0,98	0,67
ЧСС, уд. /мин, Me [Q1; Q3]	85 [65,5;100]	73 [54,8;90,3]	74 [53;93]	0,029*	0,032*	1,00	0,09

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; АГ – артериальная гипертензия, ДАД - диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление, ЧСС - частота сердечных сокращений; Me – медиана, Q1 – 25 процентиль, Q3 – 75 процентиль.

По результатам лабораторных исследований статистически значимое различие между группами обнаружено по уровню гемоглобина (Таблица № 3.4.1.2).

Таблица № 3.4.1.2. Сравнительная характеристика данных лабораторных методов исследования у пациентов с АГ в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 Чарлсон ≤4 баллов n=69	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов n=182	Группа 3 Чарлсон ≥8 баллов n=79	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Гемоглобин, г/л	138 [127;152]	133 [119;144]	125 [115;135]	<0,001*	0,041*	0,008*	<0,001*
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	210 [188;239]	215,5[178;268]	214 [186;269]	0,77	0,53	0,84	0,51
Креатинин, ммоль/л	103 [93;137,5]	97 [83;125]	96 [85;123]	0,024*	0,05	1,00	0,034*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	51,5 [43;63]	53,4 [42;66]	54,2 [42;69]	0,99	0,93	0,99	0,96
Калий, ммоль/л	4,4 [4,1;4,8]	4,4 [4,1;4,7]	4,4 [4,2;4,8]	0,78	0,80	0,58	0,48
ОХ, ммоль/л	4,5 [3,7;5,5]	4,4 [3,7;5,5]	3,9 [3,1;5,2]	0,029*	1,00	0,04*	0,08
Глюкоза, ммоль	5,5 [5,1;6,3]	5,5 [5,1;6,5]	5,6 [5;6,8]	0,85	0,97	0,59	0,64
Общий белок, г/л	70 [66;74]	71 [66;75]	71 [66;75]	0,83	0,67	0,76	0,55
АлАТ, Ед/л	18 [13;26]	16 [11,5;22]	14 [11;20]	0,027*	0,17	0,64	0,023*
АсАТ, Ед/л	19 [16;22]	18 [16;23]	18 [15;22]	0,54	0,94	0,30	0,35
Билирубин, мкмоль/л	14 [11;20]	12 [10;16]	12 [9;16]	0,037*	0,07	1,00	0,05
Общий	3,4 [2,4;5,1]	3,3 [2;4,6]	3,3 [1,9;6,2]	0,42	0,22	0,40	0,86
Прямой	10 [8,2;14,2]	9,2 [6,7;11,6]	8 [5,8;11,4]	0,027*	0,34	0,32	0,022*
Непрямой							

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; АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспаратаминотрансфераза, ОХ - общий холестерин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При этом необходимо отметить, что уровень гемоглобина находится в пределах нормы у пациентов всех трех групп. Между 1-й и 3-й группами отмечено статистически значимое различие по уровням креатинина ($p=0,034$), АЛТ ($p=0,023$), непрямого билирубина ($p=0,022$) в крови (Таблица № 3.4.1.2). Между 2-й и 3-й группами выявлено статистически значимое различие по уровню общего холестерина ($p=0,04$) (Таблица № 3.4.1.2).

При анализе **структуры сопутствующих заболеваний** выявлены статистически значимые различия между всеми группами по количеству пациентов с ФП: меньше всего пациентов с ФП было в 1-й группе, наибольшее количество - во 2-й группе ($p_{1-2}=0,001$, $p_{2-3}=0,01$, $p_{1-3}<0,001$) (Таблица № 3.4.1.3). Больше всего пациентов с постоянной формой ФП было во 2-й группе, меньше всего - в 1-й группе (различия между группами статистически значимы, Таблица № 3.4.1.3). Также между пациентами трех групп обнаружены следующие статистически значимые различия: между 1-й и 2-й группами (ИБС: стенокардия напряжения ($p=0,011$), ИБС: ПИКС ($p=0,006$), ОНМК в анамнезе ($p<0,001$), ХСН I-III ФК NYHA ($p<0,001$), ХСН II ФК NYHA ($p<0,001$), ХСН III ФК NYHA ($p=0,047$), варикозная болезнь вен нижних конечностей ($p<0,001$), заболевание периферических артерий ($p<0,001$), сахарный диабет 2 типа ($p<0,001$), ожирение I степени ($p=0,018$)); между 2-й и 3-й группами (ИБС: стенокардия напряжения ($p=0,026$), ИБС: ПИКС ($p<0,001$), ОНМК в анамнезе ($p<0,001$), ХСН I-III ФК NYHA ($p=0,02$), ХСН III ФК NYHA ($p<0,001$), заболевание периферических артерий ($p=0,002$), язвенная болезнь желудка и/или ДПК ($p=0,004$), сахарный диабет 2 типа ($p<0,001$), анемия ($p=0,028$)); между 1-й и 3-й группами (ИБС: стенокардия напряжения ($p<0,001$), ИБС: ПИКС ($p<0,001$), ОНМК в анамнезе ($p<0,001$), ХСН I-III ФК NYHA ($p<0,001$), ХСН II ФК NYHA ($p<0,001$), ХСН III ФК NYHA ($p<0,001$), заболевание периферических артерий ($p<0,001$), сахарный диабет 2 типа ($p<0,001$), ожирение I степени ($p=0,031$)). Подробные данные представлены в Таблице № 3.4.1.3.

Таблица № 3.4.1.3. Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов с АГ в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон (абс. (%))

Заболевание / патологическое состояние	Группа 1 Чарлсон ≤4 баллов n=69	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов n=182	Группа 3 Чарлсон ≥8 баллов n=79	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
ИБС: стенокардия	27 (39,1%)	104 (57,1%)	57 (72,2%)	<0,001*	0,011*	0,026*	<0,001*
ИБС: ПИКС	4 (5,8%)	36 (19,8%)	40 (50,6%)	<0,001*	0,006*	<0,001*	<0,001*
ФП							
Всего	19 (27,5%)	92 (50,5%)	54 (68,4%)	<0,001*	0,001*	0,01*	<0,001*
Пароксизмальная	14 (20,3%)	43 (23,6%)	23 (29,1%)	0,44	0,62	0,36	0,26
Постоянная	5 (7,2%)	49 (26,9%)	31 (39,2%)	<0,001*	<0,001*	0,06	<0,001*
ХБП всего	49 (71%)	120 (65,9%)	51 (64,6%)	0,70	0,55	0,89	0,48
3А стадия	24 (34,8%)	59 (32,4%)	27 (34,2%)	0,91	0,77	0,78	1,00
3Б стадия	25 (36,2%)	61 (33,5%)	24 (30,4%)	0,76	0,77	0,67	0,49
ОНМК# в анамнезе	2 (2,9%)	37 (20,3%)	37 (46,8%)	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*

Заболевание / патологическое состояние	Группа 1 Чарлсон ≤4 баллов n=69	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов n=182	Группа 3 Чарлсон ≥8 баллов n=79	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
ХСН ФК: I–III по NYHA	18 (26,1%)	144 (79,1%)	72 (91,1%)	<0,001*	<0,001*	0,02*	<0,001*
I ФК	3 (4,3%)	10 (5,5%)	1 (1,3%)	0,32	1,00	0,18	0,34
II ФК	14 (20,3%)	118 (64,8%)	51 (64,6%)	<0,001*	<0,001*	1,00	<0,001*
III ФК	1 (1,4%)	16 (8,8%)	20 (25,3%)	<0,001*	0,047*	<0,001*	<0,001*
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	12 (17,4%)	74 (40,7%)	23 (29,1%)	0,001*	<0,001*	0,09	0,12
ЗПА	0 (0%)	24 (13,2%)	24 (30,4%)	<0,001*	<0,001*	0,002*	<0,001*
Язвенная болезнь желудка и/или ДПК	5 (7,2%)	12 (6,6%)	15 (19%)	0,01*	0,79	0,004*	0,05
Аденома простаты / ДГПЖ	13 (18,8%)	31 (17%)	18 (22,8%)	0,52	0,71	0,30	0,69
СД2	4 (5,8%)	59 (32,4%)	52 (65,8%)	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Анемия	4 (5,8%)	18 (9,9%)	16 (20,3%)	0,019*	0,45	0,028*	0,015*
Ожирение: I–III ст.	9 (13%)	40 (22%)	20 (25,3%)	0,15	0,15	0,63	0,07
I ст.	3 (4,3%)	29 (15,9%)	13 (16,5%)	0,028*	0,018*	1,00	0,031*
II ст.	5 (7,2%)	8 (4,4%)	4 (5,1%)	0,59	0,35*	0,76	0,73
III ст.	1 (1,4%)	3 (1,6%)	3 (3,8%)	0,58	1,00	0,37	0,62

Примечание: «*» - 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; АГ – артериальная гипертензия, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ЗПА - заболевание периферических артерий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД2 - сахарный диабет 2 типа, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA - New York Heart Association Functional Classification (Функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При оценке **индекса коморбидности Чарлсон** статистически значимые различия между тремя группами выявлены практически по всем параметрам (p<0,001), поскольку это было фактором, определяющим разделение наших пациентов на группы на данном этапе анализа полученных данных.

Таблица № 3.4.1.4. Сравнительная характеристика значений индекса коморбидности Чарлсон у пациентов с АГ по группам (абс. (%))

Параметр	Группа 1 Чарлсон ≤4 баллов n=69	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов n=182	Группа 3 Чарлсон ≥8 баллов n=79	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Индекс Чарлсон, Me [Q1; Q3]	3 [3;4]	6 [5;7]	9 [8;10]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Число пациентов с определенным количеством баллов по Чарлсон, абс. (%)							
1 балл	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---	---	---	---
2 балла	10 (14,5%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,001*	<0,001*	---	<0,001*
3 балла	29 (42%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,001*	<0,001*	---	<0,001*
4 балла	30 (43,5%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,001*	<0,001*	---	<0,001*

Параметр	Группа 1 Чарлсон ≤4 баллов n=69	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов n=182	Группа 3 Чарлсон ≥8 баллов n=79	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
5 баллов	0 (0%)	61 (33,5%)	0 (0%)	<0,001*	<0,001*	<0,001*	---
6 баллов	0 (0%)	72 (39,6%)	0 (0%)	<0,001*	<0,001*	<0,001*	---
7 баллов	0 (0%)	49 (26,9%)	0 (0%)	<0,001*	<0,001*	<0,001*	---
8 баллов	0 (0%)	0 (0%)	28 (35,4%)	<0,001*	---	<0,001*	<0,001*
9 баллов	0 (0%)	0 (0%)	26 (32,9%)	<0,001*	---	<0,001*	<0,001*
10 баллов	0 (0%)	0 (0%)	17 (21,5%)	<0,001*	---	<0,001*	<0,001*
11 баллов	0 (0%)	0 (0%)	5 (6,3%)	0,001*	---	0,002*	0,06
12 баллов	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,5%)	0,10	---	0,09	0,50
13 баллов	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0,45	---	0,30	1,00

Примечание: «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; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При оценке медикаментозной терапии, назначенной для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, обращает на себя внимание статистически значимое различие по частоте назначения следующих групп препаратов: БРА (между 1 и 2 группами (p<0,001), между 2 и 3 группами (p<0,001)); бета-адреноблокаторы (между 1 и 3 группами (p=0,013)); петлевые диуретики (между 1 и 2 группами (p<0,001), между 2 и 3 группами (p=0,019), между 1 и 3 группами (p<0,001)); тиазидные диуретики (между 1 и 3 группами (p=0,007)); антагонисты минералокортикоидных рецепторов (между 1 и 2 (p<0,001), между 2 и 3 группами (p=0,042), между 1 и 3 группами (p<0,001)). Подробные данные представлены в Таблице № 3.4.1.5.

Таблица № 3.4.1.5. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии, назначенной для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, у пациентов с АГ в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон (количество пациентов, абс. (%))

Группа ЛС / ЛС	Группа 1 Чарлсон ≤4 баллов n=69	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов n=182	Группа 3 Чарлсон ≥8 баллов n=79	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Антиаритмические средства							
Амиодарон	3 (4,3%)	9 (4,9%)	6 (7,6%)	0,65	1,00	0,4	0,5
Пропафенон	1 (1,4%)	1 (0,5%)	0 (0%)	0,43	0,48	1,00	0,47
Аллапинин	2 (2,9%)	1 (0,5%)	0 (0%)	0,16	0,18	1,00	0,22
Антикоагулянты							
Оральные антикоагулянты	19 (27,5%)	91 (50%)	55 (69,6%)	<0,001*	0,002*	0,004*	<0,001*
Прямые оральные антикоагулянты	19 (27,5%)	89 (48,9%)	54 (68,4%)	<0,001*	0,003*	0,004*	<0,001*
Варфарин	0 (0%)	2 (1,1%)	1 (1,3%)	1,00	1,00	1,00	1,00
Апиксaban	8 (11,6%)	17 (9,3%)	20 (25,3%)	0,003*	0,64	0,002*	0,037*
Ривароксaban	11 (15,9%)	69 (37,9%)	30 (38%)	0,002*	<0,001*	1,00	0,003*
Дабигатран	0 (0%)	3 (1,6%)	4 (5,1%)	0,10	0,56	0,20	0,12
Антигипертензивные препараты							
иАПФ	14 (20,3%)	52 (28,6%)	14 (17,7%)	0,13	0,20	0,09	0,83
БРА	46 (66,7%)	46 (25,3%)	57 (72,2%)	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,48

Группа ЛС / ЛС	Группа 1 Чарлсон ≤4 баллов n=69	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов n=182	Группа 3 Чарлсон ≥8 баллов n=79	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
ББ	45 (65,2%)	139 (76,4%)	66 (83,5%)	0,037*	0,08	0,25	0,013*
Моксонидин	5 (7,2%)	13 (7,1%)	9 (11,4%)	0,53	1,00	0,33	0,42
Диуретики							
Петлевые	8 (11,6%)	65 (35,7%)	41 (51,9%)	<0,001*	<0,001*	0,019*	<0,001*
Тиазидные	11(15,9%)	17 (9,3%)	2 (2,5%)	0,014*	0,18	0,07	0,007*
Тиазидоподобные	10 (14,5%)	24 (13,2%)	4 (5,1%)	0,10	0,84	0,05	0,09
АМКР	10 (14,5%)	75 (41,2%)	44 (55,7%)	<0,001*	<0,001*	0,042*	<0,001*
Блокаторы кальциевых каналов							
дБКК	17 (24,6%)	51 (28%)	32 (40,5%)	0,07	0,64	0,06	0,05
Дилтиазем	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0,45	---	0,30	1,00
Верапамил	1 (1,4%)	3 (1,6%)	2 (2,5%)	0,86	1,00	0,64	1,00
Другие лекарственные средства							
Статины	41 (59,4%)	109 (59,9%)	50 (63,3%)	0,86	1,00	0,68	0,74
Нитраты	1 (1,4%)	3 (1,6%)	2 (2,5%)	0,86	1,00	0,64	1,00
Дигоксин	1 (1,4%)	4 (2,2%)	2 (2,5%)	1,00	1,00	1,00	1,00

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; АМКР - антагонисты минералкортикоидных рецепторов; ББ - бета-блокаторы; БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II; дБКК - дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов; иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ЛС - лекарственные средства; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При оценке назначенной медикаментозной терапии **для лечения других заболеваний (кроме препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы)** между группами отмечены следующие статистически значимые различия (Таблица № 3.4.1.6): количество пациентов, получающих сахароснижающую терапию (между 1 и 2 группами ($p<0,001$), между 2 и 3 группами ($p<0,001$), между 1 и 3 группами ($p<0,001$)); инсулинотерапия (между 1 и 2 группами ($p=0,013$), между 2 и 3 группами ($p=0,006$), между 1 и 3 группами ($p<0,001$)); пероральные сахароснижающие препараты (между 1 и 2 группами ($p<0,001$), между 2 и 3 группами ($p<0,001$), между 1 и 3 группами ($p<0,001$)); препараты сульфонилмочевины (между 1 и 2 группами ($p=0,011$), между 1 и 3 группами ($p<0,001$)); метформин между 1 и 2 группами ($p=0,031$), между 2 и 3 группами ($p=0,006$), между 1 и 3 группами ($p<0,001$)); ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (между 1 и 3 группами ($p=0,012$)); аллопуринол (между 2 и 3 группами ($p=0,026$), между 1 и 3 группами ($p=0,031$)). Подробные данные представлены в Таблице № 3.4.1.6.

Таблица № 3.4.1.6. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии (кроме лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы) у пациентов с АГ в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон (количество пациентов, абс. (%))

Группа ЛС / ЛС	Группа 1 Чарлсон ≤4 баллов n=69	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов n=182	Группа 3 ≥8 баллов n=79	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Сахароснижающие препараты							
Сахароснижающие ЛС (всего)	6 (8,7%)	55 (30,2%)	44 (55,7%)	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Инсулинотерапия	0 (0%)	14 (7,7%)	16 (20,3%)	<0,001*	0,013*	0,006*	<0,001*
Пероральные сахароснижающие препараты	10 (14,5%)	88 (48,4%)	66 (83,5%)	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Метформин	5 (7,2%)	33 (18,1%)	27 (34,2%)	<0,001*	0,031*	0,006*	<0,001*
Препараты сульфонилмочевины	1 (1,4%)	21 (11,5%)	17 (21,5%)	<0,001*	0,011*	0,05	<0,001*
иДПП-4	2 (2,9%)	16 (8,8%)	12 (15,2%)	0,032*	0,17	0,13	0,012*
иНГКТ-2	2 (2,9%)	18 (9,9%)	8 (10,1%)	0,15	0,07	1,00	0,11
Другие лекарственные средства							
Аллопуринол	3 (4,3%)	13 (7,1%)	13 (16,5%)	0,025*	0,57	0,026*	0,031*
ИПП	20 (29%)	64 (35,2%)	30 (38%)	0,52	0,37	0,68	0,30
НПВС	17 (24,6%)	39 (21,4%)	22 (27,8%)	0,50	0,61	0,27	0,71
α-адрено-блокаторы	11 (15,9%)	25 (13,7%)	13 (16,5%)	0,80	0,69	0,57	1,00
Противоэпилептические средства	4 (5,8%)	17 (9,3%)	7 (8,9%)	0,72	0,45	1,00	0,54
Нейротропные препараты**	3 (4,3%)	12 (6,6%)	4 (5,1%)	0,86	0,77	0,78	1,00
Гормональные препараты***	19 (27,5%)	31 (17%)	18 (22,8%)	0,15	0,08	0,30	0,57

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; ** - трициклические антидепрессанты, леводопа, нейролептики; *** - например, L-тироксин; иДПП-4 - ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГКТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, ИПП - ингибиторы протонной помпы, ЛС - лекарственные средства, НПВС - нестероидные противовоспалительные средства; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

3.4.2 Результаты оценки когнитивного статуса, психического статуса и функциональной активности пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон

При исследовании когнитивных функций с помощью *MoCA* обнаружены статистически значимые различия между 1 и 2, а также между 1 и 3 группами по медиане итогового балла (p=0,032 и p<001 соответственно) (Таблица № 3.4.2.1). Также имеются статистически значимые различия между группами по количеству итоговых баллов по шкале *MoCA*, соответствующих норме (≥26 баллов), - между 1 и 3 группами (p=0,012), ≤25 баллов - между 1 и 3 группами

($p=0,012$), ≤ 24 балла - между 1 и 2 группами, а также между 1 и 3 группами ($p=0,026$ и $p=0,002$ соответственно) (Таблица № 3.4.2.1).

Таблица № 3.4.2.1. Результаты тестирования когнитивных функций пациентов с АГ по МоСА и КШОПС в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон

Параметр	Группа 1 Чарлсон ≤ 4 баллов $n=69$	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов $n=182$	Группа 3 Чарлсон ≥ 8 баллов $n=79$	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}	P_{1-2-3}
Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА тест)							
Итоговый балл, Me [Q1; Q3]	24 [23;26]	23 [22;25]	22 [21;24]	0,032*	0,05	<0,001*	<0,001*
Число пациентов с определенным количеством баллов по МоСА, абс. (%)							
≥ 26 (норма)	20 (29%)	39 (21,4%)	9 (11,4%)	0,24	0,06	0,012*	0,025*
18–25	49 (71%)	138 (75,8%)	66 (83,5%)	0,52	0,19	0,08	0,19
10–17	0 (0%)	5 (2,7%)	4 (5,1%)	0,33	0,46	0,12	0,15
< 10	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---	---	---	---
≤ 26	58 (84,1%)	163 (89,6%)	74 (93,7%)	0,28	0,36	0,07	0,19
≤ 25	49 (71%)	143 (78,6%)	70 (88,6%)	0,24	0,06	0,012*	0,025*
≤ 24	37 (53,6%)	126 (69,2%)	62 (78,5%)	0,026*	0,14	0,002*	0,005*
Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС)							
Итоговый балл, Me [Q1; Q3]	27 [26;29]	27 [25;29]	26 [25;29]	0,09	0,25	0,014*	0,05
Число пациентов с определенным количеством баллов по КШОПС, абс. (%)							
≥ 29 (норма)	31 (44,9%)	65 (35,7%)	22 (27,8%)	0,19	0,25	0,039*	0,10
≥ 28	38 (55,1%)	117 (64,3%)	57 (72,2%)	0,19	0,25	0,039*	0,10
28	3 (4,3%)	21 (11,5%)	7 (8,9%)	0,10	0,66	0,34	0,21
25-27	28 (40,6%)	60 (33%)	34 (43%)	0,30	0,13	0,87	0,23
20-24	6 (8,7%)	34 (18,7%)	16 (20,3%)	0,06	0,86	0,06	0,10
10-19	1 (1,4%)	2 (1,1%)	0 (0%)	1,00	1,00	0,47	0,78
0-10	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---	---	---	---

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; « P_{1-2-3} » - значение достоверности различий для всех трех групп; « P_{1-2} » - достоверность различий между 1 и 2 группами; « P_{2-3} » - достоверность различий между 2 и 3 группами; « P_{1-3} » - достоверность различий между 1 и 3 группами; МоСА - Montreal Cognitive Assessment; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

Анализ результатов тестирования по **КШОПС** позволил выявить следующие статистически значимые различия: между 1 и 3 группами по медиане баллов ($p=0,014$) и числу пациентов с количеством баллов, соответствующих норме (29-30) ($p=0,039$), а также с количеством баллов ≤ 28 ($p=0,039$). Подробные данные представлены в Таблице № 3.4.2.1.

При анализе результатов тестирования по **шкале оценки болезни Альцгеймера - когнитивной субшкале (Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-Cog))** обнаружены статистически значимые различия между группами по следующим параметрам (Таблица № 3.4.2.2): медиана итогового балла - между 1 и 3 группами ($p=0,008$); «0-10 баллов» - между 1 и 2, 1 и 3 группами ($p=0,006$ и $p=0,003$ соответственно); « ≥ 11 баллов» - между 1 и 2, 1 и

3 группами ($p=0,006$ и $p=0,003$ соответственно); «11-20 баллов» между 1 и 2, 1 и 3 группами ($p=0,004$ и $p=0,032$ соответственно); «21-30 баллов» между 2 и 3 группами ($p=0,02$); «16-20 баллов» между 1 и 3 группами ($p=0,038$). Подробные данные представлены в Таблице № 3.4.2.2.

Таблица № 3.4.2.2. Результаты тестирования когнитивных функций пациентов с АГ по шкале оценки болезни Альцгеймера - когнитивной субшкале (Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-Cog)

в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон

Параметр	Группа 1 Чарлсон ≤4 баллов n=69	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов n=182	Группа 3 Чарлсон ≥8 баллов n=79	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Итоговый балл, Me [Q1;Q3]	12 [9;16]	14 [10;17]	15 [11;19]	0,011*	0,21	0,23	0,008*
Число пациентов, абс. (%), набравших определенное количество баллов							
0-10	31 (44,9%)	48 (26,4%)	17 (21,5%)	0,005*	0,006*	0,44	0,003*
≥11	38 (55,1%)	134 (73,6%)	62 (78,5%)				
11-20	31 (44,9%)	120 (65,9%)	50 (63,3%)	0,009*	0,004*	0,68	0,032*
0-20	62 (89,9%)	168 (92,3%)	67 (84,8%)	0,17	0,61	0,07	0,46
≥21	7 (10,1%)	14 (7,7%)	12 (15,2%)				
21-30	5 (7,2%)	9 (4,9%)	11 (13,9%)	0,049*	0,54	0,02*	0,29
31-40	2 (2,9%)	3 (1,6%)	1 (1,3%)	0,74	0,62	1,00	0,60
41-50	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)	1,00	1,00	1,00	---
51-60	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)	1,00	1,00	1,00	---
61-70	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---	---	---	---
71-85	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---	---	---	---
10-15	27 (39,1%)	87 (47,8%)	28 (35,4%)	0,14	0,26	0,08	0,73
16-20	12 (17,4%)	47 (25,8%)	26 (32,9%)	0,10	0,18	0,29	0,038*

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; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При оценке результатов **теста вербальных ассоциаций** выявлены статистически значимое различие между 2 и 3, 1 и 3 группами по количеству слов, названных в субтесте **литеральных ассоциаций** ($p=0,006$ и $p=0,002$ соответственно) (Таблица № 3.4.2.3). По результатам **Бостонского теста** отмечены статистически значимые различия между 1 и 2, 1 и 3 группами ($p=0,008$ и $p<0,001$ соответственно) (Таблица № 3.4.2.3). При оценке **теста символно-цифрового кодирования (DSST)** выявлены статистически значимые различия между 1 и 3 группами ($p=0,022$) (Таблица № 3.4.2.3). В **тесте повторения цифр в прямом и обратном порядке (Digit Span test)** выявлены статистически значимые различия между 1 и 2, 1 и 3 группами ($p=0,025$ и $p=0,009$ соответственно) (Таблица № 3.4.2.3). При оценке результатов **теста "10 слов"** между 1 и 3 группами обнаружены статистически значимые различия по количеству воспроизведенных слов как при **непосредственном**, так и при **отсроченном воспроизведении** ($p=0,008$ и $p=0,001$ соответственно) (Таблица № 3.4.2.3). Статистически значимые различия также обнаружены при оценке коэффициента **Струпа** - между 1 и 3 группами ($p=0,028$) (Таблица № 3.4.2.3). Подробные данные представлены в Таблице № 3.4.2.3.

Таблица № 3.4.2.3. Результаты тестирования когнитивных функций пациентов с АГ по остальным когнитивным тестам в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 Чарлсон ≤4 баллов n=69	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов n=182	Группа 3 Чарлсон ≥8 баллов n=79	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Тест вербальных ассоциаций							
Литеральные ассоциации, кол-во слов	12 [11;13]	12 [11;13]	11 [9;12]	0,001*	0,89	0,006*	0,002*
Категориальные ассоциации, кол-во слов	11 [10;13]	11 [9;12]	11 [9;11]	0,39	0,27	0,66	0,19
Бостонский тест называния							
Итоговый балл	31 [28;33]	29 [26;32]	28 [25;31]	0,001*	0,008*	0,39	<0,001*
DSST							
Итоговый балл	21 [19;24]	20 [18;23]	19 [15;23]	0,06	0,19	0,10	0,022*
Digit Span test							
Итоговый балл	4 [4;5]	4 [4;5]	4 [4;5]	0,007*	0,025*	1,00	0,009*
Тест "10 слов"							
Непосредственное воспроизведение, кол-во слов	6 [5;7]	6 [5;6]	5 [5;6]	0,10	0,32	0,14	0,008*
Отсроченное воспроизведение, кол-во слов	5 [4;5]	4 [3;5]	4 [3;4]	<0,001*	0,13	0,06	0,001*
Тест Струпа							
Струп 1, с	129 [101,5;156]	127 [96,5;161]	138 [102;174]	0,38	0,71	0,16	0,42
Струп 2, с	182 [140;214,5]	180 [136,8;219,3]	189 [145;224]	0,46	0,93	0,23	0,35
Струп 3, с	442 [305,5;577,5]	396,5 [288;532,8]	379 [274;520]	0,18	0,17	0,44	0,07
Коэффициент Струпа, с	269 [135;396]	218,5 [110,8;364,5]	206 [86;333]	0,08	0,13	0,26	0,028*
Тест построения маршрута							
Часть А, с	84 [67;99]	82,5 [68;97]	79 [62;95]	0,16	0,54	0,12	0,08
Часть В, с	200 [170,5;250]	212,5 [170;244,3]	200 [158;229]	0,35	0,76	0,14	0,42
В-А, с	116 [85;168,5]	129,5 [85,8;165]	124 [89;149]	0,66	0,65	0,35	0,92

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; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль; Digit Span test – тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке; DSST – Digit symbol substitution test (тест символично-цифрового кодирования).*

При оценке **психического статуса** обнаружены статистически значимые различия по медиане итогового количества баллов по субшкале **"Тревога"** госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) между 1 и 2, 1 и 3 группами ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно) (Таблица № 3.4.2.4). Также выявлены статистически значимые различия по количеству больных с

нормальным количеством баллов (0–7 баллов) - между 1 и 3 группами ($p=0,03$) (Таблица № 3.4.2.4).

При оценке результатов тестирования по субшкале "*Депрессия*" госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) выявлены статистически значимые различия по медиане итогового количества баллов - между 1 и 2, 2 и 3, 1 и 3 группами ($p<0,001$, $p=0,044$ и $p<0,001$ соответственно) (Таблица № 3.4.2.4). Также выявлены статистически значимые различия по количеству пациентов с определенным количеством баллов: с нормальным количеством баллов (0-7 баллов) - между 1 и 2, 2 и 3, 1 и 3 группами ($p<0,001$, $p=0,019$ и $p<0,001$ соответственно); с 8–10 баллами - между 1 и 2, 2 и 3, 1 и 3 группами ($p<0,001$, $p=0,018$ и $p<0,001$ соответственно) (Таблица № 3.4.2.4). Подробные данные представлены в Таблице № 3.4.2.4.

Таблица № 3.4.2.4. Результаты тестирования психического статуса пациентов с АГ по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон

Параметр	Группа 1 Чарлсон ≤4 баллов n=69	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов n=182	Группа 3 Чарлсон ≥8 баллов n=79	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃	P ₁₋₂₋₃
HADS - Тревога							
Итоговый балл, Me [Q1; Q3]	2 [0;3]	3 [2;5]	4 [2;5]	<0,001*	0,41	<0,001*	<0,001*
Число пациентов с определенным количеством баллов, абс. (%)							
0-7 (норма)	69 (100%)	177 (97,3%)	73 (92,4%)	0,33	0,09	0,03*	0,032*
8-10	0 (0%)	4 (2,2%)	5 (6,3%)	0,58	0,14	0,06	0,05
≥11	0 (0%)	1 (0,5%)	1 (1,3%)	1,00	0,52	1,00	0,70
HADS – Депрессия							
Итоговый балл, Me [Q1; Q3]	3 [2;5]	5 [3;7]	7 [5;8]	<0,001*	0,044*	<0,001*	<0,001*
Число пациентов с определенным количеством баллов, абс. (%)							
0-7 (норма)	67 (97,1%)	144 (79,1%)	51 (64,6%)	<0,001*	0,019*	<0,001*	<0,001*
8-10	2 (2,9%)	36 (19,8%)	27 (34,2%)	<0,001*	0,018*	<0,001*	<0,001*
≥11	0 (0%)	2 (1,1%)	1 (1,3%)	1,00	1,00	1,00	1,00

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; HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии); Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При оценке медианы количества баллов по опроснику функциональной активности (FAQ) выявлены статистически значимые различия между группами 1 и 2, 1 и 3 ($p=0,012$ и $p<0,001$ соответственно) (Таблица № 3.4.2.5). При оценке количества пациентов с определенным итоговым количеством баллов также обнаружены статистически значимые различия между группами (Таблица № 3.4.2.5): с нормальным итоговым количеством баллов (0-8 баллов) - между 1 и 2, 1 и 3 группами ($p=0,016$ и $p=0,003$ соответственно); с ≥9 баллов - между 1 и 2, 1 и 3 группами ($p=0,016$ и $p=0,003$ соответственно). Подробные данные представлены в Таблице № 3.4.2.5.

Таблица № 3.4.2.5. Результаты оценки функционального статуса пациентов с АГ по опроснику функциональной активности (FAQ) в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон

Параметр	Группа 1 Чарлсон ≤4 баллов n=69	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов n=182	Группа 3 Чарлсон ≥8 баллов n=79	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃	P ₁₋₂₋₃
Итоговый балл, Me [Q1; Q3]	9 [6;11]	11 [8;13]	12 [9;15]	0,012*	0,13	<0,001*	<0,001*
Число пациентов с определенным количеством баллов, абс. (%)							
0-8 (норма)	31 (44,9%)	52 (28,6%)	17 (21,5%)	0,016*	0,29	0,003*	0,007*
≥9	38 (55,1%)	130 (71,4%)	62 (78,5%)				

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; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль; FAQ - The Functional Activities Questionnaire (опросник функциональной активности).

3.4.3 Результаты СМАД у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон

При сравнении данных СМАД статистически значимых различий между группами не обнаружено (Таблица № 3.4.3.1).

Таблица № 3.4.3.1. Оценка показателей суточного мониторирования АД пациентов с АГ в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон

Параметры СМАД	Группа 1 Чарлсон ≤4 баллов n=69	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов n=182	Группа 3 Чарлсон ≥8 баллов n=79	P ₁₋₂₋₃
Уровень АД, мм рт.ст. (Me [Q1; Q3])				
Среднесуточное САД	128 [118,5;139,5]	127 [115;139]	124 [116;134]	0,28
Среднесуточное ДАД	70 [64;77]	70 [63,8;76]	69 [63;73]	0,28
Среднедневное САД	128 [116,5;140]	127 [116;140]	126 [117;131]	0,30
Среднедневное ДАД	71 [65;78]	71 [64;77,3]	69 [63;75]	0,39
Средноночное САД	125 [118;137,5]	124 [114;137]	122 [114;139]	0,86
Средноночное ДАД	65 [58;73]	65 [59;73]	67 [58;72]	0,97
Среднесуточное пульсовое АД	59 [48;71]	59 [51;68]	55 [49;65]	0,34
Величина утреннего подъёма, мм рт.ст. (Me [Q1; Q3])				
САД	34 [23,5;45]	34,5 [21;51]	33 [23;53]	0,95
ДАД	27 [16;38]	28,5 [17;41,3]	33 [18;43]	0,41
Скорость утреннего подъёма, мм рт. ст./ч (Me [Q1; Q3])				
САД	15 [9,7;26,4]	19,2 [11;31,8]	20 [12,1;31]	0,28
ДАД	11,9 [7,6;19,9]	13,5 [7,6;22,1]	14,4 [8,4;23,3]	0,44
Вариабельность АД, мм рт.ст. (Me [Q1; Q3])				
САД в дневные часы	15 [12,9;18]	16 [13;19]	15 [13;18]	0,37
САД в ночные часы.	13,6 [10,8;17]	13 [10;17]	13 [10;16,4]	0,87
ДАД в дневные часы	12 [9;13,6]	12 [10;15]	11,3 [9;15]	0,19
ДАД в ночные часы	10 [9;12]	9,8 [7;11,1]	10 [7;12]	0,23

Примечания: различия между группами статистически не значимы; «P1-2-3» - значение достоверности различий для всех трех групп; АД - артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, ДАД - диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование артериального давления; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При сравнении частоты встречаемости различных *типов суточного профиля АД* статистически значимых различий между группами не выявлено (Таблица № 3.4.3.2).

Таблица № 3.4.3.2. Типы суточного профиля артериального давления у пациентов с АГ в зависимости от индекса коморбидности Чалсон (абс. (%))

Тип суточного профиля АД	Группа 1 Чарлсон ≤4 баллов n=69	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов n=182	Группа 3 Чарлсон ≥8 баллов n=79	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Нон-диппер (0 -<10%)	29 (42%)	86 (47,3%)	33 (41,8%)	0,62	0,48	0,42	1,00
Диппер (10–20%)	12 (17,4%)	25 (13,7%)	8 (10,1%)	0,47	0,55	0,54	0,23
Овер-диппер (>20%)	2 (2,9%)	4 (2,2%)	2 (2,5%)	0,90	0,67	1,00	1,00
Найт-пикер (<0%)	26 (37,7%)	67 (36,8%)	36 (45,6%)	0,41	1,00	0,22	0,40

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; «P₁₋₂₋₃» - значение достоверности различий для всех трех групп; «P₁₋₂» - различия между 1 и 2 группами; «P₂₋₃» - различия между 2 и 3 группами; «P₁₋₃» - различия между 1 и 3 группами; АГ – артериальная гипертензия, АД - артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование артериального давления.

3.4.4 Результаты анализа структуры лекарственных назначений у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон

У пациентов трех групп присутствует **большое количество одновременно назначенных ЛС** (Таблица № 3.4.4.1).

Таблица № 3.4.4.1. Количество одновременно назначенных препаратов у пациентов с АГ в зависимости от индекса коморбидности Чалсон

Параметр	Группа 1 Чарлсон ≤4 баллов n=69	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов n=182	Группа 3 Чарлсон ≥8 баллов n=79	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Максимальное кол-во одно-временно назначенных ЛС у одного пациента, Ме [Q1; Q3]	7 [6;10]	9 [7;12]	11 [8;13]	<0,001*	<0,001*	0,08	<0,001*
Число пациентов, абс. (%), с определенным максимальным количеством ЛС, назначенных одновременно у одного пациента							
5 препаратов	5 (7,2%)	10 (5,5%)	2 (2,5%)	0,42	0,56	0,52	0,25
6 препаратов	7 (10,1%)	18 (9,9%)	8 (10,1%)	1,00	1,00	1,00	1,00
7 препаратов	18 (26,1%)	18 (9,9%)	2 (2,5%)	<0,001*	0,002*	0,043*	<0,001*
8 препаратов	8 (11,6%)	17 (9,3%)	11(13,9%)	0,48	0,64	0,28	0,81
9 препаратов	5 (7,2%)	26 (14,3%)	11(13,9%)	0,33	0,20	1,00	0,29
10 препаратов	7 (10,1%)	13 (7,1%)	5 (6,3%)	0,67	0,44	1,00	0,55
11 препаратов	6 (8,7%)	15 (8,2%)	8 (10,1%)	0,87	1,00	0,64	1,00
≥5 препаратов	62 (89,9%)	175 (96,2%)	79 (100%)	0,007*	0,07	0,11	0,004*
≥10 препаратов	19 (27,5%)	86 (47,3%)	45 (57%)	0,001*	0,006*	0,18	<0,001*

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; АГ – артериальная гипертензия, ЛС - лекарственные средства; Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При сравнении между группами обнаружены следующие статистически значимые различия (Таблица № 3.4.4.1): медиана максимального количества одновременно назначенных ЛС - между 1 и 2, 1 и 3 группами ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно); 7 препаратов - между 1 и 2, 2 и 3, 1 и 3 группами ($p=0,002$, $p=0,043$ и $p<0,001$ соответственно); ≥ 5 препаратов - между 1 и 3 группами ($p=0,004$); ≥ 10 препаратов - между 1 и 2, 1 и 3 группами ($p=0,006$ и $p<0,001$ соответственно) (Таблица № 3.4.4.1). Подробные данные представлены в Таблице № 3.4.4.1.

Всем пациентам проводилась оценка лекарственных назначений по шкале АХН: медиана баллов по данной шкале во всех группах была сопоставима, различия между группами были статистически незначимы (Таблица № 3.4.4.2).

Таблица № 3.4.4.2. Сравнительная характеристика антихолинергической нагрузки у пациентов с АГ в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон

Параметр	Группа 1 Чарлсон ≤ 4 баллов $n=69$	Группа 2 Чарлсон 5-7 баллов $n=182$	Группа 3 Чарлсон ≥ 8 баллов $n=79$	P_{1-2-3}	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
Итоговый балл, Me [Q1; Q3]	0 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;1]	0,35	0,23	0,28	0,84
Число пациентов с определенным количеством баллов по шкале АХН, абс. (%)							
С 0 баллов	44 (63,8%)	101 (55,5%)	49 (62%)	0,40	0,26	0,34	0,87
С 1 баллом	16 (23,2%)	47 (25,8%)	19 (24,1%)	0,93	0,75	0,88	1,00
С 2 баллами	2 (2,9%)	11 (6%)	5 (6,3%)	0,61	0,52	1,00	0,45
С 3 баллами	3 (4,3%)	15 (8,2%)	2 (2,5%)	0,20	0,41	0,11	0,66
С 4 баллами	4 (5,8%)	4 (2,2%)	2 (2,5%)	0,34	0,22	1,00	0,42
С 5 баллами	0 (0%)	3 (1,6%)	2 (2,5%)	0,42	0,56	0,64	0,50
С 6 баллами	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)	1,00	1,00	1,00	---
С ≥ 2 баллами	9 (13%)	34 (18,7%)	10 (12,7%)	0,40	0,35	0,28	1,00
С ≥ 3 баллами	7 (10,1%)	23 (12,6%)	5 (6,3%)	0,34	0,67	0,19	0,55

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; « P_{1-2-3} » - значение достоверности различий для всех трех групп; « P_{1-2} » - достоверность различий между 1 и 2 группами; « P_{2-3} » - достоверность различий между 2 и 3 группами; « P_{1-3} » - достоверность различий между 1 и 3 группами; АГ – артериальная гипертензия, АХН - антихолинергическая нагрузка; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

3.5 Анализ результатов исследования в зависимости от количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки

В зависимости от количества баллов по шкале АХН мы разделили включенных в исследование пациентов с АГ на 3 группы - группа 1 - с 0 баллов по шкале АХН ($n=194$), группа 2 - с 1 баллом по шкале АХН ($n=82$) и группа 3 - с ≥ 2 баллами по шкале АХН ($n=54$).

3.4.1 Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки

По клиническим характеристикам статистически значимых различий в возрасте и половом составе между группами не выявлено (Таблица № 3.5.1.1). Медиана индекса массы тела была статистически значимо ниже в 3 группе, по сравнению с 1 и 2 группами ($p=0,023$ и $p=0,039$).

соответственно). Других статистически значимых различий между группами не обнаружено. Подробные данные представлены в Таблице № 3.5.1.1.

**Таблица № 3.5.1.1. Клиническая характеристика
пациентов с АГ в зависимости от количества баллов по шкале
антихолинергической нагрузки (АХН)**

Параметр	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54	P₁₋₂₋₃	P₁₋₂	P₂₋₃	P₁₋₃
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]	79 [72;84]	79 [71;84,3]	80,5 [73,8;85,3]	0,50	0,91	0,33	0,25
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	101 (52,1%) / 98 (50,5%)	41 (50%) / 41 (50%)	26 (48,1%) / 28 (51,9%)	0,86	0,79	0,86	0,65
Высшее образо- вание, абс. (%)	92 (47,4%)	40 (48,8%)	20 (37%)	0,35	0,89	0,22	0,22
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	26,5 [23,9;29,7]	27,1 [23,8;29]	25,8 [22,4;27,9]	0,06	0,97	0,039*	0,023*
САД, мм рт.ст., Me [Q1; Q3]	145 [128;161]	150,5 [133,5;167]	145 [131,5;160,3]	0,21	0,08	0,21	0,98
ДАД, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	79 [62,8;94]	79,5 [64,8;94]	84,5 [68,8;98]	0,19	0,64	0,22	0,07
ЧСС, уд. /мин, Me [Q1; Q3]	78 [58;95]	71,5 [52;90]	70,5 [54;94,3]	0,16	0,09	0,93	0,19

*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; АГ – артериальная гипертензия, АХН – антихолинергическая нагрузка, ДАД - диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление, ЧСС - частота сердечных сокращений; Me – медиана, Q1 – 25 перцентиль, Q3 – 75 перцентиль.*

По результатам **лабораторных исследований** отмечены статистически значимые различия между 1 и 2 группами по уровню креатинин (p=0,034) и СКФ (p=0,036) (Таблица № 3.5.1.2). Между 2 и 3 группами также выявлены статистически значимые различия: общий белок (p=0,031), билирубин общий (p=0,041). Между 1 и 3 группами обнаружено только одно статистически значимое различие - по уровню непрямого билирубина (p=0,022). Необходимо отметить, что уровень гемоглобина у пациентов всех групп находится в пределах нормы (Таблица № 3.5.1.2).

Таблица № 3.5.1.2. Сравнительная характеристика результатов лабораторных методов исследования у пациентов с АГ в зависимости от количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки (АХН) (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Гемоглобин, г/л	131 [120;144]	133 [120;143]	128 [116,8;145,8]	0,62	0,88	0,51	0,32
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	216 [183;263]	205 [179,5;254,5]	219 [179,3;273]	0,71	0,44	0,53	0,84
Креатинин, ммоль/л	96 [84;119]	104,5 [87,5;136,3]	101 [84,8;132,8]	0,09	0,034*	0,55	0,27
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	54 [44,4;66,1]	50,8 [41,3;60,4]	49,6 [41,3;61,1]	0,07	0,036*	0,96	0,13
Калий, ммоль/л	4,4 [4,1;4,7]	4,5 [4,2;4,8]	4,4 [4,2;4,8]	0,39	0,22	0,83	0,37
Общий холестерин, ммоль/л	4,4 [3,6;5,4]	4,5 [3,6;5,4]	4,3 [3,5;6]	0,96	0,95	0,85	0,78
Глюкоза, ммоль	5,5 [5,1;6,3]	5,8 [5,6;8]	5,4 [4,9;6,1]	0,20	0,24	0,09	0,28
Общий белок, г/л	71 [67;76]	70 [66;73]	68 [63;75]	0,049*	0,89	0,031*	0,09
АлАТ, Ед/л	16 [12;21,3]	15 [12;23,5]	16,5 [11;24]	0,95	0,87	0,92	0,75
АсАТ, Ед/л	18 [15;22]	18 [16;24]	19 [15;24]	0,56	0,42	0,89	0,37
Билирубин общий, мкмоль/л	13 [10;17]	13 [10;17]	11 [8;14]	0,044*	0,86	0,041*	0,42
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,3 [2,1;5,1]	3,4 [2,4;4,8]	3,2 [1,5;4,4]	0,48	0,63	0,24	0,34
Билирубин не прямой, мкмоль/л	9,4 [7,3;12,6]	8,9 [6,8;12,4]	7,3 [5,6;10,4]	0,027*	0,46	0,07	0,022*

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; АГ – артериальная гипертензия, АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспаратаминотрансфераза, АХН – антихолинергическая нагрузка, СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.*

При оценке **структуры сопутствующих заболеваний** между пациентами 1 и 2 групп обнаружены следующие статистически значимые различия по частоте ряда заболеваний/состояний (Таблица № 3.5.1.3): ИБС: стенокардия (p=0,034), ФП всего (p=0,009), ФП постоянная форма (p=0,027), ХСН ФК III NYHA (p=0,044). Между 2 и 3 группами выявлены статистически значимые различия по следующим признакам: ФП всего (p=0,035), ФП постоянная форма (p=0,034). Между 1 и 3 группами отмечены статистически значимые различия по следующим нозологиям: ИБС: стенокардия (p=0,009), ХСН ФК III NYHA (p=0,019). Подробные данные представлены в Таблице № 3.5.1.3.

**Таблица № 3.5.1.3. Характеристика сопутствующих заболеваний
у пациентов с АГ в зависимости от количества баллов по шкале
антихолинергической нагрузки (АХН) (абс. (%))**

Заболевание / патологическое состояние	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
ИБС: стенокардия	97 (50%)	53 (64,6%)	38 (70,4%)	0,008*	0,034*	0,58	0,009*
ИБС: ПИКС	40 (20,6%)	24 (29,3%)	16 (29,6%)	0,17	0,12	1,00	0,19
ФП всего	89 (45,9%)	52 (63,4%)	24 (44,4%)	0,019*	0,009*	0,035*	0,88
ФП пароксизмальная форма	44 (22,7%)	22 (26,8%)	14 (25,9%)	0,70	0,54	1,00	0,59
ФП постоянная форма	45 (23,2%)	30 (36,6%)	10 (18,5%)	0,031*	0,027*	0,034*	0,58
ХБП всего	123 (63,4%)	60 (73,2%)	37 (68,5%)	0,28	0,13	0,57	0,52
ХБП 3А	68 (35,1%)	27 (32,9%)	15 (27,8%)	0,62	0,78	0,57	0,33
ХБП 3Б	55 (28,4%)	33 (40,2%)	22 (40,7%)	0,07	0,07	1,00	0,09
ОНМК в анамнезе	44 (22,7%)	21 (25,6%)	11 (20,4%)	0,78	0,64	0,54	0,85
ХСН ФК I–III по NYHA	130 (67%)	63 (76,8%)	41 (75,9%)	0,10	0,12	1,00	0,25
ФК I по NYHA	10 (5,2%)	3 (3,7%)	1 (1,9%)	0,69	0,76	1,00	0,47
ФК II NYHA	106 (54,6%)	47 (57,3%)	30 (55,6%)	0,92	0,69	0,86	1,00
ФК III NYHA	14 (7,2%)	13 (15,9%)	10 (18,5%)	0,017*	0,044*	0,82	0,019*
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	69 (35,6%)	22 (26,8%)	18 (33,3%)	0,37	0,17	0,45	0,87
Заболевания периферического артерий	29 (14,9%)	10 (12,2%)	9 (16,7%)	0,74	0,71	0,46	0,83
Язвенная болезнь желудка и (или) ДПК	20 (10,3%)	4 (4,9%)	8 (14,8%)	0,13	0,17	0,06	0,34
Аденома простаты / ДГПЖ	35 (18%)	20 (24,4%)	7 (13%)	0,24	0,25	0,13	0,54
Сахарный диабет 2 типа	71 (36,6%)	30 (36,6%)	14 (25,9%)	0,34	1,00	0,26	0,19
Анемия	18 (9,3%)	10 (12,2%)	10 (18,5%)	0,16	0,51	0,33	0,08
Ожирение I–III ст.	44 (22,7%)	16 (19,5%)	9 (16,7%)	0,83	0,63	0,82	0,45
Ожирение I ст.	28 (14,4%)	11 (13,4%)	6 (11,1%)	0,88	1,00	0,79	0,66
Ожирение II ст.	12 (6,2%)	3 (3,7%)	2 (3,7%)	0,73	0,56	1,00	0,74
Ожирение III ст.	4 (2,1%)	2 (2,4%)	1 (1,9%)	1,00	1,00	1,00	1,00
Избыточная масса тела	84 (43,3%)	38 (46,3%)	21 (38,9%)	0,69	0,59	0,48	0,64
Дефицит массы тела	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	0,16	---	0,39	0,22

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; АГ – артериальная гипертензия, АХН – антихолинергическая нагрузка, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA - New York Heart Association Functional Classification (Функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При оценке **индекса коморбидности Чарлсон** статистически значимых различий между группами выявлено не было (Таблица № 3.5.1.4).

Таблица № 3.5.1.4. Сравнительная характеристика индекса коморбидности Чарлсон у пациентов с АГ в зависимости от количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки (АХН)

Параметр	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы, Ме [Q1; Q3]	6 [5;8]	6 [5;7]	6 [5;7]	0,67	0,56	0,75
Число больных с определенным количеством баллов по шкале коморбидности Чарлсон, абс. (%)						
С 1 баллом	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---	---	---
С 2 баллами	7 (3,6%)	1 (1,2%)	2 (3,7%)	0,44	0,56	1,00
С 3 баллами	20 (10,3%)	7 (8,5%)	2 (3,7%)	0,83	0,32	0,18
С 4 баллами	17 (8,8%)	8 (9,8%)	5 (9,3%)	0,82	1,00	1,00
С 5 баллами	32 (16,5%)	16 (19,5%)	13 (24,1%)	0,60	0,53	0,23
С 6 баллами	42 (21,6%)	15 (18,3%)	15 (27,8%)	0,63	0,21	0,36
С 7 баллами	27 (13,9%)	16 (19,5%)	6 (11,1%)	0,28	0,24	0,82
С 8 баллами	19 (9,8%)	5 (6,1%)	4 (7,4%)	0,36	0,74	0,79
С 9 баллами	14 (7,2%)	7 (8,5%)	5 (9,3%)	0,80	1,00	0,57
С 10 баллами	12 (6,2%)	4 (4,9%)	1 (1,9%)	0,78	0,65	0,31
С 11 баллами	4 (2,1%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1,00	1,00	0,58
С ≤4 баллами	44 (22,7%)	16 (19,5%)	9 (16,7%)	0,63	0,82	0,45
С 5–7 баллами	101 (52,1%)	47 (57,3%)	34 (63%)	0,43	0,59	0,17
С ≥8 баллами	49 (25,3%)	19 (23,2%)	11 (20,4%)	0,76	0,83	0,59

Примечания: «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; АГ – артериальная гипертензия, АХН – антихолинергическая нагрузка; Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При оценке медикаментозной терапии, назначенной для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, обращает на себя внимание статистически значимое различие между 1 и 2, 1 и 3 группами по частоте назначения бета-блокаторов (p<0,001 и p=0,018 соответственно) и дигоксина (p=0,007 и p=0,01 соответственно). Между 1 и 3 группами выявлено статистически значимое различие по частоте назначения нитратов (p=0,009). Подробные данные представлены в Таблице № 3.5.1.5.

Таблица № 3.5.1.5. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с АГ в зависимости от количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки (АХН) (количество больных, абс. (%))

ЛС / группа ЛС	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Антиаритмические препараты							
Амиодарон	9 (4,6%)	4 (4,9%)	5 (9,3%)	0,44	1,00	0,48	0,19
Пропафенон	1 (0,5%)	1 (1,2%)	0 (0%)	0,66	0,51	1,00	1,00
Аллапинин	3 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0,74	0,56	---	1,00

ЛС / группа ЛС	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Антикоагулянты							
Оральные антикоагулянты	86 (44,3%)	54 (65,9%)	25 (46,3%)	0,004*	0,001*	0,033*	0,88
Прямые оральные антикоагулянты	86 (44,3%)	52 (63,4%)	24 (44,4%)	0,011*	0,005*	0,035*	1,00
Варфарин	0 (0%)	2 (2,4%)	1 (1,9%)	0,07	0,09	1,00	0,22
Апиксабан	23 (11,9%)	13 (15,9%)	9 (16,7%)	0,48	0,43	1,00	0,36
Ривароксабан	59 (30,4%)	37 (45,1%)	14 (25,9%)	0,029*	0,027*	0,030*	0,61
Дабигатран	4 (2,1%)	2 (2,4%)	1 (1,9%)	1,00	1,00	1,00	1,00
Антигипертензивные препараты							
иАПФ	42 (21,6%)	22 (26,8%)	17 (31,5%)	0,28	0,35	0,57	0,15
БРА	127 (65,5%)	56 (68,3%)	35 (64,8%)	0,89	0,68	0,71	1,00
ББ	128 (66%)	77 (93,9%)	45 (83,3%)	<0,001*	<0,001*	0,08	0,018*
Моксонидин	14 (7,2%)	6 (7,3%)	7 (13%)	0,36	1,00	0,37	0,18
Диуретики							
Петлевые	65 (33,5%)	28 (34,1%)	21 (38,9%)	0,76	1,00	0,58	0,52
Тиазидные	19 (9,8%)	4 (4,9%)	7 (13%)	0,20	0,24	0,11	0,46
Тиазидоподобные	19 (9,8%)	13 (15,9%)	6 (11,1%)	0,36	0,16	0,61	0,80
АМКР	68 (35,1%)	38 (46,3%)	23 (42,6%)	0,18	0,08	0,73	0,34
Блокаторы кальциевых каналов							
дБКК	58 (29,9%)	25 (30,5%)	17 (31,5%)	0,97	1,00	1,00	0,87
Дилтиазем	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	1,00	---	1,00	1,00
Верапамил	5 (2,6%)	0 (0%)	1 (1,9%)	0,43	0,33	0,39	1,00
Другие лекарственные средства							
Статины	115 (59,3%)	48 (58,5%)	37 (68,5%)	0,43	1,00	0,28	0,27
Нитраты	1 (0,5%)	1 (1,2%)	4 (7,4%)	0,008*	0,51	0,08	0,009*
Дигоксин	0 (0%)	4 (4,9%)	3 (5,6%)	0,002*	0,007*	1,00	0,01*

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; АГ – артериальная гипертензия, АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АХН – антихолинергическая нагрузка, ББ - β-адреноблокаторы, БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II, дБКК - дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а); Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При детальной оценке **прочей медикаментозной терапии (кроме препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы)**, между 2 и 3 группами обнаружены статистически значимые различия по частоте назначения следующих препаратов (Таблица № 3.5.1.6): метформин (p=0,048), ингибиторы протонной помпы (ИПП) (p=0,047), психотропные препараты (p<0,001).

Таблица № 3.5.1.6. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии (кроме лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы) у пациентов с АГ в зависимости от баллов по шкале антихолинергической нагрузки (АХН) (количество больных, абс. (%))

ЛС / группа ЛС	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Сахароснижающие препараты							
Число пациентов, получающих сахароснижающую терапию	61 (31,4%)	30 (36,6%)	14 (25,9%)	0,43	0,41	0,26	0,51
Инсулинотерапия	22 (11,3%)	7 (8,5%)	1 (1,9%)	0,08	0,67	0,15	0,033*
Пероральные сахароснижающие препараты	94 (48,5%)	47 (57,3%)	23 (42,6%)	0,21	0,19	0,12	0,54
Препараты сульфонилмочевины	20 (10,3%)	11 (13,4%)	8 (14,8%)	0,52	0,53	0,81	0,34
Метформин	38 (19,6%)	21 (25,6%)	6 (11,1%)	0,11	0,27	0,048*	0,17
Ингибиторы дипептидил-пептидазы-4	18 (9,3%)	7 (8,5%)	5 (9,3%)	1,00	1,00	1,00	1,00
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа	17 (8,8%)	7 (8,5%)	4 (7,4%)	1,00	1,00	1,00	1,00
Другие лекарственные средства							
Аллопуринол	19 (9,8%)	5 (6,1%)	5 (9,3%)	0,63	0,36	0,52	1,00
Инибиторы протонной помпы	63 (32,5%)	25 (30,5%)	26 (48,1%)	0,07	0,78	0,047*	0,038*
Нестероидные противовоспалительные средства	38 (19,6%)	22 (26,8%)	18 (33,3%)	0,08	0,20	0,45	0,042*
α-адреноблокаторы	25 (12,9%)	13 (15,9%)	11 (20,4%)	0,34	0,57	0,50	0,19
Противоэпилептические средства	12 (6,2%)	9 (11%)	7 (13%)	0,16	0,21	0,79	0,14
Нейротропные препараты (трициклические антидепрессанты, леводопа, нейролептики)	5 (2,6%)	2 (2,4%)	15 (27,8%)	<0,001*	1,00	<0,001*	<0,001*
Гормональные препараты (например, L-тироксин)	30 (15,5%)	18 (22%)	20 (37%)	0,003*	0,22	0,08	<0,001*

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; АГ – артериальная гипертензия, АХН – антихолинергическая нагрузка, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а); Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.*

Также между 1 и 3 группами выявлены различия по следующим препаратам: инсулинотерапия ($p=0,033$), ингибиторы протонной помпы (ИПП) ($p=0,038$), НПВС ($p=0,042$), психотропные препараты ($p<0,001$), гормональные препараты ($p<0,001$). Подробные данные представлены в Таблице № 3.5.1.6.

3.5.2 Результаты оценки когнитивного статуса, психического статуса и функциональной активности пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки

При исследовании **когнитивных функций** с помощью **MoCA** обнаружено статистически значимое различие между 1 и 3 группами по медиане итогового балла ($p=0,042$). Также имеется различие между 1 и 2 группами по количеству пациентов, набравших определенное количество баллов: норма (≥ 26 баллов) ($p=0,048$) (Таблица № 3.5.2.1).

Анализ результатов тестирования по **КШОПС** выявил статистически значимое различие между 1 и 3 группами по медиане баллов ($p=0,015$). Подробные данные представлены в Таблице № 3.5.2.1.

Таблица № 3.5.2.1. Результаты тестирования когнитивных функций пациентов с АГ по MoCA и КШОПС в зависимости от количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки (АХН)

Параметр	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥ 2 баллов n=54	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃	P ₁₋₂₋₃
Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)							
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	24 [22;25]	23 [21;25]	23 [21;24]	0,49	0,23	0,042*	0,13
Число пациентов с определенным количеством баллов по MoCA, абс. (%)							
≥ 26 (норма)	42 (21,6%)	19 (23,2%)	7 (13%)	0,31	0,87	0,18	0,18
18-25	148 (76,3%)	61 (74,4%)	44 (81,5%)	0,63	0,76	0,41	0,47
10-17	4 (2,1%)	2 (2,4%)	3 (5,6%)	0,35	1,00	0,39	0,18
< 10	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---	---	---	---
≤ 26	169 (87,1%)	73 (89%)	53 (98,1%)	0,048*	0,84	0,09	0,021*
≤ 25	152 (78,4%)	63 (76,8%)	47 (87%)	0,31	0,87	0,18	0,18
≤ 24	130 (67%)	54 (65,9%)	41 (75,9%)	0,41	0,89	0,25	0,25
Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС)							
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	28 [25;29]	27 [25;29]	26 [24;29]	0,37	0,11	0,015*	0,046*
Число пациентов с определенным количеством баллов по КШОПС, абс. (%)							
29–30 (норма)	76 (39,2%)	27 (32,9%)	15 (27,8%)	0,26	0,34	0,57	0,15
≤ 28	118 (60,8%)	55 (67,1%)	39 (72,2%)				
28	21 (10,8%)	6 (7,3%)	4 (7,4%)	0,69	0,51	1,00	0,61
25-27	69 (35,6%)	35 (42,7%)	18 (33,3%)	0,46	0,28	0,29	0,87
20-24	27 (13,9%)	14 (17,1%)	15 (27,8%)	0,06	0,58	0,14	0,023*
10-19	1 (0,5%)	0 (0%)	2 (3,7%)	0,12	1,00	0,16	0,12

Параметр	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃	P ₁₋₂₋₃
0-10	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---	---	---	---

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; АГ – артериальная гипертензия, АХН – антихолинергическая нагрузка, MoCa - Montreal Cognitive Assessment; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При анализе результатов тестирования по *шкале оценки болезни Альцгеймера* — *когнитивной субшкале (Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-Cog))* статистически значимых различий между группами не выявлено (Таблица № 3.5.2.2).

Таблица № 3.5.2.2. Результаты тестирования когнитивных функций пациентов с АГ по шкале оценки болезни Альцгеймера - когнитивной субшкале (Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-Cog) в зависимости от количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки (АХН)

Параметр	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 балла n=54	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Итоговый балл, Me [Q1;Q3]	13 [10;17]	14 [10;17]	14 [10;19]	0,78	0,63	0,84	0,53
Число пациентов с определенным количеством баллов по ADAS-Cog, абс. (%)							
0-10	55 (28,4%)	24 (29,3%)	17 (31,5%)	0,90	0,89	0,85	0,74
≥11	139 (71,6%)	58 (70,7%)	37 (68,5%)				
11-20	123 (63,4%)	47 (57,3%)	31 (57,4%)	0,53	0,35	1,00	0,43
0-20	178 (91,8%)	71 (86,6%)	48 (88,9%)	0,37	0,19	0,79	0,59
≥21	16 (8,2%)	11 (13,4%)	6 (11,1%)				
21-30	13 (6,7%)	10 (12,2%)	2 (3,7%)	0,15	0,15	0,12	0,53
31-40	2 (1%)	1 (1,2%)	3 (5,6%)	0,11	1,00	0,30	0,07
41-50	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	0,16	---	0,40	0,22
51-60	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1,00	1,00	---	1,00
10-15	85 (43,8%)	35 (42,7%)	22 (40,7%)	0,92	0,89	0,86	0,76
16-20	52 (26,8%)	19 (23,2%)	14 (25,9%)	0,84	0,55	0,84	1,00

Примечания: различия между группами статистически не 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; АГ – артериальная гипертензия, АХН – антихолинергическая нагрузка; ADAS-Cog - Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (Шкала оценки болезни Альцгеймера - когнитивная субшкала); Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль. Среди пациентов трех групп не было лиц с 61-70 баллами и 71-85 баллами.

В результатах *теста на повторение цифр в прямом и обратном порядке (Digit Span)* отмечены статически значимые различия между 2 и 3, 1 и 3 группами (p=0,001 и p=0,009 соответственно) (Таблица № 3.5.2.3). Также выявлено статистически значимое различие между 2 и 3 группами в результатах *теста построения маршрута*: часть В (p=0,038) и разница В-А (p=0,034). Подробные данные представлены в Таблице № 3.5.2.3.

Таблица № 3.5.2.3. Результаты тестирования когнитивных функций пациентов с АГ по остальным когнитивным тестам в зависимости от количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки (АХН) (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Тест вербальных ассоциаций							
Литеральные ассоциации, кол-во слов	12 [10;13]	12 [11;13]	11 [10;13]	0,35	0,35	0,58	0,20
Категориальные ассоциации, кол-во слов	11 [10;12]	10 [9;11]	10 [9;11]	0,12	0,09	0,97	0,12
Бостонский тест называния							
Итоговый балл	29 [27;33]	29 [26;33]	28 [26;31]	0,33	0,89	0,20	0,15
Digit Span							
Итоговый балл	20 [17;23]	20 [18;23]	21 [18;23]	0,85	0,86	0,68	0,57
DSST							
Итоговый балл	4 [4;5]	4 [4;5]	3 [2;5]	0,012*	0,41	0,005*	0,009*
Тест "10 слов"							
Непосредственное воспроизведение, кол-во слов	6 [5;6,3]	6 [5;6]	6 [5;6]	0,62	0,38	0,92	0,69
Отсроченное воспроизведение, кол-во слов	4 [4;5]	4 [4;5]	4 [3;5]	0,70	0,95	0,44	0,85
Тест Струпа							
Струп 1, с	128,5 [101;161,3]	132,5 [100;171,8]	129,5 [91,8;158,5]	0,84	0,96	0,60	0,58
Струп 2, с	183,5 [141,8;219,8]	187 [133;219,3]	168 [138,5;198,3]	0,41	0,94	0,28	0,19
Струп 3, с	407 [301;537]	406 [277;545]	399,5 [285,8;546]	0,97	0,92	0,94	0,79
Коэффициент Струпа, с	223,5 [110,8;358,3]	246,5 [93,5;357,3]	234,5 [111;399,5]	0,96	0,90	0,83	0,78
Тест построения маршрута							
Часть А, с	78,5 [66;96]	87 [67;96,3]	81,5 [68;99]	0,69	0,39	0,66	0,82
Часть В, с	204 [166,8;247,3]	204 [162;233,3]	217,5 [187,3;246,3]	0,13	0,48	0,038*	0,11
В-А, с	124 [83,8;162]	117,5 [83;160]	141 [103,8;168,5]	0,10	0,29	0,034*	0,13

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; АХН – антихолинергическая нагрузка; Digit Span - тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке, DSST – Digit symbol substitution test (тест символно-цифрового кодирования); Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При оценке психического статуса обнаружено, что медиана количества баллов по субшкале **"Тревога"** госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) была статистически значимо больше в 3 группе по сравнению с 1 группой (p=0,036) (Таблица № 3.5.2.4).

Статистически значимых различий по субшкале "*Депрессия*" госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) между группами выявлено не было (Таблица № 3.5.2.4).

Таблица № 3.5.2.4. Сравнительная характеристика психического статуса пациентов с АГ по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) в зависимости от количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки (АХН)

Параметр	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃	P ₁₋₂₋₃
HADS - Тревога							
Итоговый балл, Me [Q1; Q3]	3 [1;4]	3 [2;4]	4 [1;5]	0,19	0,32	0,036*	0,08
Число пациентов с определенным количеством баллов, абс. (%)							
0-7 (норма)	187 (96,4%)	80 (97,6%)	52 (96,3%)	0,92	1,00	0,65	1,00
8-10	6 (3,1%)	2 (2,4%)	1 (1,9%)	1,00	1,00	1,00	1,00
≥11	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (1,9%)	0,36	1,00	0,40	0,39
HADS – Депрессия							
Итоговый балл, Me [Q1; Q3]	5 [2;7]	5 [4;7]	6 [3;8]	0,17	0,81	0,20	0,24
Число пациентов с определенным количеством баллов, абс. (%)							
0-7 (норма)	157 (80,9%)	67 (81,7%)	38 (70,4%)	0,21	1,00	0,15	0,13
8-10	36 (18,6%)	14 (17,1%)	15 (27,8%)	0,26	0,87	0,14	0,18
≥11	1 (0,5%)	1 (1,2%)	1 (1,9%)	0,37	0,51	1,00	0,39

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; HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии); АГ – артериальная гипертензия, АХН – антихолинергическая нагрузка; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

Медиана количества баллов по опроснику функциональной активности (FAQ) была статистически значимо (p=0,049) выше в 3 группе по сравнению с 1 группой (Таблица № 3.5.2.5). Подробные данные представлены в Таблице № 3.5.2.5.

Таблица № 3.5.2.5. Результаты оценки функционального статуса пациентов с АГ по опроснику функциональной активности (FAQ) в зависимости от количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки (АХН) (абс. (%))

Параметр	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃	P ₁₋₂₋₃
Итоговый балл, Me [Q1; Q3]	10 [6;13]	11 [8;14]	11,5 [9;14]	0,08	0,73	0,049*	0,06
Число пациентов с определенным количеством баллов, абс. (%)							
0-8 (норма)	67 (34,5%)	22 (26,8%)	11 (20,4%)	0,11	0,26	0,42	0,049*
≥9	127 (65,5%)	60 (73,2%)	43 (79,6%)				

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; АГ – артериальная гипертензия, АХН – антихолинергическая нагрузка; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль; FAQ - The Functional Activities Questionnaire (опросник функциональной активности).

3.5.3 Результаты суточного мониторинга АД у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки

При сравнении данных СМАД между группами выявлены два статистически значимых различия, оба между 1 и 3 группами (Таблица № 3.5.3.1.). Так, медиана величины утреннего подъема САД была статистически значимо выше в 1 группе по сравнению с соответствующим значением в 3 группе (p=0,045). Кроме того, медиана среднесуточного ПАД в группе 3 была статистически значимо выше, чем в 1 группе (p=0,039). Подробные данные представлены в Таблице № 3.5.3.1.

Таблица № 3.5.3.1. Результаты оценки показателей суточного мониторинга артериального давления у пациентов с АГ в зависимости от количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки (АХН) (Me [Q1; Q3])

Параметры СМАД	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Уровень АД, мм рт.ст.							
Среднесуточное САД	125 [115;138,3]	129 [120,5;135]	132 [121;141]	0,06	По критерию Краскела-Уоллиса нет статистически значимых различий между группами		
Среднесуточное ДАД	69 [63;75]	72 [64;76]	71 [63;75]	0,20			
Среднедневное САД	125 [115;138,3]	129 [118,8;135]	129,5 [120,8;146]	0,06			
Среднедневное ДАД	70 [64;76]	72 [65,8;78]	71 [63;78]	0,24			
Средненочное САД	122 [113;135,3]	129,5 [117;144]	127 [117;137,3]	0,07			
Средненочное ДАД	65 [58;72]	67 [60;75]	67 [57;71]	0,29			
Среднесуточное пульсовое АД	57 [48;68]	57,5 [51,8;68]	64 [52,8;74,3]	0,045*	1,00	0,36	0,039*

Параметры СМАД	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Величина утреннего подъёма, мм рт.ст.							
САД.	37 [24;52,3]	35 [20,8;49,3]	29 [17,8;43,5]	0,047*	0,87	0,55	0,045*
ДАД.	28 [17;42]	31 [20,8;41,3]	23 [12,8;40,8]	0,20	По критерию Краскела-Уоллиса нет статистически значимых различий между группами		
Скорость утреннего подъёма, мм рт.ст./ч							
САД	17,9 [10,9;30,3]	19,5 [11,7;32]	18,4 [11,2;31,9]	0,83	По критерию Краскела-Уоллиса нет статистически значимых различий между группами		
Скорость утреннего подъёма ДАД, мм рт. ст./ч	13 [8;23,4]	14,4 [8,4;21]	14 [6,4;25,6]	0,96			
Суточный индекс, %							
САД	2 [-4,6;7]	-1 [-6;6,6]	3,5 [-4,5;8,4]	0,09	По критерию Краскела-Уоллиса нет статистически значимых различий между группами		
ДАД	6,8 [1;13]	6,5 [0,8;13]	6 [0,9;15,7]	0,87			
Вариабельность АД, мм рт.ст.							
САД в дневные часы	15,5 [13;19]	16,1 [13,3;19]	16,8 [13;19,3]	0,49	По критерию Краскела-Уоллиса нет статистически значимых различий между группами		
САД в ночные часы	13,2 [11;16,6]	13 [10;17]	12,4 [10;17,8]	0,77			
ДАД в дневные часы.	11,9 [9,4;15]	12 [10;15]	12 [10;14,3]	0,89	По критерию Краскела-Уоллиса нет статистически значимых различий между группами		
ДАД в ночные часы	10 [8;12]	10 [7,6;12]	9,8 [7;11,1]	0,62			

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; «P₁₋₂₋₃» - значение достоверности различий для всех трех групп; «P₁₋₂» - различия между 1 и 2 группами; «P₂₋₃» - различия между 2 и 3 группами; «P₁₋₃» - различия между 1 и 3 группами; АГ – артериальная гипертензия, АХН – антихолинергическая нагрузка, ДАД - диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование артериального давления; Me – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

При сравнении **типов суточного профиля АД** между 1 и 2 группами обнаружены статистически значимые различия по частоте встречаемости профилей "Нон-диппер" и "Найт-пикер" (p=0,034 и p=0,032 соответственно) (Таблица № 3.5.3.2). Между 2 и 3 группами также выявлено статистически значимое различие - по частоте встречаемости профиля "Найт-пикер" (p=0,014). Подробные данные представлены в Таблице № 3.5.3.2.

Таблица № 3.5.3.2. Типы суточного профиля артериального давления у пациентов с АГ в зависимости от количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки (АХН) (абс. (%))

Тип суточного профиля АД	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Нон-диппер (0% - <10%)	94 (48,5%)	28 (34,1%)	26 (48,1%)	0,08	0,034*	0,11	1,00
Диппер (10–20%)	25 (12,9%)	11 (13,4%)	9 (16,7%)	0,75	1,00	0,63	0,50
Овер-диппер (>20%)	4 (2,1%)	1 (1,2%)	3 (5,6%)	0,31	1,00	0,30	0,18
Найт-пикер (<0%)	71 (36,6%)	42 (51,2%)	16 (29,6%)	0,023*	0,032*	0,014*	0,42

Примечания: «*» - различия между группами статистически значимы; «P₁₋₂₋₃» - значение достоверности различий для всех трех групп; «P₁₋₂» - различия между 1 и 2 группами; «P₂₋₃» - различия между 2 и 3 группами; «P₁₋₃» - различия между 1 и 3 группами; АГ – артериальная гипертензия, АД - артериальное давление, АХН – антихолинергическая нагрузка; Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

3.5.4 Результаты анализа структуры лекарственных назначений

у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки

У пациентов двух групп присутствует большое количество одновременно назначенных лекарственных препаратов (Таблица № 3.5.4.1). При сравнении максимального количества одновременно назначенных препаратов обнаружены статистически значимые различия между всеми группами: 1 и 2 группами (p=0,001), 2 и 3 группами (p<0,001), 1 и 3 группами (p<0,001). При детальной оценке количества препаратов между 1 и 3 группами выявлены статистически значимые различия по частоте назначения 10 препаратов и ≥10 препаратов (p=0,049 и p<0,001 соответственно). Между 2 и 3 группами по частоте назначения одновременно ≥10 препаратов также отмечается статистически значимое различие (p=0,002). Больше всего различий обнаружено между 1 и 3 группами (Таблица № 3.5.4.1): 6 препаратов (p=0,034), 7 препаратов (p=0,005), 11 препаратов (p=0,039), ≥10 препаратов (p<0,001). Подробные данные представлены в Таблице № 3.5.4.1.

Таблица № 3.5.4.1. Количество одновременно назначенных препаратов у пациентов с АГ в зависимости от количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки (АХН)

Параметр	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Максимальное количество одновременно назначенных ЛС (в среднем у одного пациента), Ме [Q1; Q3]	8 [6;11]	10 [8;12]	12 [10;16]	0,001*	<0,001*	<0,001*
Число пациентов, абс. (%), с определенным максимальным количеством ЛС, назначенных одновременно у одного пациента						
5 препаратов	14 (7,2%)	2 (2,4%)	1 (1,9%)	0,16	1,00	0,20
6 препаратов	23 (11,9%)	9 (11%)	1 (1,9%)	1,00	0,09	0,034*

Параметр	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
7 препаратов	30 (15,5%)	7 (8,5%)	1 (1,9%)	0,18	0,15	0,005*
8 препаратов	24 (12,4%)	10 (12,2%)	2 (3,7%)	1,00	0,12	0,08
9 препаратов	29 (14,9%)	8 (9,8%)	5 (9,3%)	0,33	1,00	0,37
10 препаратов	11 (5,7%)	11 (13,4%)	3 (5,6%)	0,049*	0,16	1,00
11 препаратов	11 (5,7%)	10 (12,2%)	8 (14,8%)	0,08	0,79	0,039*
≥5 препаратов	181 (93,3%)	81 (98,8%)	54 (100%)	0,07	1,00	0,08
≥10 препаратов	61 (31,4%)	45 (54,9%)	44 (81,5%)	<0,001*	0,002*	<0,001*

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; АГ – артериальная гипертензия, АХН – антихолинергическая нагрузка, ЛС - лекарственное (-ые) средство(-а); Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

Всем пациентам проводилась оценка лекарственных назначений по шкале АХН (Таблица № 3.5.4.2): между всеми группами выявлены статистически значимые различия по всем представленным признакам с одинаковым значением $p < 0,001$, кроме параметра «6 баллов по шкале АХН», где статистически значимых различий не выявлено.. Подробные данные представлены в Таблице № 3.5.4.2.

Таблица № 3.5.4.2. Результаты оценки медикаментозной терапии по шкале антихолинергической нагрузки (АХН) у пациентов с АГ

Параметр	Группа 1 АХН 0 баллов n=194	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	0 [0;0]	1 [1;1]	3 [2;4]	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Число пациентов (абс. (%)) с определенным количеством баллов по шкале АХН						
С 0 баллов	194 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,001*	---	<0,001*
С 1 баллом	0 (0%)	82 (100%)	0 (0%)	<0,001*	<0,001*	---
С 2 баллами	0 (0%)	0 (0%)	18 (33,3%)	---	<0,001*	<0,001*
С 3 баллами	0 (0%)	0 (0%)	20 (37%)	---	<0,001*	<0,001*
С 4 баллами	0 (0%)	0 (0%)	10 (18,5%)	---	<0,001*	<0,001*
С 5 баллами	0 (0%)	0 (0%)	5 (9,3%)	---	0,009*	<0,001*
С 6 баллами	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	---	0,39	0,22
С ≥2 баллами	0 (0%)	0 (0%)	54 (100%)	---	<0,001*	<0,001*
С ≥3 баллами	0 (0%)	0 (0%)	36 (66,7%)	---	<0,001*	<0,001*

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; АГ – артериальная гипертензия, АХН – антихолинергическая нагрузка; Ме – медиана, Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль.

По результатам анализа частоты назначения ЛС, входящих в шкалу АХН (Таблица № 3.5.4.3), среди частых назначений выделяются следующие препараты: метопролол (57 (69,5%) и 18 (33,3%) во 2 и 3 группах соответственно), гидроксизин (13 (24,1%) в 3 группе), фуросемид (5

(6,1%) и 6 (11,1%) во 2 и 3 группах соответственно). Необходимо отметить, что пациенты из первой группы не имели препаратов с АХН активностью.

Таблица № 3.5.4.3. Частота назначения препаратов, входящих в шкалу антихолинергической нагрузки (АХН), у пациентов с АГ (абс. (%))

ЛС, включенные в шкалу АХН	Все пациенты с наличием препаратов с АХН активностью n=136	Группа 2 АХН 1 балл n=82	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54
Атенолол (1 балл)	2 (0,6%*, 1,5%**)	1 (1,2%)	1 (1,9%)
Атропин (3 балла)	5 (1,5%, 3,7%)	0 (0%)	5 (9,3%)
Варфарин (1 балл)	5 (1,5%, 3,7%)	4 (4,9%)	1 (1,9%)
Гидроксизин (3 балла)	13 (3,9%, 9,6%)	0 (0%)	13 (24,1%)
Дигоксин (1 балл)	7 (2,1%, 5,1%)	4 (4,9%)	3 (5,6%)
Дифенгидрамин (3 балла)	3 (0,9%, 2,2%)	0 (0%)	3 (5,6%)
Изосорбида нитрат (1 балл)	4 (1,2%, 2,9%)	1 (1,2%)	4 (7,4%)
Карбамазепин (2 балла)	4 (1,2%, 2,9%)	0 (0%)	4 (7,4%)
Кветиапин (3 балла)	6 (1,8%, 4,4%)	0 (0%)	6 (11,1%)
Лоперамид (1 балл)	10 (3%, 7,3%)	3 (3,7%)	7 (13%)
Лоратадин (1 балл)	3 (0,9%, 2,2%)	2 (2,4%)	1 (1,9%)
Метопролол (1 балл)	75 (22,7%, 55,1%)	57 (69,5%)	18 (33,3%)
Нифедипин (1 балл)	7 (2,1%, 5,1%)	4 (4,9%)	3 (5,6%)
Пароксетин (3 балла)	4 (1,2%, 2,9%)	0 (0%)	4 (7,4%)
Преднизолон (1 балл)	8 (2,4%, 5,9%)	0 (0%)	8 (14,8%)
Прометазин (3 балла)	1 (0,3%, 0,7%)	0 (0%)	1 (1,9%)
Солифенацин (3 балла)	1 (0,3%, 0,7%)	0 (0%)	1 (1,9%)
Теуфиллин (1 балл)	1 (0,3%, 0,7%)	1 (1,2%)	1 (1,9%)
Тиоридазин (3 балла)	1 (0,3%, 0,7%)	0 (0%)	1 (1,9%)
Троспия хлорид (3 балла)	1 (0,3%, 0,7%)	0 (0%)	1 (1,9%)
Фуросемид (1 балл)	11 (3,3%, 8%)	5 (6,1%)	6 (11,1%)
Цетиризин (1 балл)	1 (0,3%, 0,7%)	0 (0%)	1 (1,9%)

*Примечания: АГ – артериальная гипертензия, АХН – антихолинергическая нагрузка. В первой колонке в скобках указаны * проценты от всех пациентов, включенных в исследование (n=330) и ** проценты от всех пациентов с наличием препаратов с антихолинергической активностью (n=136); во второй и в третьей колонках в скобках указаны проценты от количества больных в группах 2 (АХН 1 балл, n=82) и 3 (АХН ≥2 баллов, n=54) соответственно).*

При оценке частоты назначений различных комбинаций из двух препаратов, входящих в шкалу АХН (Таблица № 3.5.4.4) отмечено, что чаще всего в составе комбинаций встречались следующие препараты: лоперамид, метопролол, преднизолон (в различных комбинациях с другими ЛС) (Таблица № 3.5.4.4).

Таблица № 3.5.4.4. Частота назначения различных комбинаций из двух препаратов, входящих в шкалу антихолинергической нагрузки (АХН), у пациентов с АГ (абс. (%))

ЛС, включенные в шкалу АХН	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54
Атенолол + Гидроксизин	1 (0,3%*, 1,9%**)
Лоперамид + Гидроксизин	1 (0,3%, 1,9%)
Лоперамид + Метопролол	1 (0,3%, 1,9%)

ЛС, включенные в шкалу АХН	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54
Лоперамид + Нифедипин	1 (0,3%, 1,9%)
Лоперамид + Троспия хлорид	1 (0,3%, 1,9%)
Метопролол + Варфарин	1 (0,3%, 1,9%)
Метопролол + Гидроксизин	1 (0,3%, 1,9%)
Метопролол + Дигоксин	2 (0,6%, 3,7%)
Метопролол + Изосорбида динитрат	2 (0,6%, 3,7%)
Метопролол + Кветиапин	2 (0,6%, 3,7%)
Метопролол + Пароксетин	1 (0,3%, 1,9%)
Метопролол + Фуросемид	2 (0,6%, 3,7%)
Нифедипин + Дифенгидрамин	2 (0,6%, 3,7%)
Преднизолон + Теуфиллин	1 (0,3%, 1,9%)
Преднизолон + Тиоридазин	1 (0,3%, 1,9%)
Преднизолон + Фуросемид	1 (0,3%, 1,9%)

Примечания: АГ – артериальная гипертензия, АХН – антихолинергическая нагрузка, ЛС – лекарственные средства; * – проценты от всех пациентов, включенных в исследование (n=330); ** – проценты от всех пациентов с наличием препаратов с антихолинергической активностью (n=54).

При оценке частоты назначений различных комбинаций из трех препаратов, входящих в шкалу АХН (Таблица № 3.5.4.5) отмечено, что чаще всего назначались комбинации системных глюкокортикостероидов (преднизолон) и петлевого диуретика фуросемида.

Таблица № 3.5.4.5. Частота назначения различных комбинаций из трех препаратов, входящих в шкалу антихолинергической нагрузки (АХН), у пациентов с АГ (абс. (%))

ЛС, включенные в шкалу АХН	Группа 3 АХН ≥2 баллов n=54
Изосорбида динитрат + Цетиризин + Атропин	1 (0,3%*, 1,9%**)
Преднизолон + Метопролол + Лоперамид	1 (0,3%, 1,9%)
Преднизолон + Фуросемид + Прометазин	1 (0,3%, 1,9%)
Преднизолон + Фуросемид + Лоперамид	1 (0,3%, 1,9%)
Преднизолон + Фуросемид + Гидроксизин	1 (0,3%, 1,9%)

Примечания: АГ – артериальная гипертензия, АХН – антихолинергическая нагрузка, ЛС – лекарственные средства; * – проценты от всех пациентов, включенных в исследование (n=330); ** – проценты от всех пациентов с наличием препаратов с антихолинергической активностью (n=54).

3.6 Оценка возможной взаимосвязи функциональной активности полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с артериальной гипертензией с различными параметрами

В нашей когорте полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ мы изучили возможную взаимосвязь между функциональным статусом пациентов и рядом параметров, которые, согласно данным научной литературы, могут оказывать на него влияние, прежде всего с состоянием их когнитивных функций, а также с возрастом, индексом

коморбидности Чарлсон, СКФ. Для этого мы параллельно применили два статистических метода - метод ранговых корреляций по Спирману и линейный регрессионный анализ.

Нами выявлена статистически значимая линейная зависимость итогового количества баллов по опроснику функциональной активности (FAQ) от 1) возраста пациентов (чем старше пациент, тем больше итоговый балл по FAQ (Таблица № 3.6.1 и Рисунок № 3.6.1); 2) индекса коморбидности Чарлсон (чем больше индекс коморбидности Чарлсон, тем больше итоговый балл по FAQ (Таблица № 3.6.1 и Рисунок № 3.6.2); 3) итогового балла по КШОПС (чем ниже итоговый балл по КШОПС, тем больше итоговый балл по FAQ (Таблица № 3.6.1 и Рисунок № 3.6.3); 4) итогового балла по МоСА (чем ниже итоговый балл по МоСА, тем больше итоговый балл по FAQ (Таблица № 3.6.1 и Рисунок № 3.6.4); 5) итогового балла по ADAS-Cog (чем выше итоговый балл по ADAS-Cog, тем больше итоговый балл по FAQ (Таблица № 3.6.1 и Рисунок № 3.6.5); 6) итогового балла по DSST (чем ниже итоговый балл по DSST, тем больше итоговый балл по FAQ (Таблица № 3.6.1); 7) итогового балла по Digit Span (чем ниже итоговый балл по Digit Span, тем больше итоговый балл по FAQ (Таблица № 3.6.1); 8) количества воспроизведенных слов при непосредственном воспроизведении (тест «10 слов») (чем меньше количество воспроизведенных слов при непосредственном воспроизведении, тем больше итоговый балл по FAQ) (Таблица № 3.6.1); 9) количества воспроизведенных слов при отсроченном (через 10 минут) воспроизведении (тест «10 слов») (чем меньше количество воспроизведенных слов при отсроченном воспроизведении, тем больше итоговый балл по FAQ) (Таблица № 3.6.1). С помощью метода ранговых корреляций (в тех случаях, когда он был применим) обнаружены сходные закономерности.

Таблица 3.6.1. Оценка возможной взаимосвязи функционального статуса полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с состоянием их когнитивных функций, возрастом, индексом коморбидности Чарлсон и СКФ

Параметр	Ранговые корреляции	Линейный регрессионный анализ
Возраст*	$r=0,484, p<0,001^*$	Бета: 0,422; $R^2: 0,175, p<0,001^*$
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	$r=0,271, p<0,001^*$	Бета: 0,089; $R^2: 0,044, p<0,001^*$
СКФ, мл/мин/м ²	Не применимо	$p=0,25$
КШОПС, итоговый балл	$r= -0,622, p<0,001^*$	Бета: -0,297; $R^2: 0,348, p<0,001^*$
МоСА, итоговый балл	$r= -0,541, p<0,001^*$	Бета: -0,289; $R^2: 0,286, p<0,001^*$
ADAS-Cog, итоговый балл	$r=0,637, p<0,001^*$	Бета: 0,710; $R^2: 0,345, p<0,001^*$
DSST, баллы	$r= -0,149, p=0,007^*$	Бета: -0,166; $R^2: 0,025, p=0,002^*$
Digit Span, баллы	$r= -0,185, p=0,001^*$	Бета: -0,157; $R^2: 0,022, p=0,004^*$
Бостонский тест, баллы	$p=0,12$	$p=0,12$
Литеральные ассоциации, количество слов	$p=0,33$	$p=0,42$
Категориальные ассоциации, количество слов	$p=0,25$	$p=0,10$
Число воспроизведенных слов в тесте "10 слов": непосредственное воспроизведение	$r= -0,491, p<0,001^*$	Бета: -0,449; $R^2: 0,199, p<0,001^*$

Параметр	Ранговые корреляции	Линейный регрессионный анализ
Число воспроизведенных слов в тесте "10 слов": отсроченное воспроизведение	$r = -0,402, p < 0,001^*$	Бета: $-0,394$; $R^2: 0,152, p < 0,001^*$
TMT, часть А, с	Не применимо	$p = 0,73$
TMT, часть В, с	Не применимо	$p = 0,31$
Тест Струпа, часть 3, с	Не применимо	$p = 0,07$

Примечания. * - возраст в линейном регрессионном анализе рассматривался как независимая переменная, в ранговых корреляциях - как ранги по 5 лет (60-64, 65-69 и т.д.); КШОПС - краткая шкала оценки психического статуса; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; ADAS-Cog - Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (Шкала оценки болезни Альцгеймера - когнитивная субшкала); Digit Span - тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке; DSST - Digit symbol substitution test (тест символьно-цифрового кодирования); MoCA - Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций); TMT - Trail Making Test (тест построения маршрута).

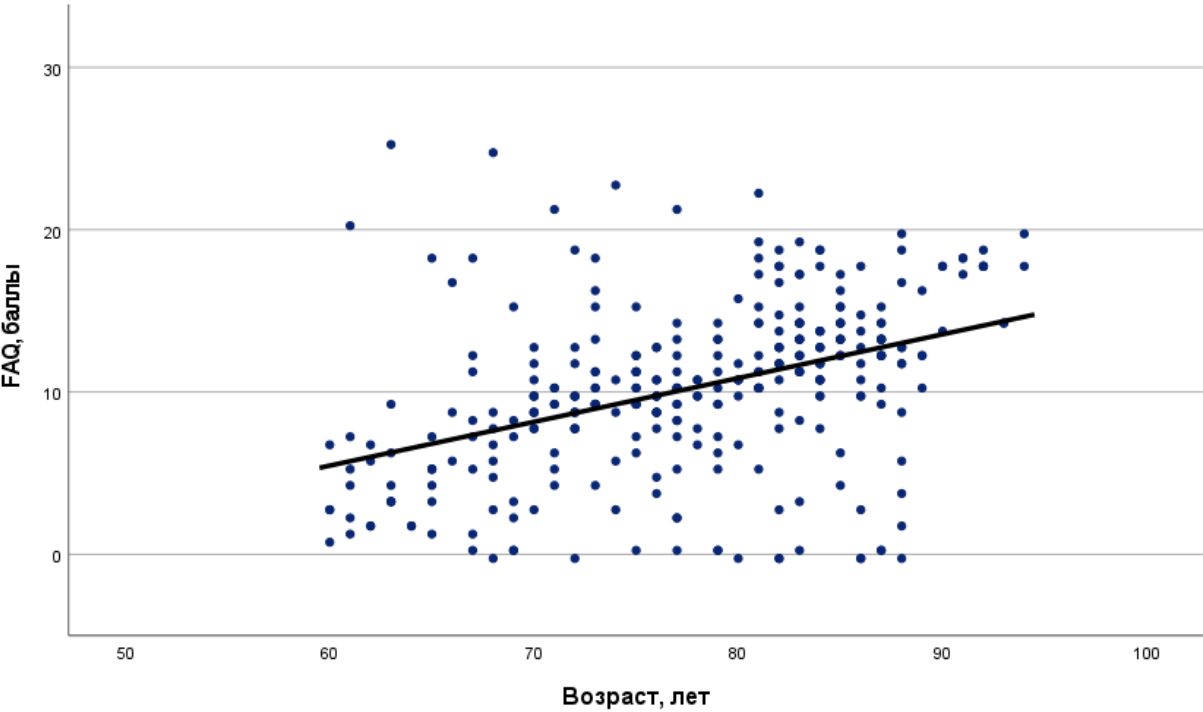


Рисунок № 3.6.1. Модель линейной зависимости итогового количества баллов по опроснику функциональной активности (FAQ) от возраста пациентов.

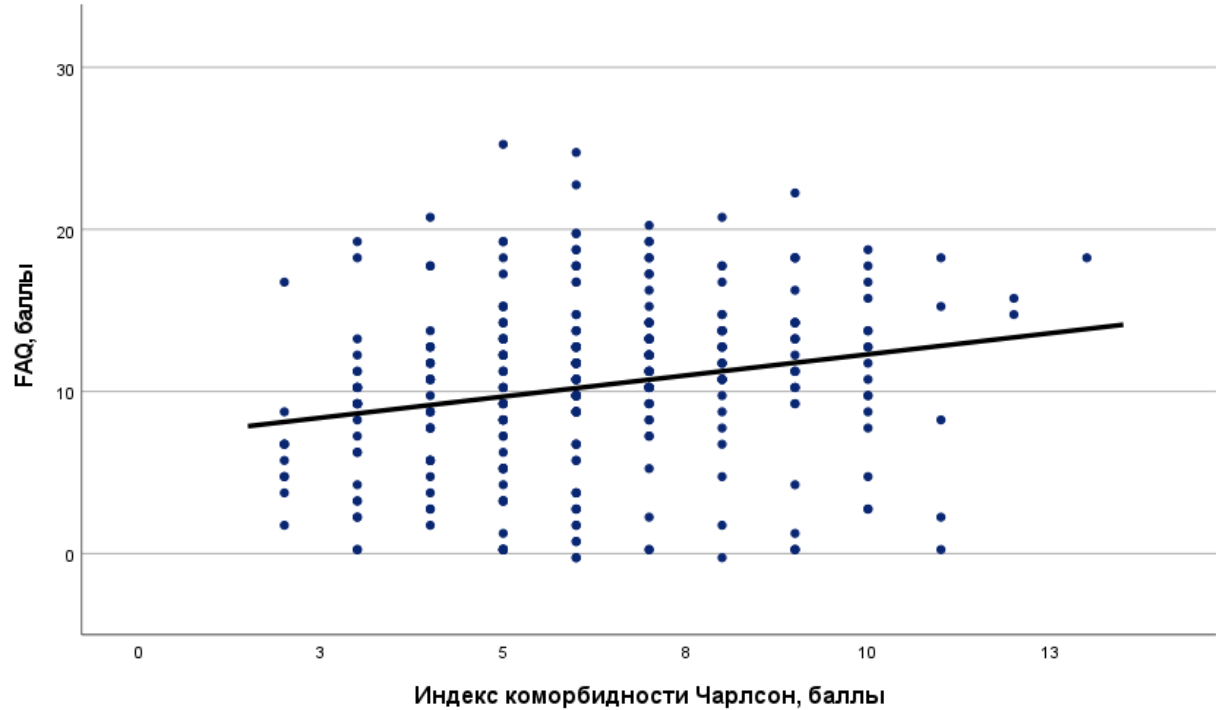


Рисунок № 3.6.2. Модель линейной зависимости итогового количества баллов по опроснику функциональной активности (FAQ) от индекса коморбидности Чарлсон.

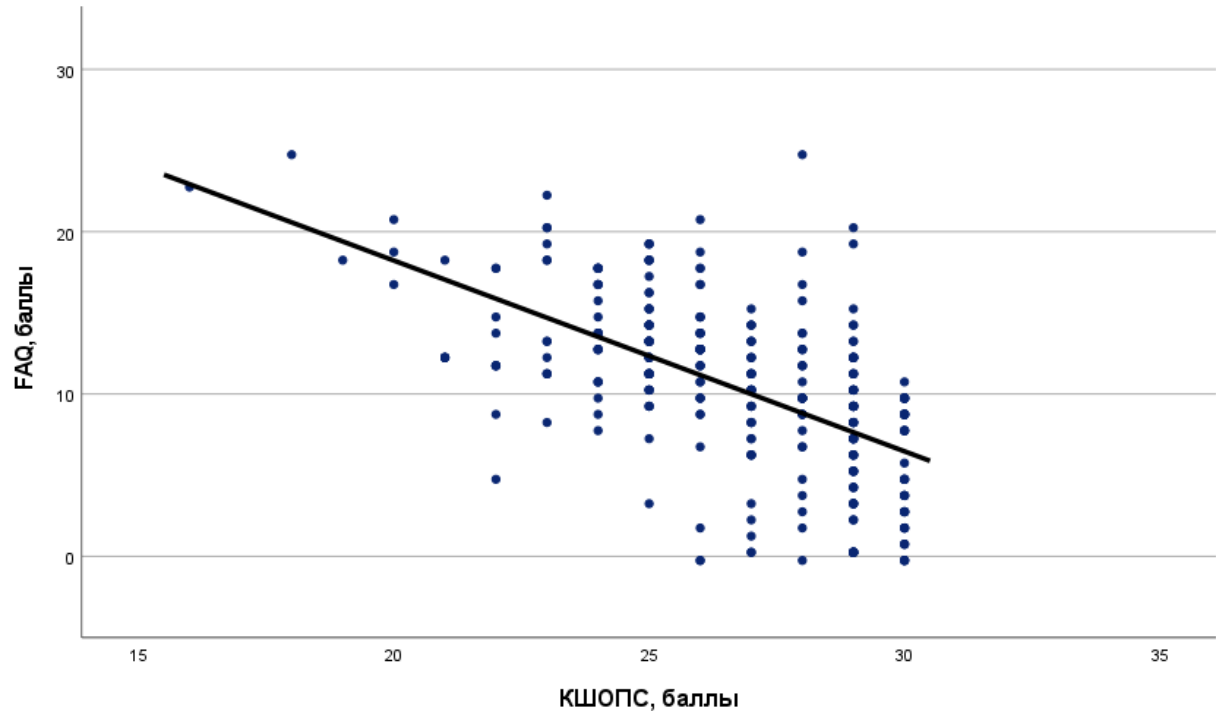


Рисунок № 3.6.3. Модель линейной зависимости итогового количества баллов по опроснику функциональной активности (FAQ) от итогового балла по КШОПС.

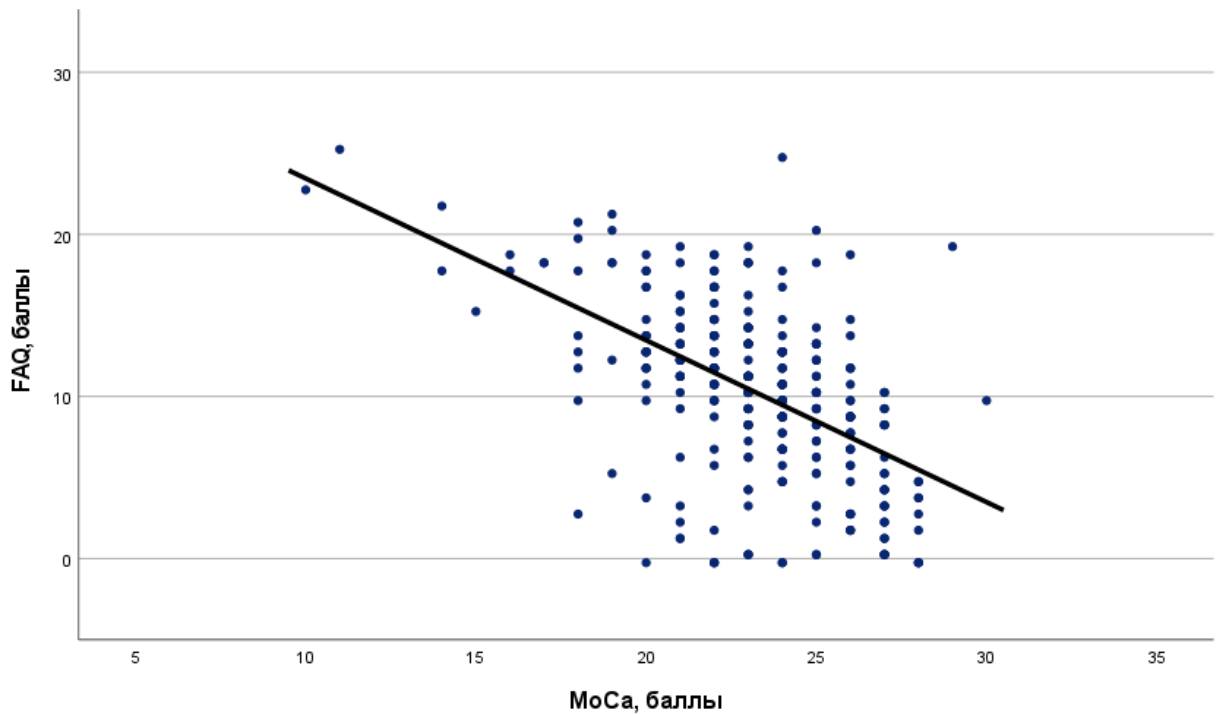


Рисунок № 3.6.4. Модель линейной зависимости итогового количества баллов по опроснику функциональной активности (FAQ) от итогового балла по МоСА.

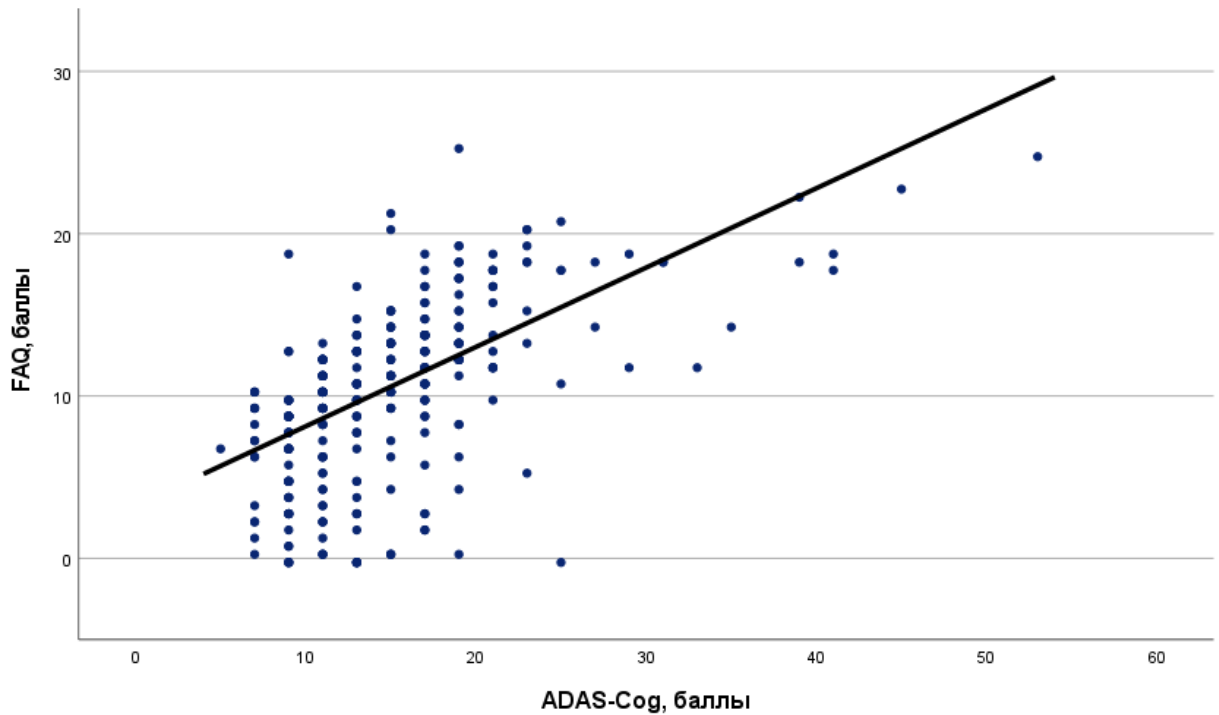


Рисунок № 3.6.5. Модель линейной зависимости итогового количества баллов по опроснику функциональной активности (FAQ) от итогового балла по ADAS-Cog.

Далее мы построили **модели множественной линейной регрессии**, которые используют баллы по опроснику функциональной активности FAQ в качестве зависимой переменной, а в качестве переменных-предикторов - баллы/количество слов по определенным когнитивным тестам (КШОПС, МоСА, ADAS-Cog, DSST, Digit Symbol, тест "10 слов") и возраст (модель 1)

или индекс коморбидности Чарлсон (модель 2) (Таблица № 3.7.14). После проведения множественного линейного регрессионного анализа с поправкой на возраст (модель 1), установлено, что на количество баллов по опроснику FAQ (т.е. на функциональный статус пациента) по-прежнему статистически значимо влияло количество баллов по всем оцениваемым когнитивным тестам, кроме Digit Span. После проведения множественного линейного регрессионного анализа с поправкой на индекс коморбидности Чарлсон (модель 2), обнаружено, что на количество баллов по опроснику FAQ (т.е. на функциональный статус пациента) когнитивное функционирование пациентов (т.е. баллы по оцениваемым когнитивным тестам) влияло по-прежнему статистически значимо.

Таблица № 3.6.2. Множественный линейный регрессионный анализ возможной взаимосвязи функционального статуса полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ с состоянием их когнитивных функций с поправкой на возраст или индекс коморбидности Чарлсон

Параметр	Модель 1 (+ возраст)	Модель 2 (+ индекс коморбидности Чарлсон)
Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС)		
КШОПС, баллы	Бета: -0,503; R2: 0,388, p<0,001*	Бета: -0,573; R2: 0,365, p<0,001*
Возраст, годы	Бета: 0,224; R2: 0,388, p<0,001*	---
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	---	Бета: 0,139; R2: 0,365, p=0,002*
Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)		
MoCA, баллы	Бета: -0,439; R2: 0,336, p<0,001*	Бета: -0,515; R2: 0,292, p<0,001*
Возраст, годы	Бета: 0,246; R2: 0,336, p<0,001*	---
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	---	Бета: 0,089; R2: 0,292, p=0,064
ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive, шкала оценки болезни Альцгеймера - когнитивная субшкала)		
ADAS-Cog, баллы	Бета: 0,505; R2: 0,401, p<0,001*	Бета: 0,572; R2: 0,365, p<0,001*
Возраст, годы	Бета: 0,254; R2: 0,401, p<0,001*	---
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	---	Бета: 0,148; R2: 0,365, p=0,001*
DSST (Digit symbol substitution test, тест символьно-цифрового кодирования)		
DSST, баллы	Бета: -0,193; R2: 0,210, p<0,001*	Бета: -0,164; R2: 0,068, p=0,002*
Возраст, годы	Бета: 0,434; R2: 0,210, p<0,001*	---
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	---	Бета: 0,214; R2: 0,068, p<0,001*
Digit Span (тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке)		
Digit Span, баллы	Бета: -0,090; R2: 0,181, p=0,076	Бета: -0,138; R2: 0,060, p=0,011*

Параметр	Модель 1 (+ возраст)	Модель 2 (+ индекс коморбидности Чарлсон)
Возраст, годы	Бета: 0,407; R2: 0,181, p<0,001*	---
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	---	Бета: 0,203; R2: 0,060, p<0,001*
Тест "10 слов"		
Непосредственное воспроизведение, кол-во слов	Бета: -0,336; R2: 0,270, p<0,001*	Бета: -0,424; R2: 0,216, p<0,001*
Возраст, годы	Бета: 0,292; R2: 0,270, p<0,001*	---
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	---	Бета: -0,141; R2: 0,216, p=0,005*
Отсроченное воспроизведение, кол-во слов	Бета: -0,285; R2: 0,246, p<0,001*	Бета: -0,365; R2: 0,169, p<0,001*
Возраст, годы	Бета: 0,327; R2: 0,246, p<0,001*	---
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	---	Бета: 0,140; R2: 0,169, p=0,007*

Далее для идентификации влияния ФП и ее форм (пароксизмальная, постоянная), а также ХБП и ее стадий (3А, 3Б) на функциональный статус полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ нами проведен однофакторный логистический регрессионный анализ качественных (категориальных) переменных (Таблица № 3.6.3). Со снижением функционального статуса (итоговый балл по FAQ ≥ 9) статистически значимо было ассоциировано наличие ФП, в том числе постоянной формы ФП (но не пароксизмальной формы ФП), а также ХБП, в том числе ХПБ 3Б, но не 3А, стадии (Таблица № 3.6.3).

Таблица № 3.6.3. Однофакторный логистический регрессионный анализ категориальных переменных для идентификации влияния фибрилляции предсердий и хронической болезни почек на функциональный статус полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с АГ (n=330)

Параметр	FAQ ≥ 9 баллов	P
Фибрилляция предсердий	ОШ 1,79 (95% ДИ: 1,11-2,88)	0,017*
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	ОШ 1,33 (95% ДИ: 0,75-2,37)	0,33
Постоянная форма фибрилляции предсердий	ОШ 2,46 (95% ДИ: 1,31-4,63)	0,005*
Хроническая болезнь почек 3 стадии	ОШ 1,84 (95% ДИ: 1,13-2,99)	0,015*
3А стадия хронической болезни почек	ОШ 1,71 (95% ДИ: 0,97-3,02)	0,064
3Б стадия хронической болезни почек	ОШ 1,97 (95% ДИ: 1,11-3,52)	0,021*

Примечание: ДИ - доверительный интервал, ОШ - отношение шансов.

3.7 Оценка возможной взаимосвязи когнитивного статуса полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с различными параметрами

В обследованной нами когорте полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ мы изучили возможную взаимосвязь между состоянием когнитивных функций и рядом параметров, которые, согласно данным научной литературы, могут оказывать на него влияние, а именно - с возрастом, индексом коморбидности Чарлсон, уровнем тревоги и депрессии, СКФ, ИМТ, офисными уровнями АД и параметрами СМАД. Для этого мы последовательно применили два статистических метода - метод ранговых корреляций по Спирману и линейный регрессионный анализ.

КШОПС. Нами установлена статистически значимая линейная зависимость итогового количества баллов по КШОПС от 1) возраста пациентов (чем старше возраст, тем меньше итоговый балл по КШОПС); 2) индекса коморбидности Чарлсон (чем выше индекс коморбидности Чарлсон, тем меньше итоговый балл по КШОПС); 3) СКФ (чем ниже СКФ, тем меньше итоговый балл по КШОПС) (Таблица № 3.7.1 и Рисунки №№ 3.7.1 – 3.7.3). С помощью метода ранговых корреляций (в тех случаях, когда он был применим) обнаружены сходные закономерности.

Таблица № 3.7.1. Оценка возможной взаимосвязи итогового балла по КШОПС с различными параметрами

Параметр	Ранговые корреляции	Линейный регрессионный анализ
Возраст*	$r = -0,436, p < 0,001^*$	Бета: $-0,393, R^2: 0,152, p < 0,001^*$
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	$r = -0,159, p = 0,004^*$	Бета: $-0,134, R^2: 0,015, p = 0,015^*$
Тревога, итоговый балл по HADS	$p = 0,95$	$p = 0,45$
Депрессия, итоговый балл по HADS	$p = 0,24$	$p = 0,12$
СКФ, мл/мин/м ²	Не применимо	Бета: $0,161, R^2: 0,023, p = 0,003^*$
ИМТ	Не применимо	$p = 1,00$
Офисное САД, мм рт.ст.	Не применимо	$p = 0,79$
Офисное ДАД, мм рт.ст.	Не применимо	$p = 0,15$

Примечания. * - возраст в линейном регрессионном анализе рассматривался как независимая переменная, в ранговых корреляциях - как ранги по 5 лет (60-64, 65-69 и т.д.); ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМТ - индекс массы тела, КШОПС - краткая шкала оценки психического статуса, САД - систолическое артериальное давление, СКФ - скорость клубочковой фильтрации; HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии).

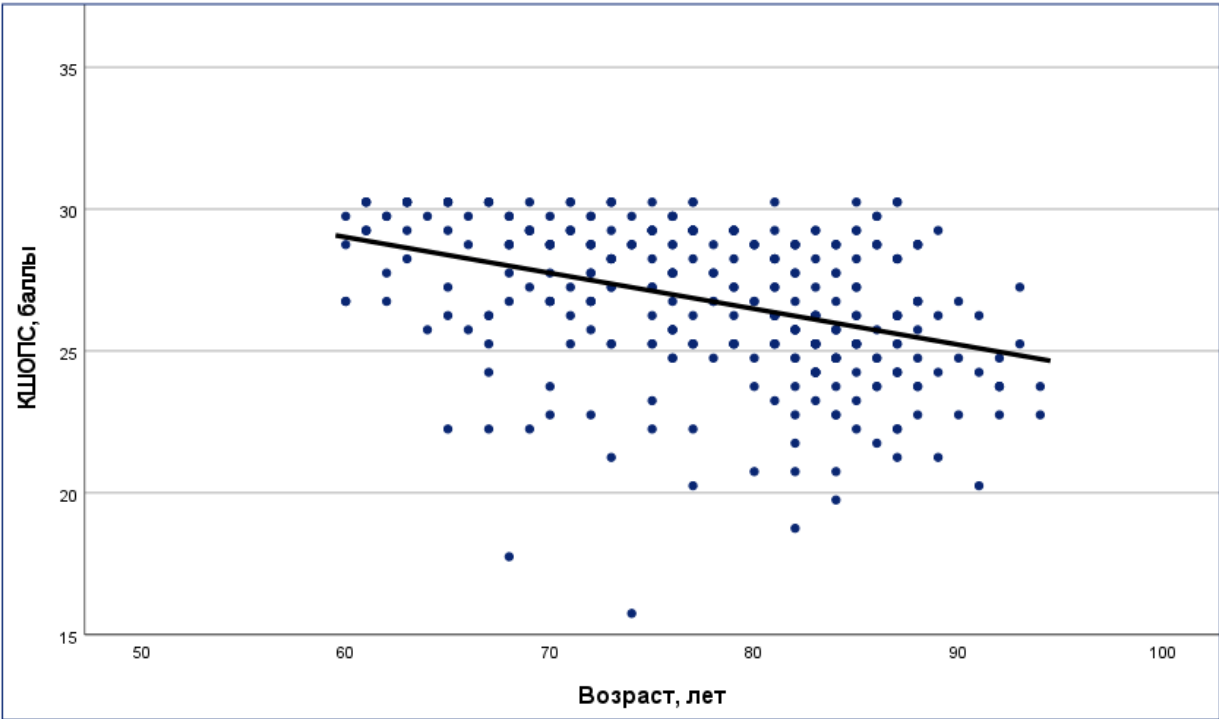


Рисунок № 3.7.1. Модель линейной зависимости итогового балла по КШОПС от возраста пациентов.

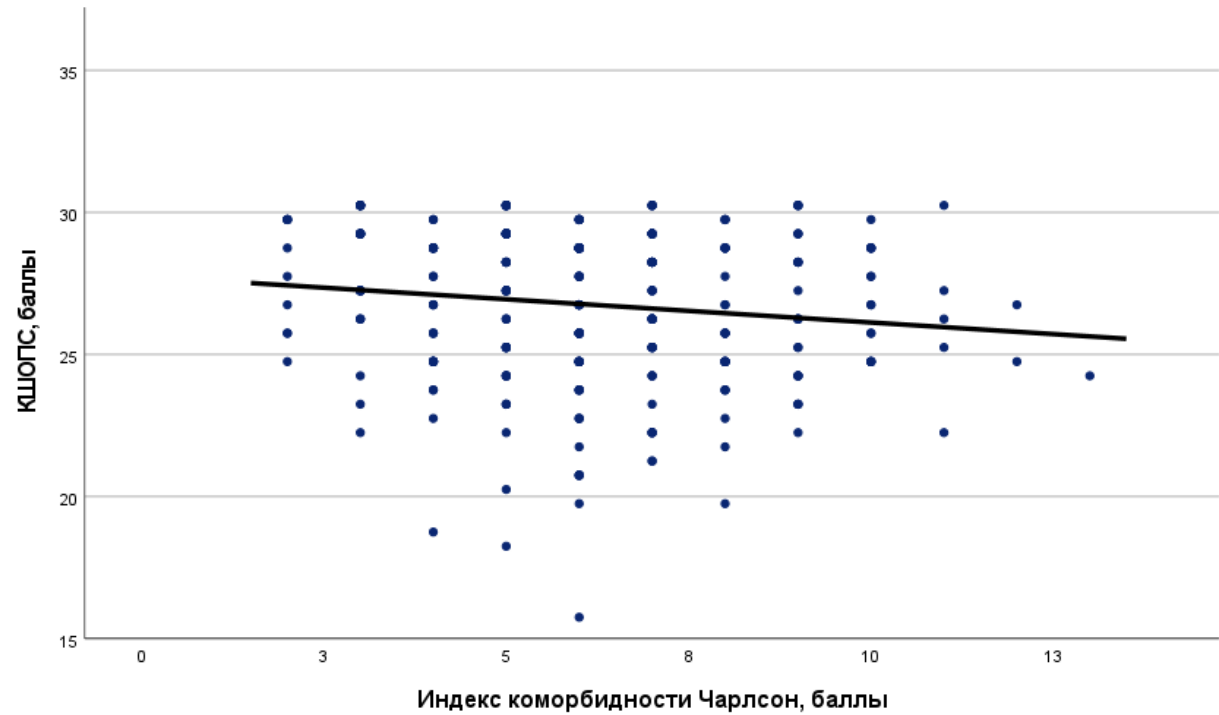


Рисунок № 3.7.2. Модель линейной зависимости итогового балла по КШОПС от индекса коморбидности Чарлсон.

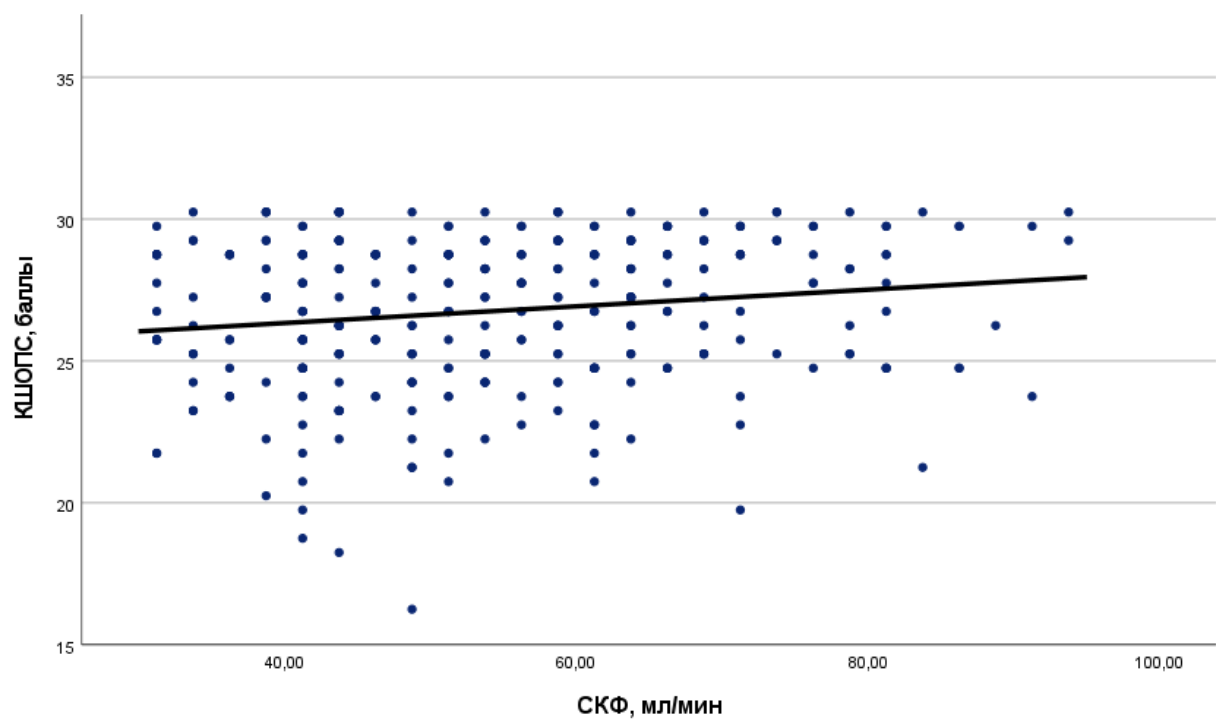


Рисунок № 3.7.3. Модель линейной зависимости итогового балла по КШОПС от индекса скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

МоСА. Нами установлена статистически значимая линейная зависимость итогового количества баллов по МоСА от 1) возраста пациентов (чем старше возраст, тем меньше итоговый балл по МоСА); 2) индекса коморбидности Чарлсон (чем выше индекс коморбидности Чарлсон, тем меньше итоговый балл по МоСА) (Таблица № 3.7.2 и Рисунки №№ 3.7.4 и 3.7.5). Мы не установили статистически значимой линейной зависимости итогового балла по МоСА (в отличие от КШОПС и ADAS-Cog) от СКФ. С помощью метода ранговых корреляций (в тех случаях, когда он был применим) обнаружены сходные закономерности.

Таблица № 3.7.2. Оценка возможной взаимосвязи итогового количества баллов по МоСА (баллы) с различными параметрами

Параметр	Ранговые корреляции	Линейный регрессионный анализ
Возраст*	$r = -0,488, p < 0,001$	Бета: $-0,400, R^2: 0,157, p < 0,001^*$
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	$r = -0,256, p < 0,001$	Бета: $-0,246, R^2: 0,057, p < 0,001^*$
Тревога, итоговый балл по HADS	$p = 0,59$	$p = 0,65$
Депрессия, итоговый балл по HADS	$p = 0,59$	$p = 0,38$
СКФ, мл/мин/м ²	Не применимо	$p = 0,17$
ИМТ, кг/м ²	Не применимо	$p = 0,51$
Офисное САД, мм рт.ст.	Не применимо	$p = 0,47$
Офисное ДАД, мм рт.ст.	Не применимо	$p = 0,66$

Примечания. * - возраст в линейном регрессионном анализе рассматривался как независимая переменная, в ранговых корреляциях - как ранги по 5 лет (60-64, 65-69 и т.д.); ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМТ - индекс массы тела, САД - систолическое артериальное давление, СКФ - скорость клубочковой фильтрации; HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии); МоСА - The Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций).

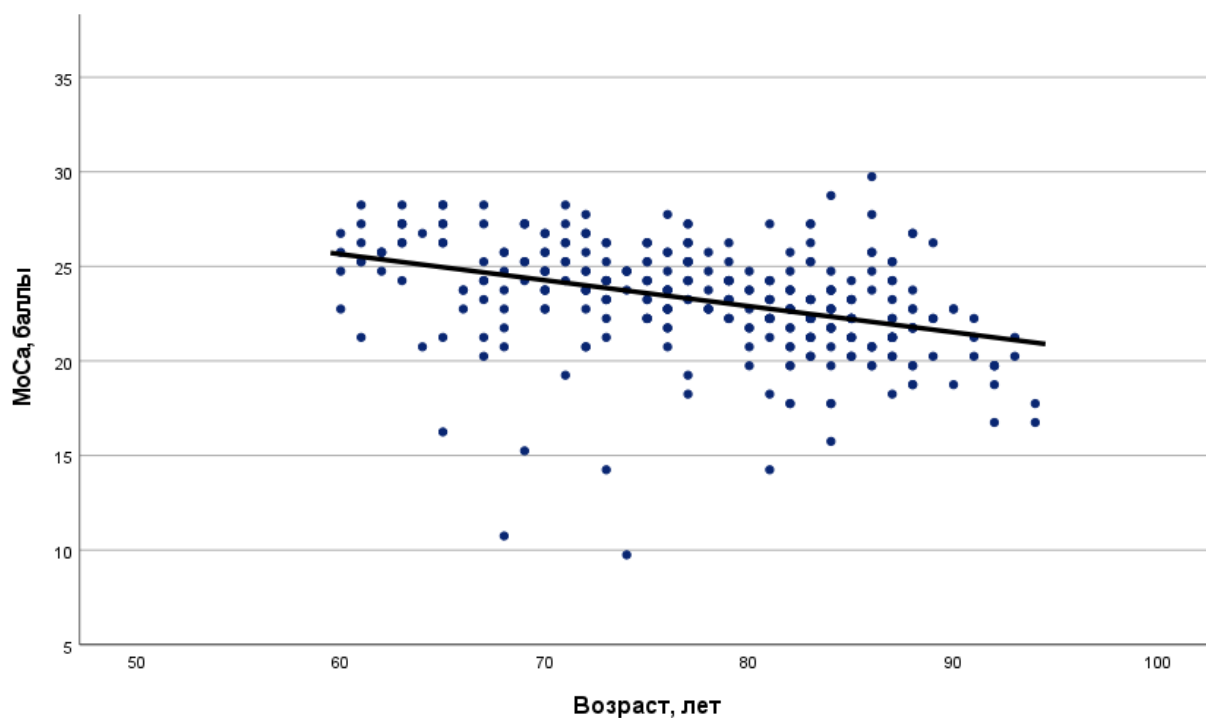


Рисунок № 3.7.4. График линейной зависимости итогового балла по МоСА от возраста пациентов.

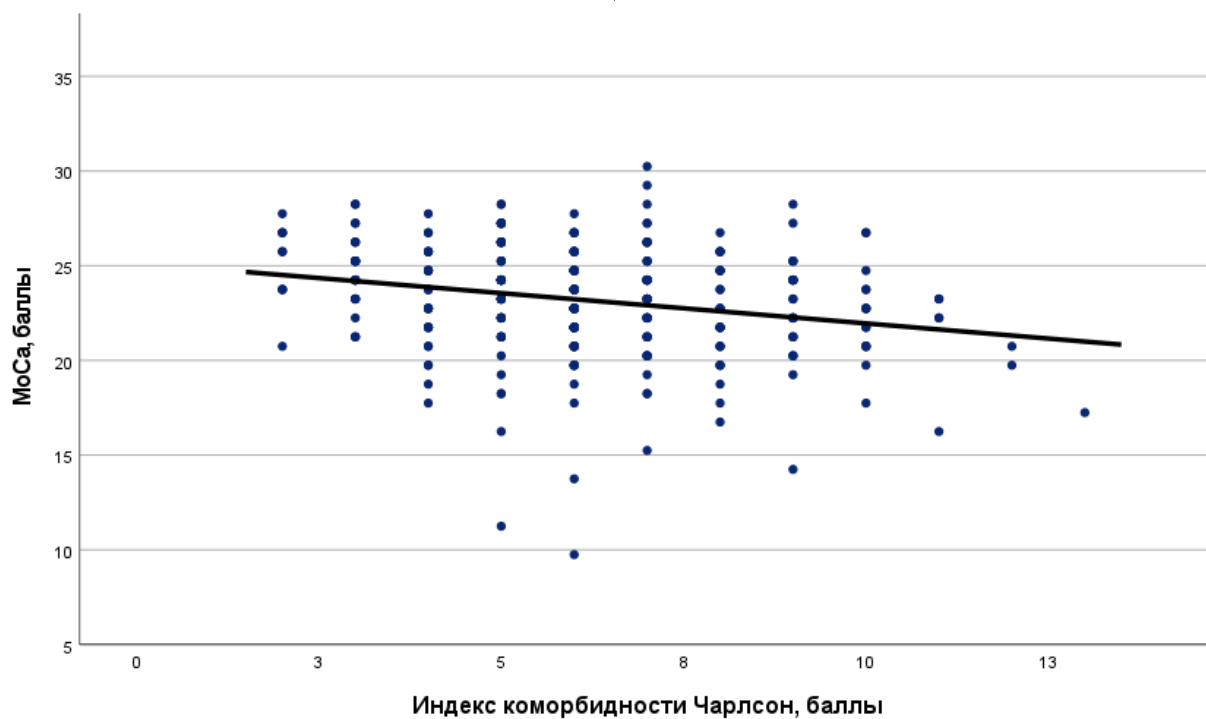


Рисунок № 3.7.5. Модель линейной зависимости итогового балла по МоСА от индекса коморбидности Чарлсон.

ADAS-Cog. Нами установлена статистически значимая линейная зависимость итогового количества баллов по ADAS-Cog от 1) возраста пациентов (чем старше возраст, тем меньше итоговый балл по ADAS-Cog); 2) индекса коморбидности Чарлсон (чем выше индекс коморбидности Чарлсон, тем меньше итоговый балл по ADAS-Cog); 3) СКФ (чем ниже СКФ, тем меньше итоговый балл по ADAS-Cog) (Таблица № 3.7.3 и Рисунки №№ 3.7.6 – 3.7.8). С помощью

метода ранговых корреляций (в тех случаях, когда он был применим) обнаружены сходные закономерности.

Таблица № 3.7.3. Оценка возможной взаимосвязи итогового количества баллов по ADAS-Cog с различными параметрами

Параметр	Ранговые корреляции	Линейный регрессионный анализ
Возраст*	$r = -0,486, p < 0,001^*$	Бета: 0,332, R2: 0,108, $p < 0,001^*$
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	$r = -0,176, p = 0,001^*$	Бета: 0,118, R2: 0,011, $p = 0,032^*$
Тревога, итоговый балл по HADS	$p = 0,97$	$p = 0,78$
Депрессия, итоговый балл по HADS	$p = 0,42$	$p = 0,18$
СКФ, мл/мин/м ²	Не применимо	Бета: -0,108, R2: 0,009, $p = 0,049^*$
ИМТ	Не применимо	$p = 0,33$
Офисное САД	Не применимо	$p = 0,52$
Офисное ДАД	Не применимо	$p = 0,88$

Примечания. * - возраст в линейном регрессионном анализе рассматривался как независимая переменная, в ранговых корреляциях - как ранги по 5 лет (60-64, 65-69 и т.д.); ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМТ - индекс массы тела, САД - систолическое артериальное давление, СКФ - скорость клубочковой фильтрации; ADAS-Cog - Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (шкала оценки болезни Альцгеймера - когнитивная субшкала); HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии).

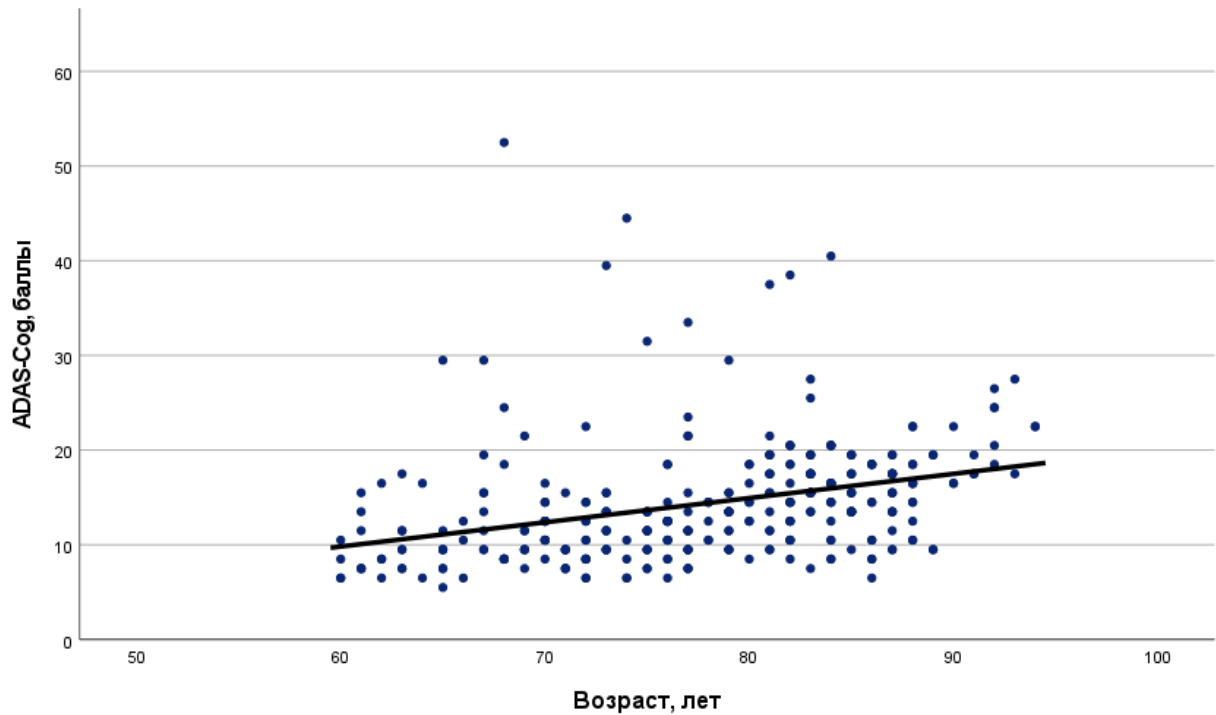


Рисунок № 3.7.6. Модель линейной зависимости итогового балла по ADAS-Cog от возраста пациентов.

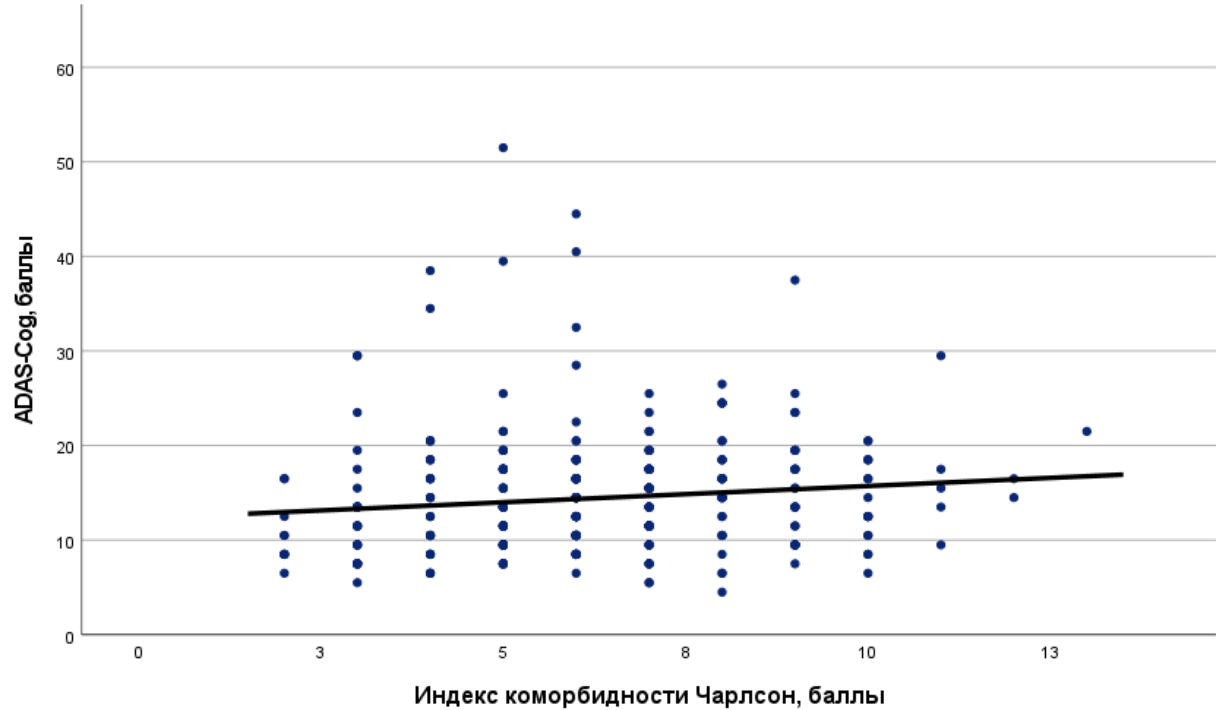


Рисунок 3.7.7. Модель линейной зависимости итогового балла по ADAS-Cog от индекса коморбидности Чарлсон.

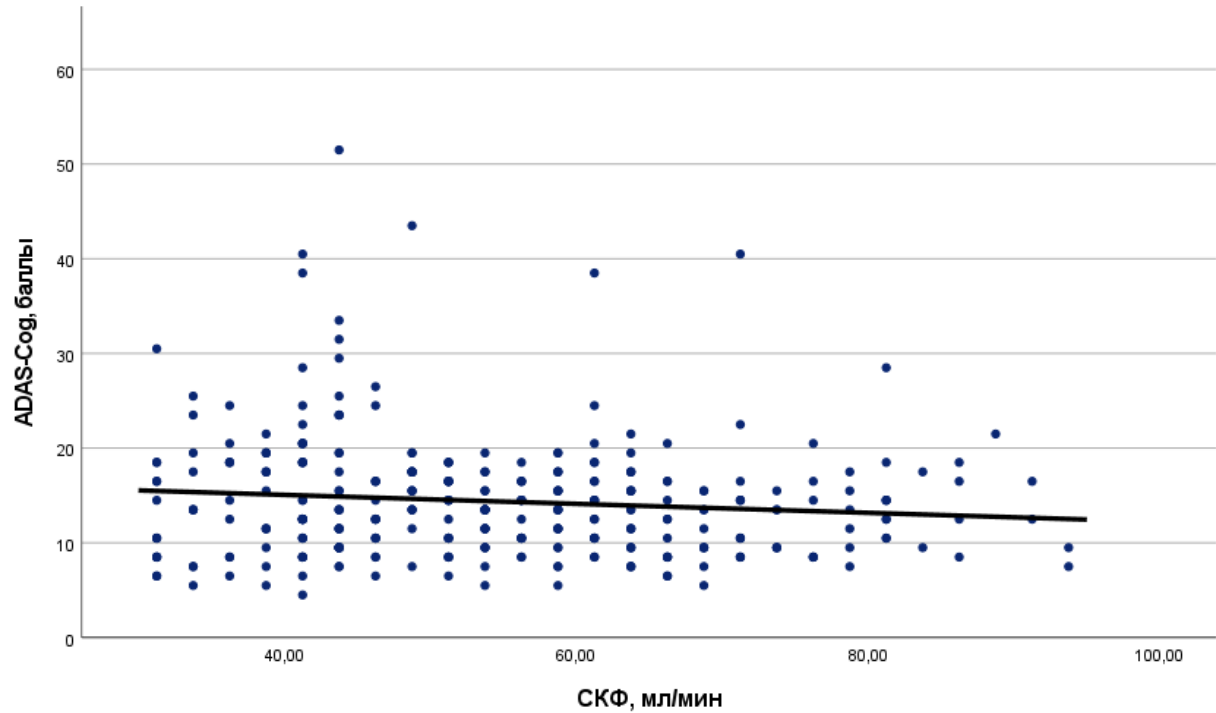


Рисунок 3.7.8. Модель линейной зависимости итогового балла по ADAS-Cog от скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Тест символьно-цифрового кодирования (DSST). Нами установлена статистически значимая линейная зависимость итогового количества баллов по DSST от 1) СКФ (чем ниже СКФ, тем меньше итоговый балл по DSST) (Таблица № 3.7.4 и Рисунок № 3.7.9); 2)

выраженности тревоги (чем больше баллов по субшкале "Тревога" госпитальной шкалы HADS, тем меньше итоговый балл по DSST) (Таблица № 3.7.4 и Рисунок № 3.7.10); 3) выраженности депрессии (чем больше баллов по субшкале "Депрессия" госпитальной шкалы HADS, тем меньше итоговый балл по DSST) (Таблица № 3.7.4 и Рисунок № 3.7.11). С помощью метода ранговых корреляций (в тех случаях, когда он был применим) обнаружены сходные закономерности.

Таблица № 3.7.4. Оценка возможной взаимосвязи итогового балла по DSST с различными параметрами

Параметр	Ранговые корреляции	Линейный регрессионный анализ
Возраст*	p=0,21	p=0,09
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	p=0,68	p=0,87
Тревога, итоговый балл по HADS	r= -0,401, p<0,001*	Бета: -0,315; R2: 0,097, p<0,001*
Депрессия, итоговый балл по HADS	r= -0,371, p<0,001*	Бета: -0,299; R2: 0,087, p<0,001*
СКФ, мл/мин/м ²	Не применимо	Бета: 0,131; R2: 0,014, p=0,017*
ИМТ, кг/м ²	Не применимо	p=0,82
Офисное САД	Не применимо	p=0,18
Офисное ДАД	Не применимо	p=0,36

Примечания. * - возраст в линейном регрессионном анализе рассматривался как независимая переменная, в ранговых корреляциях - как ранги по 5 лет (60-64, 65-69 и т.д.); АХН - антихолинергическая нагрузка, ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМТ - индекс массы тела, САД - систолическое артериальное давление, СКФ - скорость клубочковой фильтрации; DSST - Digit symbol substitution test (тест символьно-цифрового кодирования); HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии).

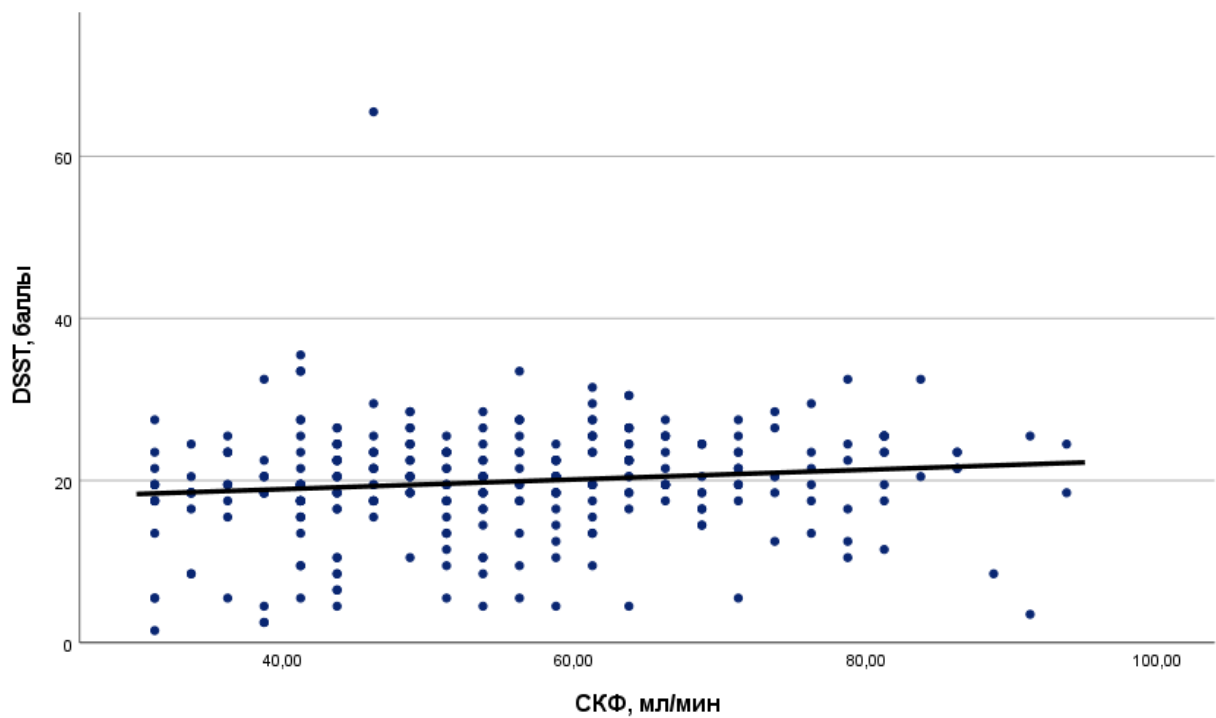


Рисунок № 3.7.9. Модель линейной зависимости итогового количества баллов по DSST от скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

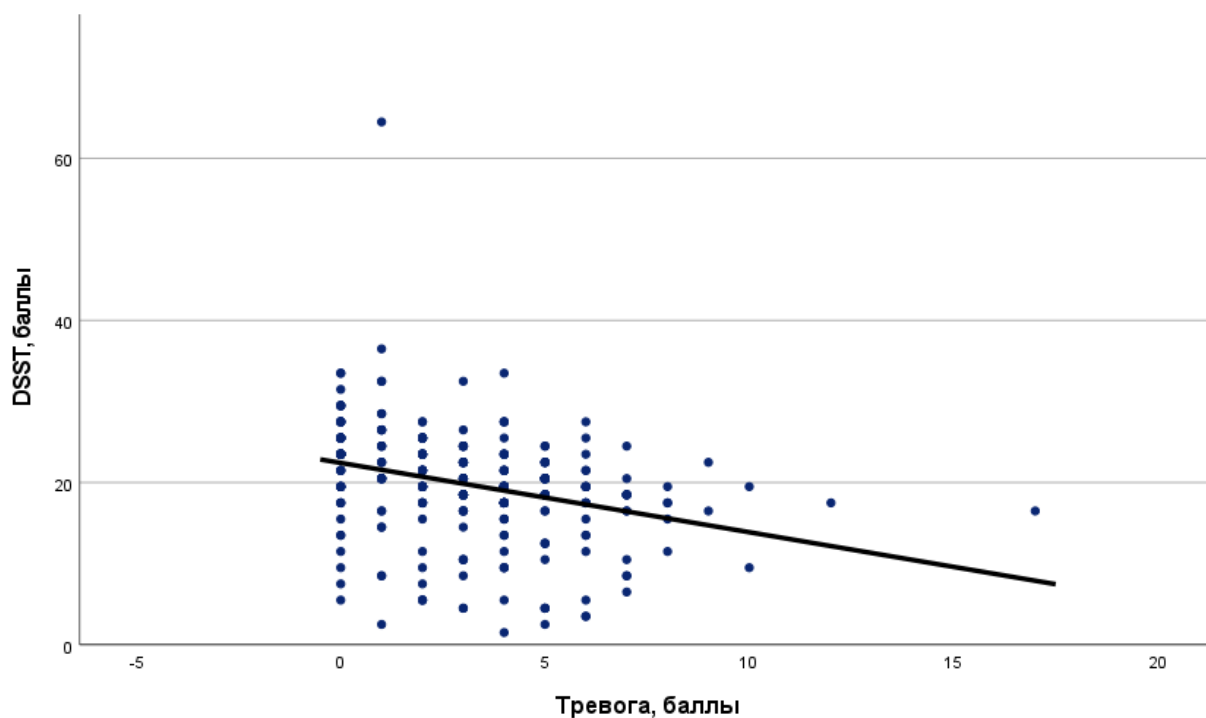


Рисунок № 3.7.10. Модель линейной зависимости итогового количества баллов по DSST от количества баллов в части «Тревога» шкалы HADS.

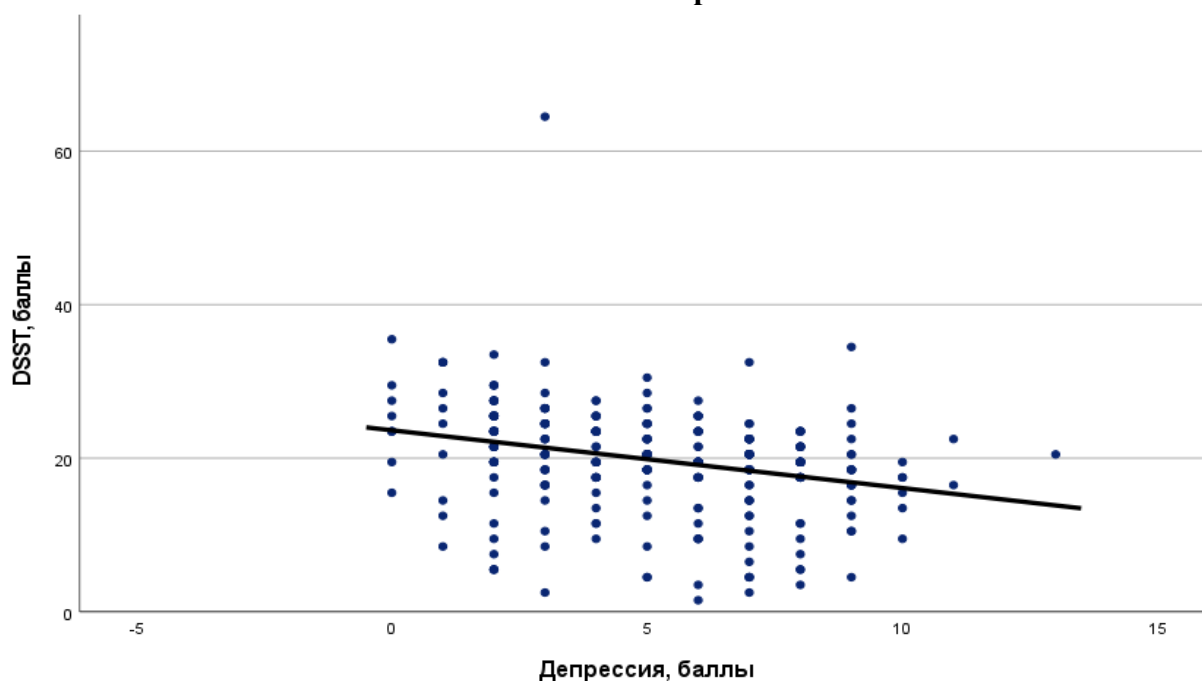


Рисунок № 3.7.11. Модель линейной зависимости итогового количества баллов по DSST от количества баллов в части «Депрессия» шкалы HADS.

Тест повторения цифр в прямом и обратном порядке (Digit Span). Нами установлена статистически значимая линейная зависимость итогового количества баллов по Digit Span от 1) возраста пациентов (чем старше возраст, тем меньше итоговый балл по Digit Span); 2) СКФ (чем ниже СКФ, тем меньше итоговый балл по Digit Span); 3) выраженности тревоги (чем больше баллов по субшкале "Тревога" госпитальной шкалы HADS, тем меньше итоговый балл по Digit Span); 4) выраженности депрессии (чем больше баллов по субшкале "Депрессия" госпитальной

шкалы HADS, тем меньше итоговый балл по Digit Span); 5) уровня офисного ДАД (чем ниже уровень офисного ДАД, тем меньше итоговый балл по Digit Span) (Таблица № 3.7.5 и Рисунки №№ 3.7.12 – 3.7.15). С помощью метода ранговых корреляций (в тех случаях, когда он был применим) обнаружены статистически значимые корреляции итогового количества баллов по Digit Span с возрастом пациентов и количеством баллов по обеим субшкалам госпитальной шкалы HADS (Таблица № 3.7.5); в дополнении к вышеизложенному, выявлена обратная статистически значимая корреляция между количеством баллов по Digit Span и индексом коморбидности Чарлсон (коэффициент ранговой корреляции Спирмана $r=-0,109$, $p=0,048$) (Таблица № 3.7.5).

Таблица № 3.7.5. Оценка возможной взаимосвязи итогового балла по тесту Digit Span с различными параметрами

Параметр	Ранговые корреляции	Линейный регрессионный анализ
Возраст*	$r= -0,155$, $p=0,005^*$	Бета: $-0,164$, $R^2: 0,024$, $p=0,003^*$
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	$r= -0,109$, $p=0,048^*$	$p=0,094$
Тревога, итоговый балл по HADS	$r= -0,444$, $p<0,001^*$	Бета: $-0,398$, $R^2: 0,156$, $p<0,001^*$
Депрессия, итоговый балл по HADS	$r= -0,426$, $p<0,001^*$	Бета: $-0,405$, $R^2: 0,161$, $p<0,001^*$
СКФ, мл/мин/м ²	Не применимо	Бета: $0,116$, $R^2: 0,010$, $p=0,035^*$
ИМТ, кг/м ²	Не применимо	$p=0,85$
Офисное САД, мм рт.ст.	Не применимо	$p=0,27$
Офисное ДАД, мм рт.ст.	Не применимо	Бета: $0,113$, $R^2: 0,010$, $p=0,041^*$

Примечания. * - возраст в линейном регрессионном анализе рассматривался как независимая переменная, в ранговых корреляциях - как ранги по 5 лет (60-64, 65-69 и т.д.); ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМТ - индекс массы тела, САД - систолическое артериальное давление, СКФ - скорость клубочковой фильтрации; Digit Span - тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке; HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии).

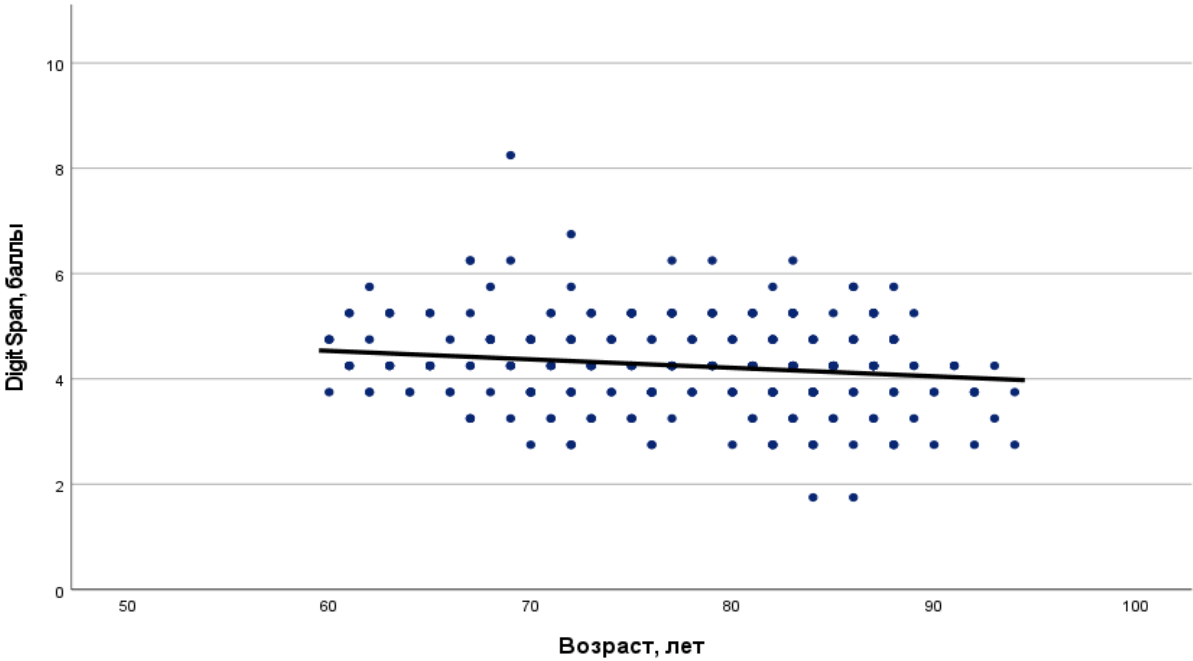


Рисунок № 3.7.12. Модель линейной зависимости итогового количества баллов по Digit Span от возраста пациентов.

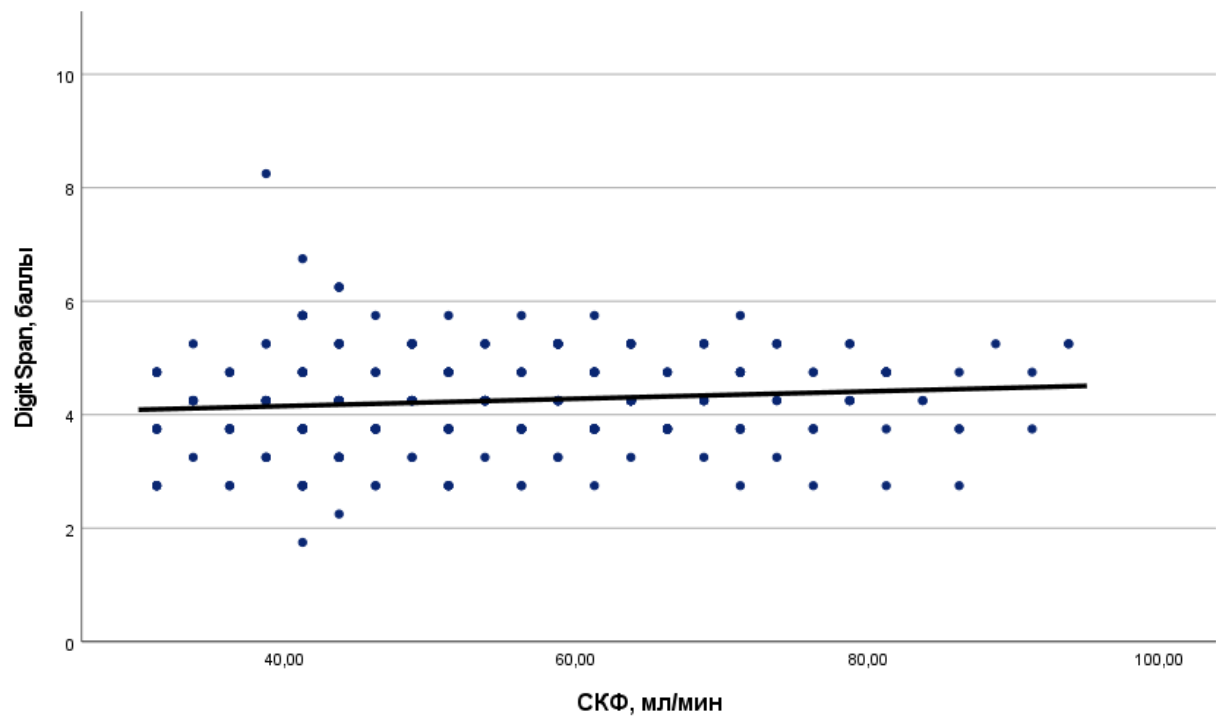


Рисунок № 3.7.13. Модель линейной зависимости итогового количества баллов по Digit Span от скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

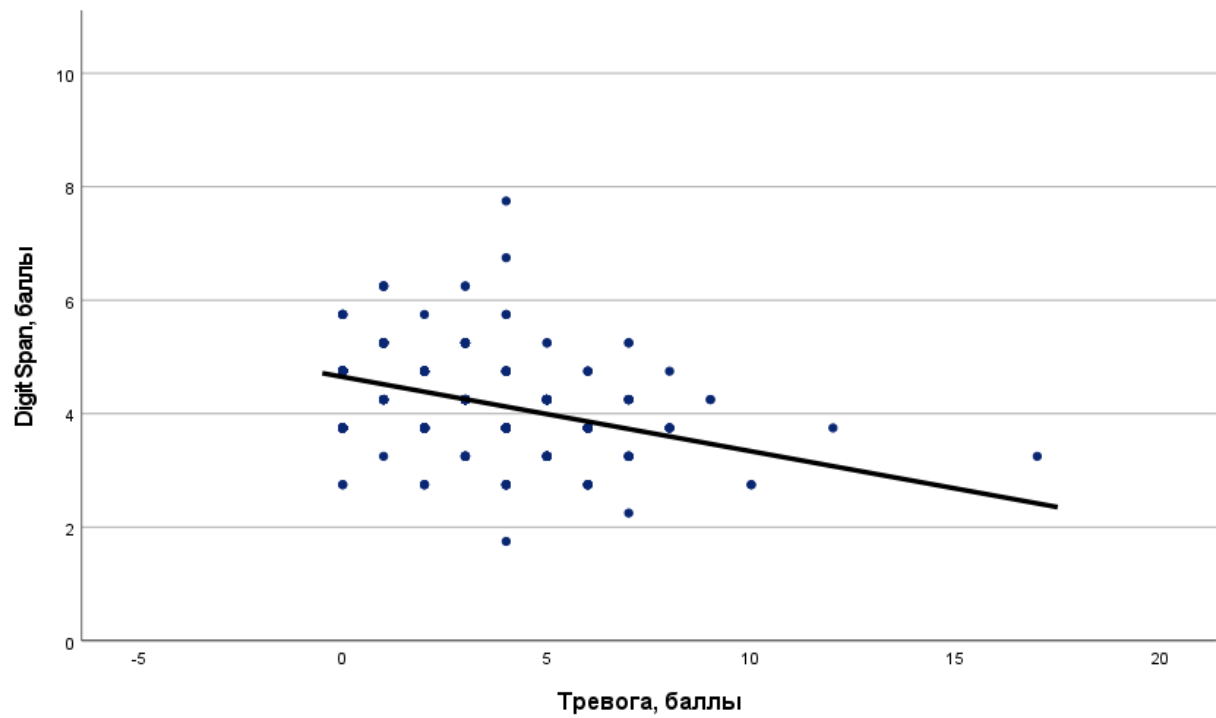


Рисунок № 3.7.14. Модель линейной зависимости итогового количества баллов по Digit Span от количества баллов в части «Тревога» шкалы HADS.

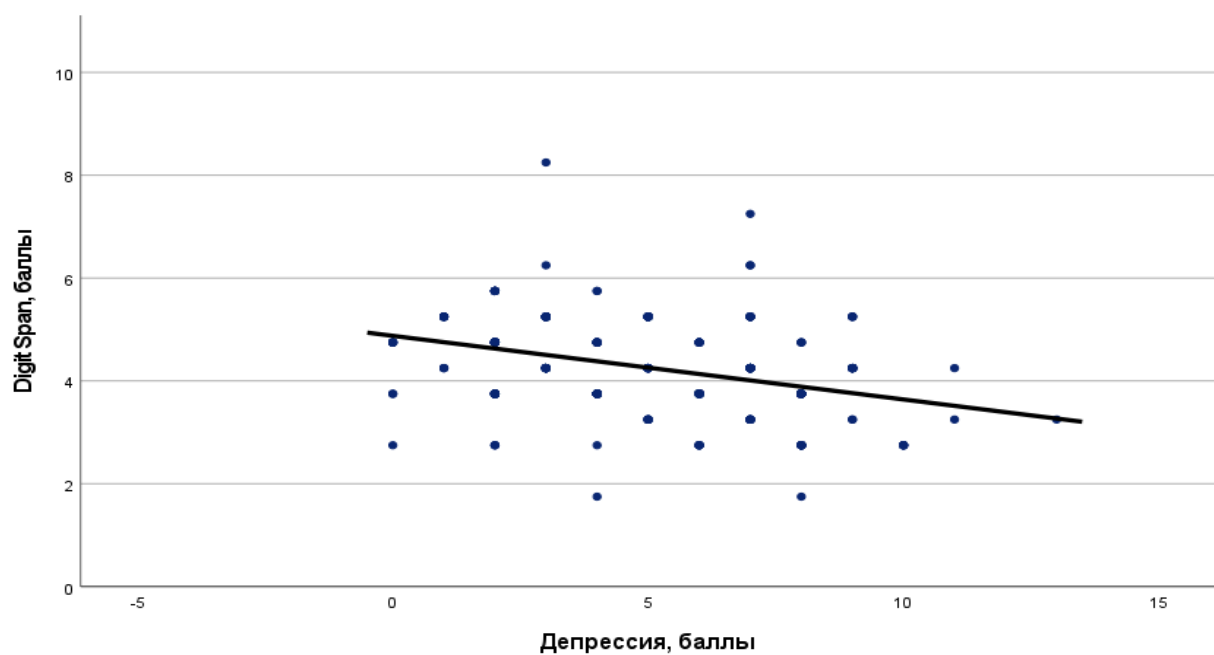


Рисунок № 3.7.15. Модель линейной зависимости итогового количества баллов по Digit Span от количества баллов в части «Депрессия» шкалы HADS.

Бостонский тест называния. Нами установлена статистически значимая линейная зависимость итогового количества баллов по Бостонскому тесту называния от 1) выраженности тревоги (чем больше баллов по субшкале "Тревога" госпитальной шкалы HADS, тем меньше итоговый балл по Бостонскому тесту); 2) выраженности депрессии (чем больше баллов по субшкале "Депрессия" госпитальной шкалы HADS, тем меньше итоговый балл по Бостонскому тесту) (Таблица № 3.7.6 и Рисунки №№ 3.7.16 и 3.7.17).

Таблица № 3.7.6. Оценка возможной взаимосвязи итогового балла по Бостонскому тесту называния с различными параметрами

Параметр	Ранговые корреляции	Линейный регрессионный анализ
Возраст*	$p=0,11$	$p=0,35$
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	$r= -0,126, p=0,022^*$	$p=0,078$
Тревога, итоговый балл по HADS	$r= -0,352, p<0,001^*$	Бета: $-0,268, R^2: 0,069, p<0,001^*$
Депрессия, итоговый балл по HADS	$r= -0,406, p<0,001^*$	Бета: $-0,379, R^2: 0,141, p<0,001^*$
СКФ, мл/мин/м ²	Не применимо	$p=0,36$
ИМТ, кг/м ²	Не применимо	$p=0,60$
Офисное САД, мм рт.ст.	Не применимо	$p=0,39$
Офисное ДАД, мм рт.ст.	Не применимо	$p=0,50$

Примечания. * - возраст в линейном регрессионном анализе рассматривался как независимая переменная, в ранговых корреляциях - как ранги по 5 лет (60-64, 65-69 и т.д.); ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМТ - индекс массы тела, САД - систолическое артериальное давление, СКФ - скорость клубочковой фильтрации; HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии).

С помощью метода ранговых корреляций (в тех случаях, когда он был применим) обнаружены те же закономерности; кроме того, выявлена обратная статистически значимая

корреляция между количеством баллов по Бостонскому тесту называния и индексом коморбидности Чарлсон (коэффициент ранговой корреляции Спирмана $r=-0,126$, $p=0,022$) (Таблица № 3.7.6).

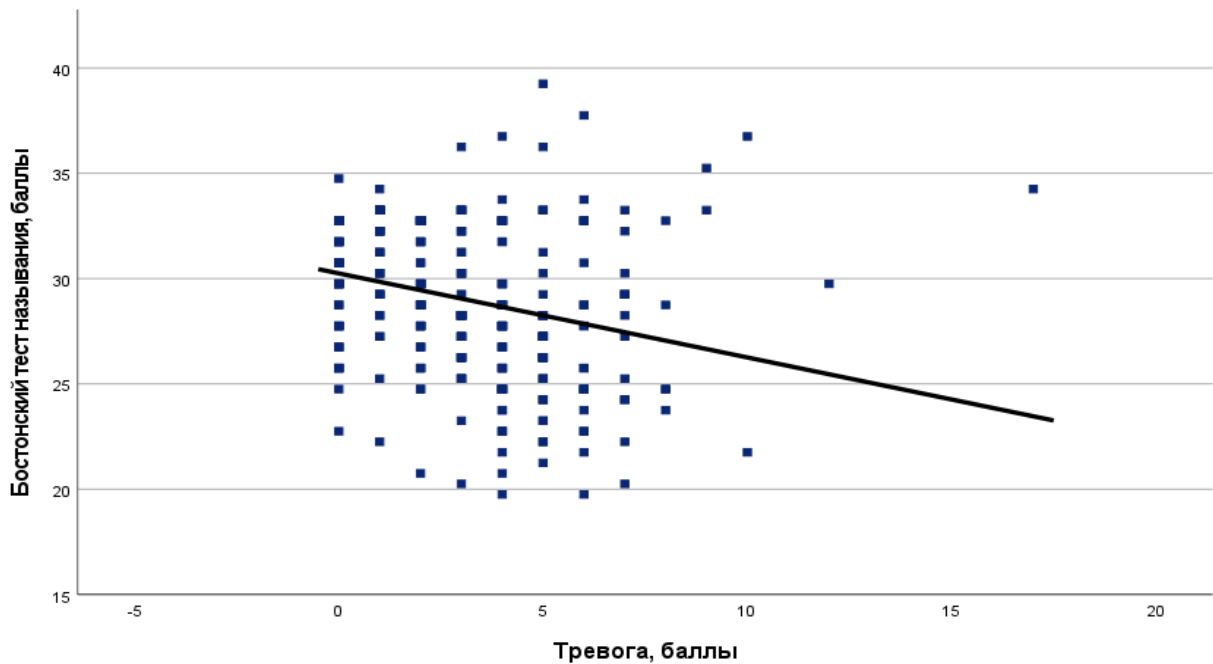


Рисунок № 3.7.16. Модель линейной зависимости итогового количества баллов по Бостонскому тесту называния от количества баллов в части «Тревога» шкалы HADS.

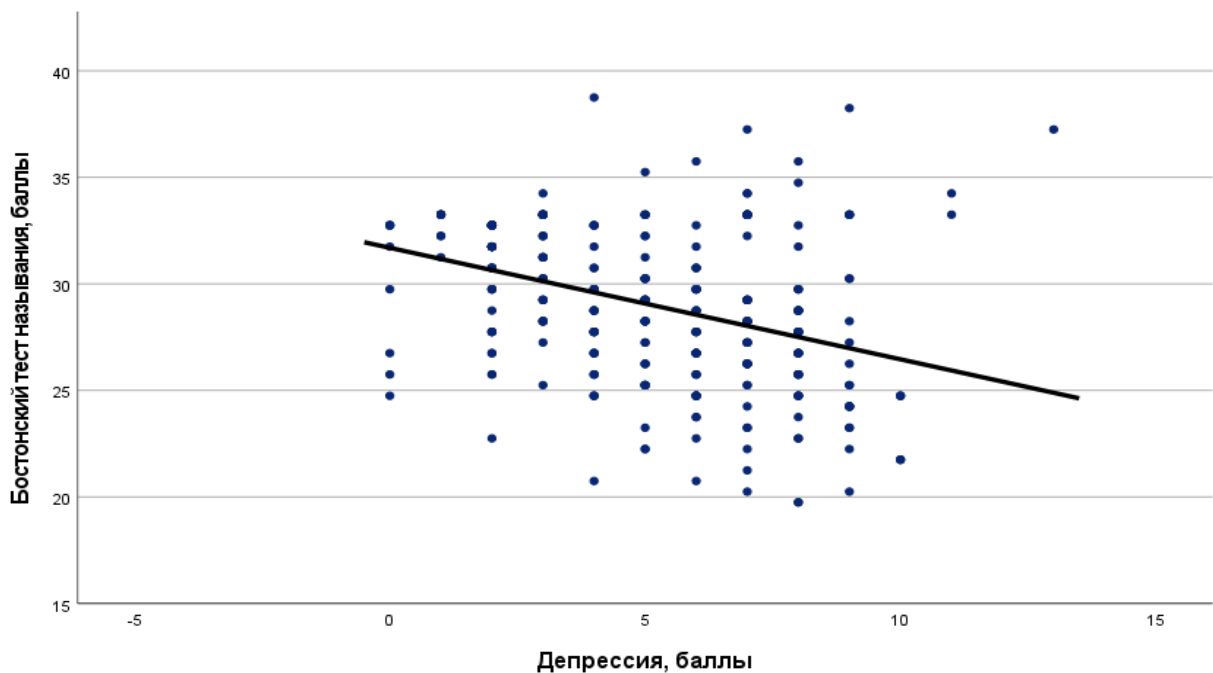


Рисунок № 3.7.17. Модель линейной зависимости итогового количества баллов по Бостонскому тесту называния от количества баллов в части «Депрессия» шкалы HADS.

Тест вербальных ассоциаций. Нами установлена статистически значимая линейная зависимость количества названных слов в *субтесте на литеральные ассоциации* от 1) выраженности тревоги (чем больше баллов по субшкале "Тревога" госпитальной шкалы HADS, тем меньше было названо слов в субтесте на литеральные ассоциации); 2) выраженности

депрессии (чем больше баллов по субшкале "Депрессия" госпитальной шкалы HADS, тем меньше было названо слов в субтесте на литеральные ассоциации); 3) СКФ (чем ниже была СКФ, тем меньше было названо слов в субтесте на литеральные ассоциации) (Таблица № 3.7.7 и Рисунки №№ 3.7.18 – 3.7.20). С помощью метода ранговых корреляций (в тех случаях, когда он был применим) обнаружены сходные закономерности (Таблица № 3.7.7).

Таблица № 3.7.7. Оценка возможной взаимосвязи количества названных слов в субтесте на литеральные ассоциации (тест вербальных ассоциаций) с различными параметрами

Параметр	Ранговые корреляции	Линейный регрессионный анализ
Возраст*	$p=0,27$	$p=0,44$
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	$p=0,66$	$p=0,74$
Тревога, итоговый балл по HADS	$r= -0,394, p<0,001^*$	Бета: $-0,348$, $R^2: 0,118, p<0,001^*$
Депрессия, итоговый балл по HADS	$r= -0,413, p<0,001^*$	Бета: $-0,398$, $R^2: 0,156, p<0,001^*$
СКФ, мл/мин/м ²	Не применимо	Бета: $0,216$, $R^2: 0,044, p<0,001^*$
ИМТ, кг/м ²	Не применимо	$p=0,18$
Офисное САД, мм рт.ст.	Не применимо	$p=0,97$
Офисное ДАД, мм рт.ст.	Не применимо	$p=0,57$

Примечания. * - возраст в линейном регрессионном анализе рассматривался как независимая переменная, в ранговых корреляциях - как ранги по 5 лет (60-64, 65-69 и т.д.); ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМТ - индекс массы тела, САД - систолическое артериальное давление, СКФ - скорость клубочковой фильтрации; HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии).

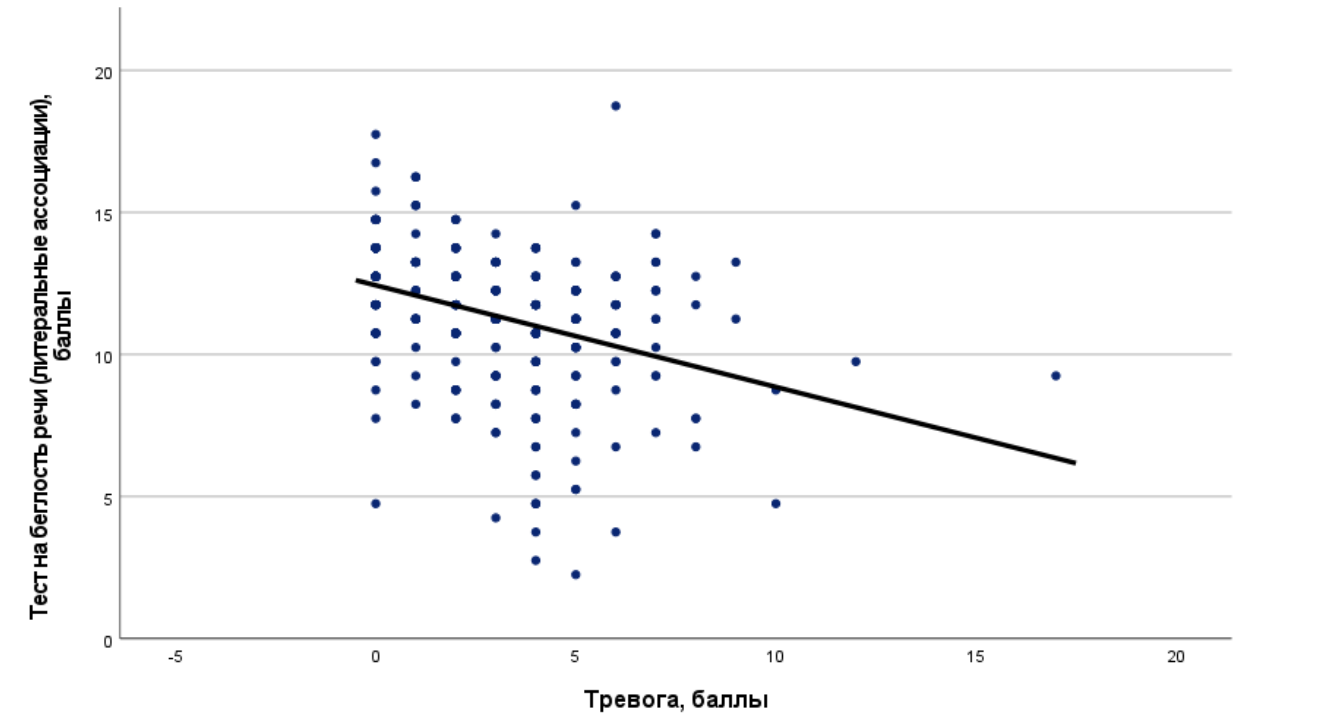


Рисунок № 3.7.18. Модель линейной зависимости количества названных слов в субтесте на литеральные ассоциации (тест вербальных ассоциаций) от количества баллов в части «Тревога» шкалы HADS.

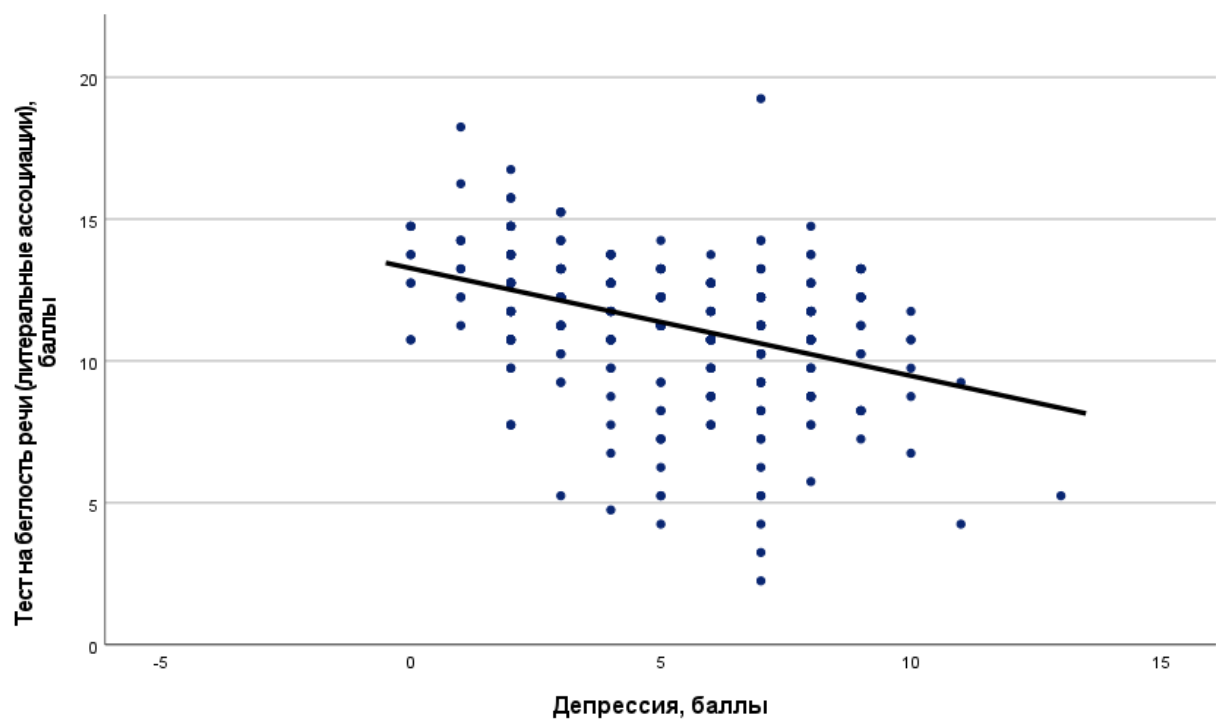


Рисунок № 3.7.19. Модель линейной зависимости количества названных слов в субтесте на литеральные ассоциации (тест вербальных ассоциаций) от количества баллов в части «Депрессия» шкалы HADS.

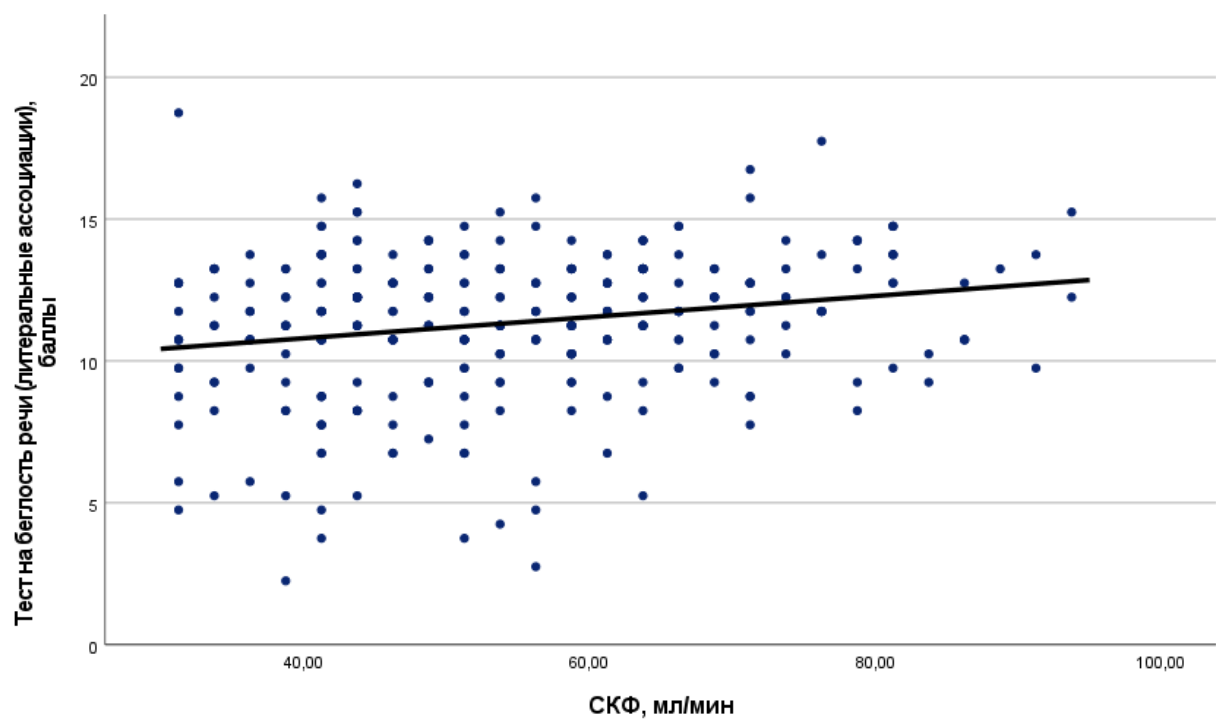


Рисунок № 3.7.20. Модель линейной зависимости количества названных слов в субтесте на литеральные ассоциации (тест вербальных ассоциаций) от скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Нами установлена статистически значимая линейная зависимость количества названных слов в *субтесте на категориальные ассоциации* от 1) выраженности депрессии (чем больше баллов по субшкале "Депрессия" госпитальной шкалы HADS, тем меньше было названо слов в субтесте на категориальные ассоциации) (Таблица № 3.7.8). С помощью метода ранговых корреляций (в тех случаях, когда он был применим) обнаружена та же закономерность (Таблица № 3.7.8), кроме того выявлена обратная статистически значимая корреляция между количеством названных слов в субтесте на категориальные ассоциации и количеством баллов по субшкале "Тревога" госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (коэффициент ранговой корреляции Спирмана $r=-0,184$, $p=0,001$) (Таблица № 3.7.8).

Таблица № 3.7.8. Оценка возможной взаимосвязи количества названных слов в субтесте на категориальные ассоциации (тест вербальных ассоциаций) с различными параметрами

Параметр	Ранговые корреляции	Линейный регрессионный анализ
Возраст*	$p=0,050$	$p=0,14$
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	$p=0,91$	$p=0,89$
Тревога, итоговый балл по HADS	$r= -0,184$, $p=0,001^*$	$p=0,08$
Депрессия, итоговый балл по HADS	$r= -0,189$, $p=0,001^*$	Бета: $-0,116$, $R^2: 0,010$, $p=0,035^*$
СКФ, мл/мин/м ²	Не применимо	$p=0,06$
ИМТ, кг/м ²	Не применимо	$p=0,40$
Офисное САД, мм рт.ст.	Не применимо	$p=0,37$
Офисное ДАД, мм рт.ст.	Не применимо	$p=0,40$

Примечания. * - возраст в линейном регрессионном анализе рассматривался как независимая переменная, в ранговых корреляциях - как ранги по 5 лет (60-64, 65-69 и т.д.); ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМТ - индекс массы тела, САД - систолическое артериальное давление, СКФ - скорость клубочковой фильтрации; HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии).

Тест "10 слов". Нами установлена статистически значимая линейная зависимость количества воспроизведенных слов при *непосредственном воспроизведении* в тесте "10 слов" от 1) возраста пациентов (чем старше возраст, тем меньше было воспроизведено слов); 2) индекса коморбидности Чарлсон (чем выше значения индекса коморбидности Чарлсон, тем меньше было воспроизведено слов) (Таблица № 3.7.9 и Рисунки №№ 3.7.21 и 3.7.22). С помощью метода ранговых корреляций обнаружены сходные закономерности (Таблица № 3.7.9).

Таблица № 3.7.9. Оценка возможной взаимосвязи итогового количества воспроизведенных слов (непосредственное воспроизведение) в тесте "10 слов" с различными параметрами

Параметр	Ранговые корреляции	Линейный регрессионный анализ
Возраст*	$r= -0,392$, $p<0,001^*$	Бета: $-0,385$, $R^2: 0,146$, $p<0,001^*$
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	$r= -0,184$, $p=0,001^*$	Бета: $-0,176$, $R^2: 0,028$, $p=0,001^*$
Тревога, итоговый балл по HADS	$p=0,88$	$p=0,96$

Параметр	Ранговые корреляции	Линейный регрессионный анализ
Депрессия, итоговый балл по HADS	$p=0,55$	$p=0,37$
СКФ, мл/мин/м ²	Не применимо	$p=0,16$
ИМТ, кг/м ²	Не применимо	$p=0,14$
Офисное САД	Не применимо	$p=0,26$
Офисное ДАД	Не применимо	$p=0,56$

Примечания. * - возраст в линейном регрессионном анализе рассматривался как независимая переменная, в ранговых корреляциях - как ранги по 5 лет (60-64, 65-69 и т.д.); ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМТ - индекс массы тела, САД - систолическое артериальное давление, СКФ - скорость клубочковой фильтрации; HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии).

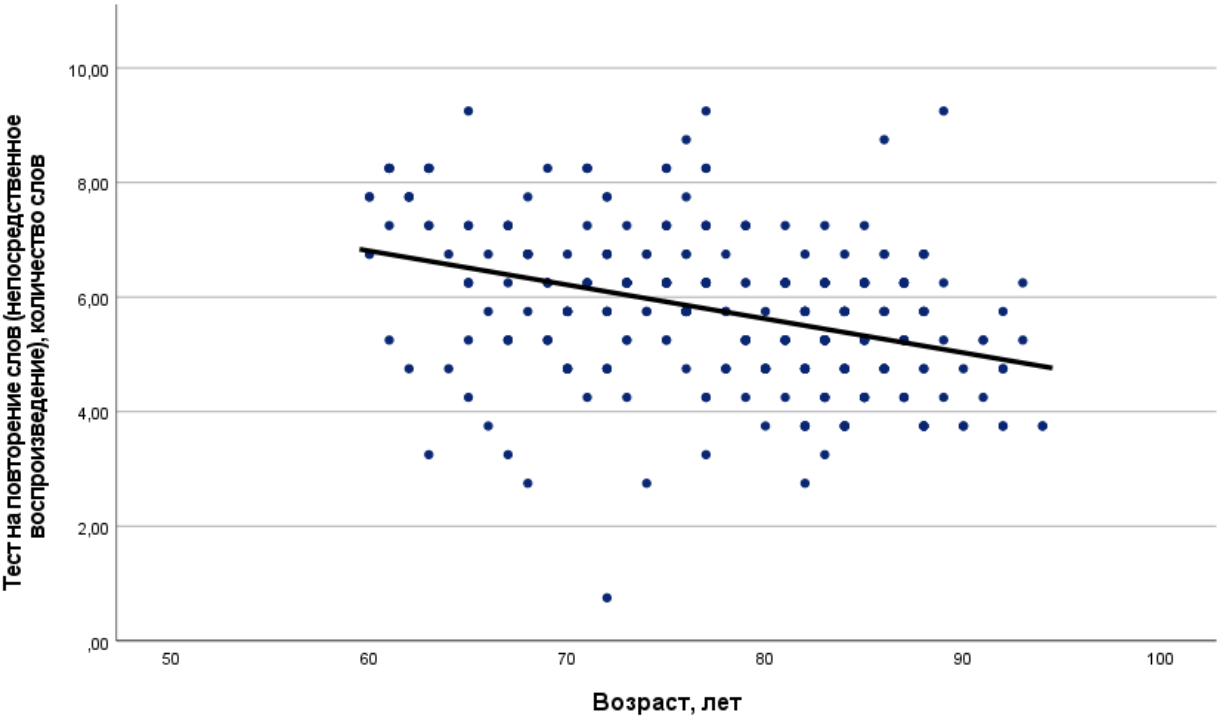


Рисунок № 3.7.21. Модель линейной зависимости количества воспроизведенных слов (непосредственное воспроизведение) в тесте "10 слов" от возраста пациентов.

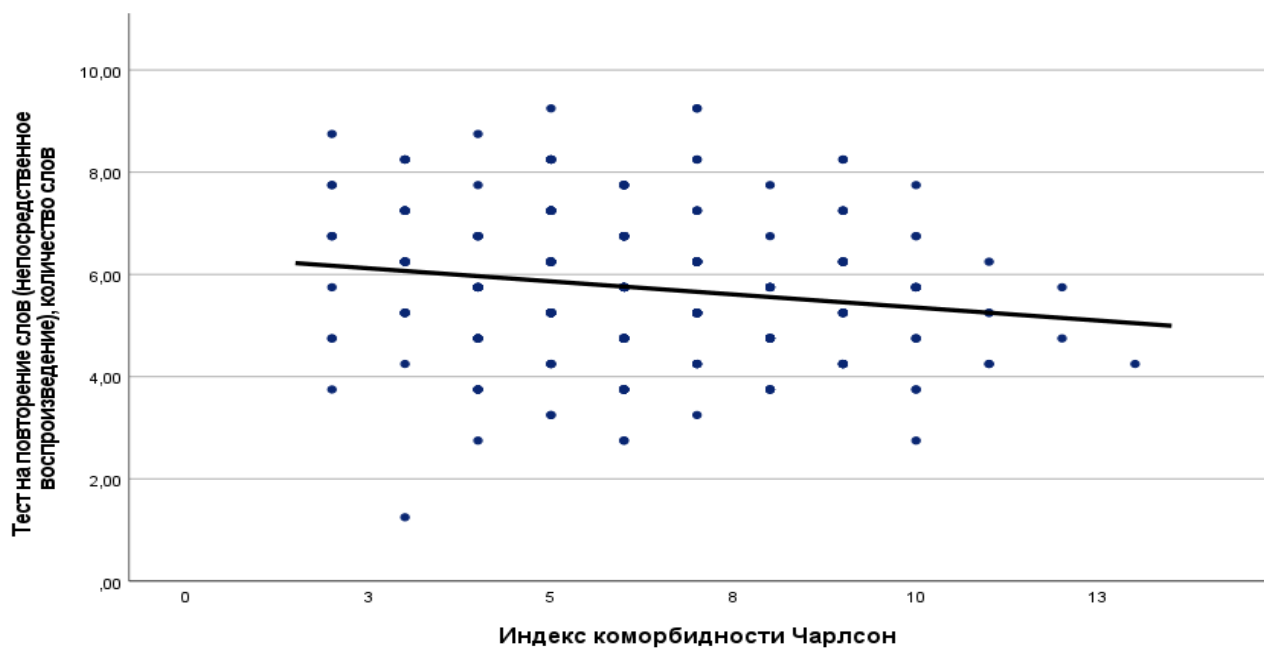


Рисунок № 3.7.22. Модель линейной зависимости количества воспроизведенных слов (непосредственное воспроизведение) в тесте "10 слов" от индекса коморбидности Чарлсон.

Нами установлена статистически значимая линейная зависимость количества воспроизведенных слов при *отсроченном воспроизведении* в тесте "10 слов" от 1) возраста пациентов (чем старше возраст, тем меньше было воспроизведено слов); 2) индекса коморбидности Чарлсон (чем выше значения индекса коморбидности Чарлсон, тем меньше было воспроизведено слов) (Таблица № 3.7.10 и Рисунки №№ 3.7.23 и 3.7.24). С помощью метода ранговых корреляций обнаружены сходные закономерности (Таблица № 3.7.10).

Таблица № 3.7.10. Оценка возможной взаимосвязи итогового количества воспроизведенных слов (отсроченное воспроизведение) в тесте "10 слов" с различными параметрами

Параметр	Ранговые корреляции	Линейный регрессионный анализ
Возраст*	$r = -0,3736$ $p < 0,001^*$	Бета: $-0,332$, $R^2: 0,107$, $p < 0,001^*$
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	$r = -0,218$, $p < 0,001^*$	Бета: $-0,207$, $R^2: 0,040$, $p < 0,001^*$
Тревога, итоговый балл по HADS	$p = 0,20$	$p = 0,49$
Депрессия, итоговый балл по HADS	$p = 0,06$	$p = 0,08$
СКФ, мл/мин/м ²	Не применимо	$p = 0,28$
ИМТ, кг/м ²	Не применимо	$p = 0,09$
Офисное САД	Не применимо	$p = 0,78$
Офисное ДАД	Не применимо	$p = 0,91$

Примечания. * - возраст в линейном регрессионном анализе рассматривался как независимая переменная, в ранговых корреляциях - как ранги по 5 лет (60-64, 65-69 и т.д.); ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМТ - индекс массы тела, САД - систолическое артериальное давление, СКФ - скорость клубочковой фильтрации; HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии).

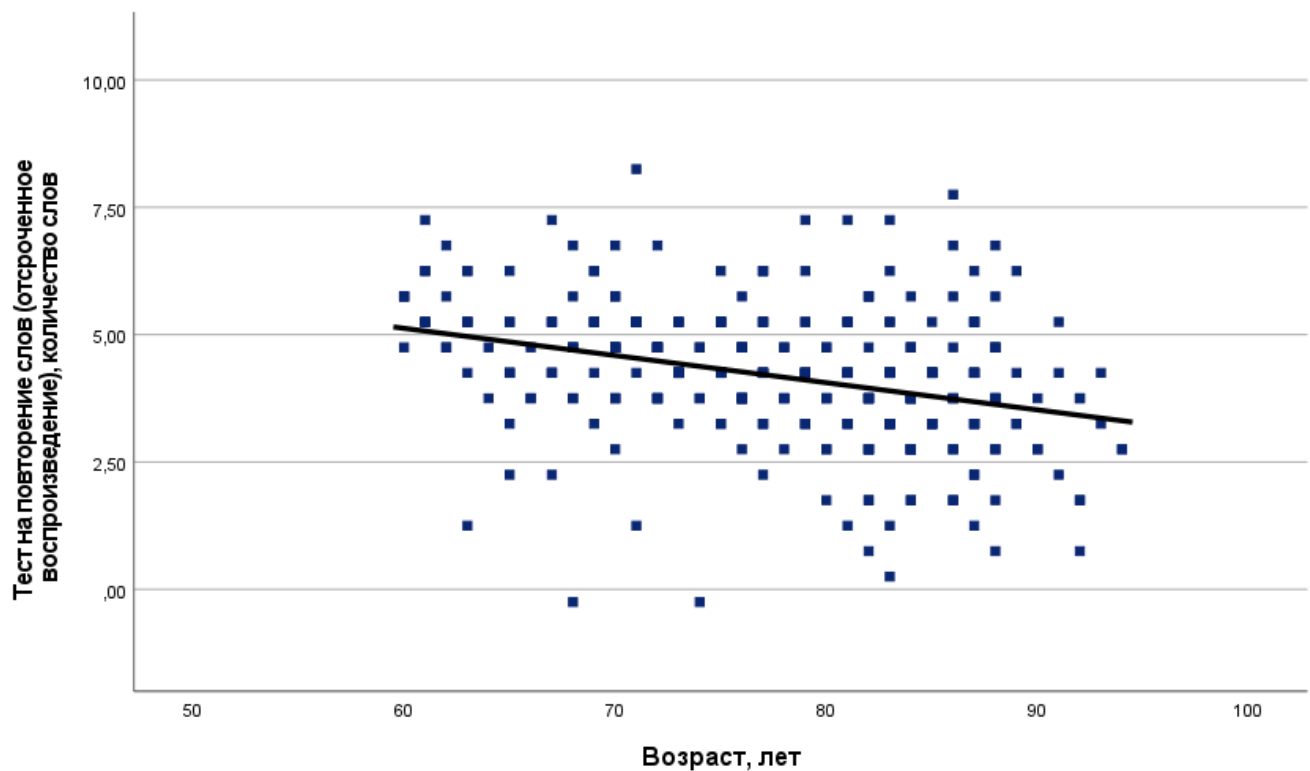


Рисунок № 3.7.23. Модель линейной зависимости количества воспроизведенных слов (отсроченное воспроизведение) в тесте "10 слов" от возраста пациентов.

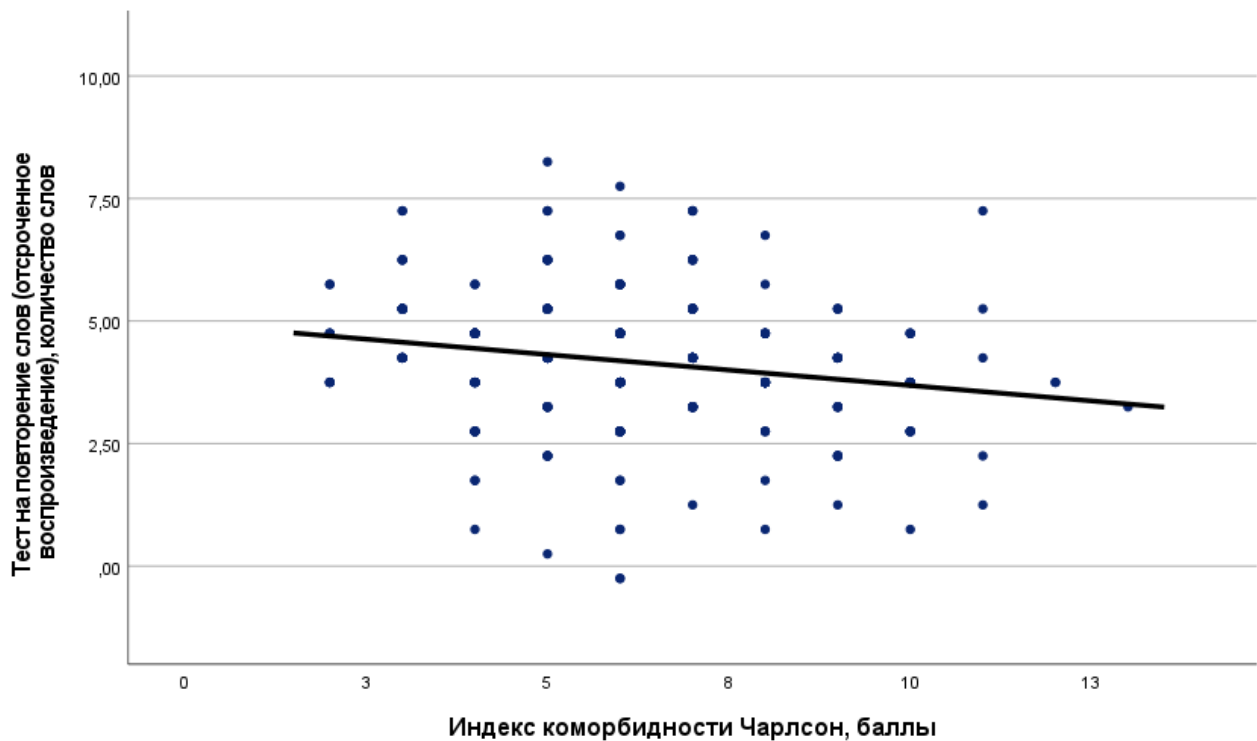


Рисунок № 3.7.24. Модель линейной зависимости количества воспроизведенных слов (отсроченное воспроизведение) в тесте "10 слов" от индекса коморбидности Чарлсон.

Тест ТМТ и тест Струпа. При проведении линейного регрессионного анализа нами выявлена статистически значимая линейная зависимость времени выполнения части А теста

ТМТ от уровня офисного САД: чем ниже был уровень офисного САД, тем больше времени пациенту требовалось на выполнение данного задания (Таблица № 3.7.11, Рисунок № 3.7.25).

Таблица № 3.7.11. Линейный регрессионный анализ: оценка возможной взаимосвязи времени выполнения теста ТМТ (части А и В) и теста Струпа (3 часть) с различными параметрами

Параметр	ТМТ часть А, с	ТМТ часть В, с	Тест Струпа часть 3, с
Возраст*	p=0,62	p=0,96	p=0,62
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	p=0,96	p=0,81	p=0,87
Тревога, итоговый балл по HADS	p=0,98	p=0,64	p=0,22
Депрессия, итоговый балл по HADS	p=0,79	p=0,89	p=0,12
СКФ, мл/мин/м ²	p=0,80	p=0,79	p=0,43
ИМТ, кг/м ²	p=0,65	p=0,55	p=0,36
Офисное САД, мм рт.ст.	Бета: -0,159 R2: 0,022 p=0,004*	p=0,90	p=0,94
Офисное ДАД, мм рт.ст.	p=0,89	p=0,24	p=0,99

Примечания. * - возраст в линейном регрессионном анализе рассматривался как независимая переменная, в ранговых корреляциях - как ранги по 5 лет (60-64, 65-69 и т.д.); ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМТ - индекс массы тела, САД - систолическое артериальное давление, СКФ - скорость клубочковой фильтрации; HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии); ТМТ - Trail Making Test (тест построения маршрута, син. тест последовательных соединений, тест прокладывания пути).

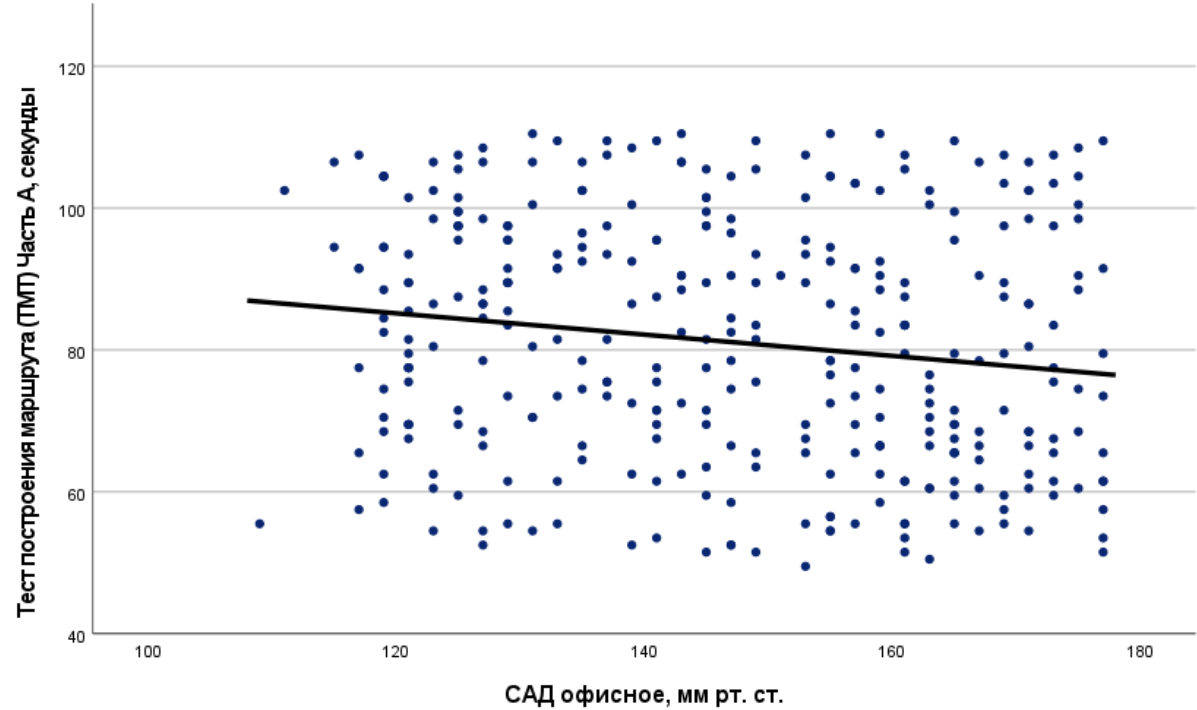


Рисунок № 3.7.25. Модель линейной зависимости времени выполнения части А теста построения маршрута от уровня офисного систолического артериального давления (САД).

Для оценки возможной взаимосвязи между состоянием когнитивных функций и параметрами СМАД нами проведен линейный регрессионный анализ.

Уровень АД в течение суток. Нами обнаружена статистически значимая линейная зависимость (Таблица № 3.7.12) 1) итогового количества баллов по DSST от уровня средненочного ДАД (чем ниже уровень средненочного ДАД, тем меньше итоговый балл по DSST); 2) итогового балла по Digit Span от уровня средненочного ДАД (чем ниже уровень средненочного ДАД, тем меньше итоговый балл по Digit Span); 3) времени выполнения части 3 теста Струпа от уровня средненочного ДАД (чем выше уровень средненочного ДАД, тем больше время выполнения части 3 теста Струпа); 4) времени выполнения части 3 теста Струпа от уровня среднедневного ДАД (чем выше уровень среднедневного ДАД, тем больше время выполнения части 3 теста Струпа); 5) времени выполнения части 3 теста Струпа от уровня среднесуточного ДАД (чем выше уровень среднесуточного ДАД, тем больше время выполнения части 3 теста Струпа); 6) количества воспроизведенных слов при отсроченном воспроизведении (тест "10 слов") от уровня среднесуточного САД (чем выше уровень среднесуточного САД, тем меньше было количество воспроизведенных слов при отсроченном воспроизведении); 7) количества воспроизведенных слов при отсроченном воспроизведении (тест "10 слов") от уровня среднесуточного ДАД (чем выше уровень среднесуточного ДАД, тем меньше было количество воспроизведенных слов при отсроченном воспроизведении); 8) количества воспроизведенных слов при отсроченном воспроизведении (тест "10 слов") от уровня среднедневного САД (чем выше уровень среднедневного САД, тем меньше было количество воспроизведенных слов при отсроченном воспроизведении); 9) количества воспроизведенных слов при отсроченном воспроизведении (тест "10 слов") от уровня средненочного САД (чем выше уровень средненочного САД, тем меньше было количество воспроизведенных слов при отсроченном воспроизведении); 10) количества воспроизведенных слов при отсроченном воспроизведении (тест "10 слов") от уровня средненочного ДАД (чем выше уровень средненочного ДАД, тем меньше было количество воспроизведенных слов при отсроченном воспроизведении) (Таблица № 3.7.12 и Рисунки №№ 3.7.26 - 3.7.34).

Таблица № 3.7.12. Результаты линейного регрессионного линейный анализа уровней АД (в мм рт.ст.) по СМАД и результатов нейропсихологических тестов

Параметр	САД, сутки	ДАД, сутки	САД, день	ДАД, день	САД, ночь	ДАД, ночь
КШОПС, баллы	p=0,62	p=0,23	p=0,57	p=0,438	p=0,48	p=0,44
MoCA, баллы	p=0,57	p=0,61	p=0,48	p=0,36	p=0,55	p=0,74
ADAS-Cog, баллы	p=0,39	p=0,18	p=0,61	p=0,35	p=0,17	p=0,25
DSST, баллы	p=0,79	p=0,30	p=0,81	p=0,55	p=0,37	Бета: 0,123 R2: 0,012 p=0,026*
Digit Span, баллы	p=0,74	p=0,63	p=0,63	p=0,73	p=0,38	p=0,77
Бостонский тест, баллы	p=0,45	p=0,28	p=0,99	p=0,32	p=0,07	Бета: 0,121 R2: 0,012 p=0,028*

Параметр	САД, сутки	ДАД, сутки	САД, день	ДАД, день	САД, ночь	ДАД, ночь
Литеральные ассоциации, кол-во слов	p=0,61	p=0,62	p=0,67	p=0,73	p=0,25	p=0,11
Категориальные ассоциации, количество слов	p=0,86	p=0,36	p=0,85	p=0,40	p=0,61	p=0,24
Тест "10 слов", кол-во воспроизведенных слов: непосредственное воспроизведение; отсроченное воспроизведение	p=0,53 Бета: -0,166 R2: 0,025 p=0,003*	p=0,83 Бета: -0,136 R2: 0,015 p=0,014*	p=0,94 Бета: -0,137 R2: 0,016 p=0,013*	p=0,32 Бета: -0,12	p=0,43 Бета: -0,186 R2: 0,032 p<0,001*	p=0,71 Бета: -0,163 R2: 0,024 p=0,003*
TMT часть А, с	p=0,15	p=0,76	p=0,27	p=0,58	p=0,06	p=0,58
TMT часть В, с	p=0,12	p=0,90	p=0,07	p=0,97	p=0,47	p=0,36
Тест Струпа часть 3, с	p=0,66	Бета: 0,117 R2: 0,011 p=0,033*	p=0,58	Бета: 0,117 R2: 0,011 p=0,033*	p=0,21	Бета: 0,140 R2: 0,016 p=0,011*

Примечания: АД - артериальное давление; ДАД - диастолическое артериальное давление; КШОПС - Краткая шкала оценки психического статуса; САД - систолическое артериальное давление; СМАД - суточное мониторирование артериального давления; ADAS-Cog - Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (Шкала оценки болезни Альцгеймера — когнитивная субшкала); Digit Span - тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке); DSST – Digit symbol substitution test (тест символьно-цифрового кодирования); MoCA - Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций); TMT - Trail Making Test (тест построения маршрута).

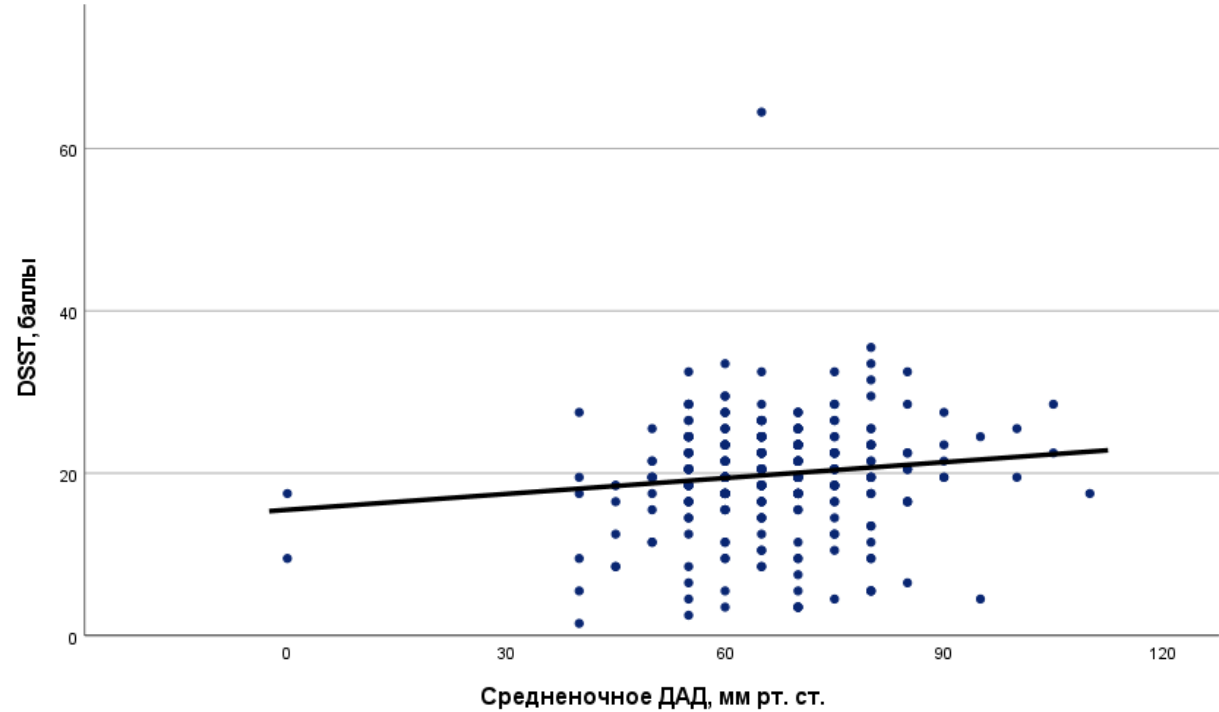


Рисунок № 3.7.26. Модель линейной зависимости итогового балла по DSST от уровня средненочного диастолического артериального давления (ДАД).

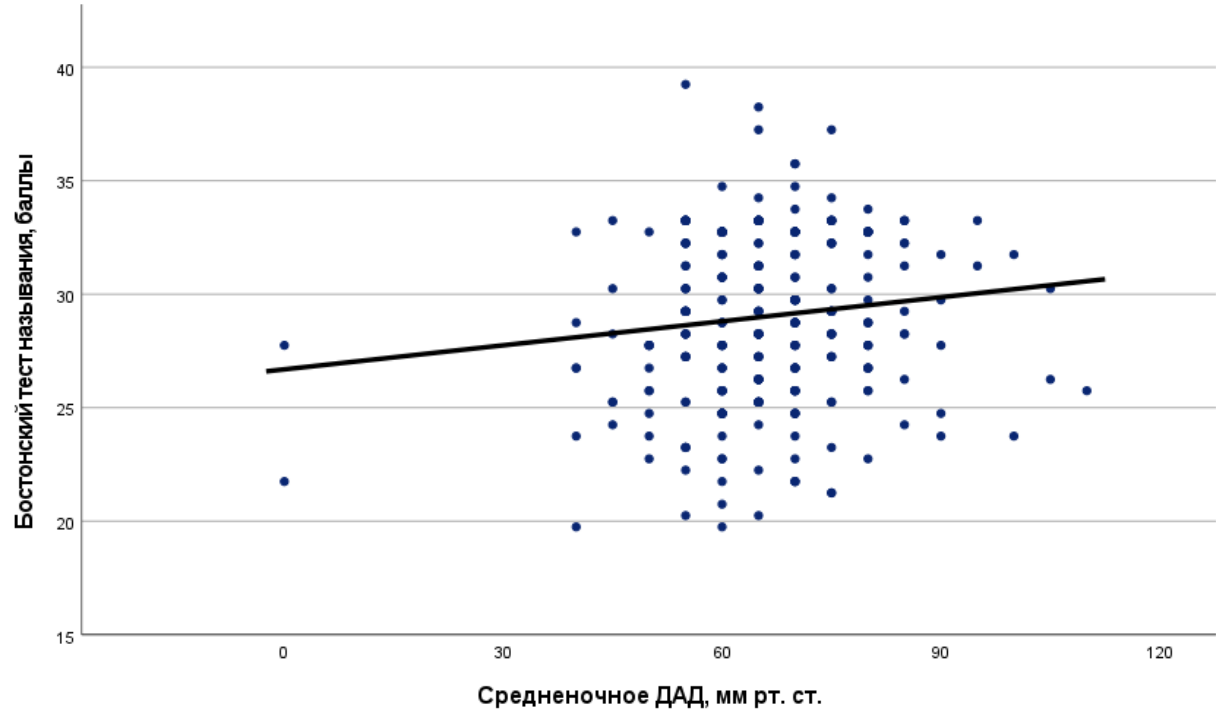


Рисунок № 3.7.27. Модель линейной зависимости итогового балла в Бостонском тесте называния от уровня средненочного диастолического артериального давления (ДАД).

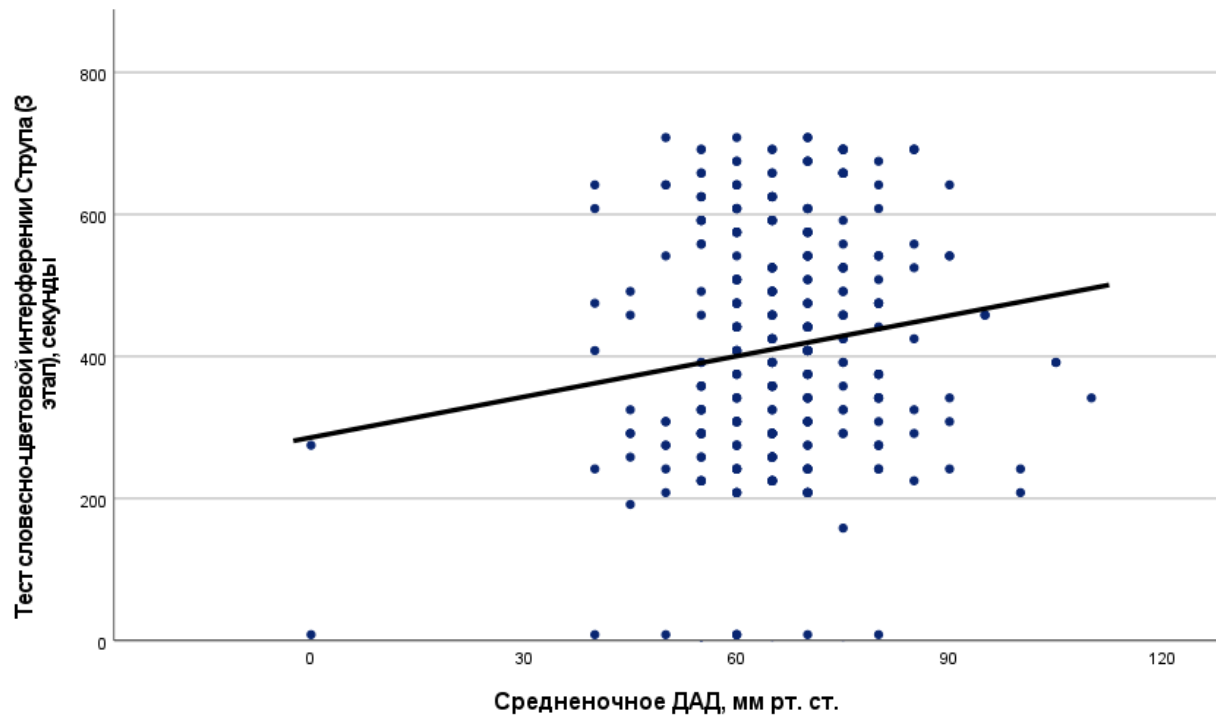


Рисунок № 3.7.28. Модель линейной зависимости времени выполнения 3 части теста словесно-цветовой интерференции Струпа от уровня средненочного диастолического артериального давления (ДАД).

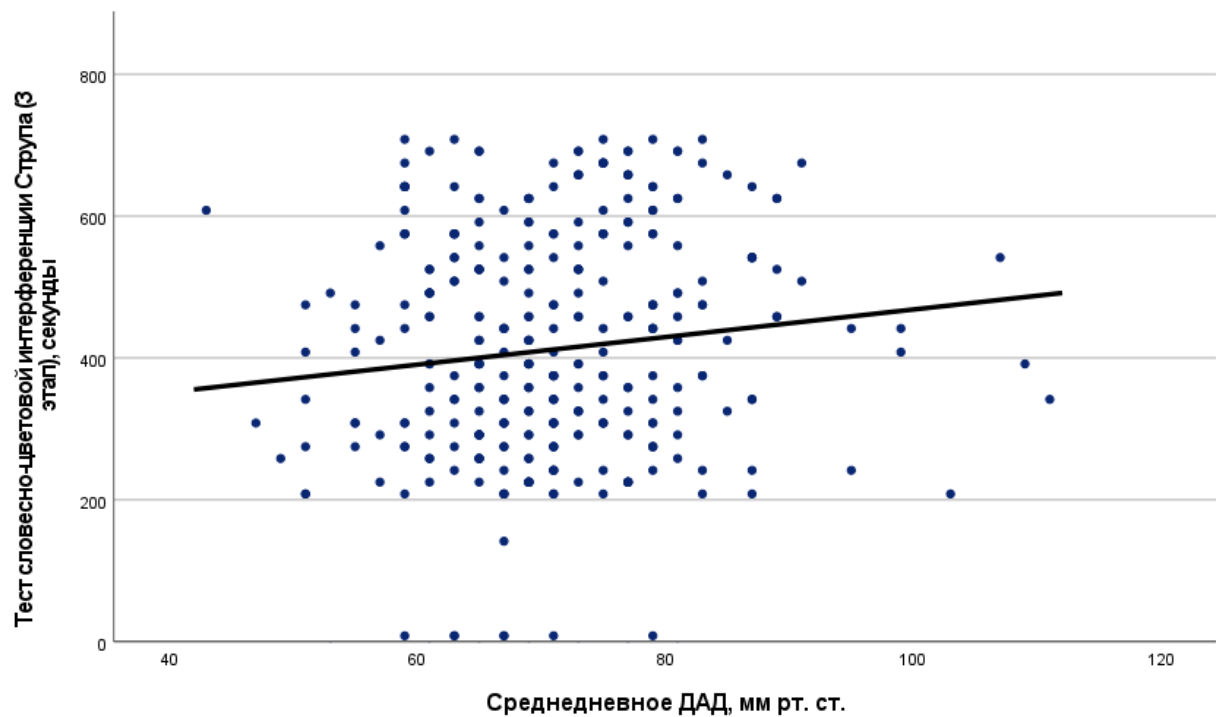


Рисунок № 3.7.29. Модель линейной зависимости времени выполнения 3 части теста словесно-цветовой интерференции Струпа от уровня среднедневного диастолического артериального давления (ДАД).

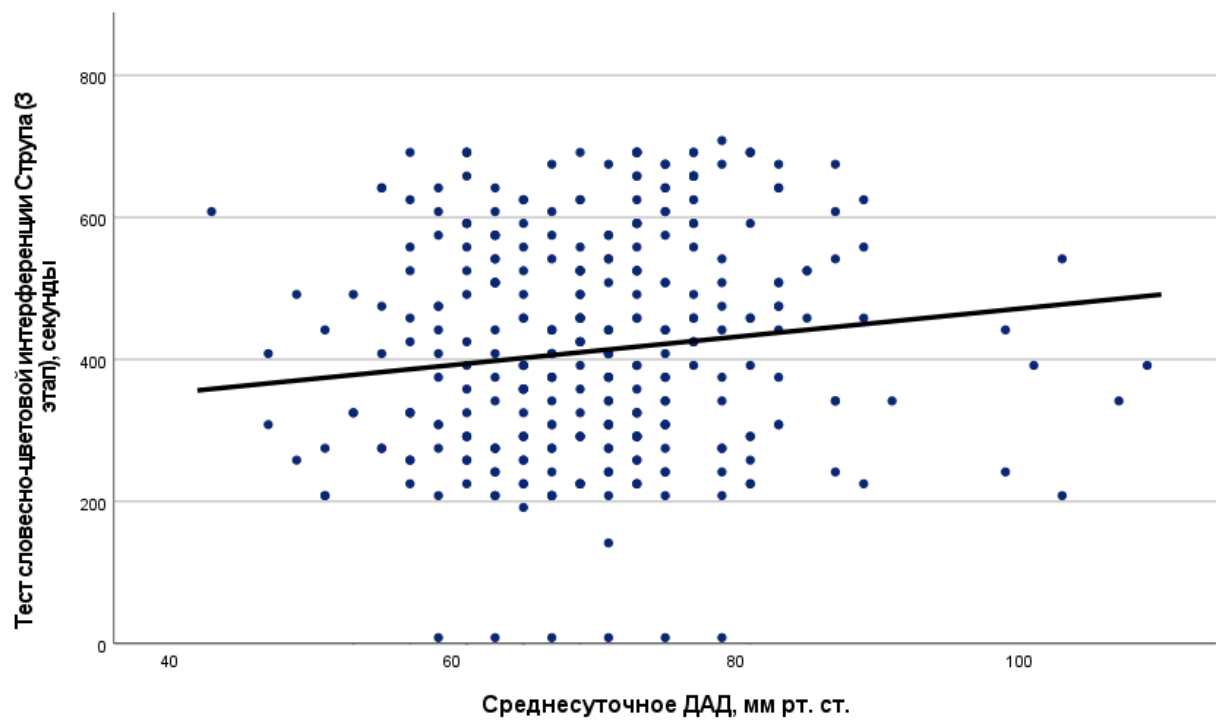


Рисунок № 3.7.30. Модель линейной зависимости времени выполнения 3 части теста словесно-цветовой интерференции Струпа от уровня среднесуточного диастолического артериального давления (ДАД).

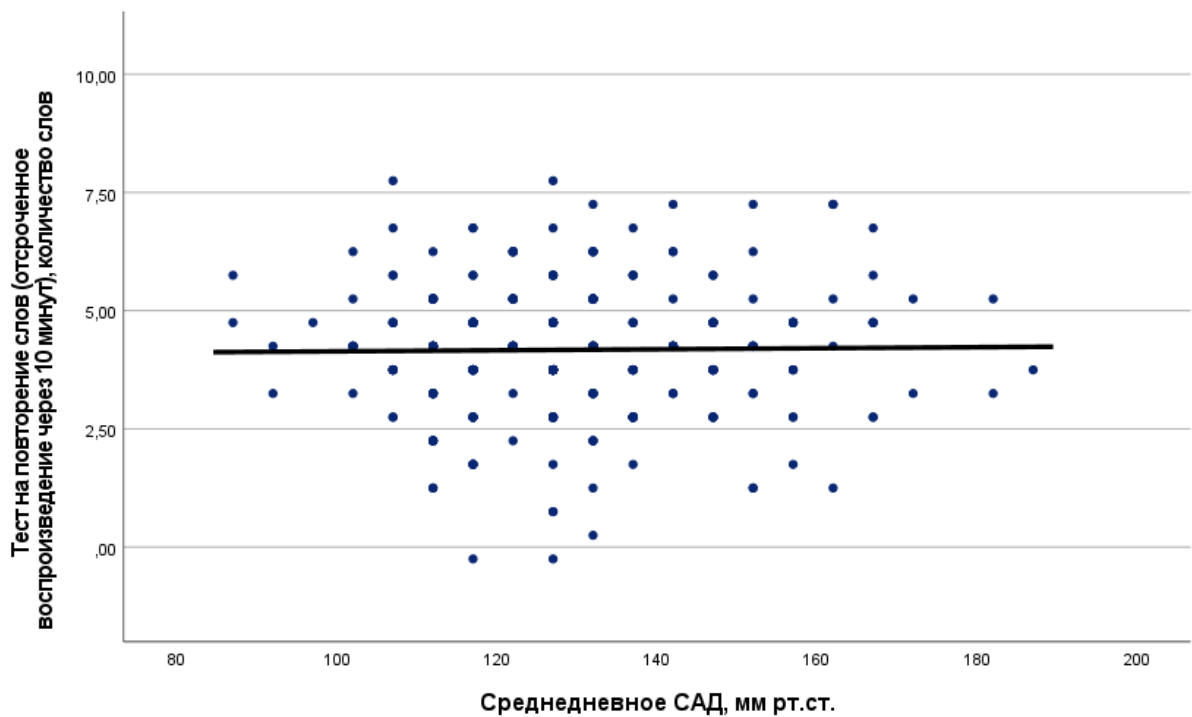


Рисунок № 3.7.31. Модель линейной зависимости количества воспроизведенных слов при отсроченном воспроизведении (тест «10 слов») от уровня среднего дневного систолического артериального давления (САД).

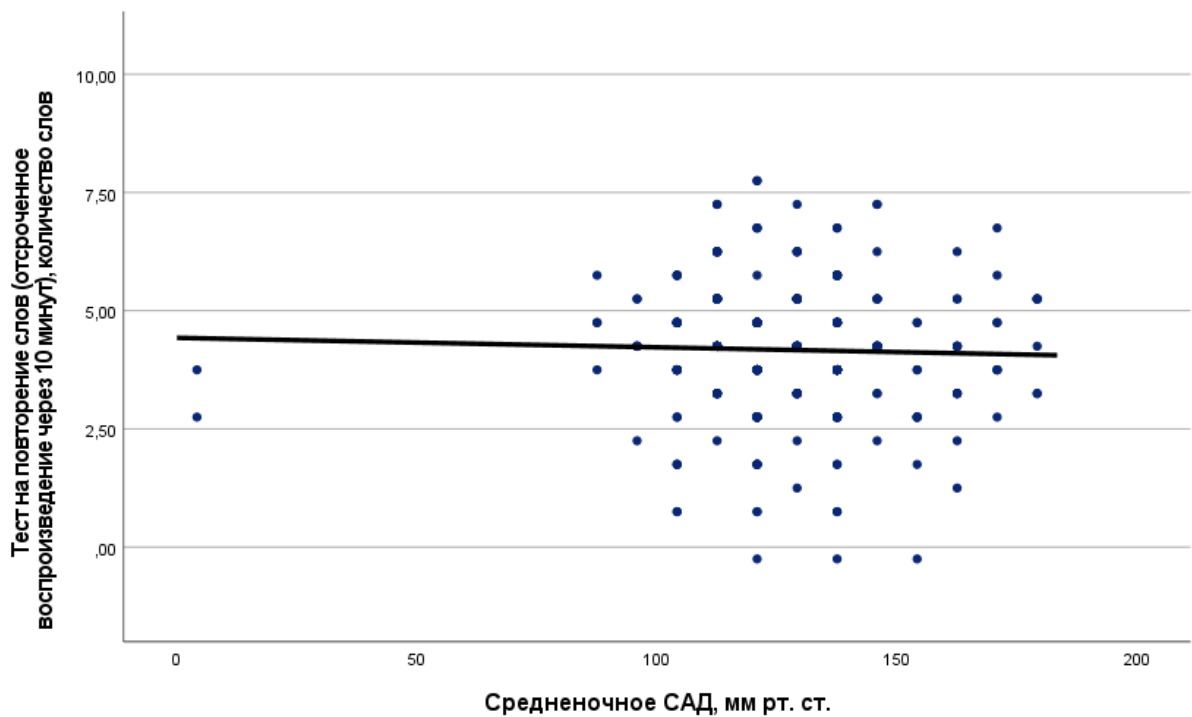


Рисунок № 3.7.32. Модель линейной зависимости количества воспроизведенных слов при отсроченном воспроизведении (тест «10 слов») уровня средненочного систолического артериального давления (САД).

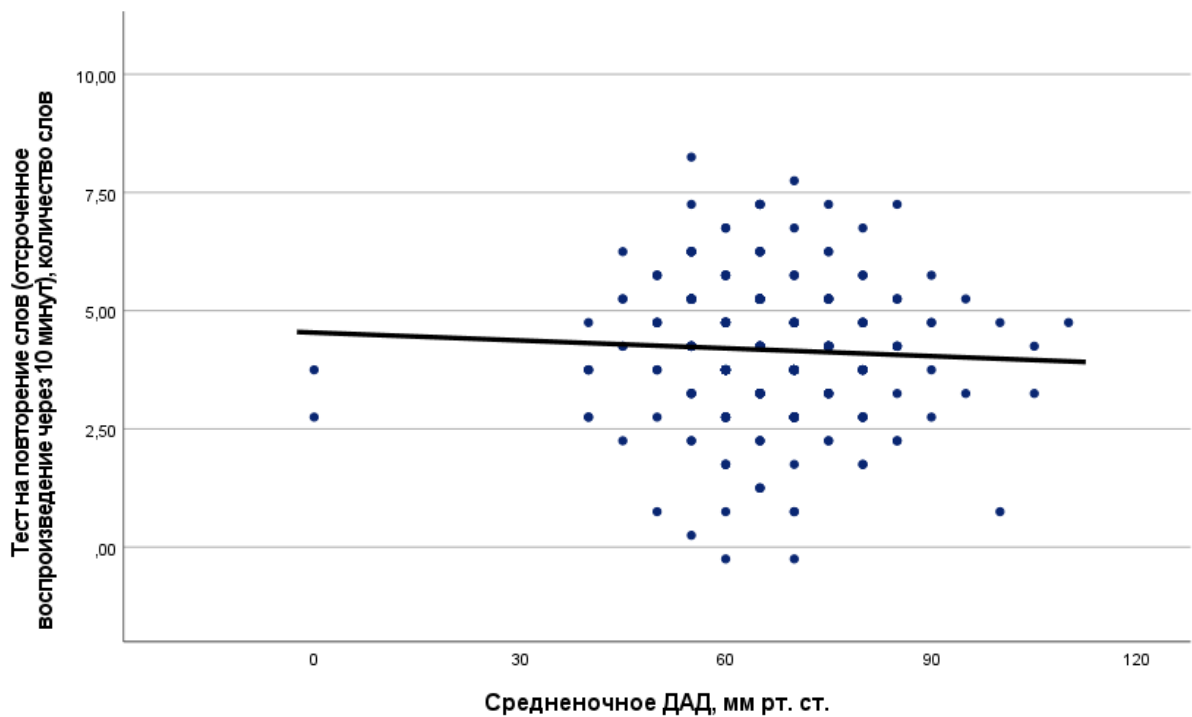


Рисунок № 3.7.33. График линейной зависимости количества воспроизведенных слов при отсроченном воспроизведении (тест «10 слов») от уровня средненочного диастолического артериального давления (ДАД).

Суточная вариабельность АД. Нами также выявлена статистически значимая линейная зависимость 1) количества названных слов в субтесте на категориальные ассоциации (тест вербальных ассоциаций) от вариабельности среднедневного САД (чем выше вариабельность среднедневного САД, тем меньше количество названных слов в субтесте на категориальные ассоциации); 2) времени выполнения части 3 теста Струпа от вариабельности средненочного ДАД (чем выше вариабельность среднедневного ДАД, тем больше время выполнения части 3 теста Струпа) (Таблица № 3.7.13, Рисунки №№ 3.7.34 - 3.7.36). Также выявлены две парадоксальные линейные зависимости (Таблица № 3.7.13, выделено жирным курсивом): итогового балла по DSST от вариабельности ДАД в ночные часы (чем выше вариабельность ДАД ночью, тем больше был итоговый балл по DSST); 2) количества названных слов в субтесте на литеральные ассоциации (тест вербальных ассоциаций) от вариабельности ДАД в ночные часы (чем больше вариабельность ДАД ночью, тем больше было названо слов в субтесте на литеральные ассоциации).

Таблица № 3.7.13. Результаты линейного регрессионного анализа вариабельности АД по СМАД и результатов нейропсихологических тестов

Параметр	Вариабельность артериального давления, мм рт.ст.			
	САД, день	САД, ночь	ДАД, день	ДАД, ночь
КШОПС, баллы	<i>p=0,60</i>	<i>p=0,76</i>	<i>p=0,76</i>	<i>p=0,30</i>
МоСА, баллы	<i>p=0,75</i>	<i>p=0,92</i>	<i>p=0,60</i>	<i>p=0,35</i>

Параметр	Вариабельность артериального давления, мм рт.ст.			
	САД, день	САД, ночь	ДАД, день	ДАД, ночь
ADAS-Cog, баллы	p=0,70	p=0,55	p=0,89	p=0,33
DSST, баллы	p=0,27	p=0,36	p=0,98	Бета: 0,108 R2: 0,009 p=0,048*
Digit Span, баллы	p=0,55	p=0,70	p=0,77	p=0,36
Бостонский тест, баллы	p=0,89	p=0,36	p=0,63	p=0,38
Литеральные ассоциации, количество слов	p=0,44	p=0,090	p=0,88	Бета: 0,124 R2: 0,012 p=0,025*
Категориальные ассоциации, количество слов	Бета: -0,115 R2: 0,010 p=0,036*	p=0,48	p=0,06	p=0,28
Тест "10 слов", количество воспроизведенных слов: непосредственное воспроизведение отсроченное воспроизведение (через 10 мин.)	p=0,87 p=0,52	p=0,78 p=0,56	p=0,89 p=0,78	p=0,92 p=0,11
TMT A, с	p=0,24	p=0,26	p=0,54	p=0,32
TMT B, с	p=0,60	p=0,18	p=0,49	p=0,85
Струп 3, с	p=0,53	p=0,33	p=0,39	Бета: 0,110 R2: 0,009 p=0,046*

Примечания: АД - артериальное давление; ДАД - диастолическое артериальное давление; КШОПС - Краткая шкала оценки психического статуса; САД - систолическое артериальное давление; СМАД - суточное мониторирование артериального давления; ADAS-Cog - Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (Шкала оценки болезни Альцгеймера — когнитивная субшкала); DSST – Digit symbol substitution test (символьно-цифровое кодирование); Digit Span - тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке; MoCA - Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций); TMT - Trail Making Test (тест построения маршрута).

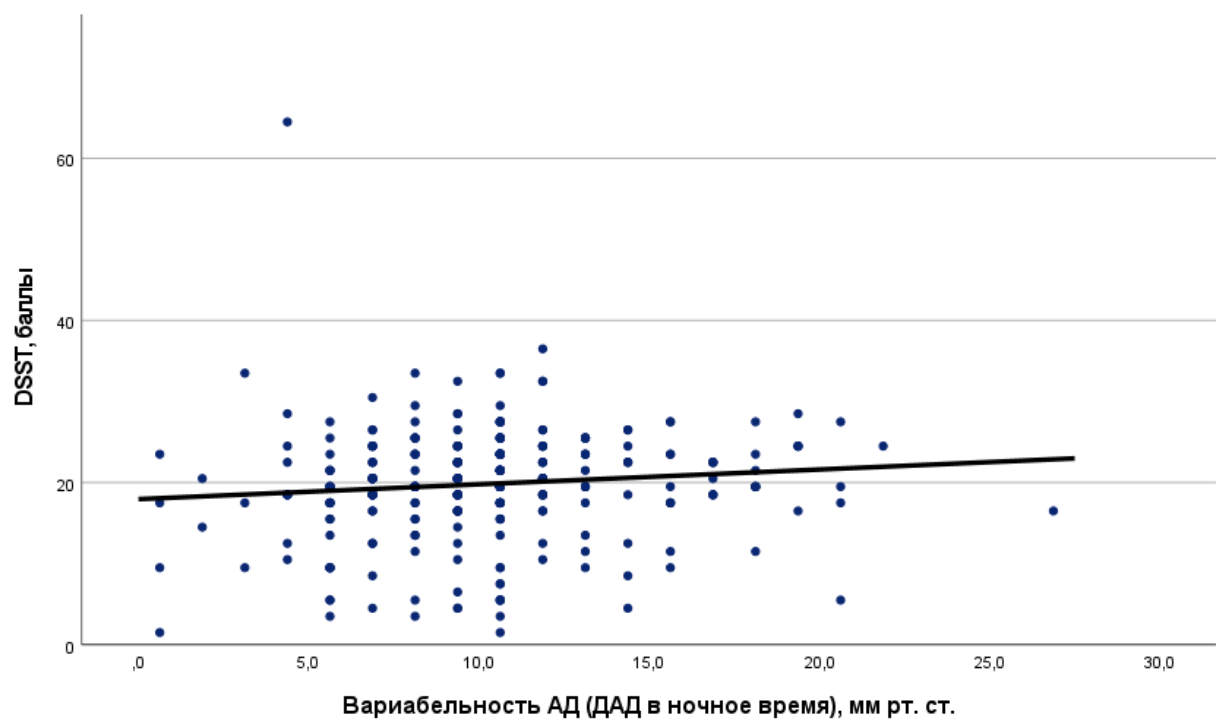


**Рисунок № 3.7.34. Модель линейной зависимости итогового балла по DSST от
вариабельности диастолического артериального давления (ДАД) в ночное время.**

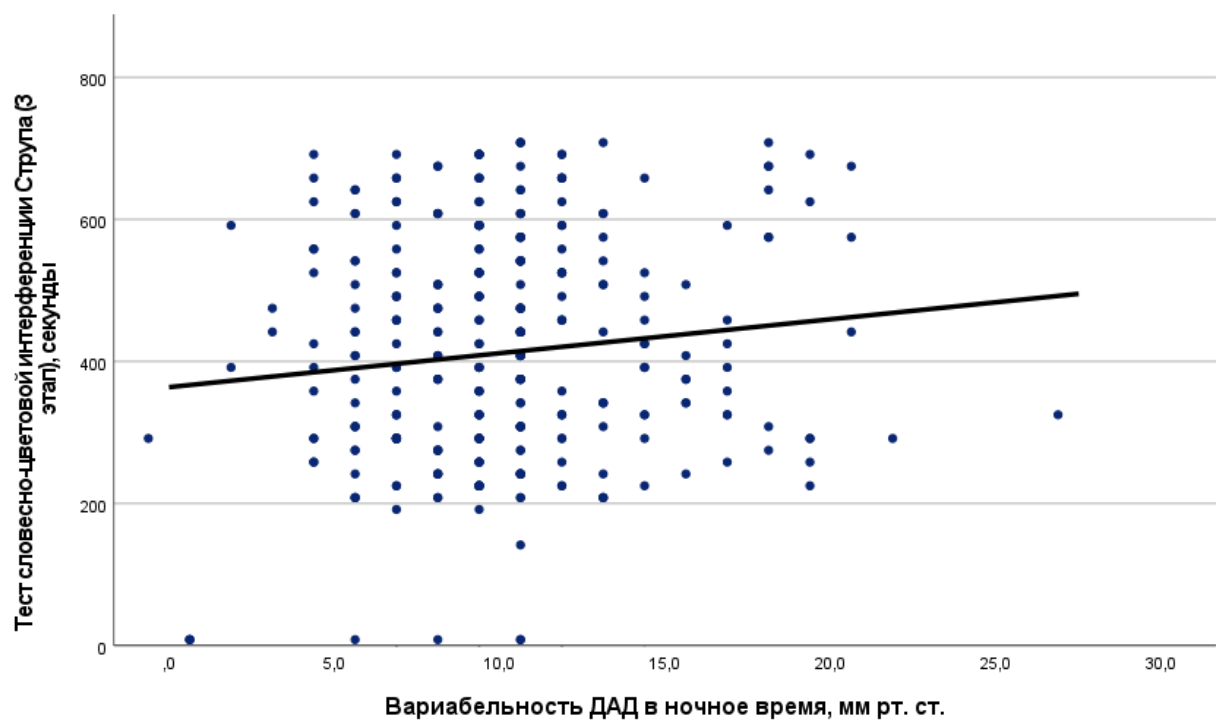


**Рисунок № 3.7.35. Модель линейной зависимости времени выполнения 3 части
теста словесно-цветовой интерференции Струпа от вариабельности диастолического
артериального давления (ДАД) в ночное время.**

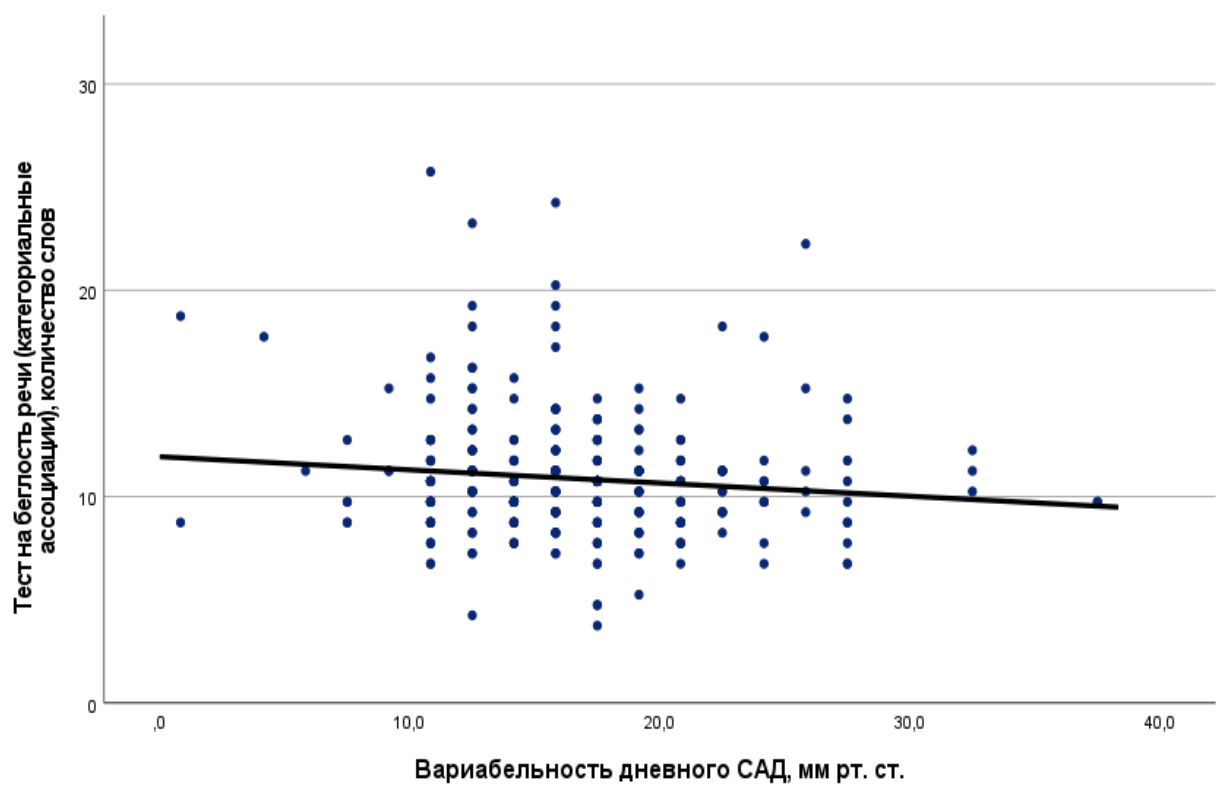


Рисунок № 3.7.36. Модель линейной зависимости количества названных слов в субтесте на категориальные ассоциации (тест вербальных ассоциаций) от вариабельности систолического артериального давления (САД) в дневное время.

Утренняя динамика АД. Наконец, мы обнаружили статистически значимую линейную зависимость 1) времени выполнения части 3 теста Струпа от скорости утреннего подъема САД (чем выше скорость утреннего подъема САД, тем больше время выполнения 3 части теста Струпа); 2) итогового балла в Бостонском тесте называния от величины утреннего подъема САД (чем больше величина утреннего подъема САД, тем меньше был итоговый балл в Бостонском тесте называния); 3) итогового балла в Бостонском тесте называния от величины утреннего подъема ДАД (чем больше величина утреннего подъема ДАД, тем меньше был итоговый балл в Бостонском тесте называния) (Таблица № 3.7.14, Рисунки №№ 3.7.37 - 3.7.39). Также было выявлено несколько парадоксальных линейных зависимостей (Таблица № 3.7.14, выделено жирным курсивом).

Таблица № 3.7.14. Результаты линейного регрессионного анализа величины и скорости утреннего подъема АД по СМАД и результатов нейропсихологических тестов

Параметр	Величина утреннего подъема АД, мм рт.ст.		Скорость утреннего подъема АД, мм рт.ст. / час	
	САД	ДАД	САД	ДАД
КШОПС, баллы	p=0,52	p=0,41	p=0,07	p=0,73
MoCA, баллы	p=0,61	p=0,67	p=0,09	p=0,29
ADAS-Cog, баллы	p=0,19	p=0,12	p=0,10	p=0,36
DSST, баллы	p=0,57	p=0,80	p=0,64	p=0,76
Digit Span, баллы	p=0,90	p=0,32	p=0,36	Бета: 0,139 R2: 0,016 p=0,012*

Параметр	Величина утреннего подъема АД, мм рт.ст.		Скорость утреннего подъема АД, мм рт.ст. / час	
	САД	ДАД	САД	ДАД
Бостонский тест, баллы	Бета: -0,161 R2: 0,023 p=0,003*	Бета: -0,116 R2: 0,010 p=0,035*	p=0,39	p=0,45
Литеральные ассоциации, количество слов	Бета: 0,108 R2: 0,009 p=0,048*	Бета: 0,167 R2: 0,025 p=0,002*	p=0,44	Бета: 0,137 R2: 0,016 p=0,012*
Категориальные ассоциации, количество слов	p=0,11	p=0,44	p=0,61	p=0,22
Тест "10 слов", количество воспроизведенных слов:				
непосредственное воспроизведение	p=0,19	Бета: 0,125 R2: 0,013 p=0,023*	p=0,88	p=0,72
отсроченное воспроизведение (через 10 мин.)	p=0,38	p=0,43	p=0,79	p=0,24
ТМТ А, с	p=0,75	p=0,75	p=0,73	p=0,11
ТМТ В, с	p=0,095 Бета: 0,092 R2: 0,005	p=0,16	p=0,13	p=0,27
Струп 3, с	p=0,19	p=0,47	Бета: 0,115 R2: 0,010 p=0,037*	p=0,46

Примечания: АД - артериальное давление; ДАД - диастолическое артериальное давление; КШОПС - Краткая шкала оценки психического статуса; САД - систолическое артериальное давление; СМАД - суточное мониторирование артериального давления; ADAS-Cog - Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (Шкала оценки болезни Альцгеймера — когнитивная субшкала); DSST – Digit symbol substitution test (тест символично-цифрового кодирования); Digit Span - тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке; MoCA - Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций); TMT - Trail Making Test (тест построения маршрута).

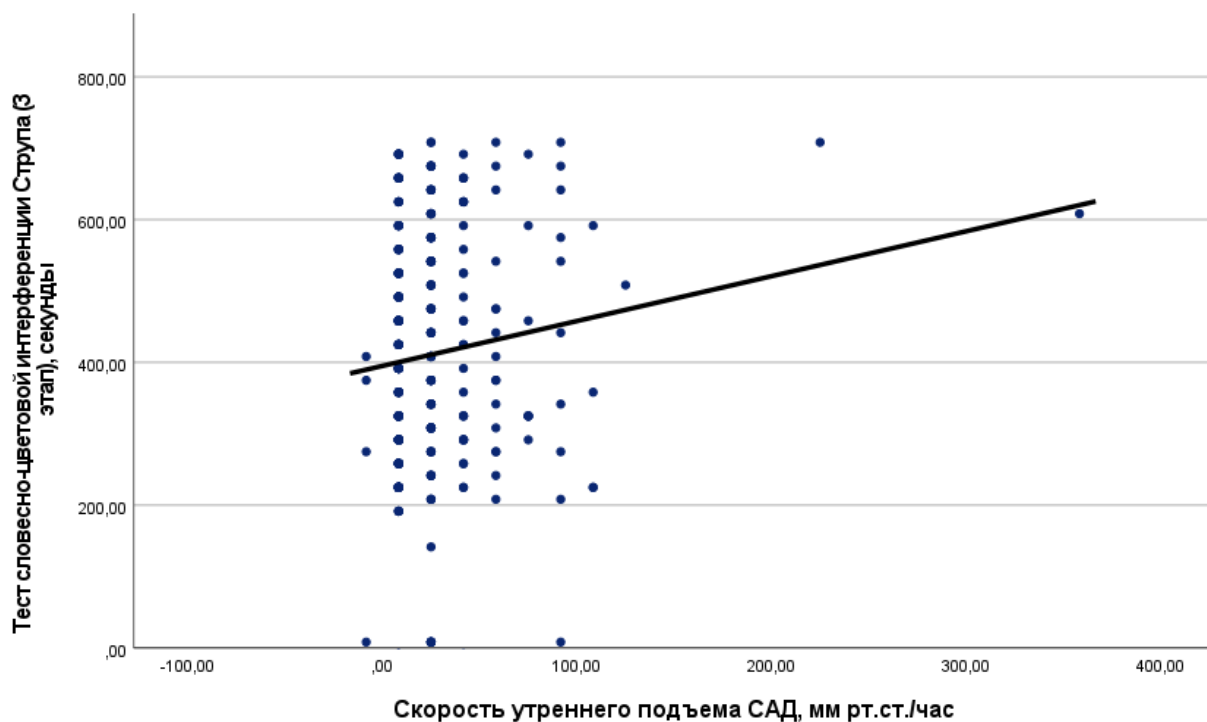


Рисунок № 3.7.37. Модель линейной зависимости времени выполнения 3 части теста словесно-цветовой интерференции Струпа от скорости утреннего подъема систолического артериального давления (САД).

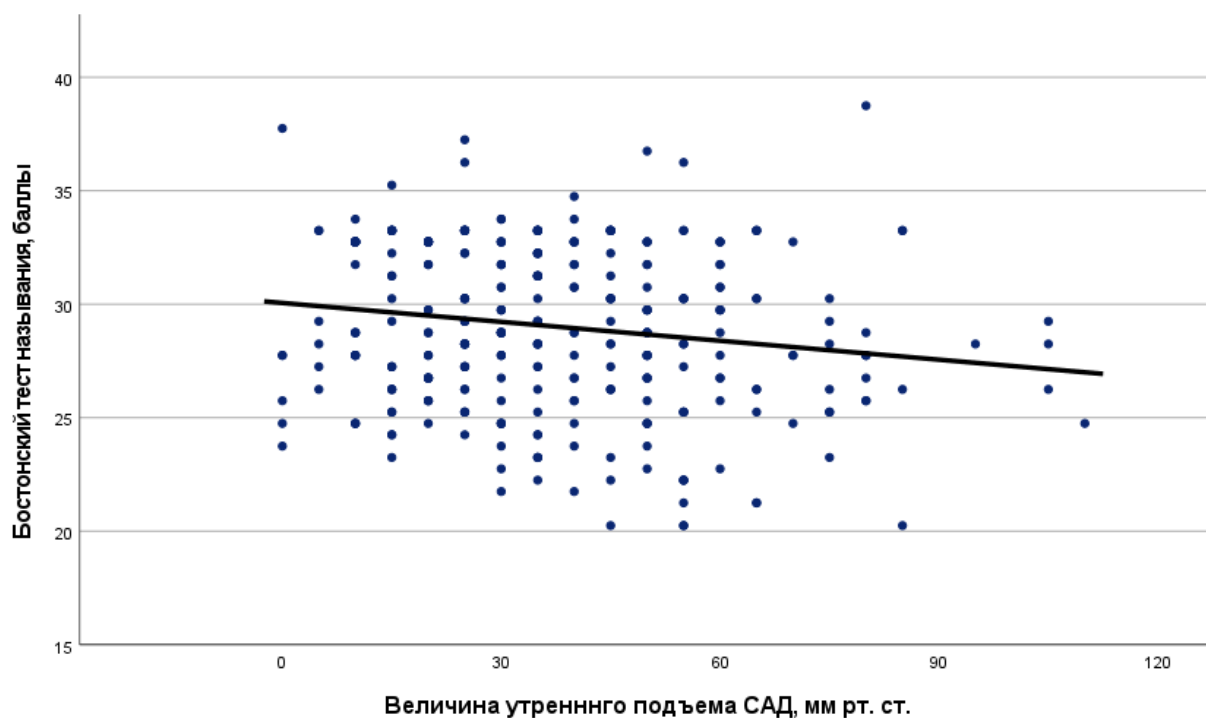


Рисунок № 3.7.38. Модель линейной зависимости итогового балла в Бостонском тесте называния от величины утреннего подъема систолического артериального давления (САД).

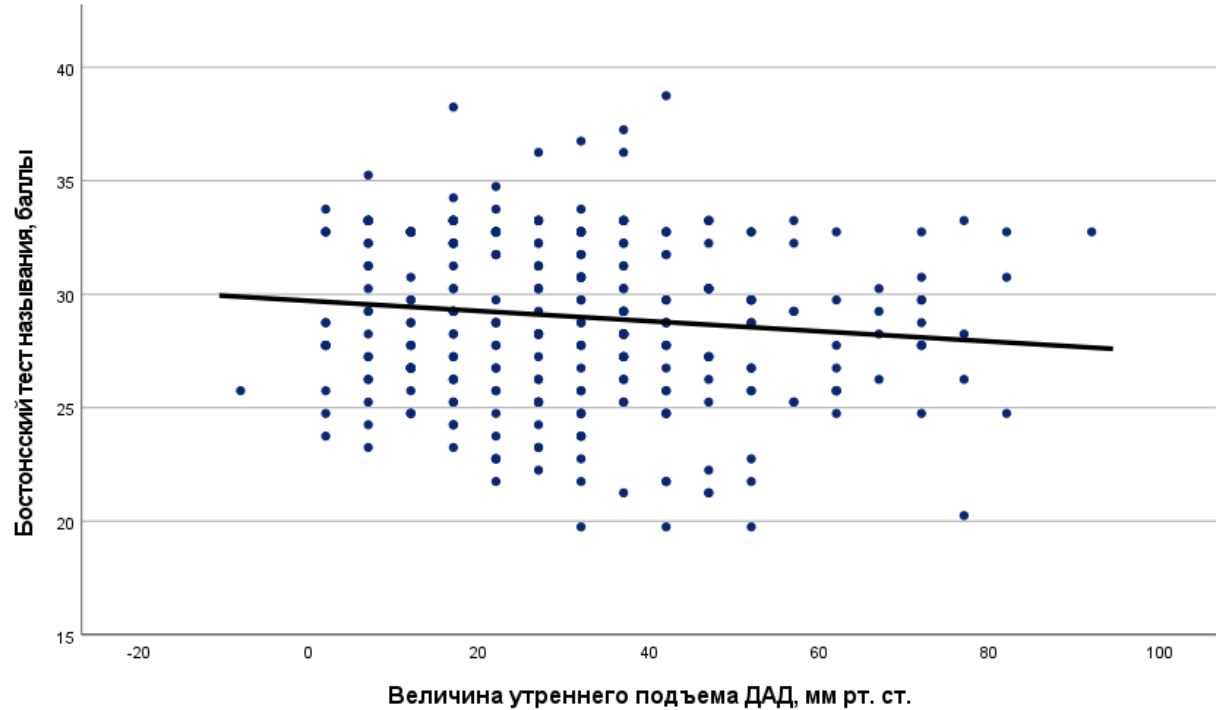


Рисунок № 3.7.39. Модель линейной зависимости итогового балла в Бостонском тесте называния от величины утреннего подъема диастолического АД (ДАД).

При исследовании наличия когнитивного снижения, рассматриваемого как 1) итоговый балл по КШОПС ≤ 23 ; 2) итоговый балл по КШОПС ≤ 22 ; 3) итоговый балл по МоСА ≤ 22 ; 4) итоговый балл по МоСА ≤ 25 ; 5) итоговый балл по ADAS-Cog ≥ 13) в зависимости от возраста пациентов, СКФ, индекса коморбидности Чарлсон, нами были построены модели логистической регрессии (Таблица № 3.7.15).

Таблица № 3.7.15. Однофакторный логистический регрессионный анализ факторов, влияющих на когнитивное снижение полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с АГ (n=330)

Параметр	КШОПС ≤ 24 баллов	КШОПС ≤ 23 баллов	КШОПС ≤ 22 баллов	МоСА ≤ 22 баллов	МоСА ≤ 25 баллов	ADAS-Cog ≥ 13 баллов
Возраст, годы	ОШ 1,11 (95% ДИ: 1,06 – 1,16) $p < 0,001^*$	ОШ 1,06 (95% ДИ: 1,01 - 1,11) $p = 0,021^*$	ОШ 1,03 (95% ДИ: 0,97 - 1,09) $p = 0,30$	ОШ 1,15 (95% ДИ: 1,10 - 1,19) $p < 0,001^*$	ОШ 1,13 (95% ДИ: 1,09 - 1,17) $p < 0,001^*$	ОШ 1,00 (95% ДИ: 0,97 - 1,03) $p = 0,89$
СКФ, мл/мин/м ²	ОШ 0,95 (95% ДИ: 0,93 – 0,97) $p < 0,001^*$	ОШ 0,96 (95% ДИ: 0,93 - 0,99) $p = 0,007^*$	ОШ 0,98 (95% ДИ: 0,94 - 1,01) $p = 0,15$	ОШ 0,98 (95% ДИ: 0,97 - 0,99) $p = 0,048^*$	ОШ 0,97 (95% ДИ: 0,96 - 0,99) $p = 0,006^*$	ОШ 0,99 (95% ДИ: 0,98 - 1,01) $p = 0,25$
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	ОШ 1,10 (95% ДИ: 0,97 – 1,25) $p = 0,15$	ОШ 1,06 (95% ДИ: 0,91-1,25) $p = 0,45$	ОШ 1,07 (95% ДИ: 0,88 - 1,31) $p = 0,48$	ОШ 1,28 (95% ДИ: 1,14 - 1,43) $p < 0,001^*$	ОШ 1,26 (95% ДИ: 1,10 - 1,45) $p < 0,001^*$	ОШ 0,94 (95% ДИ: 0,85 - 1,05) $p = 0,26$

Примечание: ДИ - доверительный интервал, КШОПС - краткая шкала оценки психического статуса, ОШ - отношение шансов, СКФ - скорость клубочковой фильтрации, КШОПС - Краткая шкала оценки когнитивных функций, ADAS-Cog - Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (Шкала оценки болезни Альцгеймера - когнитивная субшкала), МоСА - Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций).

С помощью логистической регрессии выявлена вероятность снижения когнитивного функционирования (**итоговый балл по КШОПС ≤ 23**) в зависимости от 1) возраста пациентов ($p=0,021$), 2) СКФ ($p=0,007$), которые рассматривались в моделях как непрерывные переменные (Таблица № 3.7.15). В тоже время с помощью моделей логистической регрессии не установлено статистически значимой связи между наличием когнитивного снижения (итоговый балл по КШОПС ≤ 23) и индексом коморбидности Чарлсон. С помощью логистической регрессии не обнаружена вероятность снижения когнитивного функционирования (**итоговый балл по КШОПС ≤ 22**) в зависимости от возраста, СКФ и индекса коморбидности Чарлсон, которые рассматривались в моделях как непрерывные переменные (Таблица № 3.7.15).

С помощью логистической регрессии выявлена вероятность снижения когнитивного функционирования (**итоговый балл по МоСА ≤ 22**) в зависимости от 1) возраста пациентов ($p<0,001$), 2) СКФ ($p=0,048$) и 3) индекса коморбидности Чарлсон ($p<0,001$), которые рассматривались в моделях как непрерывные переменные (Таблица № 3.7.15, Рисунки №№ 3.7.40-3.7.42).

Так, с помощью логистической регрессии обнаружена вероятность снижения когнитивного функционирования (**итоговый балл по МоСА ≤ 22**) в зависимости **от возраста пациентов** (Таблица № 3.7.15, Рисунок № 3.7.40): с помощью данной модели установлено, что, например, возраст пациента ≥ 80 лет приводит к наличию когнитивного снижения (итоговый балл по МоСА ≤ 22) с вероятностью 0,40 или 40%, а, например, возраст пациентов ≤ 85 лет увеличивает эту вероятность до 0,58 или 58%.

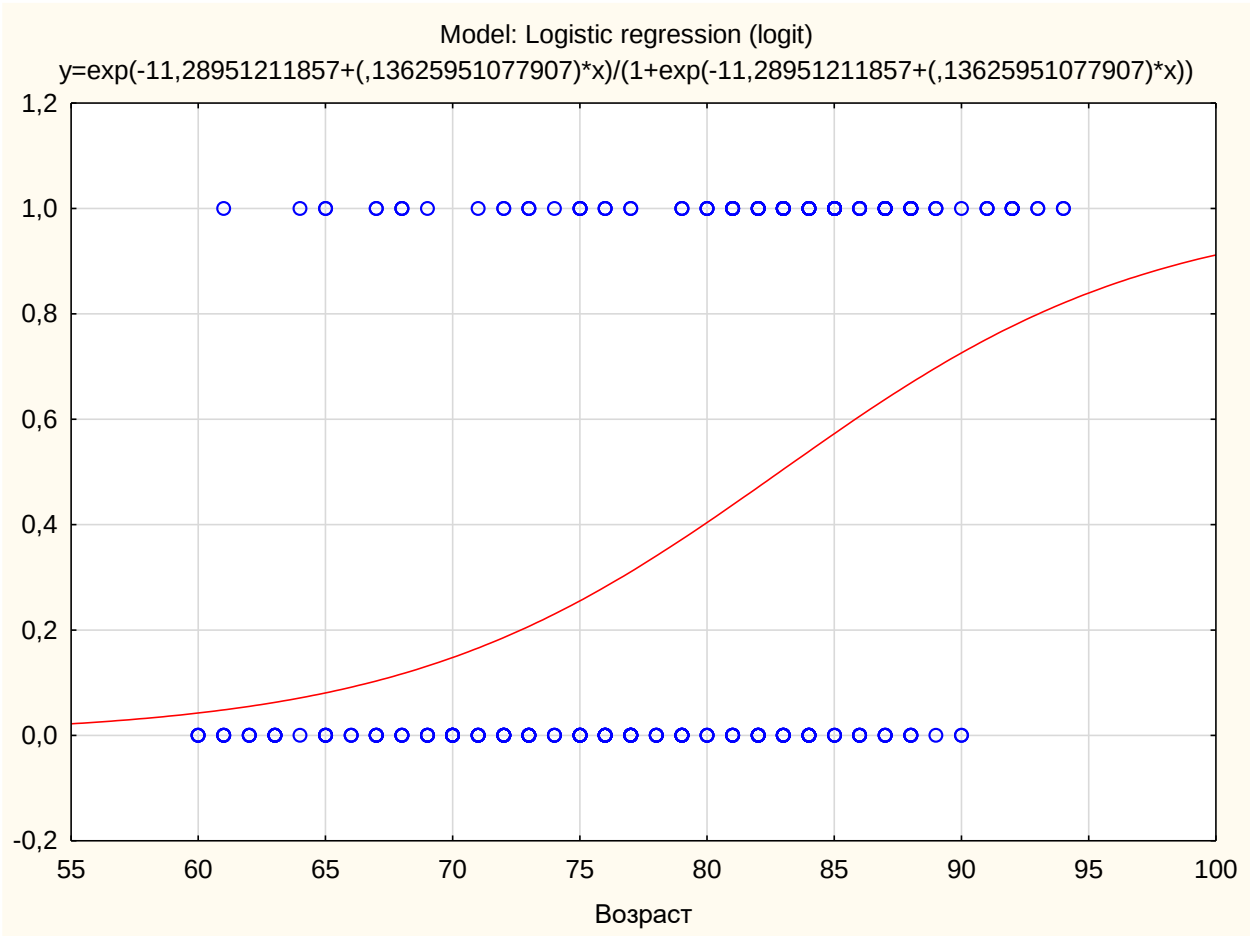


Рисунок № 3.7.40. Модель логистической регрессии вероятности снижения когнитивных по шкале МоСА (0 - ≥23 баллов, 1 – ≤22 балов) от возраста (годы) пациентов (n=330)

Также с помощью логистической регрессии обнаружена вероятность снижения когнитивного функционирования (*итоговый балл по МоСА ≤22*) в зависимости *от СКФ* (Таблица № 3.7.15, Рисунок № 3.7.41): с помощью данной модели установлено, что, например, СКФ 50 мл/мин/м², приводит к наличию когнитивного снижения (итоговый балл по МоСА ≤22) с вероятностью 0,40 или 40%, а, например, СКФ 30 мл/мин/м² увеличивает эту вероятность до 0,48 или 48%.

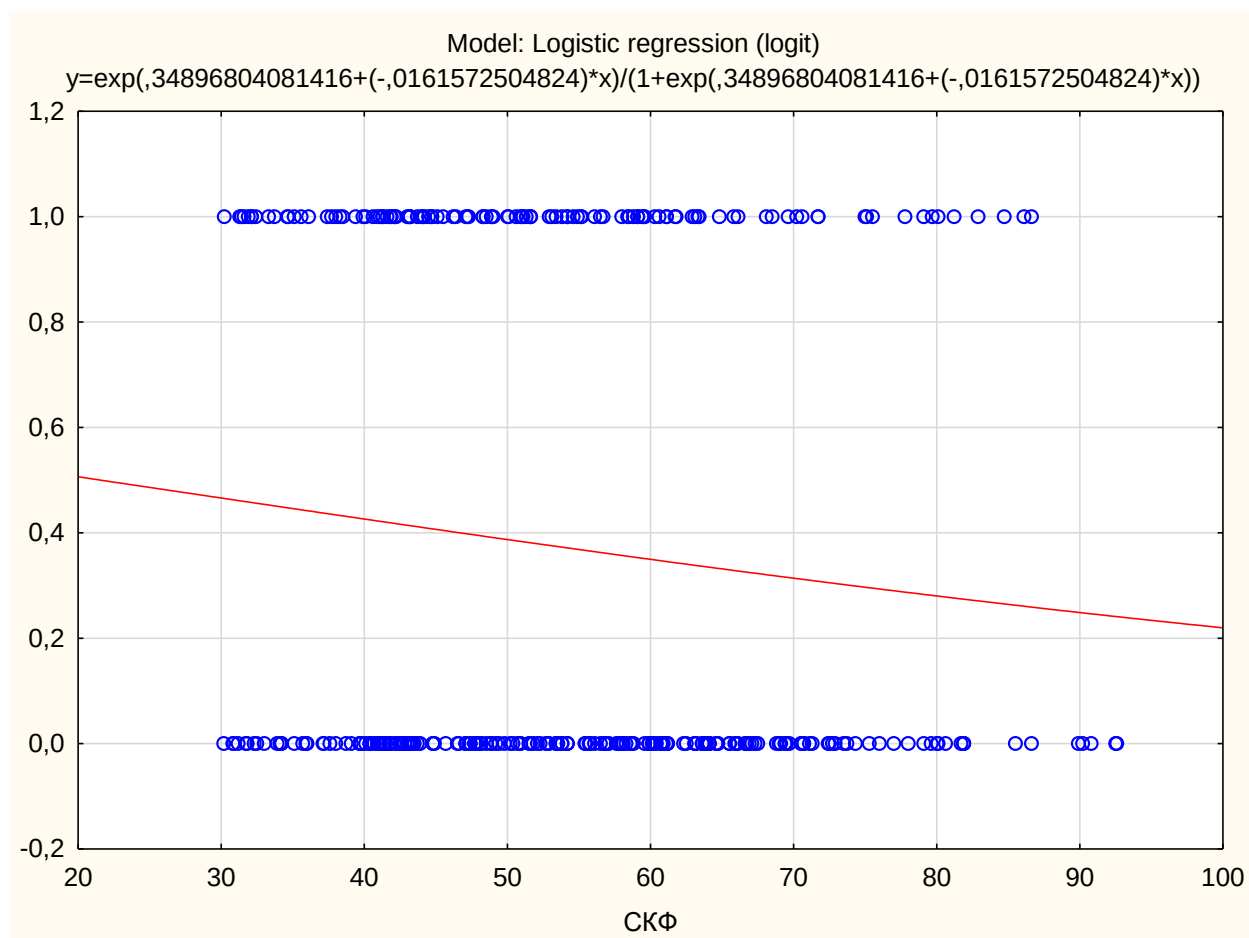


Рисунок № 3.7.41. Модель логистической регрессии вероятности снижения когнитивных функций по шкале MoCA (0 - ≥ 23 баллов, 1 – ≤ 22 баллов) от скорости клубочковой фильтрации (СКФ; мл/мин/1,73 м²) (n=330)

Наконец, с помощью логистической регрессии обнаружена вероятность снижения когнитивного функционирования (*итоговый балл по MoCA ≤ 22*) в зависимости *от индекса коморбидности Чарлсон* (Таблица № 3.7.15, Рисунок № 3.7.42): с помощью данной модели установлено, что, например, индекс коморбидности Чарлсон, равный 10 баллов, приводит к наличию когнитивного снижения (итоговый балл по MoCA ≤ 22) с вероятностью 0,60 или 60%, а, например, индекс коморбидности Чарлсон, равный 14 баллов, увеличивает эту вероятность до 0,80 или 80%.

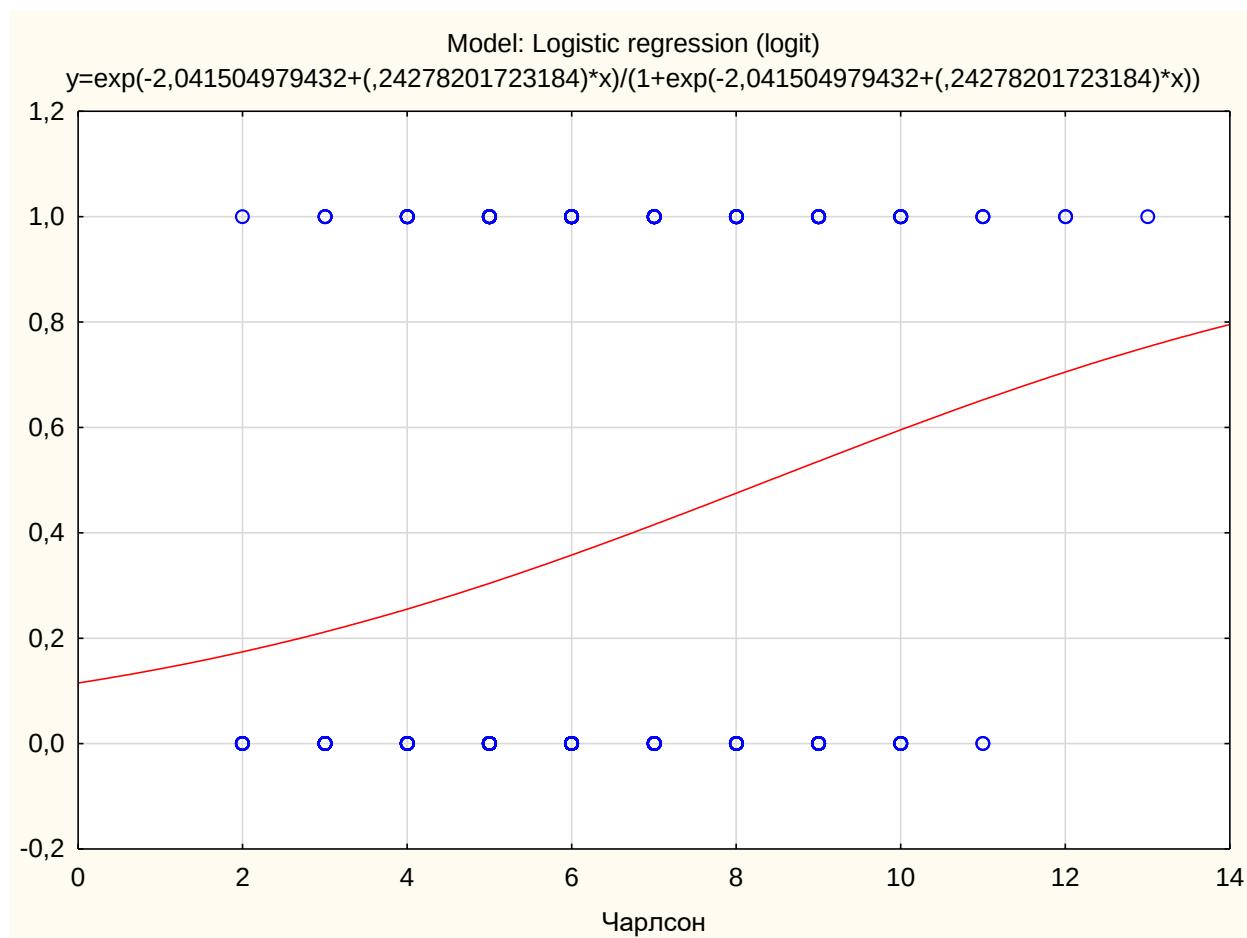


Рисунок № 3.7.42. Модель логистической регрессии вероятности снижения когнитивных функций по шкале МоСА (0 - ≥ 23 баллов, 1 - ≤ 22 баллов) от индекса коморбидности Чарлсон (баллы) (n=330)

С помощью логистической регрессии выявлена вероятность снижения когнитивного функционирования (**итоговый балл по МоСА ≤ 25**) в зависимости от 1) возраста пациентов ($p < 0,001$), 2) СКФ ($p = 0,006$) и 3) индекса коморбидности Чарлсон ($p < 0,001$), которые рассматривались в моделях как непрерывные переменные (Таблица № 3.7.15, Рисунки №№ 3.7.43-3.7.45).

Так, с помощью логистической регрессии обнаружена вероятность снижения когнитивного функционирования (**итоговый балл по МоСА ≤ 25**) в зависимости **от возраста пациентов** (Таблица № 3.7.15, Рисунок № 3.7.43): с помощью данной модели установлено, что, например, возраст пациента ≥ 75 лет приводит к наличию когнитивного снижения (итоговый балл по МоСА ≤ 25) с вероятностью 0,79 или 79%, а, например, возраст пациентов ≤ 85 лет увеличивает эту вероятность до 0,92 или 92%.

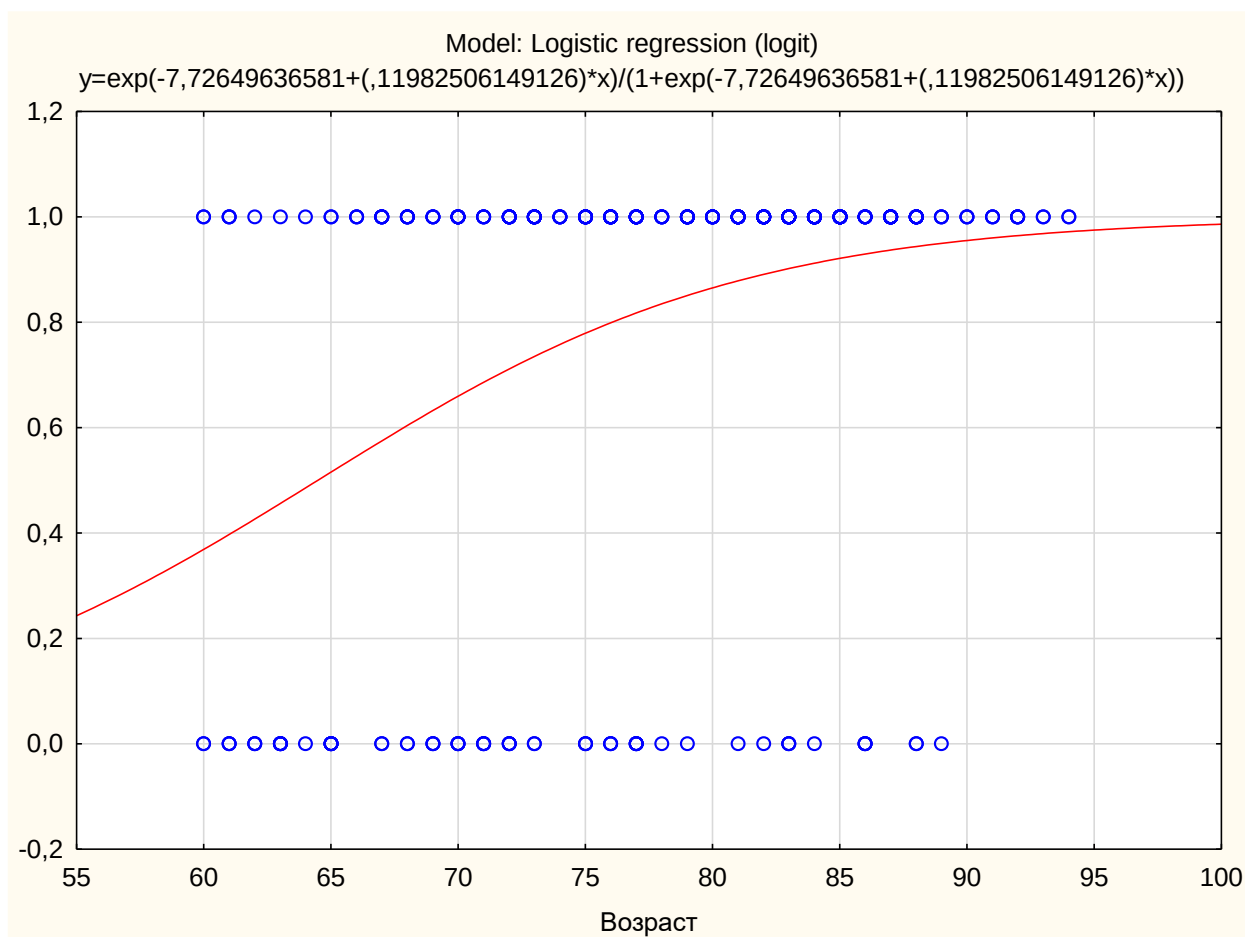


Рисунок № 3.7.43. Модель логистической регрессии вероятности снижения когнитивных функций по шкале МоСА (0 - 26 и более баллов, 1 – ≤ 25 баллов) от возраста пациентов (годы) (n=330)

Также с помощью логистической регрессии обнаружена вероятность снижения когнитивного функционирования (*итоговый балл по МоСА ≤ 25*) в зависимости *от СКФ* (Таблица № 3.7.15, Рисунок № 3.7.44): с помощью данной модели установлено, что, например, СКФ 50 мл/мин/м², приводит к наличию когнитивного снижения (итоговый балл по МоСА ≤ 25) с вероятностью 0,82 или 82%, а, например, СКФ 30 мл/мин/м² увеличивает эту вероятность до 0,90 или 90%.

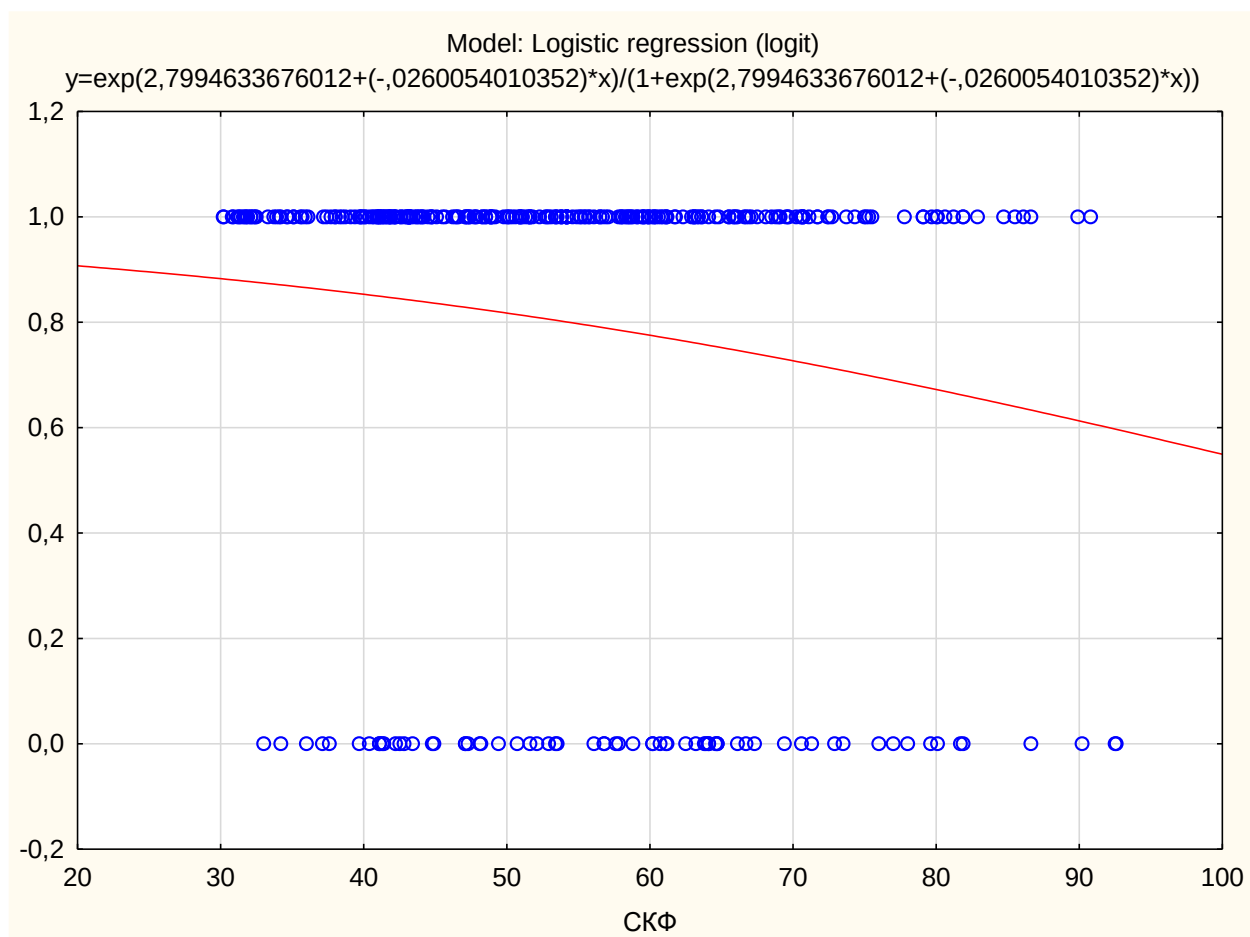


Рисунок № 3.7.44. Модель логистической регрессии вероятности снижения когнитивных функций по шкале МоСА (0 - ≥ 26 баллов, 1 - ≤ 25 баллов) от скорости клубочковой фильтрации (СКФ; мл/мин/1,73 м²) (n=330)

Наконец, с помощью логистической регрессии обнаружена вероятность снижения когнитивного функционирования (*итоговый балл по МоСА ≤ 25*) в зависимости *от* **индекса коморбидности Чарлсон** (Таблица № 3.7.15, Рисунок № 3.7.45): с помощью данной модели установлено, что, например, индекс коморбидности Чарлсон, равный 6 баллов, приводит к наличию когнитивного снижения (итоговый балл по МоСА ≤ 25) с вероятностью 0,80 или 80%, а, например, индекс коморбидности Чарлсон, равный 12 баллов, увеличивает эту вероятность до 0,92 или 92%.

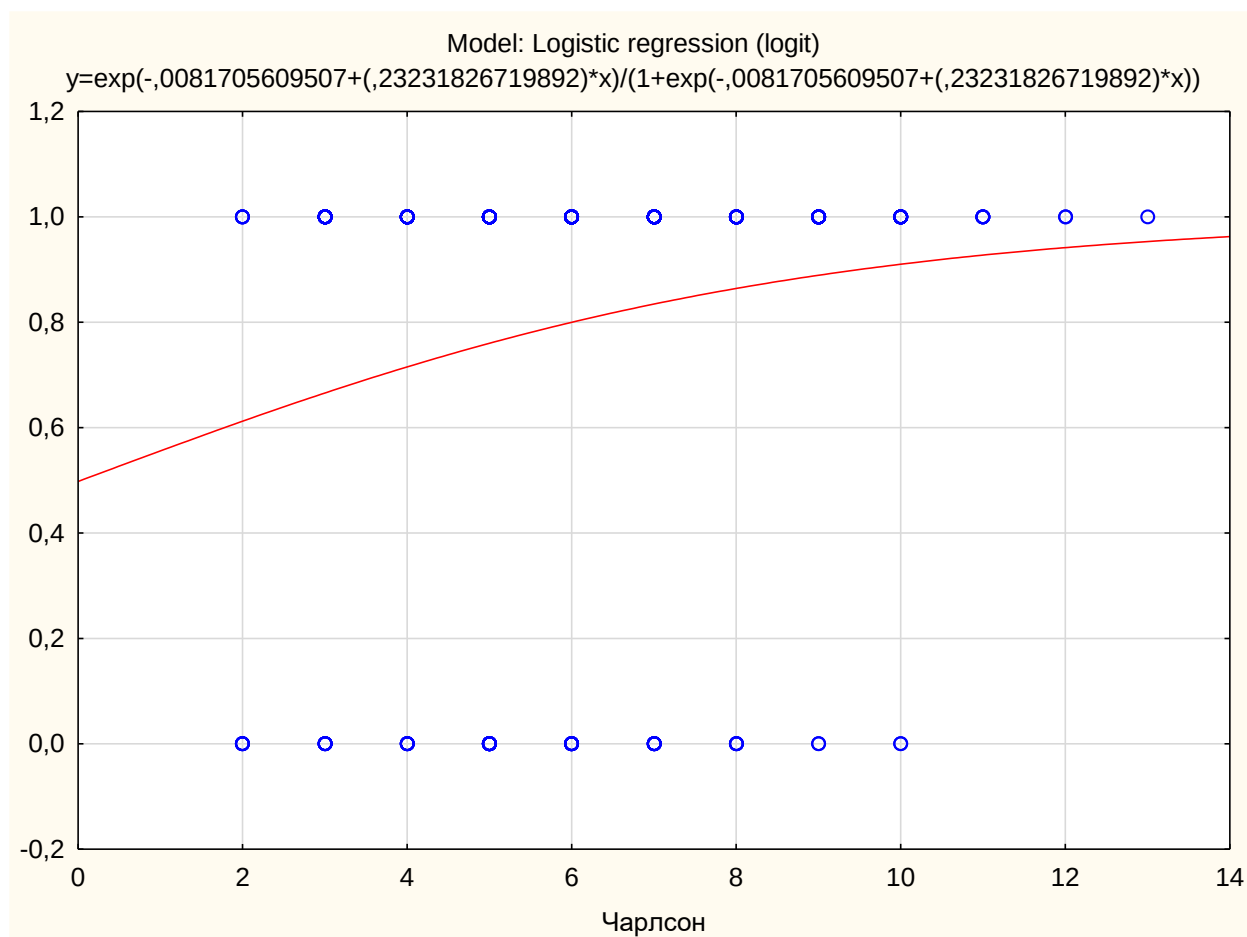


Рисунок № 3.7.45. Модель логистической регрессии вероятности снижения когнитивных функций по шкале МоСА (0 - ≥ 26 баллов, 1 – ≤ 25 баллов) от индекса коморбидности Чарлсон (баллы) (n=330)

С помощью логистической регрессии нами не выявлена вероятность снижения когнитивного функционирования (**итоговый балл по ADAS-Cog ≤ 13 баллов**) в зависимости от возраста, СКФ и индекса коморбидности Чарлсон, которые рассматривались в моделях как непрерывные переменные (Таблица № 3.7.15).

Далее нами был выполнен **ROC-анализ** зависимости результатов **по МоСА (≤ 25 баллов и ≤ 22 балла)** от **возраста пациентов**. По данным ROC-анализа у полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ **возраст 79,5 лет** (AUC 0,761 (95% ДИ: 0,707-0,816); $p < 0,001$) с чувствительностью 76% (95% ДИ: 0,695-0,824) и специфичностью 70% (95% ДИ: 0,654-0,731) является предиктором когнитивного снижения (**итоговый балл по МоСА ≤ 22 баллов**) (Рисунок № 3.7.46).

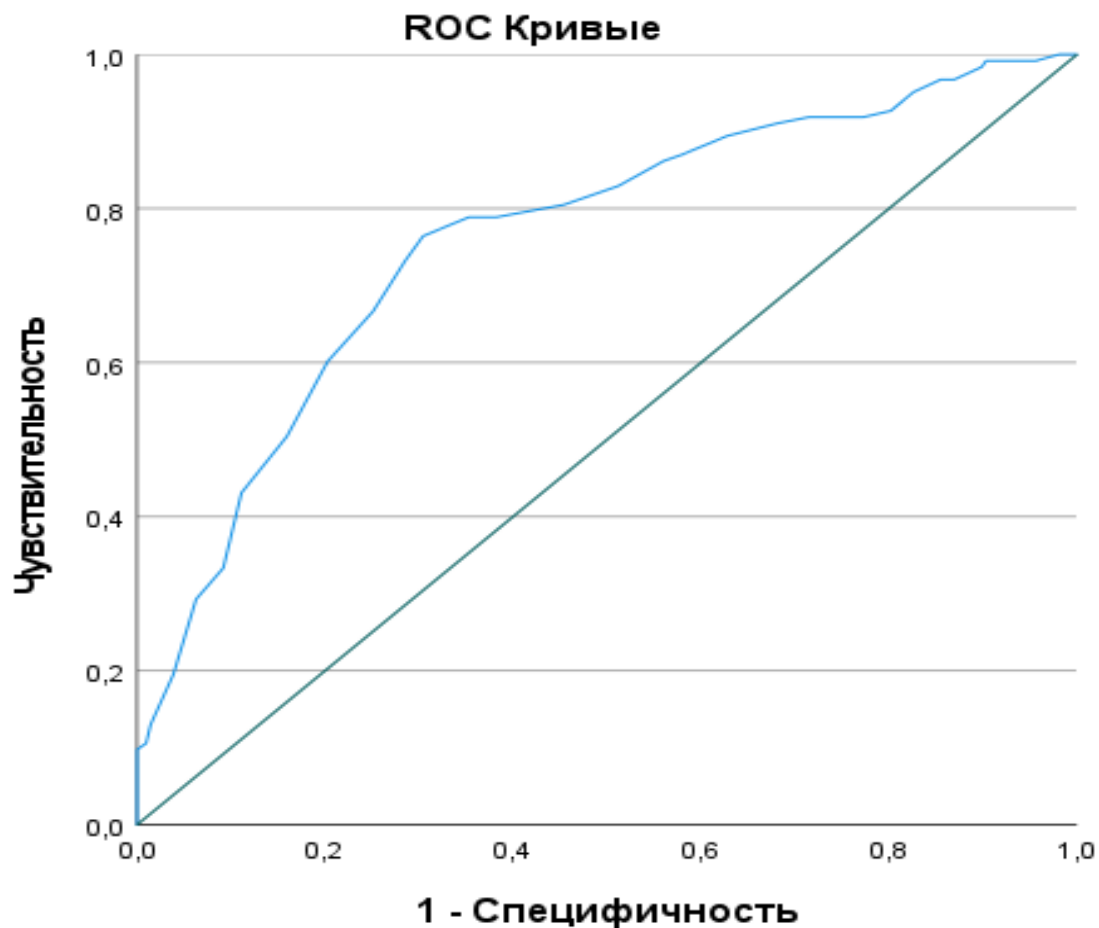


Рисунок № 3.7.46. Пороговое значение возраста в оценке наличия когнитивного снижения (итоговый балл по MoCA ≤ 22 баллов) у полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ (n=330)

Примечания. Предикторная ценность: возраст 79,5 лет; чувствительность: 76%; специфичность: 70%; AUC - 0,761; $p < 0,001$; MoCA - Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций).

По данным ROC-анализа у полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ **возраст 72,5 лет** (AUC 0,744 (95% ДИ: 0,675-0,914); $p < 0,001$) с чувствительностью 81% (95% ДИ: 0,781-0,835) и специфичностью 59% (95% ДИ: 0,480-0,688) является предиктором когнитивного снижения (**итоговый балл по MoCA ≤ 25 баллов**) (Рисунок № 3.7.47).

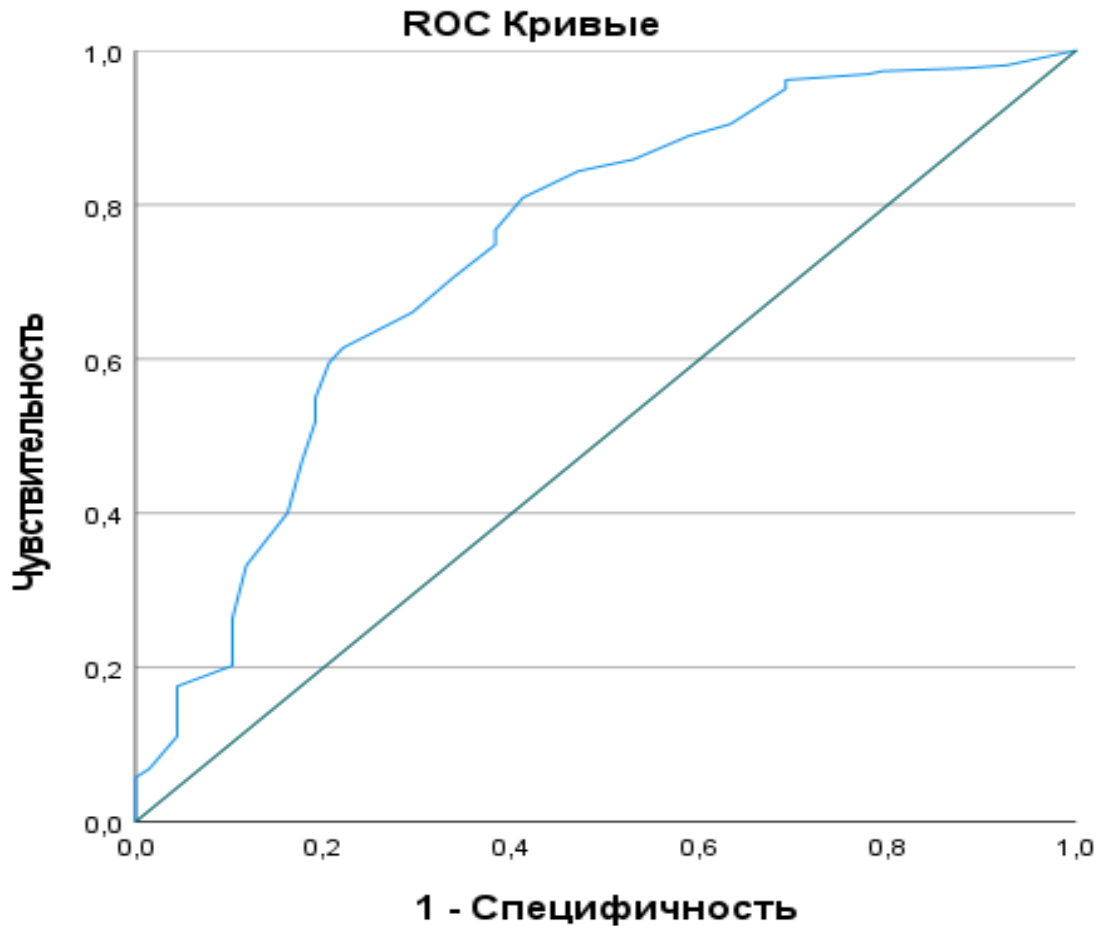


Рисунок № 3.7.47. Пороговое значение возраста в оценке наличия когнитивного снижения (итоговый балл по MoCA ≤ 25 баллов) у полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ (n=330)

Примечание. Предикторная ценность: возраст 72,5 лет; чувствительность: 81%; специфичность: 59%; AUC - 0,744; $p < 0,001$; MoCA - Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций).

Также был выполнен ROC-анализ зависимости результатов *по MoCA (≤ 25 баллов и ≤ 22 баллов)* от *СКФ*: результаты свидетельствовали о низкой предикторной ценности модели. Наконец, ROC-анализ был проведен для оценки зависимости результатов *по КШОПС (≤ 23 баллов и ≤ 22 баллов)* и *по ADAS-Cog ≤ 13 баллов от возраста пациентов и от СКФ*: результаты также свидетельствовали о низкой предикторной ценности модели.

Далее для идентификации предикторов когнитивного снижения был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ качественных (категориальных) переменных (Таблица № 3.7.16).

С наличием когнитивного снижения (*итоговый балл по КШОПС ≤ 23 баллов*) статистически значимо было ассоциировано наличие ХБП (в том числе ХПБ 3А и 3Б стадий), высшего образования, возраста ≥ 80 лет, ≥ 2 баллов по шкале АХН (Таблица № 3.7.16). С наличием когнитивного снижения (*итоговый балл по КШОПС ≤ 22 баллов*) статистически значимо было ассоциировано только наличие ≥ 2 баллов по шкале АХН (Таблица № 3.7.16).

Таблица № 3.7.16. Однофакторный логистический регрессионный анализ категориальных переменных для идентификации предикторов когнитивного снижения у полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с АГ (n=330)

Параметр	КШОПС ≤ 24 баллов, ОШ (95% ДИ)	КШОПС ≤ 23 баллов, ОШ (95% ДИ)	КШОПС ≤ 22 баллов, ОШ (95% ДИ)	МоСА ≤ 22 баллов, ОШ (95% ДИ)	МоСА ≤ 25 баллов, ОШ (95% ДИ)	ADAS-Cog ≥ 13 баллов, ОШ (95% ДИ)
ФП	p=0,89	p=0,59	p=0,19	p=0,57	p=0,18	p=0,15
Пароксиз- мальная форма ФП	p=0,36	p=0,62	p=0,54	p=0,79	p=0,39	p=0,08
Постоянная форма ФП	p=0,59	p=0,16	p=0,15	p=0,51	p=0,19	p=0,53
ХБП	5,50 (2,28-13,25) p<0,001*	4,35 (1,49-12,65) p=0,007*	p=0,06	1,72 (1,05-2,81) p=0,031*	2,10 (1,22-3,62) p=0,008*	p=0,14
ХБП С3А	4,30 (1,68-11,16) p=0,002*	3,25 (1,01-10,39) p=0,048*	p=0,09	p=0,07	1,97 (1,03-3,74) p=0,040*	p=0,14
ХБП С3Б	6,80 (2,71-17,1) p<0,001*	5,53 (1,82-16,86) p=0,003*	p=0,06	1,75 (1,01-3,07) p=0,049*	2,24 (1,16-4,35) p=0,016*	p=0,28
Тревога	p=0,98	p=0,99	p=0,99	p=0,24	p=0,36	p=0,64
Депрессия	2,63 (1,42-4,90) p=0,002*	p=0,22	p=0,80	4,62 (2,62-8,14) p<0,001*	5,17 (1,81-14,76) p=0,002*	p=0,88
Высшее образова- ние	0,27 (0,14-0,52) p<0,001*	0,09 (0,03-0,31) p<0,001*	p=0,99	p=0,59	p=0,32	0,34 (0,22-0,54) p<0,001*
Возраст ≥ 70 лет	p=0,06	p=0,34	p=0,91	3,32 (1,61-6,85) p=0,001*	5,62 (3,03-10,44) p<0,001*	p=0,70
Возраст ≥ 75 лет	2,78 (1,35-5,72) p=0,006*	p=0,19	p=0,57	4,89 (2,74-8,75) p<0,001*	4,80 (2,73-8,42) p<0,001*	p=0,45
Возраст ≥ 80 лет	4,56 (2,39-8,71) p<0,001*	2,30 (1,11-4,80) p=0,026*	p=0,27	7,41 (4,45-12,35) p<0,001*	5,16 (2,69-9,91) p<0,001*	p=0,99
Индекс коморбидно сти Чарлсон ≥ 6 баллов	p=0,13	p=0,17	p=0,11	2,41 (1,48-3,90) p<0,001*	2,34 (1,36-4,02) p=0,002*	p=0,10
Индекс коморбидно сти Чарлсон ≥ 7 баллов	p=0,36	p=0,60	p=0,51	2,17 (1,37-3,44) p=0,001*	1,84 (1,03-3,30) p=0,041*	p=0,42
АХН 0/1 баллов	p=0,06	p=0,10	p=0,08	p=0,59	p=0,58	p=0,64
АХН ≥ 2 баллов	2,72 (1,35-5,5) p=0,005*	2,53 (1,07-5,95) p=0,034*	4,11 (1,54-10,95) p=0,005*	p=0,38	p=0,16	p=0,97

Примечание. АГ - артериальная гипертензия, АХН - антихолинэргическая нагрузка, ДИ - доверительный интервал, КШОПС - краткая ОШ - отношение шансов, ФП - фибрилляция предсердий, ХБП - хроническая болезнь почек, ADAS-Cog - Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (Шкала оценки болезни Альцгеймера - когнитивная субшкала), МоСА - Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций).

С наличием когнитивного снижения (**итоговый балл по MoCA ≤ 22 баллов**) статистически значимо было ассоциировано наличие ХБП (в том числе ХПБ 3Б стадии), депрессии, возраста ≥ 70 лет, возраста ≥ 75 лет, возраста ≥ 80 лет, индекса коморбидности Чарлсон ≥ 6 баллов, индекса коморбидности Чарлсон ≥ 7 баллов (Таблица № 3.7.16). С наличием когнитивного снижения (**итоговый балл по MoCA ≤ 25 баллов**) статистически значимо было ассоциировано наличие ХБП (в том числе ХПБ 3А и 3Б стадий), депрессии, возраста ≥ 70 лет, возраста ≥ 75 лет, возраста ≥ 80 лет, индекса коморбидности Чарлсон ≥ 6 баллов, индекса коморбидности Чарлсон ≥ 7 баллов (Таблица № 3.7.16).

С наличием когнитивного снижения (**итоговый балл по ADAS-Cog ≤ 13 баллов**) статистически значимо было ассоциировано только наличие высшего образования (Таблица № 3.7.16).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Обсуждение результатов оценки когнитивных функций полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от индекса коморбидности Чарлсон ("бремени" полиморбидности)

Под термином полиморбидность понимают одновременное сосуществование двух и более хронических заболеваний у одного пациента [2, 61]. В 1987 г. М.Е. Charlson и соавт. [61] был предложен метод оценки бремени полиморбидности, который базируется на расчете индекса, названного по имени его ведущего разработчика – индексом коморбидности Чарлсон, и учитывает как количество, так и тяжесть имеющихся у пациента ряда хронических заболеваний и состояний, а также возраст пациентов [61]. Полученный итоговый суммарный балл используется для прогнозирования 10-летней выживаемости, что помогает специалисту принимать решения о тактике лечения при длительном ведении пациентов [61]. Данный метод получил признание по всему миру и международную валидацию, что позволяет применять его в клинической практике врачами различных специальностей [61].

Распространенность полиморбидности возрастает по мере старения населения: в мире у более чем половины взрослого населения в возрасте старше 60 лет выявляют мультиморбидность (51,0% (95% ДИ: 44,1%–58,0%)) [91]. По данным популяционного исследования М.Е. Salive [92] (учитывали наличие 15 наиболее распространенных хронических заболеваний разных органов и систем) в общей сложности 67% пациентов имеют сочетание двух и более хронических заболеваний (полиморбидность), при этом частота данного феномена увеличивается с возрастом: с 50% у пациентов в возрасте моложе 65 лет до 62% у пациентов в возрасте 65-74 года и 81,5% у пациентов в возрасте ≥ 85 лет. У пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ наличие сопутствующей патологии - это закономерность, а не исключение. Так, В.В. Попов и соавт. [93] выявили очень высокую частоту полиморбидной патологии у амбулаторных пациентов пожилого и старческого возраста (от 60 до 90 лет; средний возраст — $69,14 \pm 1,34$ лет, в т.ч. лиц в возрасте 60-74 года — 80,0% пациентов и ≥ 75 лет - 20,0%) с АГ, которая обнаруживалась у всех 100% пациентов [93]. Авторы обнаружили, что в среднем пожилой пациент с АГ страдает одновременно 6 хроническими заболеваниями (как связанными, так и несвязанными между собой патогенетически), а старческого возраста - 8 заболеваниями. Самой частой полиморбидной патологией у пациентов старших возрастных групп с АГ были заболевания желудочно-кишечного тракта (81,4%), опорно-двигательного аппарата (77,1%) и эндокринной системы (77,1%) [93]. Среди коморбидных заболеваний сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов с АГ чаще всего встречались ХСН (54,3%), ИБС (стенокардия напряжения - 41,4%) и заболевания нервной системы (28,6%) (инсульт/транзиторная ишемическая атака, дисциркуляторная энцефалопатия)

[93]. Авторы констатировали средний уровень полиморбидности у пациентов с АГ пожилого возраста и высокий - у пациентов с АГ старческого возраста [93].

И хотя все большее количество исследований посвящается влиянию отдельных заболеваний на когнитивные функции, в том числе у пациентов старших возрастных групп [94, 95, 96, 41, 97, 98] лишь в единичных работах рассматривается возможная взаимосвязь между полиморбидностью / часто встречающимися сочетаниями определенных заболеваний со снижением когнитивных функций [99, 100, 101, 102].

В настоящем диссертационном исследовании при оценке когнитивных функций, включенных в исследование полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ в зависимости от бремени полиморбидности выявлено, что **пациенты с индексом коморбидности Чарлсон ≥ 8 баллов** имели более выраженные КН *по сравнению с пациентами с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов*. Так, в группе больных с индексом коморбидности Чарлсон ≥ 8 баллов по сравнению с пациентами с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов медианы итоговых баллов по КШОПС и по МоСА были статистически значимо ниже ($p < 0,001$ и $p = 0,014$ соответственно), а по ADAS-Cog - статистически значимо выше ($p = 0,008$) [103]. Полученные данные свидетельствуют о наличии у пациентов с АГ старших возрастных групп с индексом коморбидности Чарлсон ≥ 8 баллов более выраженных КН смешанного генеза (сосудистых (МоСА) и нейродегенеративных (КШОПС, ADAS-Cog)) по сравнению с пациентами с АГ той же возрастной группы с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов [103].

Кроме того, больные с индексом коморбидности Чарлсон ≥ 8 баллов по сравнению с пациентами с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов назвали статистически значимо меньше слов в субтесте на литеральные ассоциации (тест вербальных ассоциаций) ($p = 0,002$), а также при непосредственном ($p = 0,008$) и отсроченном ($p = 0,001$) воспроизведении (тест "10 слов"); у них были статистически значимо меньше итоговые баллы по тесту символьно-цифрового кодирования ($p = 0,022$), тесту на повторение цифр в прямом и обратном порядке ($p = 0,029$) и Бостонскому тесту называния ($p < 0,001$) [103]. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ с индексом коморбидности Чарлсон ≥ 8 баллов по сравнению с пациентами той же возрастной группы с эссенциальной АГ с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов более выраженных КН в виде снижения темпа нервно-психических процессов (тест вербальных ассоциаций), скорости мышления (тест символьно-цифрового кодирования), рабочей (оперативной) памяти (тест повторения цифр в прямом и обратном порядке, непосредственное воспроизведение - тест "10 слов"), концентрации внимания (тест символьно-цифрового кодирования и тест повторения цифр в прямом и обратном порядке), нарушений зрительно-пространственного восприятия (тест

символьно-цифрового кодирования, Бостонский тест называния) и номинативной функции речи (Бостонский тест называния) [103].

Пациенты с индексом коморбидности Чарлсон 5-7 баллов также имели более выраженные КН *по сравнению с пациентами с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов* [103]. Так, установлено, что в группе больных с индексом коморбидности Чарлсон 5-7 баллов по сравнению с пациентами с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов медиана итогового балла по МоСА была статистически значимо ниже ($p=0,032$), а по ADAS-Cog - статистически значимо выше ($p=0,011$) [103]. Полученные данные свидетельствуют о наличии у пациентов с АГ старших возрастных групп с индексом коморбидности Чарлсон 5-7 баллов более выраженных КН смешанного генеза (сосудистых (МоСА) и нейродегенеративных (КШОПС, ADAS-Cog)) по сравнению с пациентами с АГ той же возрастной группы с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов [103].

Кроме того, по сравнению с пациентами с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов, у больных с индексом коморбидности Чарлсон 5-7 баллов были статистически значимо меньше итоговые баллы по тесту на повторение цифр в прямом и обратном порядке ($p=0,025$) и Бостонскому тесту называния ($p=0,008$) [103]. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ с индексом коморбидности Чарлсон 5-7 баллов по сравнению с пациентами той же возрастной группы с эссенциальной АГ с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов более выраженных снижения рабочей (оперативной) памяти (тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке) и нарушений номинативной функции речи (Бостонский тест называния) и зрительного гнозиса (Бостонский тест называния) [103].

Факт влияния бремени полиморбидности на наличие сосудистых КН (МоСА) у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ был подтвержден нами с помощью проведения однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных: наличие индекса коморбидности Чарлсон в диапазоне ≥ 6 баллов было статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по МоСА ≤ 22 баллов (ОШ 2,41 (95% ДИ: 1,48-3,90), $p<0,001$) или итоговый балл по МоСА ≤ 25 баллов (ОШ 2,34 (95% ДИ: 1,36-4,02), $p=0,002$) [103]. Сходные результаты получены и при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа, в котором индекс коморбидности Чарлсон рассматривался как непрерывная переменная: значение индекса коморбидности Чарлсон было статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по МоСА ≤ 22 баллов (ОШ 1,28 (95% ДИ: 1,14-1,43), $p<0,001$) или итоговый балл по МоСА ≤ 25 баллов (ОШ 1,26 (95% ДИ: 1,10-1,45), $p<0,001$) [103]. В то же время факта влияния бремени полиморбидности на наличие КН нейродегенеративного генеза (КШОПС и ADAS-Cog) при проведении подобного однофакторного логистического регрессионного анализа выявлено не было [103].

При этом с помощью однофакторного линейного регрессионного анализа нами установлена 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 итоговые баллы по КШОПС и по МоСА и тем больше итоговый балл по ADAS-Cog) [103]. Кроме того, нами выявлена статистически значимая линейная зависимость количества названных слов при непосредственном ($p=0,001$) и при отсроченном ($p<0,001$) воспроизведении в тесте "10 слов" от индекса коморбидности Чарлсон: чем выше индекс коморбидности Чарлсон, тем меньше количество воспроизведенных слов при непосредственном и при отсроченном воспроизведении), что свидетельствует о влиянии бремени коморбидности на состояние рабочей (оперативной) памяти (тест "10 слов") [103].

Следовательно, у полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ тяжесть когнитивных нарушений нарастает параллельно с увеличением бремени полиморбидности (согласно значениям индекса коморбидности Чарлсон), а индекс коморбидности Чарлсон может рассматриваться в качестве фактора, ассоциированного с наличием и выраженностью КН.

В научной литературе имеются публикации исследований, в которых сообщается о том, что при наличии КН у пациентов имеются более высокие значения индекса Чарлсон. Так, ретроспективном исследовании, где анализировались данные Health and Retirement Survey за период 2000-2014 гг. (1225 пациентов в возрасте >65 лет) [35]: на момент выявления КН индекс коморбидности Чарлсон имел большее значения по сравнению с его значением на исходном уровне (когда КН отсутствовали): соответственно, $2,1\pm2,3$ балла и $1,4\pm1,7$ балла (значения p в публикации не приводятся). Для выявления КН в данном исследовании использовалась методика "Модифицированного телефонного интервью на предмет когнитивного статуса" (англ.: Modified Telephone Interview for Cognitive Status).

В другом исследовании [34] у пожилых госпитализированных пациентов (160 пациентов в возрасте 73-105 лет (средний возраст $84,4\pm6,4$ года), среднее значение индекса коморбидности Чарлсон - $8,4\pm2,6$) авторы изучали взаимосвязь между дефицитом витамина С и КН. Когнитивные функции оценивали с помощью КШОПС: пациенты с менее чем 24 баллами по данной шкале классифицировались как имеющие КН. Среди прочего в этом исследовании было установлено, что больные с КН имели более высокие значения индекса коморбидности Чарлсон, чем пациенты без КН ($p<0,05$).

Взаимосвязь более высоких значений индекса коморбидности Чарлсон с наличием КН была также продемонстрирована и в исследовании С. Fogg и соавт. [33], основной целью которого являлось изучение влияния КН у госпитализированных пожилых пациентов ($n=21399$, средний возраст $84,4\pm5,8$ лет) на клинические исходы. При анализе исходных характеристик

пациентов в этой работе обращает на себя внимание тот факт, что в группе больных с деменцией ($n=3547$) у 89,3% пациентов индекс коморбидности Чарлсон равнялся ≥ 6 баллов, тогда как у пациентов с додементными КН ($n=2227$) и без таковых ($n=15625$) лишь в 59,0% и 46,2% случаев соответственно. И, напротив, значение индекса коморбидности Чарлсон, равное 0, в группе пациентов с деменцией регистрировалось значительно реже (в 7,3% случаев) по сравнению с группами пациентов с додементными КН (27,4%) и отсутствием КН (34,1%).

Y. Jin и соавт. [99] суммировали и проанализировали данные четырех когортных исследований (the Health and Retirement Study; the English Longitudinal Study of Ageing; the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe; и the China Health and Retirement Longitudinal Study), имевших сходный дизайн. В общей сложности в них приняли участие 73 846 (46,1%) мужчин и 86 301 (53,9%) женщин в возрасте ≥ 50 лет (средний возраст $67,5 \pm 10,43$ года). Авторы разделили пациентов на три группы: 1) пациенты без кардиометаболических заболеваний, 2) пациенты с одним кардиометаболическим заболеванием 3) полиморбидные пациенты (≥ 2 кардиометаболических заболеваний). Под кардиометаболическими заболеваниями авторы имели в виду наличие сахарного диабета, инсульта в анамнезе, сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы оценили состояние трех когнитивных функций: оперативной памяти (тест "10 слов", интегральное значение непосредственного и отсроченного воспроизведения), концентрации внимания (тест "100 минус 7") и ориентации пациента в месте, во времени и в собственной личности [99]. На основании всех тестов подсчитывали итоговое количество баллов, которое рассматривали в качестве интегрального показателя состояния когнитивных функций пациентов.

Авторы установили, что увеличение количества одновременно сосуществующих кардиометаболических заболеваний было напрямую ассоциировано с более быстрыми темпами снижения КФ: для интегрального показателя - одно заболевание, $\beta = -0,15$ (95% ДИ: от -0,17 до -0,13); два заболевания, $\beta = -0,37$ (95% ДИ: от -0,40 до -0,34); три заболевания, $\beta = -0,57$ (95% ДИ: от -0,64 до -0,50). В отношении всех трех анализируемых отдельных когнитивных доменов были получены аналогичные закономерности. Сходные результаты были получены и в наблюдательном исследовании Swedish National Study on Aging and Care-Kungsholmen (SNAC-K) [100], в котором также изучалось влияние кардиометаболической полиморбидности (два и более одновременно сосуществующих заболевания - сахарный диабет 2 типа, ХСН, ФП, ИБС, инсульт в анамнезе) на когнитивный статус 2577 пациентов без деменции в возрасте 60 лет и старше на момент включения в исследование, период наблюдения составил 12 лет. Авторы оценивали состояние следующих когнитивных доменов - оперативная память, скорость когнитивных процессов, семантическая память и установили, что полиморбидность была ассоциирована с наличием когнитивного снижения за период наблюдения, развитием додементных КН (отношение рисков (ОР) 1,73 (95% ДИ: 1,23-2,44) и их прогрессирования до деменции (ОР 1,86 (95% ДИ: 1,17-2,97)).

P. D. Loprinzi [101] опубликовал результаты наблюдения 2157 пациентов в возрасте ≥ 60 лет (средний возраст 70,1 лет, женщины – 54,9%), участвовавших в программе National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES - американская национальная программа социального исследования, проводимая Национальным Центром статистики Здравоохранения США; 1999–2002 гг.). Оценка когнитивных функций выполнялась с помощью теста символьно-цифрового кодирования (DSST; метод позволяет охарактеризовать зрительно-пространственное восприятие, скорость мыслительных процессов и концентрацию внимания больного). Полиморбидность измерялась с помощью подсчета количества заболеваний (учитывалось наличие следующих нозологий: артрит, ИБС, перенесенный инсульт, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе, эмфизема, хронический бронхит, АГ, сахарный диабет, онкологические заболевания и ожирение). Согласно полученным результатам, индекс коморбидности был статистически значимо ассоциирован с худшим когнитивным функционированием ($\beta = -2,04$ (95% ДИ: от $-2,5$ до $-1,5$), $p < 0,001$). После поправки на возраст (модель 2) и на ряд социодемографических факторов (возраст, пол, раса/этническая принадлежность, уровень доходов) (модель 3) выявленная закономерность сохранила свою статистическую значимость (модель 2: $\beta = -1,72$ (95% ДИ: от $-2,1$ до $-1,2$), $p < 0,001$; модель 3: $\beta = -1,36$; 95% ДИ: от $-1,8$ до $-0,9$), $p < 0,001$) [101]. S. Alizadehfard и A. Alipour [104] обследовали 270 амбулаторных пожилых пациентов ≥ 70 лет (средний возраст $76,6 \pm 5,3$ года, 128 (47,4%) мужчины и 142 (52,6%) женщины) и обнаружили, что итоговый балл по MoCA статистически значимо коррелировал с мультиморбидностью (одновременное наличие 2 и более хронических заболеваний; болезнь Альцгеймера не учитывали как одно из этих заболеваний): $\beta = 0,58$ (95% ДИ: 0,62-0,54), $p < 0,001$.

Следовательно, полученные нами результаты совпадают с данными научной литературы и свидетельствуют о том, что бремя полиморбидности значимо ассоциировано с когнитивным снижением, причем по многим когнитивным доменам. При этом хотелось бы обратить внимание на тот факт, что мы выполнили наиболее полную оценку состояния когнитивных функций полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ, используя 10 различных когнитивных тестов для максимально полной оценки состояния различных когнитивных доменов; подобные исследования в доступной литературе отсутствуют.

В завершении обсуждения данного фрагмента настоящей диссертационной работы хотелось бы привести результаты и выводы систематического обзора, проведенного J.-C. Vargas-González и соавт. [102] (2022 г.), целью которого была оценка возможной связи между полиморбидностью и снижением когнитивных функций с помощью систематического анализа. Под КН в данном систематическом обзоре авторы понимали снижение когнитивного функционирования (изменение результатов нейропсихологических тестов) или наличие клинических диагнозов умеренных когнитивных нарушений или деменции. После анализа

имеющихся литературных данных в систематический обзор были включены 19 исследований, в которых приняли участие в общей сложности 90 606 человек (13 исследований были когортными, 4 - с перекрестным дизайном и 2 - по типу "случай-контроль"; 10 исследований были проведены на основе данных национальных регистров). Хотя исследователи сделали вывод о том, что они выявили связь между полиморбидностью и повышенным риском снижения когнитивных способностей (во всех включенных в систематический обзор исследованиях отмечался повышенный риск снижения когнитивных функций или ухудшения результатов нейрокогнитивных тестов по мере накопления хронических заболеваний (увеличения "бремени" полиморбидности)), тем не менее авторы подчеркивают, что они обнаружили высокую степень неоднородности исследований, обусловленную использованием множества определений мультиморбидности и методов диагностики КН, что не позволило выполнить метаанализ. Авторы резюмируют, что в будущих исследованиях необходимо разработать стандартизированное определение мультиморбидности и КН / показателей когнитивного функционирования, а также необходимо получить и проанализировать данные из стран с низким и средним уровнем дохода.

Таким образом, полиморбидность, сочетанное течение двух или более хронических заболеваний, очень часто встречается у пациентов старших возрастных групп и, как установлено в ряде исследований, является фактором риска развития деменции [100, 105, 104]. Однако **патофизиологические механизмы** этого явления в настоящее время окончательно не установлены [105]. Полиморбидность может повышать риск развития деменции, усугубляя основные патологические процессы, происходящие в головном мозге, такие как болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви или сосудистая деменция (цереброваскулярные заболевания) [105]. Другое объяснение заключается в том, что факторы риска, ассоциированные с полиморбидностью, прежде всего кардиометаболические, могут приводить к развитию / усугублению КН по другим причинам, условно их иногда называют "функциональные когнитивные расстройства" и они могут являться потенциально обратимыми (например, тревога, депрессия, инсомния, лекарственно-индуцированные КН, в том числе ассоциированные с приемом лекарственных средств с антихолинергической активностью ("бремя" антихолинергической нагрузки) и пр.) [105, 106].

Предполагаемые механизмы, с помощью которых различные заболевания / состояния, входящие в структуру полиморбидности, могут привести к увеличению риска развития / прогрессирования КН и деменции представлены на Рисунке № 4.1 (по С.А. Hamilton и соавт. [105] с изменениями и дополнениями).



Рисунок № 4.1. Предполагаемые механизмы, с помощью которых различные заболевания, входящие в структуру полиморбидности, могут привести к увеличению риска развития / прогрессирования КН и деменции.

Примечания: Сплошные линии - механизмы, которые подтверждены данными научной литературы, пунктирные линии - теоретические предположения, которые, тем не менее, вытекают из результатов проведенных в настоящее время исследований (по С.А. Hamilton и соавт. [105] с изменениями и дополнениями); КН - когнитивные нарушения.

4.2 Обсуждение результатов оценки когнитивных функций полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от наличия сопутствующей фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным клинически значимым нарушением ритма сердца [107, 108] и считается классическим возраст-ассоциированным заболеванием [108, 109, 110, 111]. Ее распространенность в общей популяции составляет 1-2%, при этом частота встречаемости увеличивается с возрастом – от менее 0,5% в возрасте 40-50 лет до 5-15% в возрасте ≥ 80 лет [112]. Согласно результатам шведского популяционного исследования Swedish National study on Aging and Care in Kungsholmen [113], распространенность ФП возрастает с 2,8% у лиц в возрасте 60-66 лет и 13,2% у лиц в возрасте 81-87 лет до 21,2% у лиц в возрасте старше 90 лет ($p_{\text{trend}} < 0,001$). У пациентов с АГ в отношении распространенности ФП в структуре сопутствующих заболеваний отмечается сходная

тенденция: в возрастной группе <50 лет частота сопутствующей ФП составляет 0,3%, в возрастной группе 50-59 лет - 1,3%, 60-69 лет - 2,1%, 70-79 лет - 4,3%, ≥80 лет - 4,7% [114].

ФП является общепризнанным фактором риска развития ряда других сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемический инсульт и сердечную недостаточность. [108, 110, 111, 112], а в настоящее время все больше данных указывает на то, что ФП, даже у пациентов без инсульта в анамнезе, является фактором риска развития КН и деменции [108, 110, 111, 115, 116]. Однако, вклад ФП в когнитивное снижение и развитие деменции у пациентов разных возрастных групп, особенно у лиц ≥80 лет и у пациентов с множественной сопутствующей патологией нуждается в уточнении.

В настоящем диссертационном исследовании при оценке КФ включенных в исследование полиморбидных пациентов старших возрастных групп (≥60 лет) с эссенциальной АГ в зависимости от **наличия сопутствующей ФП** обнаружено, что в группе больных с сопутствующей ФП было статистически значимо больше пациентов с итоговым баллом по КШОПС ≤28 ($p=0,029$) и с итоговым баллом ≥11 по ADAS-Cog ($p=0,039$) [108, 110, 111, 117, 118]. У группы пациентов с АГ и сопутствующей ФП по сравнению с группой пациентов с АГ без ФП медиана итогового балла по ADAS-Cog была статистически значимо выше ($p=0,024$), а медиана итогового балла в Бостонском тесте называния - статистически значимо ниже ($p=0,002$). Полученные результаты свидетельствуют о наличии более выраженных КН нейродегенеративного генеза (результаты тестирования по КШОПС и по ADAS-Cog) и о наличии более выраженных нарушений номинативной функции речи (Бостонский тест называния) и зрительного гнозиса (Бостонский тест называния) у больных с наличием сопутствующей ФП по сравнению с пациентами без сопутствующей ФП.

В научной литературе имеются лишь единичные исследования, посвященные оценки КФ пациентов с АГ в зависимости от наличия сопутствующей ФП. Так, в субанализе исследования Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) [31, 108, 110, 111, 117, 118] авторы в том числе оценили влияние сопутствующей ФП на состояние КФ пациентов с АГ. Необходимо отметить, что само исследование SPRINT было посвящено различным стратегиям антигипертензивной терапии, т.е. в него включались пациенты с наличием АГ (100%). Иными словами, можно говорить, что в описываемом субанализе изучается структура КН у коморбидных пациентов с АГ и ФП. С 2844 пациентов, вошедших в данный субанализ, 252 пациента имели сопутствующую ФП (в том числе 48 пациентов, у которых ФП возникла за период наблюдения) и 2592 пациентов ее не имели. По сравнению с пациентами без ФП, больные с АГ+ФП были примерно на 4 года старше (72,0 против 67,9 лет соответственно, $p<0,001$), среди них было больше женщин (30,2% против 37,6% соответственно, $p=0,02$) и у них чаще имели место сопутствующие ХБП (38,5% против 29,2% соответственно, $p=0,003$) и сердечно-сосудистые заболевания (кроме АГ) (40,1% против 17,7%, $p<0,001$), чем у участников исследования без ФП [31, 108, 110, 111, 117, 118].

Когнитивные функции оценивали исходно и затем в динамике с частотой один раз в два года в течение периода наблюдения (с ноября 2010 г. по июнь 2018 г.) с помощью 11 нейропсихологических тестов: МоСА, тест символьно-цифрового кодирования, тест логической памяти по шкале Векслера (I и II), вербальный обучающий тест Хопкинса (англ.: Hopkins Verbal Learning Test), тест построения маршрута (части А и В), тест повторения цифр в прямом и обратном порядке (digit span test), Бостонский тест наименования, модифицированный тест комплексной фигуры Рея-Остеррица (англ.: Modified Rey-Osterrieth Complex Figure), субтест на категориальные ассоциации (животные) теста вербальных ассоциаций [31, 108, 110, 111, 117, 118].

В результате, так же как и в настоящем диссертационном исследовании, было установлено, что результаты исходного тестирования пациентов с АГ по МоСА статистически значимо не различались у пациентов с наличием и отсутствием сопутствующей ФП (медиана 24 [21–26] и 23 [21–26] баллов соответственно, $p=0,24$). В тоже время, пациенты с наличием сопутствующей ФП в исследовании SPRINT набрали статистически значимо больше (!) баллов, чем пациенты без сопутствующей ФП по Бостонскому тесту называния (13 [11, 14] и 12 [10, 14] баллов соответственно, $p=0,01$) и тесту повторения цифр в прямом и обратном порядке (17 [15, 19] и 16 [14, 19] баллов соответственно, $p=0,03$). Различия в результатах настоящего диссертационного исследования и субанализа исследования SPRINT [31, 108, 117, 118, 110, 111], по-видимому, обусловлены тем, что в нашем исследовании пациенты с сопутствующей ФП были на 10 лет старше пациентов в субанализе исследования SPRINT (82 [76; 85] против 72 лет), а разница в возрасте с пациентами с АГ без ФП составила не 4 года, а 7 лет. Необходимо также обратить внимание, что в исследовании SPRINT [31, 108, 110, 111, 117, 118] для тестирования КФ, в отличие от нашего исследования, не применяли широкоиспользуемые в диагностике КН нейродегенеративного генеза тесты КШОПС и ADAS-Cog.

Согласно результатам исследований Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) и Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerated Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) [119] с участием 31506 респондентов (30% женщины, средний возраст $66,5 \pm 7,2$ года, АГ имела место в 70,2% случаев; период наблюдения в среднем 56 месяцев) на визите включения средние значения итогового балла по КШОПС у всех участников исследования составляли $27,7 \pm 2,9$ баллов, у пациентов без ФП (за все время участия в исследовании; $n=29\,916$, средний возраст - $66,3 \pm 7,2$ года, частота сопутствующей АГ - 70,1%) - $27,7 \pm 2,9$ баллов, у пациентов с наличием ФП на визите включения ($n=1\,016$; средний возраст $70,3 \pm 6,9$ года, частота сопутствующей АГ - 74,8%) - $27,0 \pm 3,5$ баллов, у пациентов с ФП, возникшей и диагностированной за период наблюдения ($n=2052$; $69,0 \pm 7,1$ года, частота сопутствующей АГ - 76,1%) - $27,6 \pm 3,0$ баллов ($p<0,001$ для возраста пациентов, частоты сопутствующей АГ и итогового балла по КШОПС) [119]. Следовательно, результаты

нашего исследования совпадают с результатами исследований ONTARGET и TRANSCEND [119], в которых было констатировано худшее когнитивное функционирование у пациентов с ФП по сравнению с пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но без ФП, согласно тестированию по КШОПС [119].

Однако, в настоящем диссертационном исследовании при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных наличие ФП, в том числе ее различных форм (пароксизмальной и постоянной), не было ассоциировано с наличием когнитивного снижения (итоговый балл по КШОПС ≤ 23 баллов и ≤ 22 баллов, итоговый балл по MoCA ≤ 25 баллов и ≤ 22 баллов, итоговый балл по ADAS-Cog ≥ 13 баллов) у обследованных нами полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ [108, 110, 111, 117, 118].

Однако в целом, учитывая **все** полученные нами результаты данного фрагмента диссертационного исследования (возможная взаимосвязь между наличием сопутствующей ФП и худшим когнитивным функционированием пациентов), можно сделать вывод о том, что у обследованных нами полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ наличие сопутствующей ФП стадии является слабым предиктором наличия КН [108, 110, 111, 117, 118].

Имеющиеся в настоящее время данные научной литературы дают основания полагать, что ФП является значимым независимым фактором риска развития КН и деменции [108, 110, 111, 115, 116, 117, 118, 120]. Так, у пациентов с ФП КН выявляются в 3 раза чаще (более чем в 40% случаев), чем у сопоставимых по возрасту пациентов без ФП [121, 122]. При этом ФП является фактором риска развития КН и деменции и у пациентов без инсульта в анамнезе [20, 108, 110, 111, 117, 118, 123].

В популяции пациентов с АГ наличие сопутствующей ФП также может рассматриваться в качестве предиктора повышенного риска прогрессирования КН / развития деменции [31, 108, 110, 111, 117, 118, 119].

Так, в цитируемом выше субанализе исследования SPRINT (дизайн подробно описан выше) [31, 108, 110, 111, 117, 118] было установлено, что ежегодное снижение глобальных показателей когнитивного функционирования (оценивали на основе изменения специального интегрального показателя, который рассчитывался на основании результатов 10 нейрокогнитивных тестов из 11 (кроме MoCA)) было более выражено среди пациентов с наличием сопутствующей ФП, чем среди пациентов без ФП (-0,016 против -0,012 балла), однако эти различия не достигли статистической значимости ($p=0,33$). В то же время обнаружено, что у пациентов с исходным наличием ФП (на момент включения в исследование) скорость обработки информации снижалась быстрее, с отчетливой и статистически значимой разницей между группами в -0,013 балла/год (95% ДИ: -0,024 – -0,001 балла/год; $p=0,02$) [31, 108, 110, 111,

117, 118]. Вместе с тем между группами с наличием и отсутствием сопутствующей ФП не было обнаружено статистически значимых различий в темпах снижения памяти, управляющих функций и номинативной функции речи. Необходимо отметить, что период наблюдения в исследовании SPRINT был небольшой (чуть более двух лет), т.к. исследование было остановлено досрочно в связи с явными преимуществами более интенсивного снижения АД. Если бы период наблюдения был больше (5 и более лет), возможно, наличие сопутствующей ФП оказало бы более значимое влияние на темпы прогрессирования КН у пациентов с АГ.

Согласно анализу результатов исследований ONTARGET и TRANSCEND [119] (дизайн подробно описан выше), наличие ФП на визите включения было ассоциировано с повышенным риском снижения когнитивных функций в течение периода наблюдения, который в среднем составлял чуть менее 5 лет (ОтнР 1,14 (95% ДИ: 1,03–1,26) и развитием новых случаев деменции (итоговый балл по КШОПС ≤ 23 баллов) (ОтнР 1,30 (95% ДИ: 1,14–1,49).

При этом литературные данные о роли ФП как фактора развития / прогрессирования КН и деменции у лиц разных возрастных групп противоречивы. Так, результаты ряда проведенных исследований, в том числе популяционных, свидетельствуют о том, что ФП представляет собой фактор риска развития и дальнейшего более быстрого прогрессирования КН у лиц среднего возраста [108, 110, 111, 117, 118, 122, 120], но, с другой стороны, согласно результатам других исследований, такая взаимосвязь обнаруживается, напротив, только у пациентов старше 70 лет [108, 110, 111, 117, 118, 120, 123]. Еще менее очевидной представляется роль ФП в качестве фактора риска развития КН / деменции у полиморбидных пациентов старших возрастных групп: в частности, связь между ФП и КН не была обнаружена у пациентов в возрасте ≥ 75 лет [108, 110, 111, 117, 118, 120, 124].

В этой связи представляют интерес результаты когортного исследования V.L. Malavasi и соавт. [125] (437 пациентов, средний возраст $73,4 \pm 11,7$ лет; 175 (40%) пациентов с постоянной формой ФП, 303 (69,3%) пациента с АГ). Для констатации факта наличия КН исследователи разработали и применили особый и нетрадиционный показатель - скорректированный на возраст и уровень образования итоговый балл по КШОПС. В результате было установлено, что наличие КН (расценивали как итоговый балл по КШОПС, скорректированный на возраст и уровень образования пациентов, менее 24 баллов) было независимо ассоциировано только с наличием постоянной формы ФП [125].

Сложный характер взаимосвязи ФП и КН наглядно продемонстрировали результаты популяционного проспективного исследования Swedish National study on Aging and Care in Kungsholmen (3363 пациента в возрасте ≥ 60 лет (средний возраст $74,3 \pm 11,2$ года, 64,9% женщин, ФП исходно имела место в 9,8% случаев, АГ - в 75,0% случаев; 2685 пациентов с изначально сохранными когнитивными функциями были обследованы в 2003–2004 гг. и затем повторно в 2010–2013 гг.) [113, 120]. На момент включения в исследование ФП имела место у 9,1%

пациентов с изначально сохранными когнитивными функциями, а у 11,4% она возникла в последующем в течение периода наблюдения (9 лет), при этом деменция развивалась у 14,9% пациентов [113, 120]. По сравнению с пациентами без ФП, пациенты с наличием ФП были старше, менее образованны и имели значительно более высокий процент наличия сопутствующих заболеваний, таких как сердечная недостаточность, АГ, сахарный диабет, ишемический инсульт / транзиторная ишемическая атака в анамнезе и снижение функции почек ($p=0,001$ для наличия высшего образования, $p<0,001$ для всех других сравнений). Наличие ФП оказалось ассоциировано с более быстрым снижением когнитивных функций, при этом у пациентов с ФП был статистически значимо повышен риск развития деменции в целом (ОтнР 1,40 (95% ДИ: 1,11–1,77), а также сосудистой и смешанной деменции (ОтнР 1,88 (95% ДИ: 1,09–3,23), но не деменции при болезни Альцгеймера (ОтнР 1,33 (95% ДИ: 0,92–1,94) [108, 110, 111, 117, 118, 120, 126]. Важным итогом этого исследования было установление того факта, что эффективная антикоагулянтная терапия на 60% снижала риск развития деменции (ОтнР 0,40, 95% ДИ: 0,18–0,92), изменяя тем самым связь ФП и КН [113, 120, 126].

Последний факт заслуживает отдельного рассмотрения, особенно в свете полученных в ходе настоящего диссертационного исследования данных. Говоря о роли ФП в развитии КН / деменции нельзя исключить также влияние ятрогении, т.е. препаратов, применяемых при ФП, на состояние когнитивных функций пациентов [110, 111, 127]. Это в первую очередь касается антагонистов витамина К (варфарин) [127]. Как известно, витамин К – важный трофический фактор, необходимый для нормального когнитивного функционирования в ходе физиологического старения [127, 128]. Результаты экспериментальных исследований указывают на возможную роль дефицита витамина К в развитии и прогрессировании КН, поскольку при его недостатке повышается уровень церамидов (подкласс липидных молекул, самый простой тип сфинголипидов; являются важным липидным компонентом клеточной мембраны, а также играют роль сигнальной молекулы и участвуют в процессах клеточной дифференцировки, клеточной пролиферации и апоптоза [129] в веществе гиппокампа, имеющего важнейшее значение для пространственной памяти (форма памяти, ответственная за запись и восстановление информации, необходимой для планирования курса к определенному месту и запоминания местоположения объекта или наступления события [127, 128, 130]. Известно также, что церамиды оказывают токсическое действие на ткани, а повышение их концентрации имеет место в том числе при нейродегенеративных заболеваниях, в частности при болезни Альцгеймера [8, 127]. В настоящем диссертационном исследовании только 3 (0,9%) пациента из 165 больных с ФП получали варфарин (остальные пациенты лечились прямыми оральными антикоагулянтами); этот факт также мог оказать влияние на полученные нами результаты.

М. Proietti и соавт. [131] опубликовали результаты нарративного обзора научной литературы (нарративный обзор - литературный обзор, обобщающий ранее опубликованную по

рассматриваемой теме информацию с интерпритацией и критической оценкой этой информации). Данные научной литературы, собранные в ходе этого специального обзора литературы, свидетельствуют о том, что на момент публикации обзора имелось очень мало данных о взаимосвязи между ФП и деменцией или снижением когнитивных способностей у пациентов старше 80 лет. Авторы обзора обнаружили, что только в двух исследованиях конкретно изучался этот вопрос, и только в трех исследованиях проводился специальный результатов анализ данных с разбивкой по возрасту. В целом, авторы считают, что они обнаружили очень мало данных, которые могли бы свидетельствовать о значимом влиянии ФП на риск развития деменцией или снижения когнитивных функций у очень пожилых пациентов и эти данные не подтверждают причинную роль ФП в возникновении деменции у пациентов этой возрастной группы. Так, о наличии подобной связи (статистически значимой) сообщалось лишь в одной публикации результатов исследования [122], но эта связь потеряла статистическую значимость после корректировки на факт наличия у пациентов сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [122]. Авторы выдвинули гипотезу о роли других факторов риска и сопутствующих заболеваний [132] в развитии КН и деменции у пациентов старших возрастных групп [131].

С другой стороны, в исследовании Whitehall II [122] были обнаружены более быстрые темпы снижения когнитивных функций у пациентов с более длительно существующей ФП (в среднем 15 лет), и этот факт не мог быть объяснен наличием инсульта в анамнезе или сопутствующей ИБС. В Роттердамском исследовании [21] авторы разделили участников на разные группы в соответствии с их возрастом на момент начала исследования и выявили сильную связь между продолжительностью ФП (≤ 6 лет, 6-12 лет и > 12 лет) и риском развития деменции, в том числе деменции при болезни Альцгеймера, которая не зависела от наличия инсульта в подгруппе более молодых пациентов (возраст < 67 лет), в то время как в подгруппе более пожилых пациентов (возраст ≥ 67 лет) эта связь стала статистически незначимой после поправки на факт перенесенного инсульта. Наконец, результаты исследования Intermountain Heart [52] показали, что пациенты в более молодой возрастной группе (возраст < 70 лет на момент включения в исследование) имеют самый высокий относительный риск развития деменции, в том числе деменции при болезни Альцгеймера.

Все эти данные позволили высказать гипотензу о том, что важная роль в развитии КН и деменции у пациентов с ФП принадлежит длительности ФП. Эту гипотезу протестировали и подтвердили W. Zhang и соавт. [133]. В этом проспективном популяционном когортном исследовании использовались данные британского Биобанка, общедоступной базы данных с открытым доступом в Великобритании, содержащей исходную информацию, собранную с 2006 по 2010 год. В основной анализ были включены в общей сложности 433 746 пациентов после исключения участников с исходным (на момент включения в исследование) диагнозом деменции или ФП, отсутствием данных о сопутствующих факторах риска развития КН/деменции или с

деменцией, возникшей до дебюта ФП; период наблюдения составил в среднем 12,6 лет [133]. Данные были проанализированы за период с октября по декабрь 2022 года. Авторы разделили пациенты с ФП на три группы в зависимости от их возраста в момент постановки диагноза ФП (<65 лет, 65-74 года или ≥ 75 лет) [133]. Из 433 746 включенных пациентов 236 253 (54,5%) были женщинами, средний возраст составил $56,9 \pm 8,1$ лет. По сравнению с пациентами без ФП, больные с ФП ($n=30\ 601$) имели статистически значимо более высокий риск развития деменции (сОтнР 1,42 (95% ДИ: 1,32-1,52)) и сосудистой деменции (скорректированное ОтнР 2,06 (95% ДИ: 1,80-2,36)), но не деменции при болезни Альцгеймера (сОтнР 1,08 (95% ДИ: 0,96-1,21)) [133].

Далее авторы использовали метод псевдорандомизации и обнаружили, что риск развития деменции был статистически значимым в подгруппе пациентов с дебютом ФП в возрасте моложе 65 лет (все случаи деменции - сОтнР 1,82 (95% ДИ: 1,54-2,15), $p < 0,001$; деменция при болезни Альцгеймера - сОтнР 1,38 (95% ДИ: 1,05-1,82), $p = 0,02$; сосудистая деменция - сОтнР 3,10 (95% ДИ: 2,21-4,36), $p < 0,001$) [133]. В подгруппе пациентов, у которых ФП была диагностирована в возрасте 65-74 лет, статистически значимая взаимосвязь была выявлена для деменции в целом и для сосудистой деменции, но не для деменции при болезни Альцгеймера (все случаи деменции - сОтнР 1,47 (95% ДИ: 1,31-1,65), $p < 0,001$; сосудистая деменция - сОтнР 2,31 (95% ДИ: 1,85-2,86), $p < 0,001$; деменция при болезни Альцгеймера - сОтнР 1,10 (95% ДИ: 0,91-1,33), $p = 0,30$) [133]. Наконец, у пациентов с дебютом ФП в старческом возрасте (≥ 75 лет) никаких статистически значимых ассоциаций с деменцией отмечено не было (все случаи деменции - сОтнР 1,11 (95% ДИ: 0,96-1,28), $p = 0,18$; сосудистая деменция - сОтнР 1,24 (95% ДИ: 0,92-1,68), $p = 0,16$; деменция при болезни Альцгеймера - сОтнР 1,10 (95% ДИ: 0,91-1,33), $p = 0,30$) [133]. Коррекция производилась на возраст, пол, этническую принадлежность, уровень образования, исходные значения ИМТ, исходный уровень ХС-ЛПНП, статус курения, употребление алкоголя, уровень физической активности, наличие и выраженность депрессии, АГ, сахарного диабета, ИБС, факт использования антигипертензивных, сахароснижающих препаратов, статинов, уровень апополипротеина Е (белок плазмы крови, который входит в состав хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности) [133].

Таким образом, связь между ФП и вероятностью развития / прогрессирования КН носит сложный характер, при этом риск формирования КН определяется влиянием многих факторов (наличие ряда сопутствующих коморбидных заболеваний, возраст пациентов, длительность заболевания (ФП), факт проведения антикоагулянтной терапии и ее эффективность, конкретный применяемый препарат из группы антикоагулянтов и др.) [108, 110, 111, 117, 118, 120]. Важным представляется и тот факт, что ФП выявляется намного позже истинного ее дебюта [108, 110, 111, 117, 118, 120, 134], в связи с чем в большом количестве исследований роль ФП в качестве фактора риска развития КН не учитывалась и это могло повлиять на их результаты [108, 110, 111, 117, 118, 120].

Патофизиологические механизмы взаимосвязи ФП и КН. Взаимосвязь ФП и КН опосредуется множеством различных патофизиологических механизмов [8, 127, 135], они суммированы в Таблице № 4.1.

Таблица № 4.1. Возможные патофизиологические механизмы развития / прогрессирования когнитивных нарушений при фибрилляции предсердий
(по Н.С. Diener и соавт. с дополнениями [135])

Ассоциативная связь	Генетическая предрасположенность: генетические факторы, общая как для деменции, так и для ФП Предсердная кардиомиопатия
	Общие факторы риска (например, возраст, артериальная гипертензия, атеросклероз, метаболические нарушения (предиабет, сахарный диабет, гиперурикемия) и др.)
Причинно-следственная связь	Инсульт с клиническими проявлениями
	Скрытые/немые макроинфаркты головного мозга, обнаруженные с помощью методов нейровизуализации
	Микроинфаркты головного мозга, вызванные: • микроэмболией • протромботическим состоянием, ассоциированным с ФП • нейроэндокринными нарушениями, ассоциированными с ФП (например, BNP) • гипоперфузией • воспалением • оксидативным стрессом
	Микрокровоизлияния в головном мозге, обнаруженные с помощью методов нейровизуализации
Ятрогенные причины	Снижение мозгового кровотока
	Лекарственные средства, используемые для лечения ФП, вызывают лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения (например, варфарин, неселективные или высоколипофильные бета-блокаторы (пропранолол, атенолол, метопролола тартрат))

Примечание: ФП - фибрилляция предсердий, BNP - Brain Natriuretic Peptide (русск.: мозговой натрийуретический пептид (син. натрийуретический пептид типа В)).

Основными причинами развития КН на фоне ФП считают сопутствующие ей **сосудистые факторы риска** (АГ, дислипидемия, нарушения углеводного обмена и др.) [8, 120, 127, 135], но существует и ряд других патофизиологических механизмов.

Прежде всего, **ФП – один из главных факторов риска развития ишемического инсульта** [127]. У пациентов, перенесших первый инсульт, деменция развивается приблизительно в 10% случаев, а при повторных инсультах ее частота возрастает до 30–40% [8, 127]. Предполагается, что в раннем периоде инсульта возникновение КН и деменции определяется взаимодействием между очагом поражения и пластичностью нейрофизиологических процессов в ЦНС, в то время как деменция в поздние сроки после

инсульта вызвана наличием сопутствующей тяжелой болезни малых сосудов и в меньшей степени субклинически протекающей болезни Альцгеймера [127]. Существенную роль при этом играет факт повторного инсульта и количество перенесенных инсультов [127, 136].

КН у больных с ФП без инсульта в анамнезе могут быть обусловлены *развитием микроэмболий и микрокровоизлияний* [8, 127], которые вызывают повторные эпизоды повреждения вещества головного мозга, способствуя формированию "немых" микроинфарктов головного мозга и, следовательно, снижению когнитивного функционирования пациентов.

Следующим возможным патофизиологическим механизмом возникновения КН у пациентов с ФП является *предрасположенность к протромботическому состоянию*, обусловленная стазом крови в полостях сердца (в первую очередь в ушке левого предсердия) и нарушениями в системе гемостаза (склонность к гиперкоагуляции и избыточному образованию тромбина и фибрина) [127].

Развитию протромботического состояния у пациентов с ФП способствуют *оксидативный стресс и провоспалительные процессы*, происходящие в ЦНС у пациентов с ФП [8, 127]: установлено, при ФП имеет место повышение уровня ряда воспалительных цитокинов – С-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов 2 и 6 [127, 137]. В экспериментальных работах [11, 127] было показано, что потенциально связь между воспалением и деменцией может осуществляться через сигнальный путь с участием сфингозин-1-фосфата, оказывающего провазоконстрикторное действие на уровне ЦНС. Центральное место здесь занимают сфингозинкиназа-1 и молекулы, повышающие ее активность, в частности фактор некроза опухоли альфа [127]. Сфингозинкиназа-1 фосфорилирует сфингозин в сфингозин-1-фосфат, а он, в свою очередь, способен индуцировать критическую гипоперфузию вещества головного мозга [8, 127]. Провоспалительный шифт при ФП способствует тромбообразованию также и через развитие эндотелиальной дисфункции, активацию тромбоцитов и повышение экспрессии фибриногена [127]. Поэтому *оксидативный стресс и нейровоспаление* также считают вероятными патофизиологическими механизмами развития КН у пациентов с ФП [127].

Еще одним важным патофизиологическим механизмом развития КН у пациентов с ФП является *церебральная гипоперфузия* [127]. В развитии церебральной гипоперфузии при ФП может иметь значение *частота сокращений желудочков*: так, имеются данные, что высокая (>90 уд/мин) и низкая (<50 уд/мин) частота сокращений желудочков у пациентов с ФП является значимым предиктором развития деменции (ОР 7,70; 95% ДИ 1,10–14,20; $p=0,03$), тогда как у пациентов с синусовым ритмом ЧСС не оказывала статистически значимого влияния на риск деменции (ОР 1,85; 95% ДИ 0,78–4,47; $p=0,15$) [8, 127, 138]. Церебральная гипоперфузия, обусловленная как гемодинамически неэффективной насосной функцией сердца на фоне тахикардии (тахисистолическая форма ФП), так наличием пауз между сердечными сокращениями при брадисистолической форме ФП, может, во-первых, являться непосредственной

причиной развития ишемии вещества головного мозга (как следствие, - возникновение КН сосудистого генеза), так и, во-вторых, стать триггером для развития и/или более быстрых темпов прогрессирования нейродегенеративных процессов [8, 127]. В условиях гипоперфузии активируются ферменты, участвующие в синтезе β -амилоида, и снижается его клиренс, тем самым создаются условия для увеличения количества так называемых сенильных бляшек и прогрессирования церебральной амилоидной ангиопатии [127, 139]; более того, снижение церебрального кровотока (т.е. церебральная гипоперфузия) может интенсифицировать образование тау-протеина (в условиях ишемии повышается активность ферментов, фосфорилирующих тау-протеин (киназы гликогенсинтазы 3β и циклинзависимой киназы 5), что приводит к его гиперфосфорилированию) и в итоге вызывает накопление β -амилоида [127, 139].

4.3 Обсуждение результатов оценки когнитивных функций полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от наличия и стадии сопутствующей хронической болезни почек

ХБП является одной из наиболее частых сопутствующих заболеваний в структуре полиморбидности у пациентов с АГ, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [93, 108, 110, 111, 117, 140, 141]. Так, распространенность ХБП 3-5 стадии в популяции пациентов с АГ в целом составляет ~37,5% [140], но при этом она возрастает с увеличением возраста больных с АГ: распространенность сопутствующей ХБП 3 и 4–5 стадий составляет соответственно, 5,8% и 1,9% в возрастной группе ≤ 39 лет, 10,7% и 1,6% соответственно - 40-49 лет, 18,7% и 1,8% соответственно - 50-59 лет, 35,5% и 3,6% соответственно - 60-69 лет, 51,4% и 7,2% соответственно - 70-79 лет, 60,1% и 12,7% соответственно - у пациентов с АГ в возрасте ≥ 80 лет [140].

Как известно, ХБП является одним из факторов риска развития КН и деменции [40, 54, 108, 110, 111, 117, 141]: так, у пациентов с ХБП С1–4 КН встречаются чаще (распространенность 27–62%) по сравнению с сопоставимыми по возрасту пациентами без ХБП (распространенность 11–26%) [142]. У пациентов с ХБП 3–5 стадий по сравнению с пациентами без ХБП наблюдаются худшие показатели глобального когнитивного функционирования [56, 108, 110, 111, 117, 141]. Однако, вклад ХБП и ее стадий в развитие / прогрессирование КН у пациентов с наличием множественной сопутствующей патологии, нуждается в уточнении.

При оценке КФ включенных в настоящее диссертационное исследование пациентов в зависимости от **наличия сопутствующей ХБП** обнаружено [108, 110, 111, 117, 141], что пациенты с сопутствующей ХБП 3 стадии (в нашем исследовании у всех (100%) пациентов с ХБП имела место именно 3 стадия ХБП) по сравнению с пациентами без сопутствующей ХБП имеют более выраженные КН: в группе больных с наличием сопутствующей ХБП по сравнению с пациентами без ХБП медианы итогового балла по КШОПС и по МоСА были статистически

значимо ниже ($p=0,002$ и $p=0,005$ соответственно), а по ADAS-Cog - статистически значимо выше ($p<0,001$), что свидетельствует о наличии у пациентов с АГ и сопутствующей ХБП более выраженных КН смешанного генеза (сосудистых (MoCA) и нейродегенеративных (КШОПС, ADAS-Cog)). Факт влияния сопутствующей ХБП на когнитивное функционирование полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ был подтвержден также при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных: наличие ХБП было статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по КШОПС ≤ 23 баллов (ОШ 4,35 (95% ДИ: 1,49-12,65), $p=0,007$), итоговый балл по MoCA ≤ 22 баллов (ОШ 1,72 (95% ДИ: 1,05-2,81), $p=0,031$), итоговый балл по MoCA ≤ 25 баллов (ОШ 2,10 (95% ДИ: 1,22-3,62), $p=0,008$) [108, 110, 111, 117, 141].

Кроме того, пациенты с сопутствующей ХБП по сравнению с пациентами без ХБП называли статистически значимо меньше слов в субтесте на литеральные ассоциации (тест вербальных ассоциаций) ($p<0,001$) и у них была меньше медиана итогового балла в тесте символно-цифрового кодирования ($p=0,023$) [108, 110, 111, 117, 141]. Следовательно, пациенты в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ и сопутствующей ХБП по сравнению с пациентами той же возрастной группы с эссенциальной АГ без ХБП имеют более выраженное снижение темпа нервно-психических процессов, скорости мышления, семантической памяти, концентрации внимания, зрительно-пространственного восприятия [108, 110, 111, 117, 141].

Учитывая полученные нами данные, можно сделать вывод о том, что наличие ХБП в структуре полиморбидности у пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ и множественной сопутствующей патологией, вносит значимый вклад в ухудшение их когнитивного функционирования. Подобные сведения в доступной литературе отсутствуют. В свете вышеизложенного необходимо добавить, что в 2021 году G.F. Wittenberg и соавт. [143] опубликовали систематический обзор исследований ($n=8$), посвященных выявлению различных факторов риска развития КН и деменции у полиморбидных пациентов старших возрастных групп, в том числе и различных заболеваний, входящих в структуру полиморбидности. Обращает на себя внимание тот факт, что ни в одном (!) из этих исследований не анализировался вклад ХБП, что вызывает определенное недоумение, т.к., во-первых, распространенность ХБП у таких пациентов высока [142], а, во-вторых, она является признанным фактором риска развития КН и деменции [40, 54] (подробнее патофизиологические механизмы этой взаимосвязи будут рассмотрены ниже).

Также в контексте обсуждения данного вопроса хотелось бы привести результаты исследования, в котором для оценки КФ пациентов со сниженной рСКФ (пациенты с ХБП) в сравнении с лицами с нормальной рСКФ (пациенты без ХБП), авторы применили 17 нейрокогнитивных тестов, что позволило исследовать практически все когнитивные домены

[144]. В этом исследовании приняли участие 923 пациентов в возрасте ≥ 40 лет (средний возраст в группе с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² - $62,3 \pm 11,7$ лет, в группе СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² - $68,5 \pm 11,6$ лет), не страдающих деменцией и не находящиеся на диализе. После поправки на наличие сердечно-сосудистых факторов риска и инсульта в анамнезе, было установлено, что наличие ХБП (снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) было ассоциировано со снижением таких когнитивных функций, как глобальное когнитивное функционирование, визуально-пространственный интеллект (набор навыков, который включает в себя способность воспринимать, хранить в памяти, использовать зрительную информацию и решать с ее помощью поставленные задачи) / память, внимание / управляющие функции. Вероятность нахождения результатов соответствующих когнитивных тестов в нижнем квинтиле у пациентов рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² была статистически значимо больше, чем у пациентов контрольной группы (СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²): для глобального когнитивного функционирования ОШ 1,97 (95% ДИ: 1,25-3,10), для визуально-пространственного интеллекта / памяти - 1,88 (95% ДИ: 1,21-2,93), для внимания / управляющих функций - 1,83 (95% ДИ: 1,56-2,87); $p < 0,01$ во всех случаях [144].

При оценке КФ включенных в исследование пациентов в зависимости от стадии ХБП (3А стадия или 3Б стадия) нами обнаружено, что **пациенты с сопутствующей ХБП СЗБ** имели более выраженные КН по сравнению с больными с сопутствующей ХБП СЗА и с пациентами без ХБП [108, 110, 111, 117, 141].

Так, пациенты с сопутствующей ХБП СЗБ *по сравнению с пациентами без ХБП* имели статистически значимо меньшие итоговые баллы по МоСА ($p=0,034$) и по КШОПС ($p=0,001$) и статистически значимо больший итоговый балл по ADAS-Cog ($p < 0,001$) [108, 110, 111, 117, 141]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ и сопутствующей ХБП СЗБ имеют более выраженные КН смешанного генеза по сравнению с пациентами в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ без сопутствующей ХБП [108, 110, 111, 117, 141]. Факт влияния сопутствующей ХБП 3Б стадии на когнитивное функционирование полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ был подтвержден при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных: наличие ХБП 3Б стадии было статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по КШОПС ≤ 23 баллов (ОШ 5,53 (95% ДИ: 1,82-16,86), $p=0,003$), итоговый балл по МоСА ≤ 22 баллов (ОШ 1,75 (95% ДИ: 1,01-3,07), $p=0,049$), итоговый балл по МоСА ≤ 25 баллов (ОШ 2,24 (95% ДИ: 1,16-4,35), $p=0,016$) [108, 110, 111, 117, 141].

По сравнению с пациентами с сопутствующей ХБП СЗА больные с сопутствующей ХБП СЗБ набрали статистически значимо больше баллов по ADAS-Cog ($p=0,029$), а также среди них было больше лиц с итоговым количеством баллов по КШОПС ниже нормы (≤ 28 баллов) ($p=0,042$) [108, 110, 111, 117, 141]. Эти результаты свидетельствуют о том, что пациенты в

возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ и сопутствующей ХБП 3Б стадии имеют более выраженные КН нейродегенеративного генеза по сравнению с пациентами в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ с сопутствующей ХБП 3А стадии [108, 110, 111, 117, 141].

Кроме того, больные с сопутствующей ХБП СЗБ *по сравнению с пациентами без сопутствующей ХБП* назвали статистически значимо меньше слов в субтесте на литеральные ассоциации (тест вербальных ассоциаций) ($p=0,003$), а также при непосредственном ($p=0,001$) и отсроченном ($p=0,032$) воспроизведении (тест "10 слов"); у них были статистически значимо меньшие итоговые баллы по тесту символьно-цифрового кодирования ($p=0,045$) и тесту на повторение цифр в прямом и обратном порядке ($p=0,001$) [108, 110, 111, 117, 141]. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ и сопутствующей ХБП 3Б стадии по сравнению с пациентами той же возрастной группы с эссенциальной АГ без ХБП более выраженного снижения темпа нервно-психических процессов, скорости мышления, рабочей (оперативной) памяти, концентрации внимания, зрительно-пространственного восприятия [108, 110, 111, 117, 141].

По сравнению с пациентами с сопутствующей ХБП СЗА, больные с сопутствующей ХБП 3Б стадии назвали статистически значимо меньше слов при непосредственном воспроизведении в тесте "10 слов" ($p=0,045$), что свидетельствует о наличии у пациентов с сопутствующей ХБП 3Б стадии более выраженного снижения оперативной (рабочей) памяти по сравнению с больными с сопутствующей ХБП 3А стадии [108, 110, 111, 117, 141].

Пациенты с сопутствующей ХБП 3А стадии по сравнению с пациентами без ХБП набирали статистически значимо меньше баллов по MoCA ($p=0,045$) и статистически значимо больше баллов по ADAS-Cog ($p=0,018$) [108, 110, 111, 117, 141]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты с сопутствующей ХБП СЗА имеют более выраженные КН смешанного генеза по сравнению с пациентами с эссенциальной АГ без сопутствующей ХБП [108, 110, 111, 117, 141]. Факт влияния сопутствующей ХБП 3А стадии на когнитивное функционирование полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ был подтвержден при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных: наличие ХБП 3А стадии было статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по КШОПС ≤ 23 баллов (ОШ 3,25 (95% ДИ: 1,16-4,35), $p=0,048$) и как итоговый балл по MoCA ≤ 25 баллов (ОШ 1,97 (95% ДИ: 1,03-3,74), $p=0,040$) [108, 110, 111, 117, 141].

Кроме того, больные с сопутствующей ХБП 3А стадии по сравнению с пациентами без ХБП называли меньше слов в субтесте на литеральные ассоциации (тест вербальных ассоциаций), что свидетельствует о том что пациенты в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ и сопутствующей ХБП 3А стадии имеют более выраженное снижение темпа нервно-психических процессов по сравнению с пациентами без сопутствующей ХБП [108, 110, 111, 117, 141].

Исходя из полученных нами данных, можно сделать вывод о том, что у полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ предиктором КН является наличие как ХБП 3А стадии, так и 3Б стадии, однако у пациентов с сопутствующей ХБП 3Б стадии имеет место более значительное нарушение нескольких когнитивных доменов (мышления, памяти, внимания, восприятия (гнозиса)) [108, 110, 111, 117, 141].

Полученные в настоящем диссертационном исследовании результаты совпадают с имеющимися в доступной литературе данными, демонстрирующими увеличение выраженности КН по мере повышения стадии ХБП (т.е. ее тяжести) [57, 108, 110, 111, 117, 141]. Так, в одном небольшом исследовании (51 пациент, средний возраст 53 ± 10 лет) с ХБП 1-4 стадии, КН обнаружены статистически значимо чаще у больных с ХБП 3-4 стадии по сравнению с пациентами с ХБП 1-2 стадии (90,3% и 35,0% соответственно, $p < 0,001$) [57]. По мере увеличения стадии ХБП отмечено ухудшение результатов тестирования по КШОПС и тестам, отражающим состояние исполнительных (управляющих) функций (функция лобных долей головного мозга) [57]. Сходные результаты среди прочих были получены и в другом исследовании [22], в котором приняли участие 151 пациент (средний возраст 58,4 года) с ХБП (44 человека с ХБП 1 стадии, 47 - со 2 стадией, 25 - с 3 стадией и 35 пациентов с 4 стадией ХБП). По мере увеличения стадии ХБП авторы обнаружили статистически значимое линейное ухудшение КФ согласно результатам тестирования по обоим используемым в этом исследовании нейрокогнитивным тестам [22]: так, по КШОПС в группе ХБП 1 стадии средний итоговый балл по данной шкале составил $21,8 \pm 3,3$, ХБП 2 стадии - $20,7 \pm 4,8$ баллов, ХБП 3 стадии - $20,5 \pm 4,6$ баллов, ХБП 4 стадии - $18,7 \pm 6,7$ баллов. Аналогично, по данным теста рисования часов в группе ХБП 1 стадии средний итоговый балл составлял $6,8 \pm 0,5$ баллов, ХБП 2 стадии - $6,6 \pm 0,9$ баллов, ХБП 3 стадии - $5,8 \pm 1,1$ баллов, ХБП 4 стадии - $5,3 \pm 1,8$ баллов [22].

Несмотря на то, что в обоих цитируемых выше исследованиях [22 и 57] принимали участие пациенты гораздо более молодого возраста, по сравнению с пациентами, включенными в наше диссертационное исследование, тем не менее ХБП 3 и 4 стадий (т.е. при наличии снижения рСКФ) была ассоциирована с худшим когнитивным функционированием пациентов даже несмотря на их более молодой возраст. В свете изложенного хотелось бы процитировать результаты систематического обзора, который был специально посвящен изучению КН на разных стадиях ХБП (исключая пациентов, находящихся на диализе и перенесших трансплантацию почек) у пациентов моложе 65 лет [58]. Разрабатывая дизайн работы, авторы как раз преследовали цель минимизации влияния сопутствующих возраст-ассоциированных изменений на изучаемые показатели КФ. Данный систематический обзор включал 15 исследований с общим числом участников 9304 (средний возраст 31-63 года). В результате было установлено, что в целом КФ прогрессивно ухудшились от стадии 1 до стадии 5 ХБП. Начальные стадии ХБП (стадии 1 и 2) ассоциировались со снижением скорости обработки информации, внимания,

скорости реакции и кратковременной памяти [58]. Умеренное поражение почек (ХБП 3 и 4 стадий) характеризовалось нарушением управляющих функций, скорости речи, логической памяти (англ.: logical memory; логическая (син.: смысловая) память - это память, которая предполагает осмысление материала и направлена на запоминание не внешней формы (заучивание материала наизусть), а смысла, в ее основе лежат ассоциации, отражающие наиболее важные стороны изучаемого предмета или явления [145], ориентации и концентрации внимания. У пациентов с ХБП 5 стадии наблюдался значительно выраженный дефицит всех вышеупомянутых когнитивных доменов, кроме того, у них имели место нарушение когнитивного контроля, зрительно-пространственного восприятия (гнозиса), снижение кратковременной и долговременной памяти, а также глобального когнитивного функционирования [58].

А. R. Zammit и соавт. [146] оценили возможную взаимосвязь между тяжестью ХБП и состоянием когнитивных функций (глобальное когнитивное функционирование, кратковременная память, исполнительные (управляющие) функции) у 649 пациентов в возрасте ≥ 70 лет (средний возраст - 79,2 лет, 61% - женщины), принимавших участие в исследовании Einstein Aging Study. Согласно значениям рСКФ пациентов разделили на три группы: 1 группа - СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² (n=67), 2 группа - СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² (n=151) и 3 группа - СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (n=431) [146]. Для оценки когнитивных функций авторы применили 13 нейропсихологических тестов. Наиболее сильная статистически значимая взаимосвязь со снижением рСКФ была выявлена для исполнительных функций (тест построения маршрута (часть В) и тест символьно-цифрового кодирования): время выполнения части В теста построения маршрута составили 167,2 (95% ДИ: 142,5–191,8) сек, 135,2 (95% ДИ: 122,4–147,9) сек и 134,6 (95% ДИ: 127,4–141,8) сек в 1, 2 и 3 группах соответственно, $p=0,004$; средние значения итогового балла теста символьно-цифрового кодирования - 41,5 (95% ДИ: 38,7–44,4), 44,2 (95% ДИ: 41,9–46,5) и 46,3 (95% ДИ: 44,9–47,8) баллов в 1, 2 и 3 группах соответственно, $p=0,017$ [146]. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что пациенты с ХБП 3Б-5 стадий имеют наиболее выраженное снижение исполнительных функций по сравнению с пациентами с ХБП 3А стадии и по сравнению с пациентами без ХБП [146]. В настоящем диссертационном исследовании мы не обнаружили статистически значимых различий во времени выполнения части В теста построения маршрута (оценивает состояние исполнительных функций) между пациентами без сопутствующей ХБП, с сопутствующей ХБП 3А стадии и сопутствующей ХБП 3Б стадии, тем самым наши результаты отличаются от результатов исследования А. R. Zammit и соавт. [146]. Это, по-видимому, связано с тем, что в нашем исследовании, в отличие от исследования А. R. Zammit и соавт. [146] не принимали участие пациенты с ХБП 4 и 5 стадий, тогда как исследования А. R. Zammit и соавт. [146] в 1-ю группу были включены не только пациенты с ХБП 3Б стадии, но и с ХБП 4 и 5 стадиями.

Мы также изучили возможную **взаимосвязь между состоянием когнитивных функций** полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ с рСКФ [108, 110, 111, 117, 141]. Для этого мы использовали однофакторный логистический регрессионный анализ, в котором рСКФ использовалась в качестве зависимой переменной, и обнаружили статистически значимую вероятность снижения когнитивного функционирования (итоговый балл по MoCA ≤ 22 или итоговый балл по MoCA ≤ 25) в зависимости от рСКФ (соответственно, ОШ 0,98 (95% ДИ: 0,97-0,99), $p=0,048$ и ОШ 0,97 (95% ДИ: 0,96-0,99), $p=0,006$) [108, 110, 111, 117, 141].

При этом с помощью однофакторного линейного регрессионного анализа нами установлена статистически значимая **линейная зависимость** итогового количества баллов по КШОПСи по ADAS-Cog от СКФ ($p=0,003$ и $p=0,049$ соответственно) [108, 110, 111, 117, 141]. Кроме того, нами выявлена статистически значимая линейная зависимость от СКФ 1) итогового количества баллов по тесту символьно-цифрового кодирования ($p=0,017$); 2) итогового количества баллов в тесте на повторение цифр в прямом и обратном порядке ($p=0,035$); 3) количества названных слов в субтесте на литеральные ассоциации ($p<0,001$) теста вербальных ассоциаций [108, 110, 111, 117, 141]. Полученные нами результаты свидетельствует об ассоциации более низких значений рСКФ с тяжестью КН нейрогенетеративного типа, со снижением скорости психических процессов и мышления, рабочей (оперативной) памяти, концентрации внимания, с нарушением зрительно-пространственного восприятия [108, 110, 111, 117, 141].

Полученные нами данные совпадают с результатами К. Yaffe и соавт. [59]: в этом когортном кросс-секционном субисследовании CRIC-COG Study (часть исследования The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study; 825 пациентов в возрасте 55 лет и старше с ХБП, средний возраст $64,9 \pm 5,6$ года; на момент тестирования когнитивных функций средние значения рСКФ составляли $41,0 \pm 14,3$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, 80 пациентов имели рСКФ ≥ 60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, 289 - 45-59 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, 299 - 30-44 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ и 157 - <30 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$) было установлено, что чем ниже была СКФ, тем хуже оказывались результаты тестирования по нескольким использованным нейрокогнитивным тестам (модифицированный КШОПС (3MS), тест построения маршрута (части А и В), Бостонский тест называния) ($p<0,05$ во всех случаях) [59]. Пациенты с более тяжелой ХБП (стадии ХБП) имели более высокую распространенность КН: снижение глобального когнитивного функционирования (22% при рСКФ <30 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, 14% при рСКФ 30-44 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, 10% при рСКФ 45-59 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, 5% при рСКФ ≥ 60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, $p<0,001$ для тренда), внимания (20%, 17%, 9%, 4%, соответственно, $p<0,001$), исполнительных функций (28%, 23 %, 12%, 11%, соответственно, $p<0,001$), зрительно-пространственного восприятия (24%, 20%, 13%, 8%, соответственно, $p<0,001$), семантической памяти (субтест на категориальные ассоциации) (17%, 15%, 13%, 5%, соответственно, $p=0,02$) и кратковременной памяти (отсроченное воспроизведение) (19%, 17%, 13%, 5%, соответственно,

$p=0,003$) [59]. Различия между группами остались статистически значимыми и после поправки на ряд факторов риска развития КН (возраст, пол, раса, уровень образования, ИМТ, наличие АГ, сахарного диабета, депрессии) [59].

Однако, в крупном исследовании The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) [26] (всего 23 405 больных) у пациентов с ХБП (с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²; $n=2586$ пациентов, средний возраст $71,1 \pm 9,3$ года, сопутствующая АГ присутствовала в 79,7% случаев) авторами выявлена **нелинейная** взаимосвязь между рСКФ и распространенностью КН: последние наиболее часто встречались у пациентов с СКФ <50 и ≥ 100 мл/мин/1,73 м². Кроме того, в этом исследовании было установлено, что снижение СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 м² ассоциировано с увеличением риска развития КН на 11% независимо от наличия сопутствующих факторов риска их возникновения [26]. Подобные расхождения в результатах нашего диссертационного исследования (мы выявили **линейную** зависимость между рСКФ и результатами ряда нейрокогнитивных тестов) и результатах субанализа исследования REGARDS [26] (**U-образная зависимость**) связаны с тем, что в нашем исследовании ни у кого из включенных пациентов не было рСКФ >100 мл/мин/1,73 м².

Наконец, в свете обсуждения взаимосвязи между рСКФ и КН необходимо привести результаты еще одного исследования, в котором изучалась взаимосвязь между снижением функции почек и **заболеваемостью деменцией** [57]. Авторами проанализирована возможная связь рСКФ с риском возникновения деменции (определяемой как первичный диагноз деменции или инициация терапии противодементными препаратами) среди 329 822 жителей Стокгольма в возрасте 65 лет и старше, не имевших деменции в анамнезе и не получавших заместительную почечную терапию. В течение среднего периода наблюдения в 5 лет было зарегистрировано 18 983 случая деменции (5,8% участников). Показатели заболеваемости деменцией были статистически значимо выше при более низкой рСКФ: 6,56 случаев на 1000 человеко-лет у лиц с рСКФ 90–104 мл/мин и 30,28 случаев на 1000 человеко-лет у пациентов с СКФ <30 мл/мин [57]. При многофакторном анализе по сравнению с рСКФ 90–104 мл/мин более низкая рСКФ статистически значимо ассоциировалась с более высоким риском развития деменции (ОР 1,71 (95% ДИ: 1,54–1,91) при рСКФ 30–59 мл/мин; ОР 2,62 (95% ДИ: 1,91–3,58) при рСКФ <30 мл/мин; $p<0,001$ в обоих случаях). Авторы также обнаружили, что 10% (95% ДИ: 6%–14%) случаев деменции ассоциированы со сниженной рСКФ (<60 мл/мин/1,73 м²), и вклад снижения почечной функции в развитие деменции превышает аналогичные показатели для других факторов риска, включая сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет [57]. Величина риска была выше для сосудистой деменции (ОР 2,12 (95% ДИ: 1,70–2,64), $p<0,001$ при рСКФ 30–59 мл/мин; ОР 2,61 (95% ДИ: 1,44–4,73), $p=0,002$ при рСКФ <30 мл/мин; $p<0,001$ в обоих случаях), чем для деменции при болезни Альцгеймера (ОР 1,54 (95% ДИ: 1,54–2,14), $p<0,001$ при рСКФ 30–59 мл/мин; ОР 1,73 (95% ДИ: 0,95–3,16), $p=0,07$ при рСКФ <30 мл/мин) [57]. Кроме

того, было обнаружено, что выраженное снижение СКФ в течение одного года (падение более чем на 2 мл/мин/1,73м²) также ассоциировалось с более высоким риском развития деменции: величина риска достигала максимальных значений при снижении СКФ в течение одного года на 8 мл/мин/1,73 м² - в этом случае риск развития деменции в целом возрастал на 14% (ОР 1,14), а сосудистой деменции - на 30% (ОР 1,30) [57].

Патофизиологические механизмы развития КН при ХБП. Говоря о патофизиологических механизмах развития КН при ХБП прежде всего хотелось бы обсудить роль *уремических токсинов*, таких как гуанидиновые соединения, индолы и фенолы, которые накапливаются в организме при нарушении функции почек и могут оказывать нейротоксическое действие [142]. Эти вещества могут проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать повреждение нейронов и глиальных клеток [142]. Исследования на животных моделях показали, что уремия может приводить к изменениям в нейротрансмиссии, вызывая когнитивные и поведенческие изменения [142]. Уремические нейротоксины попадают в головной мозг через гематоэнцефалический барьер и выводятся из головного мозга через лимфатическую систему (анатомический ликворный путь элиминации продуктов жизнедеятельности тканей центральной нервной системы человека), которая представляет собой систему транспорта мозговой жидкости, соединяющуюся с менингеальными и периферическими лимфатическими сосудами (т.е. лимфатическая система) для удаления так называемых "метаболических отходов" [142]. Цереброспинальная жидкость в субарахноидальном пространстве под действием пульсации стенок артерий поступает в периаартериальное пространство и смешивается с интерстициальной жидкостью, тем самым удаляя отработанные продукты не только по перивенозным пространствам, но и направляя их в различные области головного мозга, включая нейрогенной ниши субвентрикулярной и субгранулярной зон зубчатой извилины гиппокампа ("традиционные" нейрогенные зоны головного мозга) [142]. При ХБП уремические нейротоксины могут нарушать различные функции эндогенных нейропрогенитерных клеток, включая нейрогенез и гомеостаз, расположенных в этих нишах и, тем самым, вносить дополнительный вклад в развитие нарушений функций головного мозга, в том числе когнитивных [142].

При ХБП снижение клиренса потенциальных уратных токсинов, таких как нейропептид Y, паратиреоидный гормон и фактор роста фибробластов 23, оказывает влияние на множество типов клеток и областей головного мозга и негативно влияет на различные когнитивные функции [142]. При ХБП уровень нейропептид Y высок, что приводит к дисфункции эндотелия в капиллярах головного мозга и изменению проницаемости гематоэнцефалического барьера, а это, в свою очередь, может обуславливать развитие КН и нарушений сна [142]. Также у пациентов с ХБП высок уровень паратиреоидного гормона, что приводит к повышению уровня щелочной фосфатазы в головном мозге [142]. Щелочная фосфатаза дефосфорилирует тау протеин, что

приводит к связыванию тау протеина с мускариновыми рецепторами нейронов в гиппокампе, в результате чего в эти клетки поступает кальций, вызывающий их апоптоз [142]. Высокий уровень фактора роста фибробластов 23 при ХБП приводит к снижению уровня белка α -клоото (англ.: α -Klotho) и кальцитриола, которые влияют на функцию серотонинергических нейронов, способствуя развитию депрессии, которая, в свою очередь, снижает когнитивное функционирование пациентов с ХБП [142].

Моноаминергические (включая норадренергические, серотонинергические), гистаминергические нейроны) и ацетилхолинергические нейроны в стволе мозга и в гипоталамусе могут быть особенно чувствительны к концентрации уратных нейротоксинов или нейротрофинов, таким образом у пациентов с ХБП возникают негативные изменения в цикле сон-бодрствование, настроении и внимании [142]. Эти изменения, в свою очередь, могут влиять на память, что приводит к развитию додементных КН, а затем и деменции [142].

Еще одним важным механизмом когнитивного снижения при ХБП является *хроническое воспаление*: пациенты с ХБП часто имеют повышенные уровни воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа [142]. Эти воспалительные маркеры могут проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать нейровоспаление, что, в свою очередь, может приводить к повреждению нейронов и глиальных клеток и, в итоге, к КН [142].

В патогенезе когнитивных нарушений при ХБП также могут играть роль *гипоксия и ишемия*: так, у пациентов с ХБП часто наблюдается хроническая анемия, которая может снижать оксигенацию мозга, кроме того, у пациентов с ХБП часто встречаются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, которые могут приводить к ишемическим повреждениям головного мозга, как острым, так и хроническим [142].

Результаты некоторых исследований позволяют предположить, что ХБП может *увеличивать темпы прогрессирования нейродегенеративных заболеваний*, таких как, например, болезнь Альцгеймера: патофизиологические механизмы, через которые ХБП может способствовать нейродегенерации, включают хроническое воспаление, оксидативный стресс и накопление уремических токсинов [142].

4.4 Обсуждение результатов оценки когнитивных функций полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от баллов по шкале антихолинергической нагрузки

Антихолинергические лекарственные средства (ЛС) блокируют связывание ацетилхолина с холинергическими рецепторами в головном мозге и других органах и тканях [147, 148]. В головном мозге ацетилхолин функционирует как нейромедиатор, который играет важную роль в таких когнитивных процессах, как кратковременная память и обучение [148, 149]. Таким образом, предполагается, что препараты с антихолинергической активностью вызывают КН

и/или усиливают уже имеющиеся нейропсихиатрические нарушения, причем большая антихолинергическая нагрузка вызывает более выраженное снижение когнитивного функционирования [148, 150, 151].

Кроме того, ацетилхолин является важнейшим медиатором периферической нервной системы, нервно-мышечных синапсов, а также парасимпатической нервной системы [147].

ЛС с антихолинергическими свойствами часто назначают пациентам пожилого и старческого возраста - более чем в 40% случаев [148, 152]. Кумулятивный антихолинергический эффект всех принимаемых пациентом медикаментов называется "антихолинергической нагрузкой" (АХН) [148, 150, 151], что потенциально может вызвать нежелательные лекарственные реакции, в том числе и лекарственно-индуцированные КН [148, 150, 151, 153].

При оценке КФ включенных в настоящее диссертационное исследование полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ в зависимости от бремени АХН установлено, что *пациенты с итоговым количеством баллов по шкале АХН ≥ 2* имели более выраженные КН по сравнению с пациентами с 0 баллов по данной шкале: в группе больных с итоговым баллом по шкале АХН ≥ 2 баллов по сравнению с пациентами с 0 баллов по данной шкале (отсутствие препаратов с антихолинергической активностью) медианы итоговых баллов по КШОПС и по МоСА были статистически значимо ниже ($p=0,042$ и $p=0,015$ соответственно) [148]. Полученные данные свидетельствуют о наличии у пациентов с АГ старших возрастных групп с итоговым количеством баллов по шкале АХН ≥ 2 баллов более выраженных КН смешанного генеза (сосудистых (МоСА) и нейродегенеративных (КШОПС)) по сравнению с пациентами с АГ той же возрастной группы, у которых не были назначены препараты с антихолинергической активностью (0 баллов по шкале АХН) [148].

Кроме того, у больных с итоговым количеством баллов по шкале АХН ≥ 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), что свидетельствует о наличии у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ с итоговым количеством баллов по шкале АХН ≥ 2 баллов по сравнению с пациентами той же возрастной группы с эссенциальной АГ, не получавшими препараты с антихолинергической активностью (0 баллов по шкале АХН), и с пациентами с 1 баллом по данной шкале, *более выраженных снижения скорости мышления, концентрации внимания, а также нарушений зрительно-пространственного восприятия* [148, 154].

По сравнению с пациентами с 1 баллом по шкале АХН больные с итоговым количеством баллов по шкале АХН ≥ 2 затратили статистически больше времени на выполнение части В теста построения маршрута ($p=0,038$), а также у них была статистически значимо больше разница во времени выполнения части В и части А данного теста ($p=0,034$), что свидетельствует о наличии у них *более выраженных нарушений исполнительных (управляющих) функций* [148, 154].

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

В целом, полученные нами результаты соответствуют имеющимся литературным данным о взаимосвязи между приемом антихолинергических препаратов и ухудшением КФ пациентов старших возрастных групп.

Негативное влияние ЛС с антихолинергической активностью на когнитивное функционирование госпитализированных пациентов в возрасте 80 лет и старше с АГ ($n=84$, медиана возраста 86 [82-89] лет, 77% женщин) ранее было установлено в предыдущей нашей работе [37]. В зависимости от наличия АХН в соответствии со шкалой АСВ все участники были разделены на две группы: (1) – больные, у которых среди принимаемых препаратов отсутствовали ЛС с антихолинергической активностью ($n=25$), и (2) – больные, принимавшие ЛС с антихолинергической активностью ($n=49$). Когнитивные функции оценивали с помощью КШОПС, MoCA, ADAS-Cog, Бостонского теста называния, теста вербальных ассоциаций, теста повторения цифр в прямом и обратном порядке, теста символьно-цифрового кодирования, теста запоминания слов (тест "10 слов"). Авторы обнаружили, что в группе больных, получавших ЛС с антихолинергической активностью (АХН ≥ 1 балл), в сравнении с пациентами, не принимающими такие ЛС (0 баллов по шкале АСВ), имелись статистически значимо более выраженные КН согласно результатам тестирования по КШОПС (соответственно, 21 [18-23] и 22,5 [20-26] баллов, $p=0,04$) и Бостонскому тесту называния (меньшее количество называемых картинок, соответственно, 27 [25-30] и 30 [28-31] баллов, $p=0,014$). Обращает на себя внимание тот факт, что в цитируемой работе [37] даже наличие 1 балла по шкале АСВ было ассоциировано с худшим когнитивным функционированием пациентов, тогда как в нашем исследовании подобная закономерность была обнаружена у больных с 2 и более баллами по шкале АСВ; эти различия в результатах с большой долей вероятности обусловлены тем, что в наше исследование мы включали пациентов в возрасте 60 лет и старше, а в исследование О.Д. Остроумовой и соавт. [37] – 80 лет и старше.

Наиболее близким по дизайну к настоящему диссертационному исследованию является исследование немецких ученых В. Pfistermeister и соавт. [155], которые проанализировали 797 440 рецептов, содержащихся в базе данных the Geriatrics in Bavaria-Database (Geriatric in Bayern Datenbank, GiB-DAT), выписанных 89 579 пациентам (медиана возраста 82 года (25th–75th percentile: 77–87 лет)), госпитализированным в гериатрические отделения (были включены данные обо всех пациентах, выписанных в период с 1 января 2013 г. по 30 июня 2015 г.). Для

оценки АХН использовали шкалу АСВ, когнитивные функции тестировали с помощью КШОПС, диагноз деменции устанавливали с использованием стандартизированной шкалы оценки деменции (4D+S) [155]. Пациенты получали в среднем 9 (6–11) ЛС одновременно, при этом 46,3% пациентам был назначен как минимум один препарат с антихолинергической активностью. Из всех пациентов, получавших антихолинергические препараты, 30 828 (74,4%) получали только один антихолинергический препарат, 8 778 (21,2%) - два, 1604 (3,9%) - три и 246 (0,6%) - более трех антихолинергических препаратов. Медиана суммарного балла по шкале АСВ составила 1,9 (1-12) балла. У 59,3% пациентов общий балл по шкале АСВ был равен 1, у 13,9% - 2, а у 26,8% - ≥ 3 баллов. В целом, было использовано 54 211 антихолинергических препаратов: 77,6%, 2,8% и 19,6% были антихолинергическими препаратами с оценкой 1, 2 и 3 балла по данной шкале соответственно. Наиболее часто используемыми препаратами с антихолинергической активностью в цитируемом исследовании были кветиапин, амитриптилин и карбамазепин [155].

В двух моделях многомерной логистической регрессии (для результатов тестирования по КШОПС и для наличия диагноза деменции) итоговое (суммарное) количество баллов по шкале АСВ (наряду с возрастом, женским полом и количеством принимаемых препаратов) было определено как переменная, независимо ассоциированная с наличием КН по КШОПС (на каждый балл по шкале АСВ ОШ 1,114 (95% ДИ: 1,099–1,130) или диагноза деменции (на каждый балл по шкале АСВ ОШ 1,159 (95% ДИ: 1,144–1,173), $p < 0,0001$ в обоих случаях) [155]. У пациентов с тяжелыми КН (итоговый балл по КШОПС 0-17 баллов) выявлена статистически значимо более высокая АХН по сравнению с пациентами без когнитивных нарушений (итоговый балл по КШОПС 25-30 баллов) и с пациентами с умеренными КН (итоговый балл по КШОПС 18-24 балла) ($p < 0,0001$ и $p < 0,001$ соответственно) [155].

В ретроспективном когортном исследовании [73], в ходе которого анализировались данные пациентов, ранее принимавших участие в итальянском популяционном исследовании InCHIANTI (итал.: *Invecchiare in Chianti*) (1453 человека в возрасте от 20 до 102 лет; средний возраст участников в публикации не приводится), изучалась возможная взаимосвязь и предиктивная ценность АХН в отношении КН, синдромов физической и когнитивной "хрупкости" (англ.: *cognitive frailty*). Критериями синдрома "хрупкости" (син.: синдром старческой астении) в данном исследовании являлись упадок сил (англ. *exhaustion*), медлительность (англ. *slowness*), низкая физическая активность, слабость (англ. *weakness*) и потеря массы тела в силу неизвестных причин у лиц в возрасте ≥ 65 лет. Когнитивная "хрупкость" трактовалась как наличие по меньшей мере одного из перечисленных критериев синдрома старческой астении, но в сочетании с КН, выявленными при когнитивном тестировании. Когнитивные функции пациентов оценивали с помощью КШОПС и теста последовательных соединений (син. тест построения маршрута), части А и В [73]. Согласно полученным

результатам, наличие АХН среди прочего статистически значительно повышает риск развития додементных КН (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,06–1,37; $p < 0,001$) и когнитивной "хрупкости" (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,21–1,54, $p < 0,001$) [73]. Результаты популяционного моделирования показали, что АХН служит одним из наиболее сильных предикторов КН и когнитивной "хрупкости" с площадью под кривой от 0,81 до 0,88 [73].

В исследовании N.L. Campbell и соавт. [156] с участием 3344 амбулаторных пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше изучалась возможная связь АХН в течение года, предшествующего включению в исследование, и состоянием их когнитивных функций на исходном визите (у 3127 человек КН не обнаружено, а у 217 пациентов были выявлены умеренные КН). Авторы обнаружили, что каждое увеличение среднего общего ежедневного балла по шкале АСВ (сумма баллов для всех препаратов с антихолинергической активностью по шкале АСВ была разделена на количество дней, в течение которых принимались эти ЛС) на 1 балл было ассоциировано с увеличением вероятности наличия КН на визите включения (ОШ 1,13 (95% ДИ: 1,004–1,27), $p = 0,043$) [156].

J.C. Broder и соавт. [157] для оценки возможной связи между приемом препаратов с антихолинергической активностью и снижением определенных когнитивных функций у пожилых пациентов, у которых ранее не было серьезных когнитивных нарушений, провели post-hoc анализ данных исследования the ASpirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) study. С этой целью они отобрали 19 114 участников этого исследования из Австралии и Соединенных Штатов в возрасте 70 лет и старше (65 лет и старше для представителей этнических меньшинств США), за которыми велось наблюдение в среднем в течение 4,7 лет. На момент включения в post-hoc анализ у его участников не было сердечно-сосудистых заболеваний и/или деменции [157]. Оценка когнитивных функций проводилась на визите включения и далее один раз в два года на протяжении периода наблюдения с помощью модифицированного теста КШОПС (3MS, Modified Mini-Mental State (3MS) - модификация включает в себя четыре добавленных тестовых вопроса, более градационную систему оценки и некоторые другие изменения, все из которых направлены на то, чтобы охватить более широкий круг когнитивных функций; при 3MS диапазон оценок составляет не 0–30 баллов как при КШОПС, а 0–100 баллов), пересмотренный тест на вербальное обучение Хопкинса (англ. The Hopkins Competency Assessment Test HVLТ-R) - отсроченное воспроизведение, тест устных вербальных ассоциаций (англ. Controlled Word Association test, COWAT; лтеральные ассоциации) и тест символьно-цифровых модальностей (англ. Symbol Digit Modalities test, SDMT). АХН была рассчитана на визите включения с использованием шкалы АСВ и, в зависимости от этих результатов, пациенты были разделены на 3 группы: 1) 0 баллов (отсутствие АХН), 2) 1-2 баллов (низкая-умеренная АХН), 3) ≥ 3 баллов (высокая АХН) [157].

Согласно полученным результатам, после поправки на пол, возраст, образование, принадлежность к этническим меньшинствам, статус курения, наличие АГ, сахарного диабета, ХБП, синдрома старческой астении, страну проживания, у пациентов 3 группы (высокая АХН) констатированы более быстрые темпы прогрессирования КН согласно результатам тестирования по шкалам 3MS (скорректированный $B=-0,092$, $p=0,034$), HVLT-R отсроченное воспроизведение (скорректированный $B=-0,104$, $p<0,001$), COWAT (скорректированный $B=-0,151$, $p<0,001$) и SDMT (скорректированный $B=-0,129$, $p=0,026$) по сравнению с пациентами из группы 1 [157]. У пациентов из группы 2 также были выявлены статистически значимо более быстрые темпы прогрессирования КН согласно результатам тестирования по шкалам HVLT-R, отсроченное воспроизведение (скорректированный $B=-0,037$, $p=0,007$) и COWAT (скорректированный $B=-0,065$, $p=0,003$) по сравнению с пациентами 1 группы. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что у пожилых пациентов без деменции наличие АХН ассоциировано с более быстрыми темпами ухудшения таких когнитивных функций, как исполнительные функции (тест COWAT) и эпизодическая память (тест HVLT-R) [157].

F. Moriarty и соавт. [158] использовали данные первых трех этапов проспективного когортного наблюдательного исследования The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) (7027 взрослых пациентов среднего и пожилого возраста (≥ 50 лет), период наблюдения - 4 года). Когнитивные функции пациентов оценивали с помощью КШОПС, субтеста на категориальные ассоциации (тест вербальных ассоциаций) и теста на запоминание слов. О постоянном приеме ЛС судили согласно сбору фармакологического анамнеза на этапе включения в исследование и далее через 2 и 4 года. Кроме того, учитывали заявки на выдачу медикаментов в аптеках (данные были доступны для 2905 человек). О постоянном (на протяжении всего периода участия в исследовании) приеме препаратов с выраженной антихолинергической активностью (3 балла по шкале ACB) сообщили 7,3% пациентов [158]. С поправкой на возможные искажающие факторы, применение нового препарата с антихолинергической активностью в период между опросами было ассоциировано с ухудшением запоминания ($-1,09$ (95% ДИ: $-1,64$; $-0,53$)) по сравнению с пациентами, которые не принимали антихолинергические ЛС, однако на результаты тестирования по КШОПС и субтесту на категориальные ассоциации прием препаратов с антихолинергической активностью статистически значимого влияния не оказал ($0,07$ (95% ДИ: $-0,21$; $0,34$) и $-0,70$ (95% ДИ: $-1,43$, $0,03$) соответственно) [158].

Также в научной литературе имеются результаты ряда исследований, в которых оценивалась возможная взаимосвязь между приемом препаратов с антихолинергической активностью и риском развития деменции. Так, например, в проспективном когортном исследовании M. Nafdi и соавт. [159], в котором принимали участие 3526 человек в возрасте от 70 до 78 лет (средний возраст 74,3 года) без деменции на визите включения, в том числе изучалась и связь между приемом препаратов с антихолинергической активностью и риском развития

деменции. В течение периода наблюдения (медиана - 6,7 лет) деменция развилась у 233 участников (7%). По крайней мере 1 препарат с антихолинергическим действием принимали 36% участников, а среди всех пациентов, принимавших препараты с антихолинергической активностью, в 17% случаев сумма баллов по шкале АХН составляла ≥ 3 балла (в данной работе это расценивалось как "высокая" АХН) [159]. Авторы установили, что применение каких-либо антихолинергических препаратов (количество баллов по шкале АХН ≥ 1 балл) по сравнению с отсутствием подобных ЛС среди назначений (0 баллов по шкале АХН) не было ассоциировано с повышенным риском развития деменции (относительный риск (ОР) 1,01, 95% CI 0,50–1,10), однако риск возникновения деменции был статистически значимо выше у тех пациентов, которые постоянно принимали препараты с антихолинергической активностью и у которых в связи с этим суммарный балл по шкале АСВ составлял ≥ 3 балла (ОР 1,95 (95% ДИ: 1,13–3,38)) [159]. Подобная закономерность сохранилась и после того, как авторы исключили из анализа пациентов с итоговым количеством баллов по КШОПС < 24 ($n=909$) и пациентов, у которых деменция развилась в течение первых 2 лет после включения в исследование ($n=119$) [159].

Подобные результаты получены и в ряде других исследований [160, 161, 162].

Таким образом, полученные нами результаты и данные научной литературы позволяют рекомендовать практикующим врачам проводить анализ лекарственных назначений у полиморбидных пациентов старших возрастных групп с использованием шкалы АСВ для выявления лекарственных средств с антихолинергической активностью и, в случае их наличия (особенно если суммарный балл по шкале АСВ составляет 2 и более баллов), для решения вопроса об их отмене (депрескрайбинге).

4.5 Обсуждение результатов оценки когнитивных функций полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от уровня офисного АД и от параметров суточного мониторинга АД

4.5.1 Офисное АД

В настоящем диссертационном исследовании при анализе возможного влияния **уровня офисного АД** на результаты тестирования когнитивных функций у включенных полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ выявлены две статистически значимые ассоциации. Так, при проведении линейного регрессионного анализа обнаружена статистически значимая ($p=0,004$) линейная зависимость времени выполнения части А теста построения маршрута от уровня офисного САД: чем *ниже* был уровень офисного САД, тем больше времени пациенту требовалось на выполнение данного задания, что свидетельствует о том, что более низкие уровни офисного САД ассоциированы со снижением концентрации внимания (часть А теста построения маршрута) [103, 108, 117, 118, 148, 154]. В дополнении к вышеизложенному, выявлена статистически значимая ($p=0,041$) линейная зависимость итогового балла в тесте на повторение цифр в прямом и обратном порядке (Digit Span) от уровня офисного

ДАД: чем *ниже* уровень офисного ДАД, тем меньше был итоговый балл по данному тесту, что также свидетельствует о том, что более низкие уровни офисного ДАД ассоциированы со снижением рабочей (оперативной) памяти и концентрации внимания [103, 108, 117, 118, 148, 154].

Следовательно, у госпитализированных полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ более низкие уровни офисных САД и ДАД ассоциированы со снижением концентрации внимания и рабочей (оперативной) памяти.

В контексте обсуждения полученных в настоящем диссертационном исследовании данных необходимо обратить внимание на тот факт, что именно возраст пациентов рассматривается как главный фактор, изменяющий конфигурацию ассоциации между уровнем АД и состоянием когнитивных функций пациентов с АГ [163]. Так, в исследованиях, в которых участвовали пациенты в возрасте старше 60 лет, либо не находили ассоциаций между уровнем систолического АД и снижением когнитивных функций [164, 165], либо находили ассоциацию между более *высокими* уровнями систолического АД с более высоким риском развития деменции [165, 166, 167, 168], однако, если в исследованиях участвовали пациенты в возрасте ≥ 85 лет, то, напротив, предиктором развития деменции являлись более *низкие* уровни систолического АД [165, 169], также более низкие уровни систолического АД были ассоциированы со снижением когнитивных функций пациентов данной возрастной группы [165, 170]. В свете вышеизложенного хотелось бы обратить внимание на тот факт, что несмотря на то, что мы включали в свое исследование пациентов в возрасте ≥ 60 лет, 47,6% включенных пациентов были в возрасте ≥ 80 лет.

Патофизиологические механизмы влияния более низких цифр АД на повышение риска развития / прогрессирования КН заключаются в следующем: в нормальных условиях пределы среднего АД, в которых механизмы ауторегуляции головного мозга поддерживают мозговой кровоток на постоянном уровне, находятся в диапазоне 60-150 мм рт. ст. [163, 171]; если среднее АД выходит за пределы этого диапазона, то мозговая перфузия либо интенсифицируется, либо понижается [163, 171]. Незначительное уменьшение АД ниже минимального уровня ауторегуляции может быть компенсировано увеличением коэффициента экстракции кислорода из крови а дальнейшее снижение АД сопровождается возникновением ряда клинических симптомов, как, например, головокружение, и, в конечном итоге, приводит к необратимым морфологическим повреждениям в головном мозге [163, 171].

Адекватная церебральная перфузия необходима для транспорта в головной мозг нутриентов, кислорода и глюкозы, требуемых для нормального метаболизма нейронов [163]. В норме динамический церебральный ауторегуляторный механизм обеспечивает модуляцию давления в сосудах головного мозга для обеспечения стабильной церебральной перфузии, несмотря на системные колебания АД [163]. Однако подобная ауторегуляция может быть

нарушаться в процессе старения, что делает головной мозг более уязвимым для ишемических повреждений в условиях, когда системное АД опускается ниже индивидуального критического порога для поддержания достаточного уровня перфузии [163]. Падение АД ниже этого индивидуального порога также может вести к усилению окислительного стресса, дефектам в межнейронных сигнальных путях, нейродегенерации и гибели клеточных элементов, особенно в областях, наиболее чувствительных к ишемическому повреждению, в частности в пирамидальных нейронах гиппокампа [163]. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что гипоперфузия головного мозга [172] играет значимую роль в патогенезе болезни Альцгеймера на доклинических и ранних стадиях этого заболевания.

Помимо гибели нейронов в виду падения церебральной перфузии, снижение церебрального кровотока / церебральной перфузии могут способствовать формированию депозитов β -амилоида в веществе головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера [173]. У здоровых людей клиренс β -амилоида частично реализуется через сосудистые и периваскулярные пути [174]. На ранней стадии болезни Альцгеймера изменяется нейрососудистое сопряжение, что, по имеющимся данным, может ассоциироваться с патологическим накоплением β -амилоида и КН [175].

КН в условиях низкого уровня АД могут также ассоциироваться со снижением активности коры головного мозга [163]. Показателем сниженной корковой активности у пациентов с гипотензией может являться уменьшение амплитуды условного негативного отклонения (*англ.* contingent negative variation; CNV) - вызванного потенциала, ассоциированного с доменом внимания [171]. В дополнение к этому снижение условного негативного отклонения наблюдается при нарушении внимания вследствие органического поражения головного мозга и психических расстройств [176], а также при КН у пациентов с гипотензией [177]. В свете вышеизложенного обращает на себя внимание тот факт, что в настоящем диссертационном исследовании именно результаты тестов, оценивающих внимание (часть А теста построения маршрута и тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке) статистически значимо коррелировали с более низкими уровнями офисного АД.

Схематично возможные патофизиологические механизмы взаимосвязи более низких цифр АД и КН представлены на Рисунке № 4.2 (по Y. Cheng и соавт. [163]).

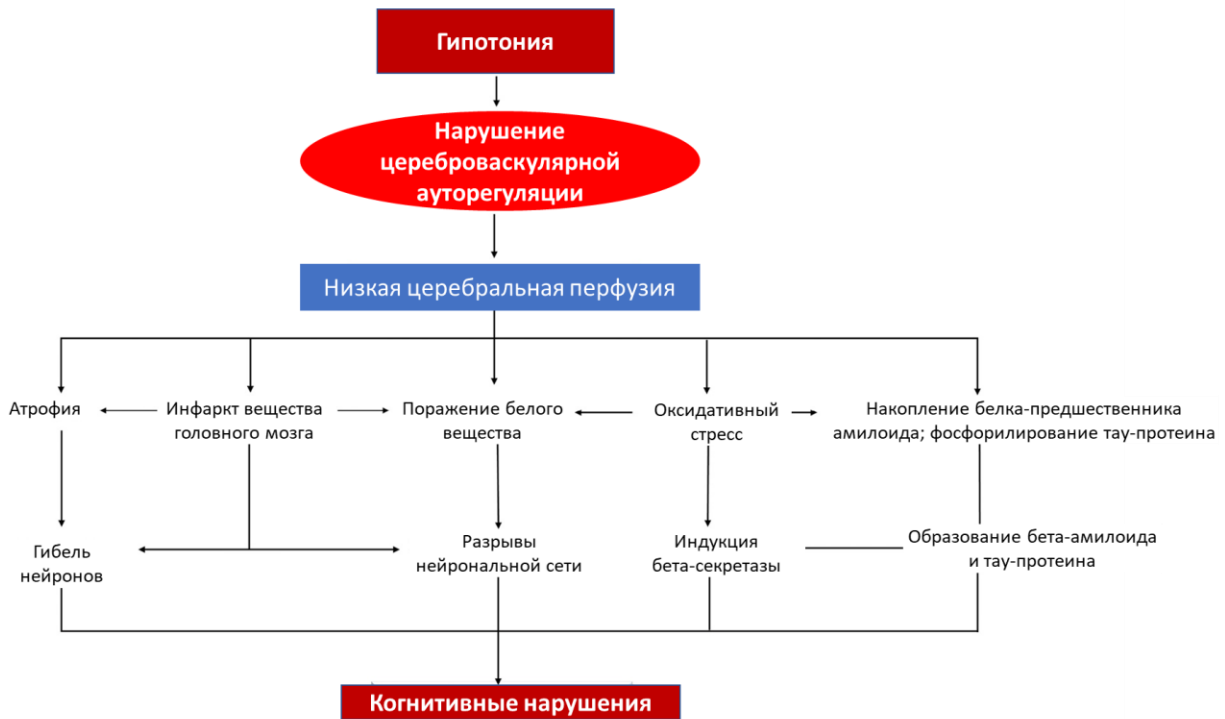


Рисунок № 4.2. Патофизиологические механизмы взаимосвязи низких цифр АД и когнитивных нарушений (по Y. Cheng и соавт. [163]).

4.5.2 Параметры суточного мониторинга АД

В настоящем диссертационном исследовании при анализе возможного влияния **среднесуточного, среднедневного и средненочного уровней АД (по результатам СМАД)** на результаты тестирования когнитивных функций включенных полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ нами выявлено, что самое выраженное влияние уровень АД в течение суток 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 сходная тенденция, $p=0,12$): чем выше были уровни среднесуточного, среднедневного и средненочного САД ($p=0,003$, $p=0,013$ и $p=0,003$ соответственно) и уровни среднесуточного и средненочного ДАД ($p=0,014$ и $p=0,003$ соответственно), тем меньше слов пациенты называли при отсроченном воспроизведении в тесте "10 слов". Это свидетельствует о том, что более высокие уровни АД по СМАД ассоциированы со снижением оперативной (рабочей) памяти [154]. Также нами установлена статистически значимая линейная зависимость между уровнями среднесуточного, среднедневного и средненочного ДАД, с одной стороны, и временем выполнения части 3 теста Струпа, с другой стороны: чем выше были уровни среднесуточного ($p=0,033$), среднедневного ($p=0,033$) и средненочного ДАД ($p=0,011$), тем больше было время выполнения этого задания. Полученные результаты свидетельствуют о том, что более высокие уровни ДАД в течение суток (по СМАД) ассоциированы со снижением исполнительных (управляющих) функций [154]. Кроме того, уровень средненочного ДАД был статистически значимо ассоциирован с итоговыми

баллами в тесте символьно-цифрового кодирования и в Бостонском тесте называния ($p=0,026$ и $p=0,028$ соответственно) (линейная зависимость), что свидетельствует о том, что более высокие уровни средненочного ДАД ассоциированы со снижением скорости мышления (тест символьно-цифрового кодирования), концентрации внимания (тест символьно-цифрового кодирования) и нарушениями зрительно-пространственного восприятия (оба теста), а также номинативной функции речи (Бостонский тест называния) [154].

Следовательно, более высокие уровни АД по данным СМАД ассоциированы с худшим функционированием ряда когнитивных доменов у госпитализированных полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ.

С точки зрения патогенетических механизмов выявленная нами ассоциация между более высокими уровнями АД по СМАД и худшим когнитивным функционированием пациентов объясняется тем, что постоянное высокое АД вызывает / усугубляет нарушение функции эндотелия мелких сосудов головного мозга, что приводит к повреждению белого вещества головного мозга и, тем самым, способствует развитию, усугублению и более быстрому прогрессированию КН [178].

При оценке влияния **суточной вариабельности АД** (по СМАД) на состояние когнитивных функций, обследованных нами полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ нами обнаружены две статистически значимые ассоциации. Так, статистически значимая ($p=0,036$) линейная зависимость выявлена между значениями вариабельности среднедневного САД и количеством названных слов в субтесте на категориальные ассоциации (тест вербальных ассоциаций): чем выше была вариабельность среднедневного САД, тем меньше было названо слов. Это свидетельствует о том, что более высокая вариабельность САД в дневные часы ассоциирована со снижением семантической памяти [154]. Также нами установлено статистически значимое влияние вариабельности средненочного ДАД на время выполнения части 3 теста Струпа: чем выше была вариабельность средненочного ДАД ($p=0,046$), тем больше было время выполнения этого задания. Полученные результаты свидетельствуют о том, что более высокая вариабельность ДАД в ночные часы (по СМАД) ассоциирована со снижением исполнительных (управляющих) функций [154].

При оценке влияния **величины и скорости утреннего подъема АД** (по СМАД) на состояние когнитивных функций, обследованных нами полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ выявлены три статистически значимые линейные зависимости. Так, время выполнения части 3 теста Струпа статистически значимо ($p=0,037$) линейно зависило от скорости утреннего подъема САД (чем выше скорость утреннего подъема САД, тем больше время выполнения 3 части теста Струпа), а итоговый балл в Бостонском тесте называния статистически значимо линейно зависил от величины утреннего подъема САД и ДАД (чем больше величина утреннего подъема САД или ДАД, тем меньше был итоговый балл в

Бостонском тесте называния, $p=0,003$ и $p=0,035$ соответственно). Это свидетельствует о том, что повышение скорости утреннего подъема САД оказывает негативное влияние на исполнительные (управляющие) функции (часть 3 теста Струпа), а повышение величины утреннего подъема САД и ДАД - на зрительно-пространственное восприятие и номинативную функцию речи (Бостонский тест называния) [154].

Следовательно, повышение суточной вариабельности АД и величины / скорости утреннего подъема АД (по данным СМАД) являются предикторами худшего когнитивного функционирования у обследованных нами госпитализированных полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ.

Хотя негативное влияние повышенных уровней АД в течение суток (по данным СМАД), повышенной суточной вариабельности АД и повышенной величины утреннего подъема АД на состояние когнитивных функций пациентов с АГ широко обсуждается в литературе, необходимо отметить, что в то же время исследования, в которых бы оценивалось подобное влияние именно в когорте *госпитализированных* больных, имеются лишь в единичных количествах [178-181]. Так, в работе Х.Ф. Ли и соавт. [178] приняли участие 108 госпитализированных пациентов с так называемой в англоязычной литературе болезнью мелких сосудов в возрасте 45-80 лет (средний возраст составил $66,8 \pm 12,4$ года у пациентов с итоговым баллом по МоСА <23 и $68,2 \pm 15,2$ года у остальных пациентов; АГ имела место лишь у 19 из 108 пациентов (17,6%), а наличие постоянной формы ФП было критерием невключения в исследование). Когнитивные функции пациентов оценивали с помощью МоСА. Авторы анализировали возможную взаимосвязь с результатами тестирования по МоСА среднесуточных, среднедневных и средненочных уровней АД (систолического, диастолического и пульсового), а также степени ночного снижения АД (по СМАД) [178]. Авторы выявили статистически значимую отрицательную корреляцию с результатами тестирования по МоСА среднесуточных, среднедневных и средненочных уровней систолического и пульсового АД (во всех случаях $p < 0,05$), но не диастолического АД. Кроме того, степень ночного снижения АД также статистически значимо негативно коррелировала с итоговым количеством баллов по МоСА ($p=0,028$) [178]. В цитируемой работе авторы не оценивали возможную взаимосвязь параметров суточной вариабельности АД и величины / скорости утреннего подъема АД с результатами тестирования когнитивных функций пациентов по МоСА.

Т. Котори и соавт. [179] оценивали связь между результатами тестирования по КШОПС и таким параметром СМАД, как тип суточного профиля АД, у 444 госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью (средний возраст 68 ± 13 лет; у 136 (30,6%) пациентов причиной сердечной недостаточности являлась ИБС, а из оставшихся пациентов у 148 (33,3%) больных причиной сердечной недостаточности была АГ; в исследование были включены пациенты с сердечной недостаточностью как с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса) [для

сопоставления - в настоящем диссертационном исследовании сопутствующая ХСН I-III функционального класса по NYHA имела место у 71% полиморбидных пациентов с АГ, в том числе ХСН II функционального класса - у 55% больных, а ХСН III функционального класса - у 11% пациентов]. СМАД проводили непосредственно перед выпиской пациентов из стационара. Медиа итогового балла по КШОПС у включенных в цитируемое исследование пациентов составила 25 (22,29) баллов [179]. В зависимости от типа суточного профиля АД пациенты были разделены на 3 группы: 1) "найт-пикер" тип, "нон-диппер" тип и "диппер" тип (в эту же группу были отнесены 19 пациентов с овер-диппер типом суточного профиля АД). Согласно полученным результатам, итоговый балл по КШОПС был статистически значимо ниже в группе "найт-пикер", чем в группе "нон-диппер" и "диппер" (23 ± 4 балла против 25 ± 5 и 26 ± 4 баллов соответственно, $p < 0,01$ в обоих случаях). Согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, суточный профиль АД типа "найт-пикер" был статистически значимо ассоциирован с наличием умеренных КН (в этом исследовании под этим подразумевали итоговый балл по КШОПС < 26): ОШ 2,38 (95% ДИ: 1,29–4,42), $p < 0,01$ после корректировки на значимые ковариаты (возраст, мужской пол, ИМТ, гематокрит, рСКФ, фракция выброса левого желудочка, конечно-диастолический размер левого желудочка, тип сердечной недостаточности (с сохраненной или с низкой фракцией выброса), факт приема β -блокаторов, ЧСС, уровни офисного пульсового АД, среднесуточного диастолического АД, среднесуточного пульсового АД, среднедневного диастолического АД, среднедневного пульсового АД, средненочного пульсового АД) [179]. Авторы цитируемого исследования не оценивали связь других параметров СМАД с результатами тестирования когнитивных функций пациентов с сердечной недостаточностью по КШОПС.

Y. Yamamoto и соавт. [180] наблюдали 200 госпитализированных пациентов с первым симптомным лакунарным инфарктом головного мозга в возрасте 43-87 лет (средний возраст $68,8 \pm 9,3$ года; данные о частоте сопутствующей АГ в публикации не приведены). Согласно результатам СМАД, выполненного в стационаре, 45 пациентов имели суточный профиль АД типа "диппер" (22,5%), 100 пациентов - "нон-диппер" (50%), 55 пациентов - "найт-пикер" (27,5%). У 41 пациента (20,5%) было констатировано наличие додементных КН или деменции. Для диагностики деменции в этом исследовании использовали клиническую рейтинговую шкалу деменции (англ. Clinical Dementia), когнитивное функционирование пациентов также оценивали с помощью пересмотренной рейтинговой шкалы деменции Хасэгавы (англ. Rating Scale Hasegawa's Dementia Rating Scale Revised) [180]. Согласно результатам множественного логистического регрессионного анализа, отсутствие нормального типа суточного профиля АД ("диппер"-типа) было независимо ассоциировано с наличием додементных КН/деменции ("нон-диппер" тип: ОШ 12,62 (95% ДИ: 1,37–115,95); "найт-пикер" тип: ОШ 11,95 (95% ДИ: 1,27–112,11)). Повышенное ночное систолическое АД (≥ 120 мм рт.ст.; ОШ 3,93 (95% ДИ: 1,38–11,17)),

повышенное дневное диастолическое АД (≥ 85 мм рт.ст.) (ОШ 2,06 (95% ДИ: 1,03–4,04)), повышенное ночное диастолическое АД (≥ 70 мм рт.ст.) (ОШ 2,48 (95% ДИ: 1,13–5,45)) и отсутствие нормального суточного профиля АД ("диппер"-типа) ("нон-диппер" тип - ОШ 2,7 (95% ДИ: 1,03–7,05); "найт-пикер" тип - ОШ 3,78 (95% ДИ: 1,38–10,34)) были статистически значимо ассоциированы с наличием перивентрикулярных гиперинтенсивных изменений белого вещества головного мозга по данным МРТ [180]. Полученные результаты позволили автором сделать вывод о том, что у пациентов с лакунарным инфарктом головного мозга высока частота патологических суточных профилей АД ("нон-диппер" и "найт-пикер") и что их наличие ассоциировано со снижением когнитивных функций этих пациентов независимо от наличия гиперинтенсивных изменений белого вещества головного мозга [180].

Наконец, в небольшом (26 пациентов в возрасте от 66 до 91 года, средний возраст $77,9 \pm 6,3$ года) исследовании G. Bellelli и соавт. [181] обследовали пациентов с АГ, госпитализированных для проведения реабилитации после эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава (через 6 месяцев после оперативного вмешательства). Когнитивные функции пациентов оценивали с помощью КШОПС (средний балл - $24,8 \pm 1,5$). Средний уровень АД по рутинному изменению у включенных в исследование пациентов составлял $131,8 \pm 10,3$ / $77,0 \pm 6,4$ (систолическое АД - от 106,7 до 146,7 мм рт.ст.; диастолическое АД - от 63,3 до 93,3 мм рт.ст.). Согласно результатам СМАД, среднесуточное систолическое АД в среднем составляло $133,4 \pm 15,07$ мм рт.ст., среднедневное систолическое АД - $139,1 \pm 13,7$ мм рт.ст., средненочное систолическое АД - $127,8 \pm 17,4$ мм рт.ст.; среднесуточное, среднедневное и средненочное диастолическое АД - $73,2 \pm 7,0$, $76,7 \pm 6,3$ и $69,7 \pm 8,4$ мм рт.ст. соответственно [181]. Хотя АГ была диагностирована у всех 26 пациентов по крайней мере за 10 лет до включения в исследование, 7 человек не принимали антигипертензивных препаратов при поступлении в стационар, 6 пациентов принимали один антигипертензивный препарат, 9 - два препарата и 4 пациента принимали три или более антигипертензивных препаратов (среднее количество антигипертензивных препаратов = $1,4 \pm 1,2$). Наиболее часто используемыми антигипертензивными препаратами были ингибиторы АПФ ($n=15$) и диуретики ($n=11$), в то время как 9 пациентов принимали недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, а остальные ($n=3$) - β -блокаторы. Количество принимаемых антигипертензивных препаратов не было ассоциировано с результатами тестирования по КШОПС ($p=0,45$); использование конкретных групп антигипертензивных препаратов также не было ассоциировано с итоговым баллом по КШОПС ($p>0,05$ во всех случаях) [181]. Авторы также обнаружили, что среднесуточные уровни систолического и диастолического АД не коррелировали с итоговым баллом по КШОПС ($p = 0,84$ для систолического АД и $p=0,94$ для диастолического АД), в то же время была выявлена тенденция к снижению итогового балла по КШОПС у пациентов с более высокими уровнями средненочного систолического и средненочного диастолического АД ($r = -$

0,37, $p=0,06$ для средненочного систолического АД и $r = -0,36$, $p=0,07$ для средненочного диастолического АД) [181]. Чтобы проверить независимость влияния степени снижения ночного АД на итоговый балл по КШОПС, был проведен множественный регрессионный анализ, который показал, что степень снижения как систолического, так и диастолического средненочного АД (Бета 0,17 (95% ДИ: 1,1–1,3), $p=0,008$ для степени снижения средненочного систолического АД; Бета 0,15 (95% ДИ: 1,0–1,3), $p=0,026$ для степени снижения средненочного диастолического АД) независимо друг от друга была ассоциирована с худшим когнитивным функционированием пациентов, даже после поправки на другие потенциальные факторы риска когнитивного снижения (возраст пациентов, пол, уровни средненочного систолического и средненочного диастолического АД, прием антигипертензивных препаратов, прием снотворных препаратов) [181]. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что у пациентов с длительно существующей АГ недостаточное снижение АД в ночное время (нарушение циркадного ритма АД) независимо ассоциировано со снижением когнитивных функций [181]. В контексте сопоставления результатов этого исследования с полученными нами данными, прежде всего необходимо отметить, что G. Bellelli и соавт. [181] в своем исследовании для оценки когнитивных функций пациентов использовали только КШОПС (оценивает глобальное когнитивное функционирование и не позволяет судить о функционировании отдельных когнитивных доменов; специально разработана для диагностики болезни Альцгеймера и практически не чувствительна в отношении выявления додементных КН нейродегенеративного генеза, а также в отношении выявления сосудистых КН и деменции [154]), тогда как нами было применено 10 различных когнитивных тестов, поэтому мы и смогли обнаружить большее количество статистически значимых ассоциаций между параметрами СМАД и результатами конкретных когнитивных тестов (состоянием конкретных когнитивных функций).

Следовательно, у госпитализированных полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ нами выявлено негативное влияние ряда параметров СМАД, прежде всего более высоких уровней АД в течение суток, на состояние их когнитивных функций. Однако, полученные нами данные ограничены популяцией пациентов, находящихся на стационарном лечении, и не могут быть перенесены на такую же популяцию *амбулаторных* пациентов с АГ, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований по изучению влияния различных параметров СМАД на когнитивное функционирование амбулаторных полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ.

4.6 Обсуждение результатов оценки когнитивных функций полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от результатов тестирования по Госпитальной шкале тревоги и депрессии

В настоящем диссертационном исследовании при оценке психического статуса полиморбидных пациентов старших возрастных групп обнаружено, что, согласно тестированию по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), в части I "Тревога" только у 11 пациентов из 330 (3,3%) количество баллов превышало норму (0-7 баллов) [86], тогда как в части II "Депрессия" этой шкалы число пациентов с количеством баллов больше нормы (0-7 баллов) [86] составило 68 человек (20,6%) (в подавляющем большинстве случаев (65 пациентов (19,7%)) - в пределах 8-10 баллов, что соответствует "субклинически выраженной депрессии") [86]. Медиана итогового балла по субшкале "Тревога" шкалы HADS у обследованных нами пациентов составляла 3 [1;5] балла, а по субшкале "Депрессия" - 5 [3;7] баллов. В свете вышеизложенного необходимо обратить внимание на тот факт, что наличие психических заболеваний (кроме деменции) было критерием невключения в настоящее диссертационное исследование.

Тем не менее, при анализе возможного влияния **тревоги и депрессии (шкала HADS, субшкалы "Тревога" и "Депрессия")** на результаты тестирования когнитивных функций обследованных полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ нами выявлен ряд закономерностей. Так, нами обнаружены статистически значимые линейные зависимости от итогового балла по обеим субшкалам ("Тревога" и/или "Депрессия") количества баллов по тесту символно-цифрового кодирования ($p < 0,001$ в обоих случаях), тесту на повторение цифр в прямом и обратном порядке ($p < 0,001$ в обоих случаях), тесту вербальных ассоциаций (литеральные ассоциации: $p < 0,001$ в обоих случаях); категориальные ассоциации: "Депрессия" - $p = 0,035$, "Тревога" - $p = 0,08$), Бостонскому тесту называния ($p < 0,001$ в обоих случаях): чем больше было количество баллов по субшкалам "Тревога" и/или "Депрессия", тем меньше был итоговый балл по всем вышеперечисленным когнитивным тестам (одно исключение (как уже было сказано выше) - тенденция для связи количества баллов по субшкале "Тревога" с количеством названных слов в субтесте "Категориальные ассоциации" теста вербальных ассоциаций, $p = 0,08$). При использовании метода ранговых корреляций выявлены сходные закономерности.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ существует значимая ассоциация между степенью выраженности тревоги и депрессии, с одной стороны, и выраженностью снижения / нарушения ряда когнитивных функций, с другой, а именно: темпа нервно-психических процессов, скорости мышления, рабочей (оперативной) памяти, семантической памяти, концентрации внимания, зрительно-пространственного восприятия и номинативной функции речи [154].

О наличии статистически значимых и сильных корреляций у пациентов с АГ между выраженностью тревожно-депрессивных расстройств (шкала оценки личностной и ситуативной тревоги Спилбергера–Ханина, Модифицированная шкала депрессии Бека версии 1996 г. (англ. Beck Depression Inventory – II, BDI-II)) и результатами тестирования по определенным нейропсихологическим тестам (МоСА и КШОПС) сообщили также С.К. Межмидинова и соавт. [182]: авторы тоже обследовали пациентов с АГ ($n=65$), но более молодых, чем мы в нашем диссертационном обследовании (в цитируемое исследование включали больных в возрасте от 40 до 80 лет, средний возраст составил $57,17 \pm 10,76$ года [182], тогда как мы обследовали пациентов в возрасте ≥ 60 лет, а медиана возраста составила 79 [72; 84] лет). Важно отметить, что никто из обследованных пациентов в исследовании С.К. Межмидинова и соавт. [182] не наблюдался у психиатра и не имел на момент консультации установленного психиатрического диагноза [182] (также как и в настоящем диссертационном исследовании), а эмоциональные нарушения носили субклинический характер и согласно использованным в работе шкалам, их выраженность обычно определялась как легкая или умеренная [182], что полностью совпадает с результатами настоящего диссертационного исследования (субклинически выраженные тревога и депрессия были выявлены у 9 из 330 пациентов (2,7%) и у 65 из 330 пациентов (19,7%) соответственно, а клинически выраженное тревожное или депрессивное расстройство (согласно интерпритации данных HADS) имелись лишь у единичных пациентов (тревожные расстройства - у 2 (0,6%) пациентов, депрессия - у 3 (0,9%) пациентов).

Мы полностью разделяем мнение авторов цитируемого исследования [182], что эмоциональные нарушения и КН у пациентов с АГ являются составной частью единого симптомокомплекса. Как известно, поражение белого вещества головного мозга сосудистого генеза, характерное для АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний, может приводить к дезинтеграции функциональной связи между лобными долями и подкорковыми структурами с развитием так называемых подкорковых КН [182]. Снижение определенных когнитивных функций, и в первую очередь, снижение интеллектуальной гибкости и трудности смены поведенческого стереотипа, характерное для данной локализации поражения головного мозга, могут predispose к формированию тревожно-депрессивных реакций, особенно в случае каких-либо изменений привычной для пациента жизненной ситуации [182]. При этом хорошо известно, что АГ, наряду с возрастом, является независимым фактором риска развития изменений белого вещества головного мозга у пациентов без инсульта в анамнезе [182, 183].

АГ, депрессия и КН широко распространены среди пожилых людей, и с возрастом их распространенность увеличивается, кроме того, они имеют общие факторы риска, поэтому в старших возрастных группах сочетание этих трех заболеваний / состояний встречается очень часто [41, 184, 184]. Кроме того, ранее в нескольких исследованиях было установлено, что у пациентов с АГ чаще имеются симптомы депрессии, чем у лиц с нормальным АД [186, 187]. Как

АГ, так и депрессия ассоциированы с повышенным риском развития / более быстрыми темпами прогрессирования КН, однако роль, которую депрессия играет в связи между АГ и КН, окончательно не ясна [188]. В свете вышеизложенного, J. Chen и соавт. [188] провели сетевой анализ, целью которого, в том числе, было выяснить, играет ли депрессия опосредующую роль в связи между АГ и КН у лиц в возрасте ≥ 50 лет (средний возраст $79,47 \pm 9,85$ лет и $72,23 \pm 11,04$ лет у пациентов с наличием или отсутствием АГ соответственно, $p < 0,001$ между группами). Это было кросс-секционное исследование с использованием базы данных Tongji Hospital Comprehensive Geriatric Assessment Database. Всего в исследование были включены данные 827 человек, АГ имела место у 68,3% пациентов, в том числе у 73,5% лиц в возрасте ≥ 65 лет и у 36,0% лиц в возрасте 50-64 года). Наличие депрессии оценивали по гериатрической шкале депрессии (англ. Geriatric Depression Scale, GDS-15) (среднее количество баллов у пациентов с наличием и отсутствием АГ - $5,38 \pm 3,83$ балла и $4,22 \pm 3,76$ балла соответственно, $p < 0,001$ между группами), когнитивные функции - по специально адаптированной для китайской популяции версии КШОПС (среднее количество баллов у пациентов с наличием и отсутствием АГ - $21,82 \pm 7,62$ балла и $26,50 \pm 4,35$ балла соответственно, $p < 0,001$ между группами) [188].

Согласно полученным результатам, именно у пожилых (≥ 65 лет) пациентов с АГ (средний возраст - $81,07 \pm 8,25$ лет) наличие депрессии было статистически значимо ассоциировано со снижением когнитивных функций (после поправки на множество ковариат - возраст пациентов, пол, уровень образования (начальное, среднее, высшее и т.д.), статус курения, употребление алкоголя (минимум 1 раз в неделю), ИМТ, сопутствующие заболевания (ИБС, дислипидемия, инсульт в анамнезе, сахарный диабет)), а также с нарушениями сна (при этом подобные ассоциации не были статистически значимыми у лиц более молодого возраста - 50-64 года) [188]. Кроме того, авторы установили, что наличие АГ было статистически значимо ассоциировано как с наличием депрессии, так и с худшим когнитивным функционированием [188]. На основании полученных в ходе исследования данных, авторы сделали вывод о том, что у пациентов старших возрастных групп (≥ 65 лет) АГ может оказывать негативное влияние на их когнитивные функции непосредственно через развитие депрессии и нарушений сна, а также еще через ряд опосредованных механизмов [188]. Полученные J. Chen и соавт. [188] благодаря применению сложных статистических методов данные свидетельствуют о том, что у пациентов в возрасте 65 лет и старше АГ значимо негативно ассоциирована с состоянием когнитивных функций, и эта связь частично обусловлена наличием депрессии и качеством сна.

Следовательно, полученные нами результаты согласуются с данными научной литературы о наличии у пациентов старших возрастных групп с АГ взаимосвязи между КН и выраженность тревожных / депрессивных расстройств.

Выявленные нами статистически значимые взаимосвязи между тревогой / депрессией и состоянием конкретных когнитивных функций также соответствуют

литературным данным о том, функционирование каких именно когнитивных доменов нарушается при наличии у пациента тревожных расстройств [189, 190] или депрессии [189-193].

Так, согласно литературным данным, в популяции лиц старших возрастных групп более высокие уровни тревоги ассоциированы с ухудшением управляющих (исполнительных) функций и со снижением скорости когнитивных процессов, а, кроме того, и с повышенным риском развития деменции [190]. При наличии у пациента депрессии КН являются нейродинамическими (снижение концентрации внимания, нарушение исполнительных функций, скорости когнитивных процессов и др.) [194]. Наиболее частыми когнитивными нарушениями при депрессии являются снижение памяти [195], прежде всего объема кратковременной памяти [196], внимания, зрительно-моторной координации [197], обучения, беглости речи [193]. Предполагают, что у пациентов с депрессивными расстройствами снижение объема кратковременной памяти на физиологическом уровне может быть следствием уменьшения межнейронных связей [196].

Патогенетические механизмы взаимосвязи тревожных расстройств, когнитивных нарушений и артериальной гипертензии. В настоящее время считается, что между тревогой и КН наблюдается двунаправленная взаимосвязь [198, 199]: с одной стороны, тревожные расстройства приводят к ухудшению когнитивных функций, а, по некоторым данным, – и к развитию / утяжелению течения таких хронических неврологических заболеваний, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [200, 201], а, с другой стороны, сами КН выступают в качестве важного звена патогенеза тревожных расстройств [202, 203]. По данным современных нейробиологических исследований, в патогенезе тревожных расстройств активно участвуют именно те зоны головного мозга, которые одновременно ответственны и за когнитивные функции [198]. В этой связи логично предположить, что тревога и КН хотя бы отчасти имеют общие патофизиологические механизмы развития и прогрессирования [198], и ими могут являться нарушения микроциркуляции головного мозга, сопровождающееся снижением перфузии мозга, характерные для АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний [199, 204, 205].

Кроме того, выделяют несколько патофизиологических механизмов, которые могли бы объяснить взаимосвязь тревоги и снижения когнитивного функционирования [190]. Так, тревога может оказывать прямое негативное влияние на когнитивные функции, в первую очередь на внимание и рабочую (оперативную) память [206]. Согласно теории обработки информации Айзенка, тревога влияет на ресурсы рабочей памяти, предназначенные для обработки и хранения информации [207]. При нарушении базовых когнитивных функций, таких как внимание и рабочая память, когнитивные функции более высокого порядка, такие как память и исполнительные (управляющие) функции, с большой долей вероятности, также в последствие будут нарушаться [206]. Кроме того, по мнению некоторых исследователей, между тревогой и

КН имеется причинно-следственная связь - тревога оказывает негативное влияние на когнитивные способности, вызывая повреждение центральной нервной системы [208] через следующие предполагаемые патофизиологические механизмы: 1) гиперкортизолемиа, индуцированная тревогой (может привести к атрофии гиппокампа) [209], 2) сердечно-сосудистые заболевания (тревога тесно ассоциирована с сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего с АГ, дислипидемией, метаболическими нарушениям, вследствие повышения АД, ЧСС и агрегации тромбоцитов [210]; из-за повреждения сосудов головного мозга, характерного для этих заболеваний и состояний, нарушается такая когнитивная функция, как, например, скорость обработки информации (скорость когнитивных процессов)) [211], 3) хроническое воспаление низкой интенсивности [212], 4) подавление нейротрофического фактора головного мозга (син. мозговой нейротрофический фактор, англ. brain derived neurotrophic factor; играет важную роль в образовании миелиновой оболочки нейронов центральной нервной системы) [213], 5) снижение когнитивного резерва [214].

Наконец, повышенную тревожность также рассматривают как продромальный симптом деменции у пациентов старших возрастных групп, поскольку развивающееся нейродегенеративное заболевание может снижать способность пациентов осмысливать события повседневной жизни, снижая их способности справляться с ними и вызывая стресс и тревогу [215].

Патогенетические механизмы взаимосвязи депрессии, когнитивных нарушений и артериальной гипертензии. АГ, депрессия и КН широко распространены среди пожилых людей, и с возрастом их распространенность увеличивается, кроме того, они имеют общие факторы риска, поэтому в старших возрастных группах сочетание этих трех заболеваний / состояний встречается очень часто [41, 184, 185]. В популяционных исследованиях было установлено, что у людей пожилого и старческого возраста симптомы депрессии являются предикторами ухудшения памяти и могут рассматриваться как предвестник и/или сосуществующий симптом ухудшения оперативной (рабочей) памяти [216, 217]. В одном проспективном исследовании было показано, что усиление симптомов депрессии было ассоциировано с КН в любом возрастном периоде, и что симптомы депрессии в старческом возрасте также негативно влияли на состояние когнитивных функций пациентов и приводили к более быстрому снижению их когнитивных способностей, как и у пациентов более молодого возраста [218]. Следовательно, депрессия может играть важную роль в нарушении когнитивных функций, вызванном АГ, у пациентов старших возрастных групп [188]. Рассмотрим возможные патофизиологические механизмы.

Персистирующие симптомы депрессии могут привести к прогрессирующей атрофии гиппокампа и, соответственно, к ухудшению памяти [219]. Как было показано в экспериментальном исследовании на лабораторных животных (мыши), при чрезмерной

активации астроцитов и микроглии в гиппокампе увеличивается интенсивность воспаления, что сопровождается нарушением когнитивных функций [220, 221]. У пациентов с депрессией при различных методах функциональной МРТ обнаруживается уменьшение объема гиппокампа [197], при этом размеры и другие параметры этого дефекта положительно коррелируют с частотой и продолжительностью депрессивных эпизодов [197, 222]. Как известно, именно гиппокамп играет ключевую роль в процессах формирования памяти, гомеостатической адаптации к стрессовым стимулам и обработке эмоций [197, 223]. Именно атрофии гиппокампа и медиальных отделов височной доли уделяется особое внимание именно в аспекте взаимосвязи КН и депрессии [224, 225], т.к. именно с этими изменениями, как считают, связаны не только симптомы депрессии, но и снижение когнитивных функций [225].

У пациентов с депрессией имеются и другие структурно-функциональные головного мозга, которые независимо друг от друга влияют на формирование когнитивного дефицита [197]: например, изменение метаболических показателей в префронтальных и лимбических зонах [197, 226], снижение объема серого вещества в теменно-височных областях, изменения функциональной активности височных областей и мозжечка [197, 227]. Паттерн этих нарушений указывает на то, что вышеперечисленные системы участвуют не только в формировании ключевых симптомов депрессии [197, 228], но и когнитивного дефицита, что связывает эти симптомы в единый симптомокомплекс [197].

Функционирование указанных выше областей головного мозга модулируется, как хорошо известно, моноаминергической нейротрансмиссией [197]. Собственно, нейрональная основа обеспечения таких процессов, как настроение, удовольствие, мотивация, и зависимых от них познавательных и исполнительных (управляющих) функций, представляет собой систему взаимосвязанной моноаминергической нейротрансмиссии [197, 229]. Именно нарушения функциональной сопряженности взаимосвязанных нейронных сетей, по-видимому, непосредственно отвечают за развитие и прогрессирование депрессии [197, 229] и сопряженных с ней КН.

Взаимосвязь сосудистых КН, депрессии и АГ / других сердечно-сосудистых заболеваний наиболее емко, на наш взгляд, отражена в термине "сосудистая" депрессия (симптомы депрессии у пациентов с церебро-васкулярными заболеваниями трактуют как проявление "сосудистой депрессии") [225]. Концепция "сосудистой депрессии" основывается на данных о связи между заболеваниями сердечно-сосудистой системы / цереброваскулярными заболеваниями и депрессией у пациентов старших возрастных групп, а также о связи между ишемическими поражениями головного мозга и характерными депрессивными симптомами [225, 230].

Первоначально сосудистая депрессия определялась как "депрессия с поздним началом" у больных с клиническими и/или нейровиализационными симптомами / признаками диффузного двухстороннего поражения белого вещества головного мозга при так называемой болезни мелких

сосудов, в основе которых лежат сосудистые факторы риска (АГ, сахарный диабет, стеноз сонных артерий, ФП и дислипидемия) [225, 231]. Взаимосвязь цереброваскулярных заболеваний и депрессии считается чрезвычайно сложной, неоднозначной и, как минимум двухсторонней [225]: с одной стороны, депрессия может возникнуть на фоне имеющегося сосудистого заболевания головного мозга, а, с другой стороны, как было установлено, депрессия может спровоцировать возникновение определенных структурно-функциональных изменений головного мозга [225]. Такая сложная и двухнаправленная взаимосвязь обусловлена, прежде всего, тем, что и депрессия и церебро-васкулярные заболевания имеют в своей основе ряд общих патогенетических и генетических факторов риска [225, 232].

Также было выявлено, что у пациентов пожилого возраста с депрессией, по сравнению с пациентами без депрессии, повышен риск развития инсульта [225, 233, 234]: так, в частности, по данным метаанализа А. Рап и соавт. [234] (28 проспективных когортных исследований, в общей сложности - более 317 тыс. участников и более 8 тыс. случаев инсульта), было установлено, что депрессия статистически значимо увеличивает не только риск развития инсульта, но и смертность от инсульта [225].

Кроме того, установлена связь сосудистой депрессии с наличием гиперинтенсивных изменений белого вещества головного мозга на МРТ [206]. Эти изменения являются отражением структурных повреждений лобно-подкорковых структур с нарушением кортико-стриато-паллидо-таламо-кортикальных путей [225, 232]. При этом следует особо обратить внимание на тот факт, что повреждения белого вещества головного мозга чаще затрагивают именно те отделы головного мозга, которые одновременно связаны и с эмоциональной и с когнитивной сферами (а именно, - верхний и нижний продольные пучки, поясной пучок и фронтальные проекции мозолистого тела), вызывая дисфункцию фронтального и фронтолимбического трактов [225, 235].

Наконец, депрессия вызывает множественные функциональные нарушения церебральной микроциркуляции, которые играют важную роль в патогенезе КН и неблагоприятных цереброваскулярных событий (инсульт) [225, 236].

Специально проведенный метаанализ (48 исследований, в общей сложности 43 600 пациента, средний периодом наблюдения 3,7 года) позволил выявить факторы, которые ассоциированы с сосудистой депрессией и, как можно предположить, отражают определенные патофизиологические механизмы ее развития и прогрессирования [225, 237]: с сосудистой депрессией были ассоциированы более высокие уровни эндотелиальных биомаркеров в плазме крови (растворимая форма молекулы межклеточной адгезии-1 (англ. Soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)): ОШ 1,58 (95% ДИ: 1,28–1,96)), гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга (ОШ 1,29 (95% ДИ: 1,19–1,39)),

церебральные микрокровоизлияния (ОШ 1,18 (95% ДИ: 1,03–1,34)) и лакунарные инфаркты (ОШ 1,30 (95% ДИ: 1,21–1,39)).

В последнее время в патогенезе нервно-сосудистой дисфункции все большее внимание привлекает проблема нейровоспаления [225]: его роль в патофизиологии депрессии в целом и сосудистой депрессии, в частности, подтверждается увеличением уровня провоспалительных цитокинов за счет активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, повышением резистентности к глюкокортикоидам и влиянием на синтез и метаболизм серотонина, нейрональный апоптоз и нейрогенез, а также нейропластичность [225]. Так, были получены данные о том, что у больных старших возрастных групп с депрессией имеет место повышение уровня С-реактивного белка в крови [225, 238].

В свете обсуждаемой проблемы, необходимо особо отметить тот факт, что в последние годы резко увеличилось количество публикаций проведенных крупных исследований, целью которых было выявление факторов, объясняющих связь депрессии и КН у пациентов старших возрастных групп (особенно, из Китая): в этих исследованиях, в частности, было установлено, что "связующим звеном" между депрессией и КН у полиморбидных пациентов старших возрастных групп, в том числе (и прежде всего) полиморбидных пациентов с АГ, являются нарушения сна [188, 239] и общие факторы риска, ассоциированные с образом жизни пациентов (курение, употребление алкоголя, низкая физическая активность, неправильное питание и др.) [239].

Таким образом, дальнейшее изучение вопроса о влиянии депрессии и/или тревожных расстройств на когнитивное функционирование пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ и факторах, прежде всего модифицируемых, которые лежат в основе этой взаимосвязи, позволит разработать дифференцированную тактику ведения таких пациентов и новые терапевтические стратегии лечения этих больных.

4.7 Обсуждение результатов оценки когнитивных функций полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от их индекса массы тела

Среди полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ, включенных в настоящее исследование, медиана ИМТ составила 26,4 [23,6; 29,4] кг/м², при этом 69 из 220 пациентов (21%) имели ожирение (ожирение I ст. - 45 пациентов (13%), ожирение II ст. - 17 пациентов (5%), ожирение III ст. - 7 пациентов (2%)), 142 из 330 пациентов - избыточную массу тела (43%), тогда как дефицит массы тела имелся лишь у одного больного (0,3%). Мы оценили возможную взаимосвязь между ИМТ и результатами когнитивных тестов с помощью двух статистических методов (ранговых корреляций по Спирману и линейного регрессионного анализа): никаких статистически значимых взаимосвязей выявлено не было. Следовательно,

ИМТ не является предиктором наличия КН у обследованных нами полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ.

Результаты проведенных в настоящее время исследований (прежде всего популяционных) о взаимосвязи между ИМТ и состоянии когнитивных функций у лиц старших возрастных групп противоречивы. Так, в европейском популяционном исследовании у лиц с избыточной массой тела и ожирением отмечено худшее когнитивное функционирование [240], а в популяционном индийском исследовании [241], напротив, у лиц с избыточной массой тела и ожирением состояние когнитивных функций было лучше, чем у лиц с нормальной массой тела, а снижение когнитивных функций было выявлено у лиц с дефицитом массы тела. Наконец, в популяционном исследовании, проведенном в Малайзии [242], выявлена линейная связь между ИМТ и результатами тестирования когнитивных функций: для лиц с более высокой массой тела было характерно лучшее когнитивное функционирование.

В научной литературе имеется ряд публикаций результатов исследований, в которых оценивалось состояние когнитивных функций у лиц старших возрастных групп в зависимости от ИМТ [240-242]. Наибольшее внимание заслуживают данные крупного популяционного исследования, проведенного в Испании [240]. Авторы этого исследования проанализировали данные 1949 человек в возрасте ≥ 65 лет, принимавших участие в популяционном наблюдательном исследовании the Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) study. Среди участников цитируемого исследования (медиана возраста - 74 года) у 507 человек ИМТ был $< 25,0$ кг/м², 850 человек имели избыточную массу тела и 592 - ожирение (наличие высшего образования у пациентов в этих трех подгруппах - 21,6%, 17,4% и 6,9% соответственно, $p < 0,001$; частота АГ - 46%, 52,4% и 65% соответственно; $p < 0,001$ между группами в обоих случаях). В публикации не приведены данные о том, имелись ли среди участников 1 группы пациенты с дефицитом массы тела. Состояние когнитивных функций оценивали с помощью батареи нейропсихологических тестов, включавшую 37-ую версию КШОПС (37-КШОПС; глобальное когнитивное функционирование), часть А теста построения маршрута (скорость психомоторных процессов, внимание; результаты данного теста трактовали следующим образом: 1) время, необходимого для выполнения задания (> 5 мин. против ≤ 5 мин.), и 2) количество ошибок (более высокие баллы указывают на более серьезные КН)), субтест на категориальные ассоциации теста вербальных ассоциаций а) животные, б) фрукты; беглость речи, сематическая память; чем меньше названо слов за 60 мин, тем тяжелее КН) и 6-ти когнитивных тестов, оценивающих память [240].

С помощью множественного логистического регрессионного анализа, с коррекцией на возраст пациентов, пол, уровень образования, факт приема лекарственных средств, потенциально влияющих на когнитивные функции, наличие АГ, сахарного диабета, деменции, статус курения и употребление алкоголя, а также окружность талии, авторы обнаружили, что ожирение / избыточная масса тела были ассоциированы со статистически значимой повышенной

вероятностью нахождения в самом низком квартиле по результатам ряда когнитивных тестов (худшие результаты тестирования): 37-КШОПС, часть А теста построения маршрута (количество ошибок), субтест на категориальные ассоциации (количество названных слов), отсроченное воспроизведение слов через 6 мин. (оперативная память), непосредственное воспроизведение текста (логическая память) [240]. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что в их большой выборке участники с избыточной массой тела и ожирением хуже справились со стандартными нейропсихологическими тестами, чем участники с ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$ [240]. Результаты данного крупного популяционного исследования (европейская популяция) подтверждают гипотезу о негативном влиянии избыточной массы тела и ожирения на когнитивное функционирование лиц в возрасте ≥ 65 лет.

А. Roy [241] опубликовал данные кросс-секционного исследования, в котором приняли участие 21 000 лиц старше 60 лет (участники первой волны (2017-2018 гг.) популяционного индийского исследования Longitudinal Ageing Study of India (LASI)) (25,3% участников имели дефицит массы тела (ИМТ $<18,5 \text{ кг/м}^2$), 51,4% - нормальный ИМТ, 18,0% - избыточную массу тела (ИМТ $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$) и 5,3% страдали ожирением (ИМТ $\geq 30,0 \text{ кг/м}^2$). Высокий уровень образования (длительность обучения ≥ 10 лет) имели 16,1% участников, а 53,1% участников страдали хроническими заболеваниями (данные о конкретных заболеваниях и их частоте в публикации не приведены). С помощью ряда тестов (как широко применяемых для оценки когнитивных функций, например, тест "10 слов", так и малораспространенных) оценивали следующие когнитивные домены: кратковременную слухо-речевую память, ориентацию пациента в месте, времени и собственной личности, внимание, исполнительные функции. Результаты всех тестов, выраженные в баллах, затем суммировали и этот интегральный показатель расценивали как показатель глобального когнитивного функционирования [241]. Взаимосвязь между ИМТ и состоянием когнитивных функций оценивали с помощью логистической регрессии (в качестве референсной группы выступали участники с нормальным ИМТ) [241].

Согласно результатам однофакторного регрессионного анализа (без поправок на какие-либо другие факторы риска), было выявлено, что, по сравнению с лицами с нормальной массой тела, показатель глобального когнитивного функционирования (уровень когнитивных способностей) был статистически значимо ниже у участников с дефицитом массы тела, но статистически значимо выше (!) как у пациентов с избыточной массой тела, так и у пациентов с ожирением ($p < 0,001$ для всех сравнений) [241]. После коррекции (модель 2) на социально-демографические факторы (возраст, пол, проживание в городе или сельской местности, уровень образования, семейный статус и др.), факторы относящиеся к категории "поведение, связанное со здоровьем" (англ.: health-related behavior; любое действие, которое связано с предотвращением заболеваний, поддержанием здоровья, улучшением здоровья или восстановлением здоровья

[243]) (курение, употребление алкоголя, физическая и социальная активность)), факторы, связанные со здоровьем (наличие хронических заболеваний, депрессии, снижение активность повседневной жизни (англ. Activities of daily living, ADL), снижение инструментальной деятельности в повседневной жизни (англ. Instrumental Activities of Daily Living, IADL), результаты самооценки пациентом состояния своего здоровья), выявленные различия между группами сохранили свою статистическую значимость ($p < 0,001$ для всех сравнений), хотя значения коэффициента β и уменьшились: у участников с дефицитом массы тела - коэффициент β равен $-0,72$ (95% ДИ: $-0,89, -0,54$), у лиц с избыточной массой тела - β $0,57$ (95% ДИ: $0,39-0,75$), у пациентов с ожирением - β $0,97$ (95% ДИ: $0,68-1,26$) [241]. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что в наблюдаемой ими популяции лиц пожилого и старческого возраста участники с дефицитом массы тела хуже справились с нейропсихологическими тестами, чем лица с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением [241].

Y.A. Momtaz и соавт. [242] провели кросс-секционное исследование с использованием данных популяционного исследования (национальная репрезентативная выборка Малайзии) "Determinants of Wellness among Older Malaysians: A Health Promotion Perspective" (2008-2009 гг.). Из базы данных авторы отобрали 2287 человека в возрасте ≥ 60 лет (средний возраст $68,7 \pm 6,6$ лет (от 60 до 103 лет), среднее количество лет обучения $3,48 \pm 3,47$ года, средний ИМТ $24,1 \pm 4,60$ кг/м², средний итоговый балл по КШОПС $24,5 \pm 5,6$ балла). Необходимо особо отметить тот факт, что среди участников исследования 39,4% формально вообще не имели образования. Среди участников исследования за 12 месяцев, предшествующих визиту включения, 18,5% не имели определенных заболеваний из специального чек-листа, 26,8% имели 1 заболевание, 40,4% - 1 или 2 заболевания, а 14,3% пациентов - 4 и более заболеваний (учитывали наличие таких заболеваний, как бронхиальная астма, онкологические заболевания, сахарный диабет, гастрит, заболевания органов зрения и слуха, АГ, другие сердечно-сосудистые заболеваний, артрит с болевым синдромом, инсульт, заболевания почек, туберкулез). На основании ИМТ участники были разделены на 3 группы: дефицит массы тела (ИМТ $< 18,5$ кг/м²; ~10% участников исследования), нормальная масса тела (ИМТ - $18,5-24,9$ кг/м²), избыточная масса тела / ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м²; ~40% участников исследования). Состояние когнитивных функций участников оценивали с помощью КШОПС [242].

Согласно результатам множественного линейного регрессионного анализа, после поправки на возраст, пол, длительность обучения, семейный статус, статус занятости (работает / не работает), перенесенные заболевания, физическую активность и уровень дохода семьи, была обнаружена положительная статистически значимая ассоциация между ИМТ и количеством баллов по КШОПС (β 10, $p < 0,001$), т.е. лучшее когнитивное функционирование было характерно для лиц с более высокой массой тела [242]. Полученные данные были подтверждены и в ходе

факторного анализа ANCOVA ($F_{10,8}$, $p < 0,001$ после корректировки на возможные другие факторы риска развития КН (коварианты) - перечислены выше) [242].

Анализируя результаты цитируемых выше исследований и сопоставляя их с результатами настоящего диссертационного исследования (отсутствие статистически значимой связи между ИМТ пациентов и результатами нейрокогнитивных тестов), прежде всего, необходимо учитывать тот факт, что в популяционных исследованиях участвуют **все** лица определенного возраста, в том числе люди, не имеющие хронических заболеваний, тогда как мы изучали когнитивное функционирование *именно у пациентов с наличием большого количества различных сосуществующих заболеваний, являющихся факторами риска развития когнитивных нарушений*. Поэтому вклад какого-либо заболевания / состояния (например, ожирения, в контексте обсуждаемого вопроса) в снижение когнитивного функционирования таких полиморбидных пациентов старших возрастных групп может претерпевать существенное изменение, вплоть до полного нивелирования. Однако, на наш взгляд, другим, более вероятным объяснением полученных нами результатов (и их несоответствия, в определенной степени, данным научной литературы), является тот факт, что в такой когорте пациентов (полиморбидные пациенты старших возрастных групп) ИМТ не может рассматриваться как надежный маркер наличия ожирения и ассоциированных с ним метаболических нарушений / ассоциированных заболеваний, т.к. у полиморбидных пациентов пожилого и, особенно, старческого возраста очень высока распространенность так называемого саркопенического ожирения [244, 245]. Здесь уместно напомнить, что в настоящее диссертационное исследование мы включали пациентов в возрасте 60 лет и старше, а 47,6% из них были в возрасте ≥ 80 лет.

Понятие "саркопеническое ожирение" стало применяться относительно недавно, оно характеризует сочетание ожирения и саркопении [244, 245]. В свою очередь, под саркопенией понимают атрофические дегенеративные изменения скелетных мышц, приводящие к потере их силы и объема [245]. Этот процесс ассоциирован со старением, но встречается при некоторых заболеваниях и в более молодом возрасте (например, у пациентов с остеоартритом, сопровождающимся болевым синдромом) [245].

Распространенность саркопенического ожирения в настоящее время точно не установлена, прежде всего, из-за того, что его четкие диагностические критерии были сформулированы и прописаны совсем недавно (в 2022 году) [246], в связи с этим распространенность саркопенического ожирения в различных исследованиях существенно колеблется и зависит от используемых критериев и методов оценки состава тела (биоимпедансный анализ состава тела или двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) [245, 247, 248, 249]. Так, согласно данным различных эпидемиологических исследований, распространенность саркопенического ожирения в старшей возрастной группе колеблется у мужчин от 4 до 84%, у женщин - от 4 до 94% [245, 250]. В исследованиях, где основным

критерием саркопении являлось снижение мышечной массы, распространенность саркопенического ожирения среди пациентов старших возрастных групп колебалась от 4 до 12% [245].

Таким образом, исходя из вышеизложенного, одним из персективных направлений дальнейшей разработки темы настоящего диссертационного исследования мы считаем изучение влияния *саркопенического ожирения* на когнитивное функционирование полиморбидных пациентов старших возрастных групп.

4.8 Обсуждение результатов оценки когнитивных функций полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от наличия у них высшего образования

В настоящем диссертационном исследовании факт влияния образования на наличие нейродегенеративных КН (КШОПС и ADAS-Cog) у полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ был подтвержден при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных. Согласно полученным нами данным, наличие высшего образования было статистически значимо ассоциировано с лучшим когнитивным статусом: итоговый балл по КШОПС ≤ 23 баллов - ОШ 0,09 (95% ДИ: 0,03-0,31), $p < 0,001$; итоговый балл по ADAS-Cog ≥ 13 баллов - ОШ 0,34 (95% ДИ: 0,22-0,54), $p < 0,001$. В то же время влияния высшего образования на наличие КН сосудистого генеза (итоговый балл по MoCA ≤ 22 и итоговый балл по MoCA ≤ 25) при проведении подобного однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных переменных) выявлено не было.

Полученные нами результаты соответствуют данным научной литературы о том, что более высокий уровень образования (более длительное обучение в годах) ассоциировано с лучшим когнитивным функционированием пациентов в пожилом и старческом возрасте (но не с более медленным темпом когнитивного снижения и с более поздним возрастом диагностики деменции) [251-255].

Учитывая возраст пациентов, включенных в настоящее диссертационное исследование, наибольший интерес среди имеющихся научных публикаций имеют результаты исследования F.S. Rodriguez и соавт. [251], в котором авторы изучали влияние более высокого уровня образования (на основании продолжительности обучения в годах) на снижение когнитивных функций и риск развития деменции у лиц в возрасте 75 лет и старше (средний возраст на момент включения в исследование $81,1 \pm 4,6$ года), проживающих в Германии. В выборку вошли 742 человека из популяционного наблюдательного исследования the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+; 1998-2013 гг.), у которых не было деменции на визите включения в исследование. Тестирование когнитивных функций проводили с помощью КШОПС (средние

значения на момент включения в исследование - $27,2 \pm 2,0$ балла), диагноз деменции ставили в соответствии с критериями DSM-IV (за период наблюдения (~15 лет) деменция была диагностирована у 120 пациентов (16,2%), средний возраст пациентов в момент постановки данного диагноза $87,4 \pm 4,6$ года). В среднем, длительность обучения участников исследования составляла $12,0 \pm 1,8$ лет, в том числе ≤ 9 лет - в 18,1% случаев, > 9 лет - в 81,9% случаев, ≤ 10 лет - в 20,2% случаев, > 10 лет - в 79,8% случаев, ≤ 12 лет - в 66,3% случаев, > 12 лет - в 33,7% случаев. В результате анализа полученных результатов авторы обнаружили, что лица с большим количеством лет обучения (более высокий уровень образования) имели более высокое совокупное когнитивное функционирование в течение периода жизни от 75 до 100 лет (взвешенное по вероятности выживания), но не более поздний возраст начала деменции. Что касается когнитивного функционирования, результаты одномерной и многомерной моделей показали статистически значимую связь между продолжительностью обучения и улучшением когнитивного функционирования в дальнейшей жизни (многомерная модель: $p < 0,001$, коэффициент 0,428, стандартная ошибка 0,070). Чтобы проверить наблюдаемые эффекты, авторы сравнили лиц с длительностью обучения ≤ 9 лет и лиц с образованием > 9 лет, а также лиц с длительностью обучения $\leq 10 / > 10$ лет и, наконец, лиц с длительностью обучения $\leq 12 / > 12$ лет и получили сходные статистически значимые результаты (эффект оставался относительно стабильным для каждого сравнения). Что же касается возраста начала деменции, то результаты как одномерного, так и многомерного анализа моделей логистической регрессии не показали существенного (статистически значимого) влияния количества лет обучения на возраст дебюта (постановки диагноза) деменции. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что у людей в возрасте 75 лет и старше более высокий уровень образования (более длительное обучение) способствует более высокому когнитивному функционированию (снижению выраженности КН).

В рамках популяционного исследования G. Chen и соавт. [252] изучили влияние образования на КФ пациентов в возрасте ≥ 60 лет. Для анализа они отобрали 731 пациента (медиана возраста 66 лет (62,0-70,5 года)), медиана лет обучения - 8 лет (4-9 лет); частота сопутствующей АГ - 47,2%, в том числе 451 пациента с субъективными КН (1 группа; медиана лет обучения - 8 лет; частота сопутствующей АГ - 47,7%) и 281 пациента с КН (273 с умеренными КН + 8 пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера) - 2 группа (медиана лет обучения 6 лет; частота сопутствующей АГ - 46,4%; частота наличия сопутствующей АГ статистически значимо не отличалась между группами). Авторы не включали в анализ пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, черепно-мозговыми травмами, болезнью Паркинсона, психическими заболеваниями (кроме деменции), анемией, заболеваниями щитовидной железы с нарушениями ее функции. Сразу же при анализе исходной характеристики больных обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов 2 группы медиана лет обучения была статистически

значимо ниже, чем у пациентов с субъективными КН (8 лет (6;9 лет) и 6 лет (3;9 лет) соответственно, $p < 0,001$), при этом медиана возраста у больных обеих групп была сопоставима (66 лет (62;70 лет) и 66 лет (63;72 года) соответственно, $p = 0,017$). Для оценки КФ использовались несколько когнитивных тестов: слуховой вербальный обучающий тест с непосредственным и отсроченным воспроизведением (Auditory Verbal Learning Test Huashan version long-delayed free recall, AVLТ-H-N5 и AVLТ-H-N7; позволяет оценить оперативную и слуховую кратковременную память), субтест на категориальные ассоциации (животные) теста вербальных ассоциаций (выявление нарушений речевой активности различного генеза и оценка семантической памяти и темпа нервно-психических процессов), тест рисования часов (оценка зрительно-пространственных и управляющих функций; используется как скрининговый тест на наличие деменции), МоСА). В дальнейшем исходя из медианы лет обучения авторы разделили пациентов 1 и 2 групп на две подгруппы - с высоким и низким уровнем образования (соответственно, среди пациентов с субъективными КН "низкий" уровень образования соответствовал 0-8 годам обучения, "высокий" - 9-18 годам обучения; соответствующие критерии в группе пациентов с КН составили 0-6 лет для "низкого" уровня образования и 7-12 лет для "высокого" уровня образования) [252].

Согласно результатам однофакторного линейного корреляционного анализа, количество лет обучения статистически значимо коррелировало с результатами всех используемых когнитивных тестов как в общей когорте пациентов ($p < 0,001$ во всех случаях), так и в группах пациентов с субъективными КН ($p < 0,001$ во всех случаях) и с умеренными КН/деменцией ($p < 0,001$ во всех случаях) [252]. Множественный регрессионный анализ, с поправкой на возраст, пол и наличие АГ, СД и дислипидемии, выявил, что "высокий" уровень образования оказывает положительное влияние на все анализируемые когнитивные функции пациентов как в общей когорте больных (во всех случаях $p < 0,001$), так и в группах с субъективными КН и с умеренными КН/деменцией. Так, например, в общей когорте больных для МоСА теста коэффициент β составил 0,674 (95% ДИ: 0,583-0,766), $p < 0,001$, в группе пациентов с субъективными КН - $\beta = 0,44$ (95% ДИ: 0,344-0,536), $p < 0,001$, в группе пациентов с умеренными КН/деменцией - $\beta = 0,704$ (95% ДИ: 0,554-0,854), $p < 0,001$. Определенные несоответствия результатов нашего исследования и исследования G. Chen и соавт. [252], по всей вероятности, связаны с возрастным составом включенных пациентов: в настоящем диссертационном исследовании медиана возраста пациентов составила 79 [72; 84] лет, а в исследовании G. Chen и соавт. [252] - 66 лет; т.е. пациенты, принимавшие участие в исследовании G. Chen и соавт. [252] были значительно моложе. Кроме того, в настоящем диссертационном исследовании все 100% пациентов имели сопутствующую АГ, а в исследовании G. Chen и соавт. [252] ей страдали менее половины пациентов (47,2%); сопутствующий СД в настоящем исследовании присутствовал у пациентов в 35% случаев, а в исследовании G. Chen и соавт. [252] почти в 3 раза реже (12,4% случаев). Данные

о других сопутствующих заболеваниях в публикации G. Chen и соавт. [252] не приводятся. Вероятно, с накоплением количества заболеваний, являющихся факторами риска развития КН и деменции (АГ, СД, ФП, ИБС и др.) "протективная" роль образования частично нивелируется, как минимум в отношении сосудистых КН/деменции. Тем интересней и важней с практической точки зрения выглядит обнаруженный нами факт, что высокий уровень образования является анти-фактором риска развития нейродегенеративных КН у полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ.

C. Du и соавт. [253] также среди прочего изучали возможную связь между образованием и состоянием когнитивных функций (использовалась методика модифицированного "телефонного интервью для определения когнитивного статуса") у лиц в возрасте ≥ 50 лет ($n=3201$, средний возраст - $74,18 \pm 6,29$ лет, средняя длительность обучения - $12,75 \pm 2,89$ лет; доля больных с хроническими заболеваниями - $2,30\% \pm 1,35\%$) и обнаружили, что большая длительность обучения (более высокий уровень образования) была ассоциирована с лучшим когнитивным функционированием в пожилом возрасте ($b=0,211$ (95% ДИ: $0,163-0,259$), $p<0,01$).

Сходные результаты были получены T. Zhong и соавт. [254] и N.G. Gonçalves и соавт. [255] для соответственно, азиатской (китайцы) и латиноамериканской (мексиканцы и бразильцы) популяции лиц в возрасте ≥ 50 лет.

Полученные нами результаты (а также результаты исследований, цитируемых выше) могут быть объяснены широко распространенной теорией когнитивного резерва. Когнитивный резерв - это способность головного мозга оптимизировать или максимально увеличивать свою производительность за счет дифференцированного набора нейрональных связей, что, возможно, приводит к использованию альтернативных когнитивных стратегий [256, 257]. Поскольку нейрональные реакции в головном мозге, связанные с когнитивным резервом, являются нормальным ответом на усложнение когнитивных задач, это определение предполагает, что когнитивный резерв имеется как у здоровых людей, так и у пациентов с различными патологическими изменениями головного мозга и выражается в активизации его нейрональных связей [257]. В нейронауках при изучении когнитивных функций в норме и при патологии для объяснения несоответствия между степенью выраженности патологических изменений головного мозга и клиническими проявлениями КН при разнообразных заболеваниях головного мозга предложено разделять понятия "мозговой резерв" и "когнитивный резерв" [256, 257]. Концепция когнитивного резерва основывается на способности функциональных процессов головного мозга, которые позволяют некоторым людям сохранять работоспособность в ответ на изменения или повреждения головного мозга; именно эта концепция была предложена для объяснения несоответствия между степенью нейропатологической нагрузки и состоянием когнитивных функций [257-259].

Когнитивный резерв является в определенном смысле теоретической конструкцией и не измеряется напрямую; вместо этого были измерены суррогатные показатели, такие как уровень образования, широко известный в медицинской и в немедицинской литературе IQ (от англ. *intelligence quotient*, «айкью», «коэффициент интеллекта» - уровень интеллекта человека по отношению к среднестатистическому показателю для его возраста; IQ измеряют с помощью соответствующих тестов), сложность профессии (характеристика, которая определяется по следующим критериям: ответственность работы, высокие требования к квалификации специалистов, опасность работы и риски для жизни, физические нагрузки, эмоциональное напряжение в работе, тяжёлые условия труда, необходимость постоянного обучения [260]), досуг и физическая активность [257, 261].

Понятие "когнитивный резерв", наиболее широко применяемое при деменции, часто используется для объяснения механизмов устойчивости к невропатологическим изменениям [257]. Существует две концепции когнитивного резерва: одна представляет его как пассивный процесс – резерв определяется с точки зрения размера повреждения головного мозга, которое отмечается до достижения порога клинического проявления; другая предполагает, что головной мозг может активно компенсировать имеющиеся патологические изменения; эти два подхода не являются взаимоисключающими, а, скорее, дополняют друг друга [257]. Когнитивный резерв, в отличие от "мозгового резерва" характеризует "активный" механизм противостояния развитию / прогрессированию патологического процесса в головном мозге [256, 257]. В отличие от мозгового резерва ("аппаратного обеспечения") когнитивный резерв аналогичен "программному обеспечению" головного мозга (по аналогии с компьютером) [256, 257] и описывает устойчивость конкретной(-ых) когнитивной(-ых) функции(-й) к патологическим изменениям в головном мозге или способность использовать альтернативные функции, когда определенная функция нарушается [257]. Лица с повышенным когнитивным резервом более образованны, имеют более высокий уровень интеллекта, более успешны в профессиональном плане [256, 257].

В ранее проведенном исследовании с перекрестным дизайном было показано, что наличие когнитивного резерва оказывает положительное влияние на множество различных когнитивных функций у пациентов с положительным анализом на биомаркеры болезни Альцгеймера, т.е. на ранней стадии данного заболевания [262]. Эти данные были подтверждены результатом более позднего продольного исследования [263]: его результаты свидетельствуют о том, что более высокий когнитивных резерв ассоциируется с более медленными темпами прогрессирования клинических симптомов (прежде всего КН) на додементных стадиях болезни Альцгеймера [263]. Хотелось бы обратить особое внимание на тот факт, что ассоциация между уровнем образования и состоянием КФ была ранее выявлена именно для нейродегенеративных (но не сосудистых) КН, что соответствует результатам настоящего диссертационного исследования.

Таким образом, более высокий уровень образования, полученный в детские и юношеские годы и получение высшего образования (на протяжении всей жизни) снижают риск развития деменции в популяции [264, 265]. Общие когнитивные способности повышаются по мере получения человеком образования, достигая пика в позднем подростковом возрасте, когда головной мозг достигает наибольшей пластичности, с относительно небольшим дальнейшим прогрессом (в возрасте после 20 лет) в случае получения высшего образования [264, 265]. Эти факты свидетельствуют о том, что когнитивная стимуляция более важна в раннем возрасте; большая часть очевидного последующего эффекта может быть связана с тем, что люди с более высокими когнитивными функциями ищут когнитивно стимулирующие занятия и дополнительное образование в последующие годы жизни [264, 265]. Улучшение условий, влияющих на развитие человека в течение первых десятилетий жизни, таит в себе огромный потенциал для улучшения когнитивных способностей и в среднем, и в пожилом возрасте и, тем самым, потенциал для снижения нагрузки на общественное здравоохранение, связанной с когнитивным старением и деменцией [266].

4.9 Обсуждение влияния когнитивного функционирования на функциональный статус полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной артериальной гипертензией

Понятие "функциональный статус" подразумевает способность пациента к самостоятельному выполнению повседневных задач, включая задачи, не являющиеся основополагающими, но необходимые для его *независимой жизни* (без помощи посторонних лиц) [267]. Функциональный статус является важным и чувствительным показателем состояния здоровья пациентов старших возрастных групп и, следовательно, одним из главных параметров для анализа и мониторинга в процессе лечения пациентов старших возрастных групп в условиях реальной клинической практики [267]. Поддержание базового уровня повседневной активности пациента, мероприятия, направленные на сохранение физического, когнитивного и социального функционирования (увеличение физической активности, социализация и др.), помогут обеспечить повышение уровня физического функционирования, безопасность и продолжительность жизни пациентов пожилого и старческого возраста [267].

В нашей когорте полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ мы изучили возможное влияние состояния когнитивных функций на функциональный статус пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ и выявили статистически значимую линейную зависимость итогового количества баллов по опроснику функциональной активности (FAQ) от результатов тестирования по 7 из 10 применявшихся в нашем исследовании когнитивных тестов [268]: 1) итогового балла по КШОПС (чем ниже итоговый балл по КШОПС, тем выше итоговый балл по опроснику FAQ), $p < 0,001$; 2) итогового балла по MoCA (чем ниже

итоговый балл по MoCA, тем выше итоговый балл по опроснику FAQ), $p < 0,001$; 3) итогового балла по ADAS-Cog (чем выше итоговый балл по ADAS-Cog, тем больше итоговый балл по опроснику FAQ), $p < 0,001$; 4) итогового балла по тесту символьно-цифрового кодирования (чем ниже итоговый балл по тесту символьно-цифрового кодирования (DSST), тем выше итоговый балл по опроснику FAQ), $p = 0,002$; 5) итогового балла по тесту повторения цифр в прямом и обратном порядке (чем ниже итоговый балл по тесту повторения цифр в прямом и обратном порядке (Digit Span), тем больше итоговый балл по опроснику FAQ), $p = 0,004$; 6) количества воспроизведенных слов при непосредственном воспроизведении (тест "10 слов") (чем меньше количество воспроизведенных слов при непосредственном воспроизведении, тем больше итоговый балл по опроснику FAQ), $p < 0,001$; 7) количества воспроизведенных слов при отсроченном (через 10 минут) воспроизведении (тест "10 слов") (чем меньше количество воспроизведенных слов при отсроченном воспроизведении, тем больше итоговый балл по опроснику FAQ), $p < 0,001$. С помощью метода ранговых корреляций обнаружены сходные закономерности [268].

Кроме того, была обнаружена статистически значимая линейная зависимость итогового количества баллов по опроснику функциональной активности (FAQ) от возраста пациентов (чем старше пациент, тем больше итоговый балл по опроснику FAQ) и от индекса коморбидности Чарлсон (чем больше индекс коморбидности Чарлсон, тем больше итоговый балл по опроснику FAQ), $p < 0,001$ в обоих случаях. Поэтому далее мы провели множественный линейный регрессионный анализ с поправкой на возраст (модель 1) и с поправкой на индекс коморбидности Чарлсон (модель 2) и установили, что количество баллов по опроснику FAQ (т.е. функциональный статус пациентов) было по-прежнему статистически значимо ассоциировано с количеством баллов по всем вышеперечисленным когнитивным тестам, кроме Digit Span для модели 1 (поправка на возраст) и с результатами всех перечисленных выше когнитивных тестов для модели 2 (поправка на индекс коморбидности Чарлсон) [268]. Это свидетельствует о том, что к снижению функционального статуса полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ приводит ухудшение различных когнитивных функций, причем не зависимо от возраста пациентов и бремени полиморбидности [268].

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, имеющихся в научной литературе.

Так, еще в базовой статье R. I. Pfeffer и соавт. [87], где впервые были представлены результаты использования в клинической практике опросника функциональной активности (англ. Functional Activities Questionnaire, FAQ), который мы использовали в настоящем диссертационном исследовании для оценки функционального статуса пациентов, также была оценена возможная взаимосвязь между функциональным и когнитивным статусом пожилых пациентов. Авторы обнаружили, что более высокий балл по разработанному ими опроснику FAQ

был ассоциирован со снижением как функциональной активности, так и когнитивного функционирования согласно использованным исследователями когнитивным шкалам (КШОПС, тест символьно-цифрового кодирования (DSST), матрицы Равена (англ. Raven Progressive Matrices), краткий портативный опросник психического статуса (англ. The Short Portable Mental Status Questionnaire, SPMSQ)) [87, 268].

Связь между когнитивным и функциональным статусом пожилых больных выявили также D.C. Mograbi и соавт. [269]: авторы обнаружили, что со снижением активности в повседневной деятельности (син. повседневная активность, англ. Activities of daily living, ADL) у лиц пожилого и старческого возраста без деменции лучше всего коррелирует состояние такой когнитивной функции, как непосредственная вербальная память, а у пациентов с деменцией - семантическая вербальная беглость речи.

ADL делят на базовую активность повседневной жизни (англ. basic activities of daily living, BADL) и инструментальную активность повседневной жизни (англ. instrumental activities of daily living, IADL) [268, 269]. Базовая активность повседневной жизни (BADL) — это повседневная деятельность, связанная с физиологическими потребностями, такими как прием пищи, купание, одевание и т.д., тогда как инструментальная активность повседневной жизни (IADL) - это более сложные социальные навыки, необходимые для независимого от помощи других людей (прием лекарственных средств, ведение домашнего хозяйства, приготовление пищи, стирка, использование бытовой техники в домашних условиях, финансы, покупки, пользование общественным транспортом, и т.д.) [268, 269].

D. Romero-Ayuso и соавт. [270] также изучали связь между состоянием когнитивных функций пожилых людей и их способностью выполнять повседневные действия (ADL). Результаты исследования свидетельствуют о высокой корреляции между когнитивным функционированием и показателями ADL: простые повседневные действия (BADL) - $r=0,798$; $p<0,001$; инструментальные повседневные действия (IADL) - $r=0,740$; $p<0,001$) [268, 270]. По данным Q. Sun и соавт. [271] состояние КН является статистически значимым предиктором умеренного (оценивалось по 4 признакам - одевание, передвижение, купание и пользование туалетом) ($\beta=-0,13$, $p<0,05$) и выраженного (оценивалось по 2 признакам - прием пищи, навыки личной гигиены) снижения способностей выполнять повседневные действия (ADL) ($\beta=-0,17$, $p<0,01$) у лиц в возрасте ≥ 75 лет (период наблюдения - 3 года) [268].

Таким образом, согласно полученным нами данным, согласующихся с данными научной литературы, у полиморбидных пациентов старших возрастных групп снижение когнитивного функционирования по различным когнитивным доменам обуславливает снижение их функционального статуса.

4.10 Обсуждение влияния наличия сопутствующих заболеваний на функциональный статус полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной артериальной гипертензией

Далее мы решили оценить возможный вклад определенных сопутствующих заболеваний в снижение функционального статуса полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ - *ФП и ее отдельных форм (пароксизмальная, постоянная), а также ХБП и ее стадий (3А, 3Б)*. С этой целью нами был выполнен **однофакторный логистический регрессионный анализ качественных (категориальных) переменных**. Со снижением функционального статуса (итоговый балл по FAQ ≥ 9) статистически значимо было ассоциировано наличие ФП (ОШ 1,79 (95% ДИ: 1,11-2,88), $p=0,017$), в том числе постоянной формы ФП (ОШ 2,46 (95% ДИ: 1,31-4,63), $p=0,005$), но не пароксизмальной формы ФП ($p=0,33$), а также ХБП 3 стадии (ОШ 1,84 (95% ДИ: 1,13-2,99), $p=0,015$), в том числе ХБП 3Б стадии (ОШ 1,97 (95% ДИ: 1,11-3,52), $p=0,021$), но не 3А стадии ($p=0,064$) [268].

Медиана итогового балла по опроснику FAQ были статистически значимо выше у больных с наличием сопутствующей ФП по сравнению с пациентами без ФП и у больных с наличием сопутствующей ХБП по сравнению с пациентами без ХБП ($p=0,001$ и $p=0,002$ соответственно). Кроме того, итоговые баллы по опроснику FAQ были статистически значимо выше у больных с наличием сопутствующей ХБП 3Б стадии по сравнению с пациентами без ХБП ($p=0,03$) [268]. В то же время между пациентами с сопутствующей ХБП 3А стадии и пациентами без сопутствующей ХБП, а также между пациентами с сопутствующей ХБП разных стадий (3А стадия и 3Б стадия) статистически значимые различия в значениях медианы итогового балла по опроснику FAQ выявлены не были [268].

Заболевания, которыми страдают пациенты пожилого и старческого возраста, оказывают негативное влияние на их функциональную активность как напрямую, так и опосредовано. Так, хорошо известно, что факторами риска снижения функциональной активности лиц старших возрастных групп являются травмы, острые заболевания, боль, депрессия, дефицит питания (синдром мальнутриции), нежелательные реакции лекарственных средств и др. [267, 268]. Продолжает изучаться влияние на функциональный статус пациентов пожилого и старческого возраста ряда широко распространенных у лиц данной возрастной группы хронических заболеваний, в частности, АГ [268]: так, в ряде исследований установлено, что пожилые пациенты с АГ по сравнению с лицами той же возрастной группы без АГ хуже выполняли степ-тест (оценивает физическую работоспособность), тест «Встань и иди» (применяется для оценки динамического равновесия и функциональной подвижности) ($p<0,05$ для обоих сравнений) [272], тест удержания равновесия на одной ноге ($p=0,02$) и тест шестиминутной ходьбы ($p=0,04$) [273]. Однако, у пациентов старших возрастных групп АГ практически не бывает единственным заболеванием, в абсолютном большинстве случаев она

сочетается с другими возраст-ассоциированными заболеваниями - ФП, ИБС, ХСН, ХБП и др.: так, сопутствующая ФП присутствует у больных с АГ в 6%–10% случаев [93, 274], а ХБП разных стадий - в 17,9%-22% [93, 268, 274]. Но влияние наличия и тяжести сопутствующих заболеваний на функциональную активность пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ практически не изучалось, хотя в доступной литературе имеются данные о негативном влиянии ФП и ХБП на функциональный статус пациентов старших возрастных групп [268, 275-278].

Как уже было подробно представлено выше, согласно полученным нами данным, наличие сопутствующей ФП, в частности, ее постоянной формы, оказывало негативное влияние на функциональную активность (итоговый балл по FAQ у в этой группе пациентов был статистически значимо выше) пациентов старших возрастных групп (60 лет и старше) с АГ [268]. Наши результаты совпадают с единичными публикациями, имеющимися в научной литературе. Так, в своем исследовании A.L. Parks и соавт. [275] проанализировали данные пожилых пациентов (≥ 65 лет) с впервые возникшей ФП (сопутствующая АГ имела место в 79% случаев) из национальной репрезентативной выборки Health and Retirement Study (1992-2014 гг.; $n=3530$, медиана возраста 79 лет; период наблюдения 17 396 пациенто-лет) и обнаружили, что пожилые люди в течении определенного времени после постановки диагноза ФП теряют значительную часть своих функциональных возможностей, причем независимо от того, развился ли у них инсульт или нет [268]. И хотя пациенты с ФП, которые за период наблюдения перенесли инсульт, имели более выраженное и значительное снижение функциональных возможностей (они чаще помещались в дома престарелых), однако инсульт не ускорил последующее наступление инвалидности [268, 275]. Другими словами, из-за высокого фонового уровня инвалидизации инсульт не стал доминирующим фактором, определяющим инвалидность на популяционном уровне у пациентов старших возрастных групп, страдающих ФП [268, 275]. В данном исследовании авторы не анализировали влияние различных форм ФП на функциональный статус пациентов с ФП.

Также согласно нашим данным (подробнее см. выше), на функциональную активность больных в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ оказывает значимое негативное влияние наличие сопутствующей ХБП 3 стадии, особенно ХБП 3Б стадии [268]. Полученные нами данные совпадают с результатами единичных исследований, посвященных данной проблеме.

Согласно литературным данным, ХБП оказывает существенное влияние на организм человека и, следовательно, на его активность в повседневной жизни (ADL) [268, 269]. Наличие у пожилых пациентов ХБП ассоциировано с большей вероятностью снижения функционального статуса [268, 279]: так, C.B. Bowling и соавт. [279] наблюдали за 357 участниками проспективного наблюдательного исследования University of Alabama at Birmingham Study of Aging (средний возраст $77,4 \pm 5,8$ года, сопутствующая АГ имела место у 85% больных с ХБП и у 69% пациентов без ХБП). За период наблюдения (2 года) снижение IADL произошло у 35% пациентов с ХБП и

у 17% пациентов без ХБП (ОШ 2,62 (95% ДИ: 1,59–4,30), $p < 0,001$), снижение BADL - у 20% и 7% пациентов с ХБП и без ХБП соответственно (ОШ 3,37 (95% ДИ: 1,73–6,57), $p < 0,001$). При этом наличие ХБП ≥ 3 Б стадий (рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м²) было ассоциировано со статистически значимо более высокой вероятностью снижения как IADL (ОШ 3,12 (95% ДИ: 1,38–7,06), $p = 0,006$), так и BADL (ОШ 3,78 (95% ДИ: 1,36–9,77), $p = 0,006$) [268, 279].

J. Lee и соавт. [280] сообщили об отсутствии взаимосвязи между рСКФ и снижением функционального статуса (ADL) у пациентов с ХБП: в их когортном наблюдательном исследовании приняли участие 1268 пациентов с ХБП 1-5 стадий (средний возраст 60 лет, 49% женщины; 43% пациентов имели ХБП 3 стадии, 31% - ХБП 4 и 5 стадий; сопутствующая АГ имела место в 30,5% случаев). Однако, несмотря на этот факт, когда авторы оценили влияние стадий ХБП на функциональный статус пациентов, то выявили статистически значимую ($p < 0,001$) связь: снижение ADL отмечено у 24,0%, 35,8% и 45,7% пациентов с ХБП 1-2, 3 и 4-5 стадий соответственно [268, 280].

J. Chang и соавт. [277] опубликовали результаты исследования типа "случай-контроль", в котором приняли участие 303 пациента старческого возраста с ХБП 3-5 стадий (средний возраст $84,5 \pm 7,14$ лет, частота сопутствующей АГ в публикации не приведена) [268]. Целью исследования было выявление факторов, способствующих снижению способности выполнять повседневные действия (ADL) у пожилых пациентов с ХБП додиализных стадий [268, 277]. По данным однофакторной логистической регрессии со снижением способности выполнять повседневные действия был ассоциирован целый ряд факторов - в том числе рСКФ, а также возраст, пол, статус курения, индекс коморбидности Чарлсон, ИМТ, ЧСС, уровни в сыворотке крови гемоглобина, общего холестерина, альбумина, мозгового натрийуретического пептида и др. [268, 277]. Однако, при проведении множественного логистического регрессионного анализа независимо ассоциированными со снижением способности выполнять повседневные действия оказались только возраст ($p = 0,039$), индекс коморбидности Чарлсон ($p = 0,029$) и уровень сывороточного альбумина ($p = 0,001$), но не рСКФ [268, 277]. В данной работе не оценивалась связь стадий ХБП со способностью выполнять повседневные действия, что сказалось на полученных результатах и, следовательно, выводах [277].

Наконец, представляют интерес и полученные нами данные о статистически значимой линейной взаимосвязи между снижением функционального статуса (количество баллов по опроснику функциональной активности (FAQ)) полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ от бремени полиморбидности (значения индекса коморбидности Чарлсон) [268]. Подобные данные были получены в единичных исследованиях, посвященных этой проблеме [268]: повышение значений соответствующих индексов, характеризующих бремя полиморбидности, было статистически значимо ассоциировано со снижением базовой активности повседневной жизни (BADL) (ОШ 1,5, 95% ДИ: 1,2–2,0) у пациентов в возрасте ≥ 75

лет (в данном исследовании для оценки бремени полиморбидности применялся индекс GIC (Geriatric Index of Comorbidity)) [281] и инструментальной активности повседневной жизни (IADL) (ОШ 4,2 (95% ДИ: 1,2-14,7) у пациентов в возрасте ≥ 65 лет (средний возраст 81,5 года) (в этом исследовании для оценки бремени полиморбидности применялся индекс коморбидности Чарлсон) [282].

Таким образом, у обследованных нами полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ наличие КН статистически значимо ассоциировано со снижением функционального статуса. Кроме того, со снижением функционального статуса статистически значимо ассоциированы возраст пациентов, бремя полиморбидности (более высокие значения индекса коморбидности Чарлсон), наличие сопутствующей ФП, прежде всего ее постоянной формы, и/или сопутствующей ХБП 3 стадии, прежде всего ХБП 3Б стадии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследование были включены 330 пациентов обоего пола в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ и сопутствующими заболеваниями, в том числе с наличием ФП, ХБП, госпитализированных в отделения терапевтического профиля ГБУЗ "ГБВ №2 ДЗМ" с 01 июля 2022 г. по 30 апреля 2023 г.

Основные результаты настоящего диссертационного исследования

1. Определение комплекса факторов, оказывающих влияние на когнитивное функционирование полиморбидных пациентов с эссенциальной АГ старших возрастных групп

1.1. Бремя полиморбидности (значения индекса коморбидности Чарлсон) и когнитивный статус обследованных пациентов. При оценке КФ включенных в исследование пациентов в зависимости от бремени полиморбидности выявлено, что **пациенты с индексом коморбидности Чарлсон ≥ 8 баллов** имели более выраженные КН *по сравнению с пациентами с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов*. Так, установлено, что в группе больных с индексом коморбидности Чарлсон ≥ 8 баллов по сравнению с пациентами с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов медианы итоговых баллов по КШОПС и по МоСА были статистически значимо ниже ($p < 0,001$ и $p = 0,014$ соответственно), а по ADAS-Cog - статистически значимо выше ($p = 0,008$). Полученные данные свидетельствуют о наличии у пациентов с АГ старших возрастных групп с индексом коморбидности Чарлсон ≥ 8 баллов более выраженных КН смешанного генеза (сосудистых (МоСА) и нейродегенеративных (КШОПС, ADAS-Cog)) по сравнению с пациентами с АГ той же возрастной группы с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов.

Кроме того, больные с индексом коморбидности Чарлсон ≥ 8 баллов по сравнению с пациентами с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов назвали статистически значимо меньше слов в субтесте на литеральные ассоциации (тест вербальных ассоциаций) ($p = 0,002$), а также при непосредственном ($p = 0,008$) и отсроченном ($p = 0,001$) воспроизведении (тест "10 слов"); у них были статистически значимо меньше итоговые баллы по тесту символьно-цифрового кодирования ($p = 0,022$), тесту на повторение цифр в прямом и обратном порядке ($p = 0,029$) и Бостонскому тесту называния ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о наличии у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ с индексом коморбидности Чарлсон ≥ 8 баллов по сравнению с пациентами той же возрастной группы с эссенциальной АГ с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов более выраженных снижения темпа нервно-психических процессов (тест вербальных ассоциаций), скорости мышления (тест символьно-цифрового кодирования), рабочей (оперативной) памяти (тест повторения цифр в прямом и обратном

порядке, непосредственное воспроизведение - тест "10 слов"), концентрации внимания (тест символично-цифрового кодирования и тест повторения цифр в прямом и обратном порядке), нарушений зрительно-пространственного восприятия (тест символично-цифрового кодирования, Бостонский тест называния) и номинативной функции речи (Бостонский тест называния).

По сравнению с пациентами с индексом коморбидности Чарлсон 5-7 баллов больные с индексом коморбидности Чарлсон ≥ 8 баллов назвали статистически значимо меньше слов в субтесте на литеральные ассоциации (тест вербальных ассоциаций) ($p=0,006$), что свидетельствует о наличии у них более выраженного снижения темпа нервно-психических процессов; других статистически значимых различий между этими двумя группами выявлено не было.

Пациенты с индексом коморбидности Чарлсон 5-7 баллов имели более выраженные КН *по сравнению с пациентами с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов*. Так, установлено, что в группе больных с индексом коморбидности Чарлсон 5-7 баллов по сравнению с пациентами с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов медиана итогового балла по МоСА была статистически значимо ниже ($p=0,032$), а по ADAS-Cog - статистически значимо выше ($p=0,011$). Полученные данные свидетельствуют о наличии у пациентов с АГ старших возрастных групп с индексом коморбидности Чарлсон 5-7 баллов более выраженных КН смешанного генеза (сосудистых (МоСА) и нейродегенеративных (КШОПС, ADAS-Cog)) по сравнению с пациентами с АГ той же возрастной группы с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов.

Кроме того, *по сравнению с пациентами с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов*, у больных с индексом коморбидности Чарлсон 5-7 баллов были статистически значимо меньше итоговые баллы по тесту на повторение цифр в прямом и обратном порядке ($p=0,025$) и Бостонскому тесту называния ($p=0,008$). Полученные результаты свидетельствуют о наличии у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ с индексом коморбидности Чарлсон 5-7 баллов по сравнению с пациентами той же возрастной группы с эссенциальной АГ с индексом коморбидности Чарлсон ≤ 4 баллов более выраженных снижения рабочей (оперативной) памяти (тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке) и нарушений номинативной функции речи (Бостонский тест называния) и зрительного гнозиса (Бостонский тест называния).

Факт влияния бремени полиморбидности на наличие сосудистых КН (МоСА) у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ был подтвержден при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных: наличие индекса коморбидности Чарлсон в диапазоне ≥ 6 баллов было статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по МоСА ≤ 22 баллов (ОШ 2,41 (95% ДИ: 1,48-3,90), $p<0,001$) или итоговый балл по МоСА ≤ 25 баллов (ОШ 2,34 (95% ДИ: 1,36-4,02), $p=0,002$). Сходные результаты получены и при проведении

однофакторного логистического регрессионного анализа, в котором индекс коморбидности Чарлсон рассматривался как непрерывная переменная: значение индекса коморбидности Чарлсон было статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по МоСА ≤ 22 баллов (ОШ 1,28 (95% ДИ: 1,14-1,43), $p < 0,001$) или итоговый балл по МоСА ≤ 25 баллов (ОШ 1,26 (95% ДИ: 1,10-1,45), $p < 0,001$). В то же время факта влияния бремени полиморбидности на наличие КН нейродегенеративного генеза (КШОПС и ADAS-Cog) при проведении подобного однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных переменных) выявлено не было.

При этом с помощью однофакторного линейного регрессионного анализа нами установлена 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 итоговые баллы по КШОПС и по МоСА и тем больше итоговый балл по ADAS-Cog). С помощью метода ранговых корреляций обнаружены сходные закономерности ($p = 0,004$, $p < 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно). Кроме того, нами выявлена статистически значимая линейная зависимость количества названных слов при непосредственном ($p = 0,001$) и при отсроченном ($p < 0,001$) воспроизведении в тесте "10 слов" от индекса коморбидности Чарлсон (чем выше индекс коморбидности Чарлсон, тем меньше количество воспроизведенных слов при непосредственном и при отсроченном воспроизведении), что свидетельствует о влиянии бремени коморбидности на состояние рабочей (оперативной) памяти (тест "10 слов"). С помощью метода ранговых корреляций обнаружены сходные закономерности ($p = 0,001$ в обоих случаях).

Следовательно, у полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ тяжесть когнитивных нарушений нарастает параллельно с увеличением бремени полиморбидности (согласно значениям индекса коморбидности Чарлсон).

1.2. Наличие сопутствующей фибрилляции предсердий и когнитивный статус обследованных пациентов. При оценке КФ включенных в исследование пациентов в зависимости от **наличия сопутствующей ФП** обнаружено, что в группе больных с наличием сопутствующей ФП было статистически значимо больше пациентов с итоговым баллом по КШОПС ≤ 28 ($p = 0,029$) и с итоговым баллом ≥ 11 по ADAS-Cog ($p = 0,039$). У пациентов с АГ с наличием сопутствующей ФП по сравнению с ее значением у пациентов с АГ без ФП медиана итогового балла по ADAS-Cog была статистически значимо выше ($p = 0,024$), а медиана итогового балла в Бостонском тесте называния - статистически значимо меньше ($p = 0,002$). Полученные результаты свидетельствуют о наличии более выраженных КН нейродегенеративного генеза (результаты тестирования по КШОПС и по ADAS-Cog) и о наличии более выраженных нарушений номинативной функции речи (Бостонский тест называния) и зрительного гнозиса (Бостонский тест называния) у больных с наличием сопутствующей ФП по сравнению с

пациентами без сопутствующей ФП. Однако, при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных наличие ФП, в том числе ее различных форм (пароксизмальной и постоянной), не было ассоциировано с наличием когнитивного снижения (итоговый балл по КШОПС ≤ 23 баллов и ≤ 22 баллов, итоговый балл по МоСА ≤ 25 баллов и ≤ 22 баллов, итоговый балл по ADAS-Cog ≥ 13 баллов) у обследованных полиморбидных пациентов с АГ.

Следовательно, у полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ наличие сопутствующей ФП стадии является слабым предиктором наличия КН.

1.3. Наличие сопутствующей хронической болезни почек и ее стадии, скорость клубочковой фильтрации и когнитивный статус обследованных пациентов.

1.3.1. Наличие сопутствующей хронической болезни почек и когнитивный статус обследованных пациентов. При оценке КФ включенных в исследование пациентов в зависимости от **наличия сопутствующей ХБП** выявлено, что пациенты с сопутствующей ХБП по сравнению с пациентами без сопутствующей ХБП имеют более выраженные КН. Так, установлено, что в группе больных с наличием сопутствующей ХБП по сравнению с пациентами без ХБП медианы итогового балла по КШОПС и по МоСА были статистически значимо ниже ($p=0,002$ и $p=0,005$ соответственно), а по ADAS-Cog - статистически значимо выше ($p<0,001$). Полученные данные свидетельствуют о наличии у пациентов с АГ и сопутствующей ХБП более выраженных КН смешанного генеза (сосудистых (МоСА) и нейродегенеративных (КШОПС, ADAS-Cog)). Факт влияния сопутствующей ХБП на когнитивное функционирование полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ был подтвержден при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных: наличие ХБП было статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по КШОПС ≤ 23 баллов (ОШ 4,35 (95% ДИ: 1,49-12,65), $p=0,007$), итоговый балл по МоСА ≤ 22 баллов (ОШ 1,72 (95% ДИ: 1,05-2,81), $p=0,031$), итоговый балл по МоСА ≤ 25 баллов (ОШ 2,10 (95% ДИ: 1,22-3,62), $p=0,008$).

Пациенты с сопутствующей ХБП называли статистически значимо меньше слов в субтесте на литеральные ассоциации (тест вербальных ассоциаций) ($p<0,001$) и у них была меньше медиана итогового балла согласно результатам теста символьно-цифрового кодирования ($p=0,023$) по сравнению с пациентами без сопутствующей ХБП. Следовательно, пациенты в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ и сопутствующей ХБП по сравнению с пациентами той же возрастной группы с эссенциальной АГ без ХБП имеют более выраженное снижение темпа нервно-психических процессов (тест вербальных ассоциаций), скорости мышления (тест символьно-цифрового кодирования), семантической памяти (тест вербальных ассоциаций), концентрации внимания (тест символьно-цифрового кодирования), зрительно-пространственного восприятия (тест символьно-цифрового кодирования).

Следовательно, у полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ наличие сопутствующей ХБП 3 стадии является предиктором наличия КН.

1.3.2. Стадии сопутствующей хронической болезни почек и когнитивных статус обследованных пациентов. При оценке КФ включенных в исследование пациентов в зависимости от стадии ХБП (3А стадия или 3Б стадия) обнаружено, что **пациенты с сопутствующей ХБП СЗБ** имели более выраженные КН по сравнению с больными с сопутствующей ХБП СЗА и с пациентами без ХБП. Так, пациенты с сопутствующей ХБП СЗБ **по сравнению с пациентами без ХБП** имели статистически значимо меньшие итоговые баллы по МоСА ($p=0,034$) и по КШОПС ($p=0,001$) и статистически значимо больший итоговый балл по ADAS-Cog ($p<0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ и сопутствующей ХБП СЗБ имеют более выраженные КН смешанного генеза по сравнению с пациентами в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ без сопутствующей ХБП. Факт влияния сопутствующей ХБП 3Б стадии на когнитивное функционирование полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ был подтвержден при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных: наличие ХБП СЗБ было статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по КШОПС ≤ 23 баллов (ОШ 5,53 (95% ДИ: 1,82-16,86), $p=0,003$), итоговый балл по МоСА ≤ 22 баллов (ОШ 1,75 (95% ДИ: 1,01-3,07), $p=0,049$), итоговый балл по МоСА ≤ 25 баллов (ОШ 2,24 (95% ДИ: 1,16-4,35), $p=0,016$).

По сравнению с пациентами с сопутствующей ХБП СЗА больные с сопутствующей ХБП СЗБ набрали статистически значимо больше баллов по ADAS-Cog ($p=0,029$), а также среди них было больше лиц с итоговым количеством баллов по КШОПС ниже нормы (≤ 28 баллов) ($p=0,042$). Эти результаты свидетельствуют о том, что пациенты в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ и сопутствующей ХБП СЗБ имеют более выраженные КН нейродегенеративного генеза по сравнению с пациентами в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ с сопутствующей ХБП СЗА.

Кроме того, больные с сопутствующей ХБП СЗБ **по сравнению с пациентами без сопутствующей ХБП** назвали статистически значимо меньше слов в субтесте на литеральные ассоциации (тест вербальных ассоциаций) ($p=0,003$), а также при непосредственном ($p=0,001$) и отсроченном ($p=0,032$) воспроизведении (тест "10 слов"), у них были статистически значимо меньше итоговые баллы по тесту символьно-цифрового кодирования ($p=0,045$) и тесту на повторение цифр в прямом и обратном порядке ($p=0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о наличии у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ и сопутствующей ХБП СЗБ по сравнению с пациентами той же возрастной группы с эссенциальной АГ без ХБП более выраженного снижения темпа нервно-психических процессов (тест вербальных

ассоциаций), скорости мышления (тест символьно-цифрового кодирования), рабочей (оперативной) памяти (тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке, тест "10 слов"), концентрации внимания (тест символьно-цифрового кодирования и тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке), зрительно-пространственного восприятия (тест символьно-цифрового кодирования).

По сравнению с пациентами с сопутствующей ХБП С3А, больные с сопутствующей ХБП С3Б назвали статистически значимо меньше слов при непосредственном воспроизведении в тесте "10 слов" ($p=0,045$), что свидетельствует о наличии у пациентов с сопутствующей ХБП 3Б стадии более выраженного снижения оперативной (рабочей) памяти по сравнению с больными с сопутствующей 3А стадией ХБП.

Пациенты с сопутствующей ХБП 3А стадии по сравнению с пациентами без ХБП набирали статистически значимо меньше баллов по МоСА ($p=0,045$) и статистически значимо больше баллов по ADAS-Cog ($p=0,018$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ и сопутствующей ХБП С3А имеют более выраженные КН смешанного генеза по сравнению с пациентами в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ без сопутствующей ХБП. Факт влияния сопутствующей ХБП 3А стадии на когнитивное функционирование полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ был подтвержден при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных: наличие ХБП С3А было статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по КШОПС ≤ 23 баллов (ОШ 3,25 (95% ДИ: 1,16-4,35), $p=0,048$) и как итоговый балл по МоСА ≤ 25 баллов (ОШ 1,97 (95% ДИ: 1,03-3,74), $p=0,040$).

Больные с сопутствующей ХБП С3А по сравнению с пациентами без ХБП называли меньше слов в субтесте на литеральные ассоциации (тест вербальных ассоциаций), что свидетельствует о том что пациенты в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ и сопутствующей ХБП С3А имеют более выраженное снижение темпа нервно-психических процессов по сравнению с пациентами без сопутствующей ХБП.

Влияние наличия и стадии сопутствующей ХБП (т.е. по сути СКФ) на когнитивное функционирование полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ подтверждено также с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа, в котором в качестве зависимой переменной использовалась СКФ: обнаружена статистически значимая вероятность снижения когнитивного функционирования (итоговый балл по МоСА ≤ 22 или итоговый балл по МоСА ≤ 25) в зависимости от СКФ (соответственно, ОШ 0,98 (95% ДИ: 0,97-0,99), $p=0,048$ и ОШ 0,97 (95% ДИ: 0,96-0,99), $p=0,006$).

При этом с помощью однофакторного линейного регрессионного анализа нами установлена статистически значимая линейная зависимость итогового количества баллов по

КШОПСи по ADAS-Cog от СКФ ($p=0,003$ и $p=0,049$ соответственно) (чем ниже СКФ, тем меньше итоговый балл по КШОПС и тем больше итоговый балл по ADAS-Cog). Кроме того, нами выявлена статистически значимая линейная зависимость от СКФ 1) итогового количества баллов по тесту символьно-цифрового кодирования ($p=0,017$) (чем меньше СКФ, тем меньше итоговый балл по данному тесту); 2) итогового количества баллов в тесте на повторение цифр в прямом и обратном порядке ($p=0,035$) (чем ниже СКФ, тем меньше итоговый балл по данному тесту); 3) количества названных слов в субтесте на литеральные ассоциации ($p<0,001$) теста вербальных ассоциаций (чем ниже СКФ, тем меньше количество названных слов в субтесте на литеральные ассоциации), что свидетельствует о влиянии снижения СКФ на тяжесть КН нейрогенетеративного типа (тесты КШОПС и ADAS-Cog), скорость психических процессов (тест вербальных ассоциаций) и мышления (тест символьно-цифрового кодирования), рабочей (оперативной) памяти (тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке), концентрацию внимания (тест символьно-цифрового кодирования и тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке), зрительно-пространственного восприятия (тест символьно-цифрового кодирования). При этом не было обнаружено статистически значимой линейной взаимосвязи (лишь тенденция, $p=0,16$) количества названных слов при непосредственном воспроизведении (тест "10 слов") со СКФ ($p=0,16$), этот субтест теста "10 слов" также как и тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке, позволяет оценивать состояние рабочей (оперативной) памяти.

Следовательно, у полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ предиктором наличия КН является наличие и ХБП 3А стадии и 3Б стадии, при этом ХБП 3Б стадии является более сильным предиктором наличия КН у данной категории пациентов.

1.4. Наличие и выраженность тревоги и депрессии. При анализе возможного влияния тревоги и депрессии (шкала HADS, субшкалы "Тревога" и "Депрессия") на результаты тестирования КФ у обследованных нами полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ нами выявлен ряд закономерностей. Так, нами обнаружены статистически значимые линейные зависимости количество баллов по тесту символьно-цифрового кодирования ($p<0,001$ в обоих случаях), тесту на повторение цифр в прямом и обратном порядке ($p<0,001$ в обоих случаях), тесту вербальных ассоциаций (литеральные ассоциации: $p<0,001$ в обоих случаях); категориальные ассоциации: депрессия - $p=0,035$, тревога - $p=0,08$), Бостонскому тесту называния ($p<0,001$ в обоих случаях) от количества баллов по обеим субшкалам шкалы HADS: чем больше было количество баллов по субшкалам "Тревога" и/или "Депрессия", тем меньше был итоговый балл по всем вышеперечисленным когнитивным тестам (одно исключение - тенденция для связи количества баллов по субшкале "Тревога" с количеством названных слов в субтесте "Категориальные ассоциации" теста вербальных ассоциаций, $p=0,08$). При использовании метода ранговых корреляций выявлены сходные закономерности. Это

свидетельствует о том, что, чем тяжелее тревожные и/или депрессивные расстройства у полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ, тем более выражены у них снижение темпа нервно-психических процессов (тест вербальных ассоциаций), скорости мышления (тест символьно-цифрового кодирования), рабочей (оперативной) памяти (тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке), семантической памяти (тест вербальных ассоциаций), концентрации внимания (тест символьно-цифрового кодирования, тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке) и нарушения зрительно-пространственного восприятия (тест символьно-цифрового кодирования, Бостонский тест называния) и номинативной функции речи (Бостонский тест называния).

Следовательно, у полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ тревога и депрессия являются предикторами наличия КН.

1.5. Уровень АД (офисное и по данным СМАД) и параметры суточного мониторинга АД. При анализе возможного влияния **уровня офисного АД** на результаты тестирования КФ у обследованных нами полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ выявлены лишь две статистически значимые ассоциации. Так, при проведении линейного регрессионного анализа обнаружена статистически значимая ($p=0,004$) линейная зависимость времени выполнения части А теста построения маршрута от уровня офисного САД: чем ниже был уровень офисного САД, тем больше времени пациенту требовалось на выполнение данного задания, что свидетельствует о том, что более низкие уровни офисного САД ассоциированы со снижением концентрации внимания (часть А теста построения маршрута). В дополнении к вышеизложенному, выявлена статистически значимая ($p=0,041$) линейная зависимость итогового балла в тесте на повторение цифр в прямом и обратном порядке (Digit Span) от уровня офисного ДАД: чем ниже уровень офисного ДАД, тем меньше был итоговый балл по данному тесту, что также свидетельствует о том, что более низкие уровни офисного ДАД ассоциированы со снижением рабочей (оперативной) памяти и концентрации внимания.

Следовательно, у полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ более низкие уровни офисных САД и ДАД ассоциированы со снижением рабочей (оперативной) памяти и концентрации внимания.

При анализе возможного влияния **среднесуточного, среднедневного и средненочного уровней АД (по результатам СМАД)** на результаты тестирования КФ у обследованных нами полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ нами выявлен ряд закономерностей. Самое выраженное влияние уровень АД в течение суток 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 лишь тенденция, $p=0,12$): чем выше были

уровни среднесуточного, среднедневного и средненочного САД ($p=0,003$, $p=0,013$ и $p=0,003$ соответственно) и уровни среднесуточного и средненочного ДАД ($p=0,014$ и $p=0,003$ соответственно), тем меньше слов пациенты называли при отсроченном воспроизведении в тесте "10 слов". Это свидетельствует о том, что более высокие уровни АД по СМАД ассоциированы со снижением оперативной (рабочей) памяти. Также нами установлено статистически значимое влияние уровней среднесуточного, среднедневного и средненочного ДАД на время выполнения части 3 теста Струпа: чем выше были уровни среднесуточного ($p=0,033$), среднедневного ($p=0,033$) и средненочного ДАД ($p=0,011$), тем больше было время выполнения этого задания. Полученные результаты свидетельствуют о том, что более высокие уровни ДАД в течение суток (по СМАД) ассоциированы со снижением исполнительных (управляющих) функций. Кроме того, уровень средненочного ДАД статистически значимо влиял на итоговые баллы в тесте символьно-цифрового кодирования и в Бостонском тесте называния ($p=0,026$ и $p=0,028$ соответственно), что свидетельствует о том, что более высокие уровни средненочного ДАД ассоциированы со снижением скорости мышления (тест символьно-цифрового кодирования), концентрации внимания (тест символьно-цифрового кодирования) и нарушениями зрительно-пространственного восприятия (оба теста), а также номинативной функции речи (Бостонский тест называния).

Следовательно, уровни АД (офисного и по данным СМАД) являлись предиктором наличия КН у обследованных нами полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ.

При оценке влияния **суточной вариабельности АД** (по СМАД) на состояние КФ обследованных нами полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ обнаружены две статистически значимые ассоциации. Так, статистически значимая ($p=0,036$) линейная зависимость выявлена между значениями вариабельности среднедневного САД и количеством названных слов в субтесте на категориальные ассоциации (тест вербальных ассоциаций): чем выше была вариабельность среднедневного САД, тем меньше слов было названо. Это свидетельствует о том, что более высокая вариабельность САД в дневные часы ассоциирована с нарушением семантической памяти. Также нами установлено статистически значимое влияние вариабельности средненочного ДАД на время выполнения части 3 теста Струпа: чем выше была вариабельность средненочного ДАД ($p=0,046$), тем больше было время выполнения этого задания. Полученные результаты свидетельствуют о том, что более высокая вариабельность ДАД в ночные часы (по СМАД) ассоциирована со снижением исполнительных (управляющих) функций.

При оценке влияния **величины и скорости утреннего подъема АД** (по СМАД) на состояние КФ обследованных нами полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ выявлены три статистически значимые линейные зависимости. Так, время

выполнения части 3 теста Струпа статистически значимо ($p=0,037$) линейно зависило от скорости утреннего подъема САД (чем выше скорость утреннего подъема САД, тем больше время выполнения 3 части теста Струпа), а итоговый балл в Бостонском тесте называния статистически значимо линейно зависил от величины утреннего подъема САД и ДАД (чем больше величина утреннего подъема САД или ДАД, тем меньше был итоговый балл в Бостонском тесте называния, $p=0,003$ и $p=0,035$ соответственно). Это свидетельствует о том, что повышение скорости утреннего подъема САД оказывает негативное влияние на исполнительные (управляющие) функции (часть 3 теста Струпа), а повышение величины утреннего подъема САД и ДАД - на зрительно-пространственное восприятие и номинативную функцию речи (Бостонский тест называния).

Следовательно, повышение суточной вариабельности АД и величины/скорости утреннего подъема АД (по данным СМАД) являются предиктором наличия КН у обследованных нами полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ.

1.6. Индекс массы тела. Нами оценивалась возможная взаимосвязь между ИМТ и результатами когнитивных тестов с помощью двух статистических методов (ранговых корреляций по Спирману и линейного регрессионного анализа): никаких статистически значимых взаимосвязей выявлено не было. Следовательно, ИМТ не является предиктором наличия КН у обследованных нами полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ.

1.7. Возраст пациентов. Факт влияния возраста пациентов на наличие КН нейродегенеративного генеза (КШОПС) у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ был подтвержден при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа, в котором возраст пациентов рассматривался как непрерывная переменная: возраст пациентов был статистически значимо ассоциирован с когнитивным снижением, определяемым как **итоговый балл по КШОПС ≤ 23 баллов** (ОШ 1,06 (95% ДИ: 1,01-1,11), $p=0,021$). При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных также выявлена статистически значимая вероятность снижения когнитивного функционирования (**итоговый балл по КШОПС ≤ 23**) в зависимости от возраста пациентов: **возраст ≥ 80 лет** (но не ≥ 75 лет и не ≥ 70 лет) был статистически значимо ассоциирован с наличием когнитивного снижения (итоговый балл по КШОПС ≤ 23 баллов) - ОШ 2,30 (95% ДИ: 1,11-4,80), $p=0,026$).

Факт влияния возраста пациентов на наличие КН сосудистого генеза (МоСА) у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ был подтвержден при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа, в котором возраст пациентов рассматривался как непрерывная переменная: возраст пациентов был статистически значимо ассоциирован с когнитивным снижением, определяемым как **итоговый балл по МоСА ≤ 25 баллов** (ОШ 1,13

(95% ДИ: 1,09-1,17), $p < 0,001$). С помощью данной модели установлено, что, например, возраст пациента ≥ 75 лет приводит к наличию когнитивного снижения (итоговый балл по МоСА ≤ 25) с вероятностью 0,79 или 79%, а, например, возраст пациентов ≤ 85 лет увеличивает эту вероятность до 0,92 или 92%. При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных также выявлена статистически значимая вероятность снижения когнитивного функционирования (итоговый балл по МоСА ≤ 25) в зависимости от возраста пациентов: возраст ≥ 80 лет, ≥ 75 лет и ≥ 70 лет был статистически значимо ассоциирован с наличием когнитивного снижения (итоговый балл по МоСА ≤ 25 баллов) - соответственно, ОШ 5,16 (95% ДИ: 2,69-9,91), $p < 0,001$; ОШ 4,80 (95% ДИ: 2,73-8,42), $p < 0,001$; 5,62 (95% ДИ: 3,03-10,44), $p < 0,001$. По данным **ROC-анализа** у полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ **возраст 72,5 лет** (AUC 0,744 (95% ДИ: 0,675-0,914); $p < 0,001$) с чувствительностью 81% (95% ДИ: 0,781-0,835) и специфичностью 59% (95% ДИ: 0,480-0,688) является предиктором когнитивного снижения (**итоговый балл по МоСА ≤ 25 баллов**).

Также возраст пациентов был статистически значимо ассоциирован с наличием **выраженных КН сосудистого генеза** (итоговый балл по МоСА ≤ 22) - ОШ 1,15 (95% ДИ: 1,10-1,19), $p < 0,001$). При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа, в котором возраст пациентов рассматривался как непрерывная переменная, установлено, что, например, возраст пациента ≥ 80 лет приводит к наличию когнитивного снижения (итоговый балл по МоСА ≤ 22) с вероятностью 0,40 или 40%, а, например, возраст пациентов ≤ 85 лет увеличивает эту вероятность до 0,58 или 58%. При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных также выявлена статистически значимая вероятность снижения когнитивного функционирования (итоговый балл по МоСА ≤ 22) в зависимости от возраста пациентов: возраст ≥ 80 лет, ≥ 75 лет и ≥ 70 лет был статистически значимо ассоциирован с наличием выраженного когнитивного снижения (итоговый балл по МоСА ≤ 22 баллов) - соответственно, ОШ 7,41 (95% ДИ: 4,45-12,35), $p < 0,001$; ОШ 4,89 (95% ДИ: 2,74-8,75), $p < 0,001$; 3,32 (95% ДИ: 1,61-6,85), $p < 0,001$. По данным **ROC-анализа** у полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ **возраст 79,5 лет** (AUC 0,761 (95% ДИ: 0,707-0,816); $p < 0,001$) с чувствительностью 76% (95% ДИ: 0,695-0,824) и специфичностью 70% (95% ДИ: 0,654-0,731) является предиктором выраженного когнитивного снижения (итоговый балл по МоСА ≤ 22 баллов).

При этом с помощью однофакторного линейного регрессионного анализа нами установлена статистически значимая линейная зависимость итогового количества баллов по КШОПС, по МоСА и по ADAS-Cog ($p < 0,001$ во всех случаях) от возраста пациентов (чем старше пациент, тем меньше итоговый балл по КШОПС и по МоСА и тем больше итоговый балл по ADAS-Cog). Кроме того, нами выявлена статистически значимая линейная зависимость

количества названных слов при непосредственном и при отсроченном ($p < 0,001$ в обоих случаях) воспроизведении в тесте "10 слов" от возраста пациентов (чем старше пациент, тем меньше количество воспроизведенных слов при непосредственном и при отсроченном воспроизведении), что свидетельствует о влиянии возраста на состояние рабочей (оперативной) памяти (тест "10 слов"). С помощью метода ранговых корреляций обнаружены сходные закономерности ($p < 0,001$ во всех случаях). Также мы обнаружили статистически значимую линейную зависимость итогового балла в тесте на повторение цифр в прямом и обратном порядке ($p = 0,003$) от возраста пациентов (чем старше пациент, тем меньше итоговый балл в данном тесте), что свидетельствует о влиянии возраста на состояние рабочей (оперативной) памяти и концентрации внимания. С помощью метода ранговых корреляций обнаружена сходная закономерность ($p = 0,005$).

Следовательно, возраст пациентов является значимым предиктором наличия КН у обследованных нами полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ.

1.8. Уровень образования и когнитивный статус обследованных пациентов. Факт влияния высшего образования на наличие нейродегенеративных КН (КШОПС и ADAS-Cog) у полиморбидных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ был подтвержден при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных. Наличие высшего образования было статистически значимо ассоциировано с лучшим когнитивным статусом: итоговый балл по КШОПС ≤ 23 баллов - ОШ 0,09 (95% ДИ: 0,03-0,31), $p < 0,001$; итоговый балл по ADAS-Cog ≥ 13 баллов - ОШ 0,34 (95% ДИ: 0,22-0,54), $p < 0,001$. В то же время факта влияния уровня образования на наличие КН сосудистого генеза (МоСА) при проведении подобного однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных переменных) выявлено не было.

Следовательно, наличие высшего образования является значимым предиктором лучшего когнитивного функционирования у обследованных нами полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ.

1.9. Бремя антихолинергической нагрузки (значения итогового балла по шкале АХН) и когнитивный статус обследованных пациентов. При оценке КФ включенных в исследование пациентов в зависимости от бремени АХН обнаружено, что *пациенты с итоговым количеством баллов по шкале АХН ≥ 2 баллов* имели более выраженные КН по сравнению с пациентами с 0 баллов по данной шкале: в группе больных с итоговым баллом по шкале АХН ≥ 2 баллов по сравнению с пациентами с 0 баллов по данной шкале (отсутствие препаратов с антихолинергической активностью) медианы итоговых баллов по КШОПС и по МоСА были статистически значимо ниже ($p = 0,042$ и $p = 0,015$ соответственно). Полученные данные свидетельствуют о наличии у пациентов с АГ старших возрастных групп с итоговым количеством баллов по шкале АХН ≥ 2 баллов более выраженных КН смешанного генеза (сосудистых (МоСА) и нейродегенеративных (КШОПС)) по сравнению с пациентами с АГ той

же возрастной группы, у которых не были назначены препараты с антихолинергической активностью (0 баллов по шкале АХН).

Кроме того, у больных с итоговым количеством баллов по шкале АХН ≥ 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), что свидетельствуют о наличии у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ с итоговым количеством баллов по шкале АХН ≥ 2 баллов по сравнению с пациентами той же возрастной группы с эссенциальной АГ, не получавшими препараты с антихолинергической активностью (0 баллов по шкале АХН), и с пациентами с 1 баллом по данной шкале более выраженных снижения скорости мышления, концентрации внимания, а также нарушений зрительно-пространственного восприятия.

По сравнению с пациентами с 1 баллом по шкале АХН больные с итоговым количеством баллов по шкале АХН ≥ 2 затратили статистически больше времени на выполнение части В теста построения маршрута ($p=0,038$), а также у них была статистически значимо больше разница во времени выполнения части В и части А данного теста ($p=0,034$), что свидетельствует о наличии у них более выраженных нарушений исполнительных (управляющих) функций. По сравнению с пациентами, не получавшими ЛС с антихолинергической активностью (0 баллов по шкале АХН), выявлена сходная тенденция ($p=0,11$ и $p=0,13$ соответственно).

Факт влияния бремени АХН на наличие нейродегенеративных (но не сосудистых) КН (КШОПС) у пациентов в возрасте ≥ 60 лет с эссенциальной АГ был подтвержден при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных: наличие итогового количества баллов по шкале АХН ≥ 2 было статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по КШОПС ≤ 23 баллов (ОШ 2,53 (95% ДИ: 1,07-5,95), $p=0,034$) или итоговый балл по КШОПС ≤ 22 баллов (ОШ 4,11 (95% ДИ: 1,54-10,95), $p=0,005$).

Следовательно, наличие ≥ 2 баллов по шкале АХН является значимым предиктором наличия КН у обследованных нами полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ.

2. Определение влияния состояния когнитивных функций и некоторых других факторов на функциональный статус полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ

В нашей когорте полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ мы изучили возможную взаимосвязь между функциональным статусом пациентов и рядом параметров, которые, согласно данным научной литературы, могут оказывать на него влияние, прежде всего с состоянием их когнитивных функций, а также с возрастом, индексом

коморбидности Чарлсон, СКФ. Для этого мы последовательно применили два статистических метода - метод ранговых корреляций по Спирману и линейный регрессионный анализ.

Нами выявлена статистически значимая линейная зависимость итогового количества баллов по опроснику функциональной активности (FAQ) от 1) возраста пациентов (чем старше пациент, тем больше итоговый балл по опроснику FAQ), $p < 0,001$; 2) индекса коморбидности Чарлсон (чем больше индекс коморбидности Чарлсон, тем больше итоговый балл по опроснику FAQ), $p < 0,001$; 3) итогового балла по КШОПС (чем ниже итоговый балл по КШОПС, тем выше итоговый балл по опроснику FAQ), $p < 0,001$; 4) итогового балла по МоСА (чем ниже итоговый балл по МоСА, тем выше итоговый балл по опроснику FAQ), $p < 0,001$; 5) итогового балла по ADAS-Cog (чем выше итоговый балл по ADAS-Cog, тем больше итоговый балл по опроснику FAQ), $p < 0,001$; 6) итогового балла по тесту символьно-цифрового кодирования (чем ниже итоговый балл по тесту символьно-цифрового кодирования (DSST), тем выше итоговый балл по опроснику FAQ), $p = 0,002$; 7) итогового балла по тесту повторения цифр в прямом и обратном порядке (чем ниже итоговый балл по тесту повторения цифр в прямом и обратном порядке (Digit Span), тем больше итоговый балл по опроснику FAQ), $p = 0,004$; 8) количества воспроизведенных слов при непосредственном воспроизведении (тест «10 слов») (чем меньше количество воспроизведенных слов при непосредственном воспроизведении, тем больше итоговый балл по опроснику FAQ), $p < 0,001$; 9) количества воспроизведенных слов при отсроченном (через 10 минут) воспроизведении (тест «10 слов») (чем меньше количество воспроизведенных слов при отсроченном воспроизведении, тем больше итоговый балл по опроснику FAQ), $p < 0,001$. С помощью метода ранговых корреляций (в тех случаях, когда он был применим) обнаружены сходные закономерности.

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 оцениваемым когнитивным тестам, кроме Digit Span. 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 проведенных когнитивных тестов).

Далее для идентификации влияния ФП и ее форм (пароксизмальная, постоянная), а также ХБП и ее стадий (3А, 3Б) на функциональный статус полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ нами проведен однофакторный логистический регрессионный анализ качественных (категориальных) переменных. Со снижением функционального статуса (итоговый балл по FAQ ≥ 9) статистически значимо было ассоциировано наличие ФП (ОШ 1,79 (95% ДИ: 1,11-2,88), $p = 0,017$), в том числе постоянной

формы ФП (ОШ 2,46 (95% ДИ: 1,31-4,63), $p=0,005$), но не пароксизмальной формы ФП ($p=0,33$), а также ХБП 3 стадии (ОШ 1,84 (95% ДИ: 1,13-2,99), $p=0,015$), в том числе ХПБ 3Б стадии (ОШ 1,97 (95% ДИ: 1,11-3,52), $p=0,021$), но не 3А стадии ($p=0,064$).

Медиана итогового балла по опроснику FAQ были статистически значимо выше ($p=0,001$) у пациентов с наличием сопутствующей ФП по сравнению с больными без ФП. Итоговые баллы по опроснику FAQ были статистически значимо выше ($p=0,002$) у пациентов с наличием сопутствующей ХБП по сравнению с больными без ХБП. У больных с наличием сопутствующей ХБП 3Б стадии по сравнению с пациентами без ХБП были статистически значимо выше итоговые баллы по опроснику FAQ ($p=0,03$). Между пациентами с сопутствующей ХБП 3А стадии и пациентами без сопутствующей ХБП, а также между пациентами с сопутствующей ХБП разных стадий (3А стадия и 3Б стадия) не выявлены статистически значимые различия в значениях медианы итогового балла по опроснику FAQ.

Следовательно, у обследованных нами полиморбидных пациентов старших возрастных групп с эссенциальной АГ наличие КН статистически значимо ассоциировано со снижением функционального статуса. Кроме того, со снижением функционального статуса статистически значимо ассоциированы возраст пациентов, бремя полиморбидности (более высокие значения индекса коморбидности Чарлсон), наличие сопутствующей ФП, прежде всего ее постоянной формы, сопутствующей ХБП 3 стадии, прежде всего ХБП 3Б стадии.

Ограничения настоящего исследования

Данное диссертационное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это было одномоментное исследование без периода последующего наблюдения пациентов. Во-вторых, некоторые факторы риска, влияющие на когнитивные функции (такие как, например, болезнь Паркинсона, употребление избыточного количества алкоголя и др.), не были включены в уравнение регрессии. В-третьих, мы не включали в исследование пациентов с ХБП С4 и С5, а также пациентов находящихся на заместительной почечной терапии, и, с другой стороны, пациентов с ХБП С1 и С2. В-четвертых, наше исследование было проведено в г. Москве, где экономическое развитие, трудовая миграция, культура и образ жизни могут влиять на распространенность и выраженность КН. Наконец, в настоящее диссертационное исследование были включены пациенты, госпитализированные в плановом порядке в один из многопрофильных стационаров, поэтому выводы о характере взаимосвязи параметров СМАД с состоянием КФ имеют соответствующее ограничение и не могут в полном объеме быть перенесены на амбулаторных пациентов, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования

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 ≤ 28 ($p=0,029$) и итоговый балл по ADAS-Cog ≥ 11 ($p=0,039$). У полиморбидных пациентов в возрасте 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 литеральные 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 ≤ 23 баллов (ОШ 4,35 (95% ДИ: 1,49-12,65), $p=0,007$), итоговый балл по MoCA ≤ 22 баллов (ОШ 1,72 (95% ДИ: 1,05-2,81), $p=0,031$), итоговый балл по MoCA ≤ 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 ≤ 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 MoCA ≤ 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 MoCA ≤ 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 называли 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 ≥ 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 ДАД ($p=0,011$), тем больше было время выполнения этого задания. Уровень средненочного ДАД был статистически значимо линейно ассоциирован с количеством итоговых баллов в тесте символно-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) ≥ 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 ≥ 2 баллов были статистически значимо ниже ($p=0,042$ и $p=0,015$ соответственно). Кроме того, у больных с АХН ≥ 2 баллов по сравнению с пациентами с 0 баллов и с 1 баллом по данной шкале был статистически значимо меньше итоговый балл по тесту символно-цифрового кодирования ($p=0,009$ и $p=0,005$ соответственно). По сравнению с пациентами с АХН = 1 баллу, больные с АХН ≥ 2 баллов затратили статистически больше времени на выполнение части В теста построения маршрута

($p=0,038$). Согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных, наличие итогового количества баллов по шкале АХН ≥ 2 было статистически значимо ассоциировано с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по КШОПС ≤ 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 ≤ 23 баллов - ОШ 0,09 (95% ДИ: 0,03-0,31), $p<0,001$; итоговый балл по ADAS-Cog ≥ 13 баллов - ОШ 0,34 (95% ДИ: 0,22-0,54); $p<0,001$ в обоих случаях.

9. Функциональный статус (количество баллов 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, MoCA, ADAS-Cog, символьно-цифрового кодирования, воспроизведения слов ($p<0,05$ для всех сравнений) 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 символно-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 антихолинергической нагрузки для решения вопроса о коррекции фармакотерапии в тех случаях, когда итоговый балл по данной шкале составляет 2 и более баллов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

абс. - абсолютное число

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АХН - антихолинергическая нагрузка

БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВБВНК – варикозная болезнь вен нижних конечностей

ДАД - диастолическое артериальное давление

ДГПЖ - доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДИ - доверительный интервал

ДПК - двенадцатиперстная кишка

ДПО – дополнительное профессиональное образование

ДС – диагностическая специфичность

ДЧ – диагностическая чувствительность

ЗПА – заболевания периферических артерий

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМТ - индекс массы тела

ИПП - ингибиторы протонной помпы

КГО – комплексная гериатрическая оценка

КН – когнитивные нарушений

КФ – когнитивные функции

КШОПС - краткая шкала оценки психического статуса

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛС – лекарственное (-ые) средство(-а)

НПВС - нестероидные противовоспалительные препараты

НР - нежелательные реакции

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР - относительный риск

ОШ - отношение шансов

ПИКС - постинфарктный кардиосклероз

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации

САД - систолическое артериальное давление

СД - сахарный диабет

СД2 - сахарный диабет 2 типа

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СМАД - суточное мониторирование артериального давления

сОШ – скорректированное отношение шансов

сОР – скорректированный относительный риск

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

США – Соединенные Штаты Америки

ТЭО - тромбоэмболические осложнения

ФК – функциональный класс

ФП - фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЯБ – язвенная болезнь

ACB - Anticholinergic Cognitive Burden Scale (русс. – шкала антихолинергической нагрузки)

ADAS-Cog - Alzheimer's Disease Assessment Scale — Cognitive (русс. - шкала оценки болезни Альцгеймера - когнитивная субшкала)

AUC - Area Under Curve (русс. – площадь под кривой)

BNT - The Boston Naming Test (русс. – Бостонский тест называния)

CHA₂DS₂-VASc - atrial fibrillation stroke risk (Acronim: Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 (2 points), Diabetes mellitus, Stroke (or transient ischemic attack or systemic embolism (2 points), Vascular disease, Age 65-74, Sex category (female)). (русс. – шкала оценки тромбоэмболических осложнений у лиц с фибрилляцией предсердий (Акроним: Застойная сердечная недостаточность; Гипертония; Возраст ≥ 75 лет (2 балла); Сахарный диабет; Инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия в анамнезе (2 балла); Сосудистые заболевания (ИБС) (инфаркт миокарда, заболевания периферических артерий); Возраст 65-74 года; Пол (женский)).

CI - confidence interval (русс. - доверительный интервал)

CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (русс. - формула эпидемиологического сотрудничества по хронической болезни почек)

DSST - Digit symbol substitution test (русс. – тест символьно-цифрового кодирования)

FAQ - Functional Activities Questionnaire (русс. – опросник функциональной активности)

HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (русс. – госпитальная шкала тревоги и депрессии)

HAS-BLED – a score-system for calculating the one-year risk of major bleeding in people with atrial fibrillation taking anticoagulants (Acronym: Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly, Drugs or alcohol concomitantly) (русс. - балльная система расчета риска кровотечения у лиц с фибрилляцией предсердий, принимающих антикоагулянтные препараты). Акроним: Гипертония; Нарушение функций печени и почек; Инсульт; Кровотечения в анамнезе; Лабильность международного нормализованного отношения; Пожилой возраст; Прием лекарственных препаратов (антиагреганты и/или антикоагулянты) или алкоголя).

Me – median (рус. – медиана)

MMSE - The Mini-Mental State Examination (русс. – краткая шкала оценки психического статуса)

MoCA - The Montreal Cognitive Assessment (русс. – Монреальская шкала оценки когнитивных функций)

NPV - The negative predictive values (русс. – прогностическая ценность отрицательного результата)

NYHA - New York Heart Association (русс. - Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)

PPV - The positive predictive values (русс. – прогностическая ценность положительного результата)

Q1 – 25% percentile (русс. - 25% процентиль)

Q3 - 75% percentile (русс. - 75% процентиль)

ROC - receiver operating characteristic (русс. - рабочая характеристика приемника)

SCWT - The Stroop Color and Word Test (русс. – тест словесно-цветовой интерференции Струпа)

SD - Standard deviation (русс. - среднеквадратическое отклонение)

SPSS - Statistical Package for the Social Sciences (русс. - Статистический пакет для социальных наук)

TMT - Trail Making Test (русс. – тест построение маршрута)

VFT - Verbal fluency test (русс. - тест на беглость речи)

WAIS-IV - The Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition (русс. - Шкала оценки интеллекта взрослых Векслера - четвертое издание)

WLR - Word List Recall (русс. – тест запоминания списка слов)

WMI - multimorbidity-weighted index (русс. - взвешенный индекс мультиморбидности)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему / Е. А. Ушкалова, О. Н. Ткачева, Н. К. Рунихина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12. – № 1. – С. 94-100.
2. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р. Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 5-66.
3. Conceptualising comorbidity and multimorbidity in dementia: A scoping review and syndemic framework / R. Dunn, E. Clayton, E. Wolverson, A. Hilton // Journal of Multimorbidity and Comorbidity. – 2022. – Т. 12. – С. 263355652211284.
4. Концепция переходного когнитивного синдрома в структуре когнитивных нарушений у пожилых лиц: подходы к диагностике и лечению / О. С. Левин, А. Ш. Чимагомедова // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2022. – № 1-2. – С. 25-33.
5. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // Journal of hypertension. – 2018. – Т. 36. – № 10. – С. 1953-2041.
6. Nonlinear Relations of Blood Pressure to Cognitive Function / S. R. Waldstein, P. P. Giggey, J. F. Thayer, A. B. Zonderman // Hypertension. – 2005. – Т. 45. – № 3. – С. 374-379.
7. Temporal Evolution of Cognitive Changes in Incident Hypertension / S. Köhler, M. A. E. Baars, P. Spauwen [et al.] // Hypertension. – 2014. – Т. 63. – № 2. – С. 245-251.
8. Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: An Associated Burden or Burden by Association? / T. A. Manolis, A. A. Manolis, E. J. Apostolopoulos [et al.] // Angiology. – 2020. – Т. 71. – № 6. – С. 498-519.
9. Efficacy of Warfarin Anticoagulation and Incident Dementia in a Community-Based Cohort of Atrial Fibrillation / M. Madhavan, T. Y. Hu, B. J. Gersh [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2018. – Т. 93. – № 2. – С. 145-154.
10. Ding, M. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline, and Dementia: an Epidemiologic Review / M. Ding, C. Qiu // Current Epidemiology Reports. – 2018. – Т. 5. – № 3. – С. 252-261.
11. Dietzel, J. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? / J. Dietzel, K. G. Haeusler, M. Endres // EP Europace. – 2018. – Т. 20. – № 3. – С. 408-419.
12. Kidney health for everyone everywhere - from prevention to detection and equitable access to care. / P. K.-T. Li, G. Garcia-Garcia, S.-F. Lui [et al.] // Clinical nephrology. – 2020. – Т. 93. – № 3. – С. 111-122.

13. Когнитивные нарушения у пациентов с хронической болезнью почек в додиализном периоде / А. А. Никитина, А. Е. Хрулев, А. Н. Кузнецов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2021. – Т. 17. – № 1. – С. 136-142.
14. Chronic Kidney Disease and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Etgen, M. Chonchol, H. Förstl, D. Sander // American Journal of Nephrology. – 2012. – Т. 35. – № 5. – С. 474-482.
15. Когнитивные нарушения и возможности пациентоориентированного подхода у пациентов с хронической болезнью почек пожилого и старческого возраста / Е. В. Ефремова, К. О. Яфаркина, А. Д. Семенов, И. О. Попондополо // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – № S2. – С. 49.
16. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: Учебно-методическое пособие / Д. А. Сычев. – Москва: Российская медицинская академия последиplomного образования, 2016. – 249 с.
17. Association of Polypharmacy With 1-Year Trajectories of Cognitive and Physical Function in Nursing Home Residents: Results From a Multicenter European Study / D. L. Vetrano, E. R. Villani, G. Grande [et al.] // Journal of the American Medical Directors Association. – 2018. – Т. 19. – № 8. – С. 710-713.
18. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia / E. R. McGrath, A. S. Beiser, C. DeCarli [et al.] // Neurology. – 2017. – Т. 89. – № 24. – С. 2447-2454.
19. Association between ambulatory blood pressure monitoring patterns with cognitive function and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis / M. Gavrilaki, P. Anyfanti, K. Mastrogiannis [et al.] // Aging Clinical and Experimental Research. – 2023. – Т. 35. – № 4. – С. 745-761.
20. Atrial Fibrillation Is Associated with Cognitive Impairment, All-Cause Dementia, Vascular Dementia, and Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis / C. A. Papanastasiou, C. A. Theochari, N. Zareifopoulos [et al.] // Journal of General Internal Medicine. – 2021. – Т. 36. – № 10. – С. 3122-3135.
21. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population / R. F. A. G. de Bruijn, J. Heeringa, F. J. Wolters [et al.] // JAMA Neurology. – 2015. – Т. 72. – № 11. – С. 1288.
22. Arterial damage and cognitive decline in chronic kidney disease patients / D. Karasavvidou, P. Boutouyrie, R. Kalaitzidis [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2018. – Т. 20. – № 9. – С. 1276-1284.
23. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy / S. Knecht, C. Oelschlager, T. Duning [et al.] // European Heart Journal. – 2008. – Т. 29. – № 17. – С. 2125-2132.

24. Persistent but not Paroxysmal Atrial Fibrillation Is Independently Associated With Lower Cognitive Function / L. Y. Chen, S. K. Agarwal, F. L. Norby [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Т. 67. – № 11. – С. 1379-1380.
25. Клинические особенности и патогенетические механизмы формирования когнитивных нарушений при хронической болезни почек / И. В. Рогова, В. В. Фомин, И. В. Дамулин [и др.] // *Клиническая нефрология*. – 2013. – № 4. – С. 27-32.
26. Kidney Function and Cognitive Impairment in US Adults: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study / M. Kurella Tamura, V. Wadley, K. Yaffe [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2008. – Т. 52. – № 2. – С. 227-234.
27. Multimorbidity and Cognitive Decline Over 14 Years in Older Americans / M. Y. Wei, D. A. Levine, L. B. Zahodne [et al.] // *The Journals of Gerontology: Series A*. – 2020. – Т. 75. – № 6. – С. 1206-1213.
28. Comorbid vision and cognitive impairments in older adults hospitalized for acute myocardial infarction / H. E. Whitson, A. M. Hajduk, X. Song [et al.] // *Journal of Comorbidity*. – 2020. – Т. 10. – С. 2235042X2094049.
29. The Impact of Hypertension and Atrial Fibrillation on Cognitive Decline and Subclinical Atherosclerosis / M. Militaru, C. Rachieru, D. F. Lighezan, A. G. Militaru // *Brain Sciences*. – 2021. – Т. 11. – № 6. – С. 752.
30. Atrial Fibrillation and Longitudinal Change in Cognitive Function in CKD / M. D. McCauley, J. Y. Hsu, A. C. Ricardo [et al.] // *Kidney International Reports*. – 2021. – Т. 6. – № 3. – С. 669-674.
31. Association Between Atrial Fibrillation and Domain-Specific Cognitive Decline - Insights From the Systolic Blood Pressure Intervention Trial / M. Zhao, C. Jiang, Y. Lai [et al.] // *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. – 2022. – Т. 87. – № 1. – С. 20-26.
32. Kidney Disease, Intensive Hypertension Treatment, and Risk for Dementia and Mild Cognitive Impairment: The Systolic Blood Pressure Intervention Trial / M. Kurella Tamura, S. A. Gaussoin, N. M. Pajewski [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – Т. 31. – № 9. – С. 2122-2132.
33. Cognitive impairment is independently associated with mortality, extended hospital stays and early readmission of older people with emergency hospital admissions: A retrospective cohort study / C. Fogg, P. Meredith, D. Culliford [et al.] // *International Journal of Nursing Studies*. – 2019. – Т. 96. – С. 1-8.
34. Relationship between Vitamin C Deficiency and Cognitive Impairment in Older Hospitalised Patients: A Cross-Sectional Study / Y. Sharma, A. Popescu, C. Horwood [et al.] // *Antioxidants*. – 2022. – Т. 11. – № 3. – С. 463.

35. Prevalence of Memory-Related Diagnoses Among U.S. Older Adults With Early Symptoms of Cognitive Impairment / Y. Qian, X. Chen, D. Tang [et al.] // *The Journals of Gerontology: Series A*. – 2021. – Т. 76. – № 10. – С. 1846-1853.
36. Anticholinergic exposure and its association with dementia/Alzheimer's disease and mortality in older adults / I. B. Poonawalla, Y. Xu, R. Gaddy [et al.] // *BMC Geriatrics*. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 401.
37. Влияние лекарственных препаратов с антихолинергической активностью на когнитивные функции пациентов 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией / О. Д. Остроумова, М. И. Куликова, Д. А. Сычев [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2019. – Т. 25. – № 3. – С. 246-257.
38. Anticholinergic Drug Use and Risk to Cognitive Performance in Older Adults with Questionable Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Analysis / S. Swami, R. A. Cohen, J. A. Kairalla, T. M. Manini // *Drugs & Aging*. – 2016. – Т. 33. – № 11. – С. 809-818.
39. Barzilay, J. I. Albuminuria and Decline in Cognitive Function ONTARGET/TRANSCEND. Albuminuria and Decline in Cognitive/ J. I. Barzilay // *Archives of Internal Medicine*. – 2011. – Т. 171. – № 2. – С. 142.
40. Platelet glycogen synthase kinase 3 β regulates plasma β amyloid and phosphorylated tau levels in chronic kidney disease patients with cognitive dysfunction; therapeutic role of erythropoietin / V. Ganesan, K. Sethuraman, S. Sureshkumar, V. Prabhu // *Journal of Nephropathology*. – 2023. – Т. 12. – № 4. – С. e17238.
41. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia / Y.-N. Ou, C.-C. Tan, X.-N. Shen [et al.] // *Hypertension*. – 2020. – Т. 76. – № 1. – С. 217-225.
42. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension / J. G. Abell, M. Kivimäki, A. Dugravot [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Т. 39. – № 33. – С. 3119-3125.
43. Canavan, M. Hypertension and Cognitive Impairment: A Review of Mechanisms and Key Concepts / M. Canavan, M. J. O'Donnell // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – Т. 13.
44. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association / C. Iadecola, K. Yaffe, J. Biller [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Т. 68. – № 6.
45. Day-to-Day Blood Pressure Variability and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population / E. Oishi, T. Ohara, S. Sakata [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Т. 136. – № 6. – С. 516-525.
46. Blood pressure variability and risk of dementia in an elderly cohort, the Three-City Study / A. Alperovitch, M. Blachier, A. Soumaré [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2014. – Т. 10. – № 5S.

47. Shim, Y. S. Impact of the ambulatory blood pressure monitoring profile on cognitive and imaging findings of cerebral small-vessel disease in older adults with cognitive complaints / Y. S. Shim, H.-E. Shin // *Journal of Human Hypertension*. – 2022. – T. 36. – № 1. – C. 14-23.
48. Association of 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Patterns with Cognitive Function and Physical Functioning in CKD / L. Ghazi, K. Yaffe, M. K. Tamura [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – T. 15. – № 4. – C. 455-464.
49. Association between blood pressure levels and cognitive impairment in older women: a prospective analysis of the Women's Health Initiative Memory Study / L. Liu, K. M. Hayden, N. S. May [et al.] // *The Lancet Healthy Longevity*. – 2022. – T. 3. – № 1. – C. e42-e53.
50. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment / D. Hughes, C. Judge, R. Murphy [et al.] // *JAMA*. – 2020. – T. 323. – № 19. – C. 1934.
51. Chronic kidney disease and cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation / V. Premužić, R. Stevanović, P. Radić [et al.] // *Medicine*. – 2021. – T. 100. – № 2. – C. e23975.
52. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: A meta-analysis / P. Santangeli, L. Di Biase, R. Bai [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2012. – T. 9. – № 11. – C. 1761-1768.e2.
53. Association of Atrial Fibrillation With Cognitive Decline and Dementia Over 20 Years: The ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study) / L. Y. Chen, F. L. Norby, R. F. Gottesman [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – T. 7. – № 6.
54. Prognostic interplay of kidney function with sarcopenia, anemia, disability and cognitive impairment. The GLISTEN study / L. Soraci, F. Corica, A. Corsonello [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2021. – T. 93. – C. 57-63.
55. Chronic Kidney Disease and Cognitive Impairment: The Kidney-Brain Axis / Z. Xie, S. Tong, X. Chu [et al.] // *Kidney Diseases*. – 2022. – T. 8. – № 4. – C. 275-285.
56. Physical, Cognitive and Emotional Factors Contributing to Quality of Life, Functional Health and Participation in Community Dwelling in Chronic Kidney Disease / U. K. Seidel, J. Gronewold, M. Valsek [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – T. 9. – № 3. – C. e91176.
57. Kidney Function, Kidney Function Decline, and the Risk of Dementia in Older Adults / H. Xu, S. Garcia-Ptacek, M. Trevisan [et al.] // *Neurology*. – 2021. – T. 96. – № 24. – C. 2956-2965.
58. A Systematic Review of Cognitive Impairments Associated With Kidney Failure in Adults Before Natural Age-Related Changes / J. Brodski, S. L. Rossell, D. J. Castle, E. J. Tan // *Journal of the International Neuropsychological Society*. – 2019. – T. 25. – № 1. – C. 101-114.
59. Chronic Kidney Disease and Cognitive Function in Older Adults: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Cognitive Study / K. Yaffe, L. Ackerson, M. K. Tamura [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2010. – Vol. 58. – Chronic Kidney Disease and Cognitive Function in Older Adults. – № 2. – P. 338-345.

60. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group // *Kidney International*. – 2024. – Т. 105. – № 4S. – С. S117-S314.
61. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie // *Journal of Chronic Diseases*. – 1987. – Т. 40. – № 5. – С. 373-383.
62. Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies) / D. Fialová, B. Laffon, V. Marinković [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2019. – Т. 75. – № 4. – С. 451-466.
63. Пожилы и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний / Д. А. Сычев, О. Д. Остроумова, А. П. Переверзев [и др.] // *Безопасность и риск фармакотерапии*. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 15-24.
64. The Prevalence of Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medications and Its Relationship with Cognitive Status in Portuguese Institutionalized Older Adults: A Cross-Sectional Study / C. Caçador, E. Teixeira-Lemos, J. Oliveira [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Т. 19. – № 5. – С. 2637.
65. Association of polypharmacy with cognitive impairment in older trauma patients: a cross-sectional study / C. de Godoi Rezende Costa Molino, L. Rübel, N. Mantegazza [et al.] // *European Journal of Hospital Pharmacy*. – 2023. – С. ejhpharm-2022-003645.
66. Aljeaidi, M. S. The association between polypharmacy and cognitive ability in older adults: A national cohort study / M. S. Aljeaidi, E. CK. Tan // *Research in Social and Administrative Pharmacy*. – 2022. – Т. 18. – № 3. – С. 2505-2509.
67. The relationship between polypharmacy and cognitive status among the elderly with cardiovascular disease / M. Javadi, L. Fanisaberi, E. Ilali [et al.] // *Revista Colombiana de Cardiología*. – 2022. – Т. 29. – № 2. – С. 162-169.
68. Polypharmacy Cut-Off for Gait and Cognitive Impairments / A. Langeard, K. Pothier, R. Morello [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2016. – Т. 7. – № 296.
69. Шкала антихолинергической нагрузки как метод борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста / Д. А. Сычев, Р. Е. Орехов // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2016. – Т. 25. – № 4. – С. 81-84.
70. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application / M. Boustani, N. Campbell, S. Munger [et al.] // *Aging Health*. – 2008. – Т. 4. – № 3. – С. 311-320.

71. Cholinergic Antagonists and Behavioral Disturbances in Neurodegenerative Diseases / R. Mahmoudi, J. L. Novella, S. Laurent-Badr [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Т. 24. – № 8. – С. 6921.
72. Tune, L. E. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. / L. E. Tune // The Journal of clinical psychiatry. – 2001. – Т. 62. – Suppl 21. – С. 11-4.
73. Anticholinergic Drug Induced Cognitive and Physical Impairment: Results from the InCHIANTI Study / L. Sargent, M. Nalls, E. J. Amella [et al.] // The Journals of Gerontology: Series A. – 2020. – Vol. 75. – Anticholinergic Drug Induced Cognitive and Physical Impairment. – № 5. – P. 995-1002.
74. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, О.Д. Остроумова [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 149-218.
75. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Т. 42. – № 5. – С. 373-498.
76. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment / Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. – 2005. – Т. 53. – № 4. – С. 695-699.
77. Folstein, M. F. “Mini-mental state” / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // Journal of Psychiatric Research. – 1975. – Т. 12. – № 3. – С. 189-198.
78. Rosen, W. G. A new rating scale for Alzheimer’s disease / W. G. Rosen, R. C. Mohs, K. L. Davis // The American Journal of Psychiatry. – 1984. – Т. 141. – № 11. – С. 1356-1364.
79. Reitan, R. M. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage / R. M. Reitan // Perceptual and Motor Skills. – 1958. – Т. 8. – № 3. – С. 271-276.
80. Lawton, G. Review of The measurement of adult intelligence. / G. Lawton // American Journal of Orthopsychiatry. – 1939. – Т. 9. – № 4. – С. 808-810.
81. Wechsler D. Nederlandstalige bewerking, afname-en scoringshandleiding [the dutch version of the WAIS-IV: Administration and scoring manual], 2012.
82. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary / Carone, D. A. E. Strauss, E. M. S. Sherman, & O. Spreen // Applied Neuropsychology. – 2007. – Т. 14. – № 1. – С. 62-63.
83. Kaplan, E. F. The Boston Naming Test / E.F. Kaplan, H. Goodglass, S. Weintraub // Philadelphia, PA: Lea & Fibiger, 1983.
84. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assesment of Alzheimer’s disease / J. C. Moms, A. Heyman, R. C. Mohs [et al.] // Neurology. – 1989. – Т. 39. – № 9. – С. 1159-1159.

85. MacLeod, C. M. Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review. / C. M. MacLeod // *Psychological Bulletin*. – 1991. – Т. 109. – № 2. – С. 163-203.
86. Zigmond, A. S. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1983. – Т. 67. – № 6. – С. 361-370.
87. Measurement of Functional Activities in Older Adults in the Community / R. I. Pfeffer, T. T. Kurosaki, C. H. Harrah [et al.] // *Journal of Gerontology*. – 1982. – Т. 37. – № 3. – С. 323-329.
88. Григорьев, С. Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С. Г. Григорьев, Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко // *Журнал инфектологии*. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 36-45.
89. Мудров, В. А. Алгоритм применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS / В. А. Мудров // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2021. – № 1. – С. 148-153.
90. Статистика для всех [Текст] / С. Бослаф ; Пер. с англ. П. А. Волкова, И. М. Флямер, М. В. Либерман, А. А. Галицына. - Москва : ДМК Пресс, 2015. - 586 с.
91. Global and regional prevalence of multimorbidity in the adult population in community settings: a systematic review and meta-analysis / S. R. Chowdhury, D. Chandra Das, T. C. Sunna [et al.] // *eClinicalMedicine*. – 2023. – Vol. 57. – Global and regional prevalence of multimorbidity in the adult population in community settings. – P. 101860.
92. Salive, M. E. Multimorbidity in Older Adults / M. E. Salive // *Epidemiologic Reviews*. – 2013. – Vol. 35. – № 1. – P. 75-83.
93. Попов, В. В. Особенности полиморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией / В. В. Попов, И. А. Новикова, М. В. Трохова // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26. – № 4. – С. 18-25.
94. The impact of diabetes on cognitive impairment and its progression to dementia / A. Dove, Y. Shang, W. Xu [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2021. – Vol. 17. – № 11. – P. 1769-1778.
95. Stroke and dementia risk: A systematic review and meta-analysis / E. Kuźma, I. Lourida, S. F. Moore [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2018. – Vol. 14. – Stroke and dementia risk. – № 11. – P. 1416-1426.
96. Coronary heart disease, heart failure, and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis / F. J. Wolters, R. A. Segufa, S. K. L. Darweesh [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2018. – Vol. 14. – Coronary heart disease, heart failure, and the risk of dementia. – № 11. – P. 1493-1504.
97. Atrial Fibrillation and the Risk of Early-Onset Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. E. Giannone, T. Filippini, P. K. Whelton [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – Vol. 11. – Atrial Fibrillation and the Risk of Early-Onset Dementia. – № 14. – P. e025653.

98. Dementia risk in renal dysfunction: A systematic review and meta-analysis of prospective studies / K. Deckers, I. Camerino, M. P. J. Van Boxtel [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88. – Dementia risk in renal dysfunction. – № 2. – P. 198-208.
99. Cardiometabolic multimorbidity, lifestyle behaviours, and cognitive function: a multicohort study / Y. Jin, J. Liang, C. Hong [et al.] // *The Lancet Healthy Longevity*. – 2023. – Vol. 4. – Cardiometabolic multimorbidity, lifestyle behaviours, and cognitive function. – № 6. – P. e265-e273.
100. Cardiometabolic multimorbidity accelerates cognitive decline and dementia progression / A. Dove, A. Marseglia, Y. Shang [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2023. – Vol. 19. – № 3. – P. 821-830.
101. Loprinzi, P. D. Multimorbidity, cognitive function, and physical activity / P. D. Loprinzi // *AGE*. – 2016. – Vol. 38. – № 1. – P. 8.
102. The Association between Multimorbidity and Cognitive Decline: A Systematic Review / J. Vargas-González, S. Stranges, M. R. Speechley [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2022. – Vol. 18. – The Association between Multimorbidity and Cognitive Decline. – № S11. – P. e067769.
103. 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 [и др.] // *Терапия*. – 2024. – Т. 10. – № 5(77). – С. 22-30.
104. Relationship between Multimorbidity and Cognitive Decline Moderated by Social Health / Alizadehfard S, Alipour A. // *Avicenna Journal of Neuro Psycho Physiology*. – 2021. – 8(3). – P. 157-161
105. Associations between multimorbidity and neuropathology in dementia: consideration of functional cognitive disorders, psychiatric illness and dementia mimics / C. A. Hamilton, F. E. Matthews, J. Attems [et al.] // *The British Journal of Psychiatry*. – 2024. – Vol. 224. – Associations between multimorbidity and neuropathology in dementia. – № 6. – P. 237-244.
106. Functional cognitive disorder: dementia's blind spot / H. A. Ball, L. McWhirter, C. Ballard [et al.] // *Brain*. – 2020. – Vol. 143. – Functional cognitive disorder. – № 10. – P. 2895-2903.
107. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study / S. S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Т. 129. – Worldwide epidemiology of atrial fibrillation. – № 8. – С. 837-847.
108. Состояние когнитивных функций у полиморбидных пациентов с артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек / Н. А. Шаталова, К. К. Дзамихов, А. И. Кочетков [и др.] // *Медицинский алфавит*. – 2023. – № 33. – С. 50-55.
109. Динамика частоты фибрилляции предсердий в российской популяционной выборке за 13 лет наблюдения / М. Ю. Шапкина, Е. В. Маздорова, Е. М. Авдеева [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2022. – Т. 21. – № 8. – С. 23-33.

110. Cognitive profile in multimorbid patients with arterial hypertension / Kantemir Dzamikhov, Aleksey Kochetkov, Irina Orlova, Anastasiya Vorobyova, Elizaveta Ebzeeva, Marina Chernyaeva, Olga Ostroumova // *European Journal of Case Reports in Internal Medicine (EJCRIM EO)*. Abstract book of the 22nd ECIM Congress. – 2024. – V.11. – Sup. 1. – p. 473.

111. Cognitive function in patients with different forms of atrial fibrillation/ Orlova Irina, Galina Piksina, Alexey Kochetkov, Kantemir Dzamikhov, Mariya Lopukhina, Olga Ostroumova, Anastasia Vorobyeva // *European Journal of Case Reports in Internal Medicine (EJCRIM EO)*. Abstract book of the 22nd ECIM Congress. – 2024. – V.11. – Sup. 1. – p. 133.

112. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М. Г. Аракелян, Л. А. Бокерия, Е. Ю. Васильева [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26. – № 7. – С. 190-260.

113. Atrial fibrillation and use of antithrombotic medications in older people: A population-based study / M. Ding, L. Fratiglioni, K. Johnell [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 249. – Atrial fibrillation and use of antithrombotic medications in older people. – P. 173-178.

114. Prevalence and prognosis of atrial fibrillation in a hypertensive population: A prospective cohort study / C. Wang, Z. Du, N. Ye [et al.] // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2023. – Vol. 25. – Prevalence and prognosis of atrial fibrillation in a hypertensive population. – № 4. – P. 335-342.

115. Atrial Fibrillation and Dementia: A Report From the AF-SCREEN International Collaboration / L. Rivard, L. Friberg, D. Conen [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 145. – Atrial Fibrillation and Dementia. – № 5. – P. 392-409.

116. The role of atrial fibrillation in vascular cognitive impairment and dementia: epidemiology, pathophysiology, and preventive strategies / M. Fekete, E. M. Liotta, T. Molnar [et al.]. – Text : electronic // *GeroScience*. – 2024. – The role of atrial fibrillation in vascular cognitive impairment and dementia. – URL: <https://link.springer.com/10.1007/s11357-024-01290-1> (date accessed: 27.08.2024).

117. 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 [и др.] // *Фарматека*. – 2024. – Т. 31. – № 1. – С. 52-61.

118. 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.

119. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies / I. Marzona, M. O'Donnell, K. Teo [et al.] // *Canadian Medical Association Journal*. – 2012. – Vol. 184. – Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation. – № 6. – P. E329-E336.

120. Митяева, Е. В. Когнитивные нарушения у больных с фибрилляцией предсердий / Е. В. Митяева, П. Р. Камчатнов // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2020. – Т. 4. – № 9. – С. 578-583.

121. Atrial fibrillation and mild cognitive impairment: what correlation? / D. Puccio, G. Novo, V. Baiamonte [et al.] // *Minerva Cardioangiologica*. – 2009. – Т. 57. – Atrial fibrillation and mild cognitive impairment. – № 2. – С. 143-150.
122. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia / A. Singh-Manoux, A. Fayosse, S. Sabia [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. – № 34. – P. 2612-2618.
123. Atrial Fibrillation Patients Treated With Long-Term Warfarin Anticoagulation Have Higher Rates of All Dementia Types Compared With Patients Receiving Long-Term Warfarin for Other Indications / T. J. Bunch, H. T. May, T. L. Bair [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5. – № 7. – P. e003932.
124. Atrial Fibrillation, Stroke, and Cognition: A Longitudinal Population-Based Study of People Aged 85 and Older / S. Rastas, A. Verkkoniemi, T. Polvikoski [et al.] // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – Atrial Fibrillation, Stroke, and Cognition. – № 5. – P. 1454-1460.
125. Cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: Implications for outcome in a cohort study / V. L. Malavasi, C. Zoccali, M. C. Brandi [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 323. – Cognitive impairment in patients with atrial fibrillation. – P. 83-89.
126. Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging: A population-based study / M. Ding, L. Fratiglioni, K. Johnell [et al.]. – Text : electronic // *Neurology*. – 2018. – Vol. 91. – Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging. – № 19. – URL: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000006456> (date accessed: 27.08.2024).
127. Остроумова, О. Д. Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: распространенность и патогенетические механизмы взаимосвязи (часть 1) / О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков, Т. М. Остроумова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2020. – Т. 12. – № 3. – С. 105-110.
128. Lifelong Low-Phylloquinone Intake Is Associated with Cognitive Impairments in Old Rats / I. Carri, E. Blanger, J. Portoukalian [et al.] // *The Journal of Nutrition*. – 2011. – Vol. 141. – № 8. – P. 1495-1501.
129. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Церамиды> (дата обращения: 28.08.2024)
130. URL: <https://u.to/NcvYIA> (дата обращения: 28.08.2024)
131. Relationship between atrial fibrillation and cognitive decline in individuals aged 80 and older / M. Proietti, A. Recchia, E. Riva [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2017. – Vol. 46. – P. 6-10.
132. Hugo, J. Dementia and Cognitive Impairment / J. Hugo, M. Ganguli // *Clinics in Geriatric Medicine*. – 2014. – Vol. 30. – № 3. – P. 421-442.
133. Age at Diagnosis of Atrial Fibrillation and Incident Dementia / W. Zhang, J. Liang, C. Li [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2023. – Vol. 6. – № 11. – P. e2342744.

134. The Global Burden of Atrial Fibrillation and Stroke / Y. Bai, Y.-L. Wang, A. Shantsila, G. Y. H. Lip // *Chest*. – 2017. – Vol. 152. – № 4. – P. 810-820.
135. Atrial Fibrillation and Cognitive Function / H.-C. Diener, R. G. Hart, P. J. Koudstaal [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73. – № 5. – P. 612-619.
136. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения) / С. В. Вербицкая, В. А. Парфенов, В. А. Решетников [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 37-42.
137. Guo, Y. Inflammation in Atrial Fibrillation / Y. Guo, G. Y. H. Lip, S. Apostolakis // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60. – № 22. – P. 2263-2270.
138. Role of Ventricular Rate Response on Dementia in Cognitively Impaired Elderly Subjects with Atrial Fibrillation: A 10-Year Study / F. Cacciatore, G. Testa, A. Langellotto [et al.] // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2012. – Vol. 34. – Role of Ventricular Rate Response on Dementia in Cognitively Impaired Elderly Subjects with Atrial Fibrillation. – № 3-4. – P. 143-148.
139. Ihara, M. Linking Atrial Fibrillation with Alzheimer's Disease: Epidemiological, Pathological, and Mechanistic Evidence / M. Ihara, K. Washida // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2018. – Т. 62. – Linking Atrial Fibrillation with Alzheimer's Disease. – № 1. – С. 61-72.
140. Prevalence of chronic kidney disease associated with cardiac and vascular complications in hypertensive patients: a multicenter, nation-wide study in Thailand / R. Kittayaphong, R. Rangsin, B. Thinkhamrop [et al.] // *BMC Nephrology*. – 2017. – Vol. 18. – Prevalence of chronic kidney disease associated with cardiac and vascular complications in hypertensive patients. – № 1. – P. 115.
141. 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 [и др.] // *Нефрология и диализ*. – 2024. – Т. 26. – № 2. – С. 140-150.
142. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD / D. Viggiano, C. A. Wagner, G. Martino [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2020. – Vol. 16. – № 8. – P. 452-469.
143. Wittenberg, G. F. Exploring the Association between Multimorbidity and Cognitive Impairment in Older Adults Living in the Community: A Review of the Literature / G. F. Wittenberg, M. A. McKay, M. O'Connor // *Home Health Care Management & Practice*. – 2022. – Vol. 34. – Exploring the Association between Multimorbidity and Cognitive Impairment in Older Adults Living in the Community. – № 1. – P. 52-62.
144. Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning / M. F. Elias, P. K. Elias, S. L. Seliger [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2009. – Vol. 24. – № 8. – P. 2446-2452.
145. URL: <https://u.to/PcvYIA> (дата обращения 28.08.2024)
146. Association Between Renal Function and Cognitive Ability Domains in the Einstein Aging Study: A Cross-Sectional Analysis / A. R. Zammit, M. J. Katz, J. Y. Lai [et al.] // *The Journals of*

Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. – 2015. – Vol. 70. – Association Between Renal Function and Cognitive Ability Domains in the Einstein Aging Study. – № 6. – P. 764-770.

147. Клиническая фармакология : учебник / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев [и др.] ; под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. - 6-е изд. , испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 1024 с. : ил. - 1024 с. - ISBN 978-5-9704-58815.

148. Антихолинергическая нагрузка и состояние когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией / О. Д. Остроумова, К. К. Дзамихов, А. И. Кочетков [и др.] // Медицинский алфавит. – 2024. – № 13. – С. 68-73.

149. Роль ГАМК-ергической системы в патогенезе тревожных расстройств / С.И. Гаврилова, М.Ю. Сорокин // Российский психиатрический журнал. - 2019. - № 2. - С. 4-11.

150. Anticholinergic burden for prediction of cognitive decline or neuropsychiatric symptoms in older adults with mild cognitive impairment or dementia / M. Taylor-Rowan, O. Kraia, C. Kolliopoulou [et al.]. – Text : electronic // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2022. – Vol. 2022. – № 8. – URL: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD015196.pub2> (date accessed: 27.08.2024).

151. Anticholinergic burden (prognostic factor) for prediction of dementia or cognitive decline in older adults with no known cognitive syndrome / M. Taylor-Rowan, S. Edwards, A. H. Noel-Storr [et al.]. – Text : electronic // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2021. – Vol. 2021. – № 5. – URL: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013540.pub2> (date accessed: 27.08.2024).

152. Ассоциация антихолинергической когнитивной нагрузки с назначением потенциально не рекомендованных лекарственных средств и частотой госпитализации пациентов пожилого и старческого возраста / Аль-Раджави А.М., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., Бутранова О.И., Переверзев А.П. // Качественная клиническая практика. — 2019. — No2. — С.85—94.

153. Лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения / О. Д. Остроумова, М. И. Куликова, Т. М. Остроумова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 11-18.

154. Клинические рекомендации "Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста" / А. Н. Боголепова, Е. Е. Васенина, Н. А. Гомзякова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 10-3. – С. 6-137.

155. Anticholinergic burden and cognitive function in a large German cohort of hospitalized geriatric patients / B. Pfistermeister, T. Tümena, K.-G. Gaßmann [et al.] // PLOS ONE. – 2017. – Vol. 12. – № 2. – P. e0171353.

156. Association of Anticholinergic Burden with Cognitive Impairment and Health Care Utilization Among a Diverse Ambulatory Older Adult Population / N. L. Campbell, A. J. Perkins, P.

Bradt [et al.] // Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. – 2016. – Vol. 36. – № 11. – P. 1123-1131.

157. Anticholinergic medication burden and cognitive function in participants of the ASPREE study / J. C. Broder, J. Ryan, R. C. Shah [et al.] // Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. – 2022. – Vol. 42. – № 2. – P. 134-144.

158. Cognitive decline associated with anticholinergics, benzodiazepines and Z-drugs: Findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) / F. Moriarty, G. M. Savva, C. M. Grossi [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2021. – Vol. 87. – Cognitive decline associated with anticholinergics, benzodiazepines and Z-drugs. – № 7. – P. 2818-2829.

159. Association of Benzodiazepine and Anticholinergic Drug Usage With Incident Dementia: A Prospective Cohort Study of Community-Dwelling Older Adults / M. Hafdi, M. P. Hoevenaar-Blom, C. R. L. Beishuizen [et al.] // Journal of the American Medical Directors Association. – 2020. – Vol. 21. – Association of Benzodiazepine and Anticholinergic Drug Usage With Incident Dementia. – № 2. – P. 188-193.e3.

160. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study / K. Richardson, C. Fox, I. Maidment [et al.] // BMJ. – 2018. – Anticholinergic drugs and risk of dementia. – P. k1315.

161. Comparative Associations Between Measures of Anti-cholinergic Burden and Adverse Clinical Outcomes / W.-H. Hsu, Y.-W. Wen, L.-K. Chen, F.-Y. Hsiao // The Annals of Family Medicine. – 2017. – Vol. 15. – № 6. – P. 561-569.

162. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study / C. A. C. Coupland, T. Hill, T. Denning [et al.] // JAMA Internal Medicine. – 2019. – Vol. 179. – Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia. – № 8. – P. 1084.

163. Hypotension with neurovascular changes and cognitive dysfunction: An epidemiological, pathobiological, and treatment review / Y. Cheng, L. Lin, P. Huang [et al.]. – Text : electronic // Chinese Medical Journal. – 2024. – Hypotension with neurovascular changes and cognitive dysfunction. – URL: <https://journals.lww.com/10.1097/CM9.00000000000003103> (date accessed: 27.08.2024).

164. A Prospective Study of the Effect of Hypertension and Baseline Blood Pressure on Cognitive Decline and Dementia in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Memory Study / K. C. Johnson, K. L. Margolis, M. A. Espeland [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. – 2008. – Vol. 56. – A Prospective Study of the Effect of Hypertension and Baseline Blood Pressure on Cognitive Decline and Dementia in Postmenopausal Women. – № 8. – P. 1449-1458.

165. Streit, S. Lower blood pressure during antihypertensive treatment is associated with higher all-cause mortality and accelerated cognitive decline in the oldest-old. Data from the Leiden 85-plus Study / S. Streit, R. K. E. Poortvliet, J. Gussekloo // Age and Ageing. – 2018. – Vol. 47. – № 4. – P. 545-550.

166. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / T. O. Obisesan, O. A. Obisesan, S. Martins [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2008. – T. 56. – High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older. – № 3. – C. 501-509.

167. Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons / H.-K. Kuo, F. Sorond, I. Iloputaife [et al.] // *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2004. – T. 59. – № 11. – C. 1191-1194.

168. Blood pressure and cognitive function in healthy old people / J. M. Starr, L. J. Whalley, S. Inch, P. A. Shering // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1993. – T. 41. – № 7. – C. 753-756.

169. Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old: The 90+ Study / M. M. Corrada, K. M. Hayden, A. Paganini-Hill [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2017. – Vol. 13. – Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old. – № 2. – P. 103-110.

170. Better cognitive and physical performance is associated with higher blood pressure in centenarians / J. Szewieczek, J. Dulawa, J. Gminski [et al.] // *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. – 2011. – T. 15. – № 8. – C. 618-622.

171. Duschek, S. Reduced brain perfusion and cognitive performance due to constitutional hypotension / S. Duschek, R. Schandry // *Clinical Autonomic Research*. – 2007. – Vol. 17. – № 2. – P. 69-76.

172. Mediators of cerebral hypoperfusion and blood-brain barrier leakiness in Alzheimer's disease, vascular dementia and mixed dementia / H. Tayler, J. S. Miners, Ö. Güzel [et al.] // *Brain Pathology*. – 2021. – Vol. 31. – № 4. – P. e12935.

173. Primary Cerebral Blood Flow Deficiency and Alzheimer's Disease: Shadows and Lights / M. Mazza, G. Marano, G. Traversi [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2011. – T. 23. – Primary Cerebral Blood Flow Deficiency and Alzheimer's Disease. – № 3. – C. 375-389.

174. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease / R. Brown, H. Benveniste, S. E. Black [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2018. – Vol. 114. – № 11. – P. 1462-1473.

175. Decoupling of Regional Cerebral Blood Flow and Brain Function Along the Alzheimer's Disease Continuum / J. Li, Q. Zeng, X. Luo [et al.] // *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. – 2023. – T. 95. – № 1. – C. 287-298.

176. Abnormal CNV in chronic heavy drinkers / L. L. Chao, D. J. Meyerhoff, V. A. Cardenas [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2003. – Vol. 114. – № 11. – P. 2081-2095.

177. Early contingent negative variation of the EEG and attentional flexibility are reduced in hypotension / N. Weisz, R. Schandry, A. M. Jacobs [et al.] // *International Journal of Psychophysiology*. – 2002. – Vol. 45. – № 3. – P. 253-260.

178. The correlation between cognitive impairment and ambulatory blood pressure in patients with cerebral small vessel disease / X.-F. Li, L.-M. Cui, D.-K. Sun [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2017. – Т. 21. – № 3 Suppl. – С. 52-56.

179. Riser Blood Pressure Pattern Is Associated With Mild Cognitive Impairment in Heart Failure Patients / T. Komori, K. Eguchi, T. Saito [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2016. – Vol. 29. – № 2. – P. 194-201.

180. The Relationship between 24-Hour Blood Pressure Readings, Subcortical Ischemic Lesions and Vascular Dementia / Y. Yamamoto, I. Akiguchi, K. Oiwa [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2005. – Vol. 19. – № 5. – P. 302-308.

181. Blunted reduction in night-time blood pressure is associated with cognitive deterioration in subjects with long-standing hypertension: / G. Bellelli, G. B. Frisoni, E. Lucchi [et al.] // *Blood Pressure Monitoring*. – 2004. – Vol. 9. – Blunted reduction in night-time blood pressure is associated with cognitive deterioration in subjects with long-standing hypertension. – № 2. – P. 71-76.

182. Межмидинова, С. К. Тревожно-депрессивные и мотивационные расстройства при артериальной гипертензии / С. К. Межмидинова, В. В. Захаров, Н. В. Вахнина // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 40-46.

183. Age, Hypertension, and Lacunar Stroke Are the Major Determinants of the Severity of Age-Related White Matter Changes / A. M. Basile, L. Pantoni, G. Pracucci [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2006. – Vol. 21. – № 5-6. – P. 315-322.

184. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment / J. Vanek, J. Prasko, S. Genzor [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2020. – Vol. 72. – P. 50-58.

185. Network analysis of depression and anxiety symptoms and their associations with life satisfaction among Chinese hypertensive older adults: a cross-sectional study / H. Ma, M. Zhao, Y. Liu, P. Wei // *Frontiers in Public Health*. – 2024. – Т. 12. – Network analysis of depression and anxiety symptoms and their associations with life satisfaction among Chinese hypertensive older adults. – С. 1370359.

186. Prevalence of Depression in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis / Z. Li, Y. Li, L. Chen [et al.] // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94. – Prevalence of Depression in Patients With Hypertension. – № 31. – P. e1317.

187. Prevalence and determinants of depression among patients with hypertension: A cross-sectional comparison study in Ghana and Nigeria / A. Ademola, V. Boima, A. Odusola [et al.] // *Nigerian Journal of Clinical Practice*. – 2019. – Vol. 22. – Prevalence and determinants of depression among patients with hypertension. – № 4. – P. 558.

188. Hypertension, sleep quality, depression, and cognitive function in elderly: A cross-sectional study / J. Chen, X. Chen, R. Mao [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2023. – Т. 15. – Hypertension, sleep quality, depression, and cognitive function in elderly. – С. 1051298.

189. Depression-, Anxiety-, and Anger and Cognitive Functions: Findings From a Longitudinal Prospective Study / J. Lindert, K. C. Paul, M. E. Lachman [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Т. 12. – Depression-, Anxiety-, and Anger and Cognitive Functions. – С. 665742.
190. Anxiety and cognitive functioning in the Maastricht study: A cross-sectional population study / B. J. A. Gulpers, F. R. J. Verhey, S. J. P. M. Eussen [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2022. – Vol. 319. – Anxiety and cognitive functioning in the Maastricht study. – P. 570-579.
191. Culpepper, L. Cognitive Impairment in Patients With Depression: Awareness, Assessment, and Management: (Academic Highlights) / L. Culpepper, R. W. Lam, R. S. McIntyre // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2017. – Т. 78. – Cognitive Impairment in Patients With Depression. – № 9. – С. 1383-1394.
192. Mendelsohn, D. Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention and executive functions: A systematic review / D. Mendelsohn, W. J. Riedel, A. Sambeth // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2009. – Vol. 33. – Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention and executive functions. – № 6. – P. 926-952.
193. Papakostas, G. I. Cognitive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder and Their Implications for Clinical Practice / G. I. Papakostas // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2014. – Т. 75. – № 01. – С. 8-14.
194. Влияние депрессивных и тревожных расстройств на когнитивные функции / И. Б. Карпухин, Е. В. Карпухина, А. Н. Байкина, А. С. Мюллер // *Нижегородский психологический альманах*. – 2021. – № 1. – С. 1-9.
195. Нарушения функции пространственной рабочей памяти при депрессии легкой степени тяжести и их нейрофизиологические корреляты / С. А. Галкин, А. Г. Пешковская, Г. Г. Симуткин [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2019. – Т. 119. – № 10. – С. 56-61.
196. Нейрокогнитивные изменения при депрессивных расстройствах / С. А. Галкин, О. В. Рощина, С. Н. Васильева [и др.] // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2020. – Т. 30. – № 3. – С. 26-30.
197. Табеева, Г. Р. Когнитивные расстройства при депрессии и новые мишени терапии / Г. Р. Табеева // *Эффективная фармакотерапия*. – 2018. – № 20. – С. 28-37.
198. Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах / Волель БА, Петелин ДС, Ахапкин РВ, Малютина АА. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2018. – Т.10. – №1. – С.78–82.
199. Остроумова, Т. М. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией: взаимосвязь с уровнем и суточным профилем артериального давления и патогенетические механизмы / Т. М. Остроумова, В. А. Парфенов, О. Д. Остроумова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2019. – Т. 15. – № 2. – С. 258-264.

200. Anxiety is associated with cognitive impairment in newly-diagnosed Parkinson's disease / N. N. W. Dissanayaka, R. A. Lawson, A. J. Yarnall [et al.] // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2017. – Vol. 36. – P. 63-68.
201. Longitudinal Association of Amyloid Beta and Anxious-Depressive Symptoms in Cognitively Normal Older Adults / N. J. Donovan, J. J. Locascio, G. A. Marshall [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 175. – № 6. – P. 530-537.
202. Ferreri, F. Current research on cognitive aspects of anxiety disorders / F. Ferreri, L. K. Lapp, C.-S. Peretti // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2011. – Vol. 24. – № 1. – P. 49-54.
203. Mild cognitive impairment and risk of depression and anxiety: A population-based study / S. S. Mirza, M. A. Ikram, D. Bos [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2017. – Vol. 13. – Mild cognitive impairment and risk of depression and anxiety. – № 2. – P. 130-139.
204. Бойцов, С. А. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения / С. А. Бойцов, И. В. Самородская // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2022. – Т. 122. – № 7. – С. 7-13.
205. Остроумова, Т. М. Ранние признаки поражения головного мозга как органа-мишени при артериальной гипертензии / Т. М. Остроумова, О. Д. Остроумова, В. А. Парфенов // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2019. – Т. 11, № S3. – С. 32-37.
206. Impact of white matter hyperintensity location on depressive symptoms in memory-clinic patients: a lesion-symptom mapping study / A. E. Leeuwis, N. A. Weaver, J. M. Biesbroek [et al.] // *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. – 2019. – Т. 44. – № 4. – С. E1-E10.
207. Eysenck, M. W. Anxiety and Performance: The Processing Efficiency Theory / M. W. Eysenck, M. G. Calvo // *Cognition & Emotion*. – 1992. – Vol. 6. – Anxiety and Performance. – № 6. – P. 409-434.
208. Support for midlife anxiety diagnosis as an independent risk factor for dementia: a systematic review / A. Gimson, M. Schlosser, J. D. Huntley, N. L. Marchant // *BMJ open*. – 2018. – Т. 8. – Support for midlife anxiety diagnosis as an independent risk factor for dementia. – № 4. – С. e019399.
209. Sapolsky, R. M. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders / R. M. Sapolsky // *Archives of General Psychiatry*. – 2000. – Т. 57. – № 10. – С. 925-935.
210. Tully, P. J. A review of the affects of worry and generalized anxiety disorder upon cardiovascular health and coronary heart disease / P. J. Tully, S. M. Cosh, B. T. Baune // *Psychology, Health & Medicine*. – 2013. – Vol. 18. – № 6. – P. 627-644.
211. Lambiase, M. J. Prospective study of anxiety and incident stroke / M. J. Lambiase, L. D. Kubzansky, R. C. Thurston // *Stroke*. – 2014. – Т. 45. – № 2. – С. 438-443.

212. Furtado, M. Neuroinflammatory pathways in anxiety, posttraumatic stress, and obsessive-compulsive disorders / M. Furtado, M. A. Katzman // *Psychiatry Research*. – 2015. – Т. 229. – № 1-2. – С. 37-48.
213. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function / A. L. Teixeira, I. G. Barbosa, B. S. Diniz, A. Kummer // *Biomarkers in Medicine*. – 2010. – Т. 4. – Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor. – № 6. – С. 871-887.
214. Stern, Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease / Y. Stern // *The Lancet. Neurology*. – 2012. – Т. 11. – № 11. – С. 1006-1012.
215. Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Gulpers, I. Ramakers, R. Hamel [et al.] // *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. – 2016. – Т. 24. – Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia. – № 10. – С. 823-842.
216. Zahodne, L. B. Depressive Symptoms Precede Memory Decline, but Not Vice Versa, in Non-Demented Older Adults / L. B. Zahodne, Y. Stern, J. J. Manly // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2014. – Vol. 62. – № 1. – P. 130-134.
217. Левин, О. С. Депрессия и когнитивное снижение у пожилых: причины и следствия / О. С. Левин, Е. Е. Васенина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2019. – Т. 119. – № 7. – С. 87-94.
218. 10-year trajectories of depressive symptoms and risk of dementia: a population-based study / S. S. Mirza, F. J. Wolters, S. A. Swanson [et al.] // *The Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3. – 10-year trajectories of depressive symptoms and risk of dementia. – № 7. – P. 628-635.
219. Sheline, Y. I. Parsing the Hippocampus in Depression: Chronic Stress, Hippocampal Volume, and Major Depressive Disorder / Y. I. Sheline, C. Liston, B. S. McEwen // *Biological Psychiatry*. – 2019. – Vol. 85. – Parsing the Hippocampus in Depression. – № 6. – P. 436-438.
220. Santos, L. E. Microglial dysfunction connects depression and Alzheimer's disease / L. E. Santos, D. Beckman, S. T. Ferreira // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2016. – Vol. 55. – P. 151-165.
221. A1 astrocytes contribute to murine depression-like behavior and cognitive dysfunction, which can be alleviated by IL-10 or fluorocitrate treatment / H.-Y. Zhang, Y. Wang, Y. He [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. – 2020. – Vol. 17. – № 1. – P. 200.
222. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications / S. Moylan, M. Maes, N. R. Wray, M. Berk // *Molecular Psychiatry*. – 2013. – Т. 18. – The neuroprogressive nature of major depressive disorder. – № 5. – С. 595-606.
223. Kuhn, M. Neuroplasticity and memory formation in major depressive disorder: an imaging genetics perspective on serotonin and BDNF / M. Kuhn, A. Popovic, L. Pezawas // *Restorative*

Neurology and Neuroscience. – 2014. – Т. 32. – Neuroplasticity and memory formation in major depressive disorder. – № 1. – С. 25-49.

224. Medial temporal lobe volumes in late-life depression: effects of age and vascular risk factors / W. D. Taylor, Y. Deng, B. D. Boyd [et al.] // Brain Imaging and Behavior. – 2020. – Vol. 14. – Medial temporal lobe volumes in late-life depression. – № 1. – P. 19-29.

225. Боголепова, А. Н. Сосудистая депрессия и когнитивная дисфункция / А. Н. Боголепова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11. – № S3. – С. 26-31.

226. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression / S. H. Kennedy, K. R. Evans, S. Krüger [et al.] // The American Journal of Psychiatry. – 2001. – Т. 158. – № 6. – С. 899-905.

227. Functional and anatomical brain deficits in drug-naïve major depressive disorder / W. Guo, F. Liu, M. Yu [et al.] // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2014. – Т. 54. – С. 1-6.

228. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 4th ed. New York, NY: Cambridge University Press, 2013.

229. Hamon, M. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments / M. Hamon, P. Blier // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2013. – Т. 45. – С. 54-63.

230. Jeon, S. W. The role of neuroinflammation and neurovascular dysfunction in major depressive disorder / S. W. Jeon, Y.-K. Kim // Journal of Inflammation Research. – 2018. – Т. 11. – С. 179-192.

231. Alexopoulos, G. S. "Vascular Depression" Hypothesis / G. S. Alexopoulos // Archives of General Psychiatry. – 1997. – Vol. 54. – № 10. – P. 915.

232. Thuile, J. Validity of vascular depression as a specific diagnostic: a review / J. Thuile, C. Even, J.-D. Guelfi // L'Encephale. – 2007. – Т. 33. – [Validity of vascular depression as a specific diagnostic. – № 1. – С. 39-48.

233. High Level of Depressive Symptoms at Repeated Study Visits and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke over 10 Years in Older Adults: The Three-City Study / R. Péquignot, C. Dufouil, C. Prugger [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. – 2016. – Т. 64. – High Level of Depressive Symptoms at Repeated Study Visits and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke over 10 Years in Older Adults. – № 1. – С. 118-125.

234. Depression and Risk of Stroke Morbidity and Mortality: A Meta-analysis and Systematic Review / A. Pan, Q. Sun, O. I. Okereke [et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 306. – Depression and Risk of Stroke Morbidity and Mortality. – № 11. – P. 1241.

235. Diffusion tensor imaging studies in late-life depression: systematic review and meta-analysis / M. Wen, D. C. Steffens, M. Chen, N. H. Zainal // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2014. – Vol. 29. – Diffusion tensor imaging studies in late-life depression. – № 12. – P. 1173-1184.

236. Cerebrovascular dysfunction with stress and depression / E. Burrage, K. Marshall, N. Santanam, P. Chantler // *Brain Circulation*. – 2018. – Vol. 4. – № 2. – P. 43.

237. Association of Microvascular Dysfunction With Late-Life Depression: A Systematic Review and Meta-analysis / M. J. M. van Agtmaal, A. J. H. M. Houben, F. Pouwer [et al.] // *JAMA psychiatry*. – 2017. – Т. 74. – Association of Microvascular Dysfunction With Late-Life Depression. – № 7. – С. 729-739.

238. Mishra, D. C-reactive protein level in late-onset depression: A case-control study / D. Mishra, U. Sardesai, R. Razdan // *Indian Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 60. – C-reactive protein level in late-onset depression. – № 4. – P. 467.

239. The relationship between healthy lifestyles and cognitive function in Chinese older adults: the mediating effect of depressive symptoms / G. Xian, Y. Chai, Y. Gong [et al.] // *BMC Geriatrics*. – 2024. – Vol. 24. – The relationship between healthy lifestyles and cognitive function in Chinese older adults. – № 1. – P. 299.

240. Obesity and impaired cognitive functioning in the elderly: a population-based cross-sectional study (NEDICES) / J. Benito-León, A. J. Mitchell, J. Hernández-Gallego, F. Bermejo-Pareja // *European Journal of Neurology*. – 2013. – Vol. 20. – Obesity and impaired cognitive functioning in the elderly. – № 6. – P. 899.

241. Roy, A. Association Between Body Mass Index and Cognitive Function Among Older Adults in India: Findings from a Cross-Sectional Study / A. Roy // *Experimental Aging Research*. – 2024. – Vol. 50. – Association Between Body Mass Index and Cognitive Function Among Older Adults in India. – № 1. – P. 102-116.

242. Body Mass Index (BMI) and Cognitive Functions in Later Life / Y. A. Momtaz, S. A. Haron, T. A. Hamid [et al.] // *Current Alzheimer Research*. – 2018. – Vol. 15. – № 2. – P. 195-200.

243. URL: <https://clck.ru/3CvAke> (дата обращения: 28.08.2024).

244. Саркопеническое ожирение у коморбидных пациентов / А. А. Зуйкова, В. И. Шевцова, А. Н. Шевцов, А. С. Кургузова // *Клиническая практика*. – 2022. – Т. 13, № 4. – С. 60-67.

245. Саркопеническое ожирение / Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Климина Н.А. // *РМЖ*. – 2017. – Т.1. – С.24-29

246. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement / L. M. Donini, L. Busetto, S. C. Bischoff [et al.] // *Obesity Facts*. – 2022. – Vol. 15. – Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity. – № 3. – P. 321-335.

247. Waters, D. L. Sarcopenia and obesity / D. L. Waters, R. N. Baumgartner // *Clinics in Geriatric Medicine*. – 2011. – Т. 27. – № 3. – С. 401-421.
248. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence / C. M. M. Prado, J. C. K. Wells, S. R. Smith [et al.] // *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*. – 2012. – Т. 31. – Sarcopenic obesity. – № 5. – С. 583-601.
249. Саркопеническое ожирение: закономерности и парадоксы / О. М. Драпкина, А. В. Будневский, Е. С. Овсянников [и др.] // *Профилактическая медицина*. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 73-78.
250. Variation in the prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in older adults associated with different research definitions: dual-energy X-ray absorptiometry data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004 / J. A. Batsis, L. K. Barre, T. A. Mackenzie [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2013. – Т. 61. – Variation in the prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in older adults associated with different research definitions. – № 6. – С. 974-980.
251. Compression of cognitive morbidity by higher education in individuals aged 75+ living in Germany / F. S. Rodriguez, H. Matschinger, M. C. Angermeyer [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2018. – Т. 33. – № 10. – С. 1389-1396.
252. Education Exerts Different Effects on Cognition in Individuals with Subjective Cognitive Decline and Cognitive Impairment: A Population-Based Study / G. Chen, M. Zhao, K. Yang [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2021. – Т. 79. – Education Exerts Different Effects on Cognition in Individuals with Subjective Cognitive Decline and Cognitive Impairment. – № 2. – С. 653-661.
253. Education, Social Engagement, and Cognitive Function: A Cross-Lagged Panel Analysis / C. Du, Y. Miyazaki, X. Dong, M. Li // *The Journals of Gerontology: Series B*. – 2023. – Vol. 78. – Education, Social Engagement, and Cognitive Function. – № 10. – P. 1756-1764.
254. The impact of education and occupation on cognitive impairment: a cross-sectional study in China / T. Zhong, S. Li, P. Liu [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2024. – Т. 16. – The impact of education and occupation on cognitive impairment. – С. 1435626.
255. Education and cognitive function among older adults in Brazil and Mexico / N. G. Gonçalves, J. C. Avila, L. Bertola [et al.] // *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. – 2023. – Vol. 15. – № 3. – P. e12470.
256. Stern, Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept / Y. Stern // *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*. – 2002. – Т. 8. – What is cognitive reserve? – № 3. – С. 448-460.
257. Коберская, Н. Н. Современная концепция когнитивного резерва / Н. Н. Коберская, Г. Р. Табеева // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2019. – Т. 11. – № 1. – С. 96-102.

258. Bonaiuto S. et al. Impact of education and occupation on prevalence of Alzheimer's disease (AD) and multi-infarct dementia (MID) in Appignano, Macerata Province, Italy // *Neurology*. – 1990. – Т. 40. – № 1. – С. 346.

259. Relationship of age, education, and occupation with dementia among a community-based sample of African Americans / C. M. Callahan, K. S. Hall, S. L. Hui [et al.] // *Archives of Neurology*. – 1996. – Т. 53. – № 2. – С. 134-140.

260. URL: <https://u.to/c8vYIA> (дата обращения: 28.08.2024)

261. Risk factors for dementia in Parkinson's disease: effect of education / S. L. Glatt, J. P. Hubble, K. Lyons [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 1996. – Т. 15. – Risk factors for dementia in Parkinson's disease. – № 1. – С. 20-25.

262. Differential effects of cognitive reserve and brain reserve on cognition in Alzheimer disease / C. Groot, A. C. van Loenhoud, F. Barkhof [et al.] // *Neurology*. – 2018. – Т. 90. – № 2. – С. e149-e156.

263. Cognitive reserve and clinical progression in Alzheimer disease: A paradoxical relationship / A. C. van Loenhoud, W. M. van der Flier, A. M. Wink [et al.] // *Neurology*. – 2019. – Т. 93. – Cognitive reserve and clinical progression in Alzheimer disease. – № 4. – С. e334-e346.

264. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission / G. Livingston, J. Huntley, A. Sommerlad [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396. – Dementia prevention, intervention, and care. – № 10248. – P. 413-446.

265. Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition / W. S. Kremen, A. Beck, J. A. Elman [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2019. – Т. 116. – № 6. – С. 2021-2026.

266. Education and Cognitive Functioning Across the Life Span / M. Lövdén, L. Fratiglioni, M. M. Glymour [et al.] // *Psychological Science in the Public Interest: A Journal of the American Psychological Society*. – 2020. – Т. 21. – № 1. – С. 6-41.

267. Предупреждение снижения функциональной активности у пожилых пациентов при госпитализации / О. Н. Ткачева, Н. К. Рунихина, Ю. В. Котовская, Н. В. Шарашкина // *Российский журнал гериатрической медицины*. – 2020. – № 4. – С. 357-362.

268. Факторы, влияющие на функциональный статус полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с эссенциальной артериальной гипертензией / К.К. Дзамихов, А.И. Кочетков, О.Д. Остроумова [et al.] // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. – 2024. – Т. 16. – № 1. – С. 109-119.

269. Limitations in Activities of Daily Living in Individuals With Chronic Kidney Disease: Biopsychosocial Factors of the Brazilian Population. Limitations in Activities of Daily Living in Individuals With Chronic Kidney Disease / H. C. Lima, C. D. F. Dantas, A. A. A. Santos, [et al.]. –

2021. – URL: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1156980/v1> (дата обращения: 28.08.2024). – Текст : электронный.

270. Activities of Daily Living and Categorization Skills of Elderly with Cognitive Deficit: A Preliminary Study / D. Romero-Ayuso, C. Cuerda, C. Morales [et al.] // *Brain Sciences*. – 2021. – Vol. 11. – Activities of Daily Living and Categorization Skills of Elderly with Cognitive Deficit. – № 2. – P. 213.

271. Bidirectional relationship between cognitive function and loss hierarchy of activities of daily living among older adults with disabilities in urban China: a cross-lagged analysis / Q. Sun, N. Jiang, N. Lu, V. W. Q. Lou // *BMJ Open*. – 2022. – Vol. 12. – Bidirectional relationship between cognitive function and loss hierarchy of activities of daily living among older adults with disabilities in urban China. – № 9. – P. e057211.

272. Functional performance indicators associated with hypertension in older people / E. S. Santos, L. D. Santos, S. D. S. Caires [et al.] // *Fisioterapia em Movimento*. – 2023. – T. 36. – C. e36113.

273. Hypertension and functional capacities in community-dwelling older women: a cross-sectional study / H. J. Coelho Junior, B. Rodrigues, S. D. S. Aguiar [et al.] // *Blood Pressure*. – 2017. – Vol. 26. – Hypertension and functional capacities in community-dwelling older women. – № 3. – P. 156-165.

274. Multimorbidity and Blood Pressure Control in Patients Attending Primary Care in Canada / T. N. Nguyen, S. Kalia, P. Hanlon [et al.] // *Journal of Primary Care & Community Health*. – 2023. – Vol. 14. – P. 21501319231215025.

275. Long-term individual and population functional outcomes in older adults with atrial fibrillation / A. L. Parks, S. Y. Jeon, W. J. Boscardin [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2021. – Vol. 69. – № 6. – P. 1570-1578.

276. Hospitalized frail elderly patients & atrial fibrillation, anticoagulation and 12 months' outcomes / N. Ekerstad, T. Karlsson, S. Söderqvist, B. W. Karlson // *Clinical Interventions in Aging*. – 2018. – Vol. Volume 13. – P. 749-756.

277. Main Risk Factors Related to Activities of Daily Living in Non-Dialysis Patients with Chronic Kidney Disease Stage 3–5: A Case–Control Study / J. Chang, W.-W. Hou, Y.-F. Wang, Q.-M. Sun // *Clinical Interventions in Aging*. – 2020. – Vol. Volume 15. – Main Risk Factors Related to Activities of Daily Living in Non-Dialysis Patients with Chronic Kidney Disease Stage 3–5. – P. 609-618.

278. Anand, S. Aging and Chronic Kidney Disease: The Impact on Physical Function and Cognition / S. Anand, K. L. Johansen, M. Kurella Tamura // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2014. – Vol. 69A. – Aging and Chronic Kidney Disease. – № 3. – P. 315-322.

279. Impact of Chronic Kidney Disease on Activities of Daily Living in Community-Dwelling Older Adults / C. B. Bowling, P. Sawyer, R. C. Campbell [et al.] // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. – 2011. – Vol. 66A. – № 6. – P. 689-694.

280. Association of Self-Rated Health With Functional Limitations in Patients With CKD / J. Lee, K. Abdel-Kader, J. G. Yabes [et al.] // Kidney Medicine. – 2021. – Vol. 3. – № 5. – P. 745-752.e1.

281. Poor mental and physical health differentially contributes to disability in hospitalized geriatric patients of different ages / A. Marengoni, H. Agüero-Torres, S. Cossi [et al.] // International Journal of Geriatric Psychiatry. – 2004. – Vol. 19. – № 1. – P. 27-34.

282. Identification of prognostic factors for activities of daily living in elderly patients after hospitalization for acute infectious disease in Japan: A 6-month follow-up study / R. Goto, H. Watanabe, J. Haruta [et al.] // Geriatrics & Gerontology International. – 2018. – Vol. 18. – Identification of prognostic factors for activities of daily living in elderly patients after hospitalization for acute infectious disease in Japan. – № 4. – P. 615-622.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Правила измерения АД в кабинете врача

Источник: Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020.

Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786

Пациент должен находиться в положении сидя в спокойной комфортной обстановке в течение 5 минут до начала измерения АД
Следует произвести три измерения АД с интервалами в 1–2 минуты, дополнительное измерение необходимо только в том случае, если первые два результата отличаются друг от друга на >10 мм рт. ст. Регистрируется АД, являющееся средним из двух последних измерений
Дополнительные измерения АД могут потребоваться у пациентов с нестабильными показателями АД вследствие нарушений ритма, например, при наличии ФП, в этих случаях следует использовать ручной аускультативный метод измерения АД, поскольку большинство автоматических устройств не валидированы для измерений АД у пациентов с ФП
Следует использовать стандартную манжету (12–13 см шириной и 35 см длиной) для большинства пациентов, однако необходимо иметь манжеты большего и меньшего размеров в зависимости от окружности плеча (большая (>32 см) и меньшая)
Манжета должна располагаться на уровне сердца, при этом необходимо обеспечить поддержку спины и руки пациента для избегания мышечного напряжения и изометрической физической нагрузки, приводящей к повышению АД
При использовании аускультативного метода следует использовать фазы I и V (внезапное уменьшение/исчезновение) тонов Короткова для определения САД и ДАД соответственно
При первом посещении необходимо измерять АД на обеих руках для выявления разницы. В дальнейшем следует измерять АД на той руке, на которой определяются более высокие значения
Необходимо измерять АД на 1-й и 3-й минуте после перехода в вертикальное положение из положения сидя всем пациентам при первом посещении для исключения ортостатической гипотензии. Во время последующих посещений врача может быть целесообразным измерение АД в положениях лежа и стоя пожилым больным, пациентам с диабетом и пациентам, имеющим другие причины для развития ортостатической гипотензии
Необходимо зарегистрировать частоту сердечных сокращений и оценить пульс с целью исключения нарушений ритма

АД — артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

2.1. Шкала CHA2DS2-VASc

Источник: Lip G.Y., Frison L., Halperin J.L., Lane D.A. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. Stroke. - 2010;41(12):2731-8.

Факторы риска	Код	Баллы
Застойная сердечная недостаточность – клиника сердечной недостаточности или объективное снижение фракции выброса левого желудочка (Congestive Heart Failure)	C	+1
Артериальная гипертензия – как минимум 2-кратная регистрация АД в покое > 140/90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов (Hypertension)	H	+1
Возраст 75 лет или старше (Age)	A	+2
Сахарный диабет – гликемия натощак >125 мг/дл (7 ммоль/л) или терапия пероральными гипогликемическими препаратами и/или инсулином (Diabetes Mellitus)	D	+1
Инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная тромбоэмболия в анамнезе (Stroke/TIA/Thromboembolism)	S	+2
Сосудистое заболевание – перенесенный инфаркт миокарда, поражение периферических сосудов или атеросклеротические бляшки в аорте (Vascular Disease)	V	+1
Возраст 65–74 года (Age)	A	+1
Женский пол (Sex category)	S	+1

Примечание: АД - артериальное давление.

2.2. Шкала HAS-BLED

Источник: Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R., de Vos C.B., Crijns H.J., Lip G.Y. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. - 2010;138(5):1093-1100

Факторы риска	Код	Баллы
Артериальная гипертензия (САД >160 мм рт.ст.)	H	1
Нарушение функции почек (диализ, трансплантация или уровень сывороточного креатинина ≥ 200 мкмоль/л) или печени (тяжелое хроническое заболевание или уровень билирубина плазмы > 2 ВГН в сочетании с повышенными АсТ/АлТ/ЩФ >3 ВГН) (по 1 баллу)	A	1 или 2
Инсульт в анамнезе	S	1
Кровотечение/предрасположенность к кровотечениям в анамнезе (в том числе анемия)	B	1
Лабильное МНО (<60% времени в целевом диапазоне)	L	1
Возраст >65 лет	E	1
Прием препаратов, повышающих риск кровотечения (НПВП, антиагреганты), или алкоголя (по 1 баллу)	D	1 или 2

Примечание: АлТ - аланинаминотрансфераза, АсТ - аспаратаминотрансфераза, ВГН - верхняя граница нормы, МНО - международное нормализованное отношение, НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты, САД - систолическое артериальное давление, ЩФ - щелочная фосфатаза

Источник: www.mocatest.org

Дата рождения:
DATA:

Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки		Скопируйте куб		Нарисуйте ЧАСЫ! (Десять минут двенадцатого) (3 балла)		БАЛЛЫ ___/5			
[]		[]		[] Контур	[] Цифры	[] Стрелки			
НАЗЫВАНИЕ									
						___/3			
[]		[]		[]					
ПАМЯТЬ		Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	нет баллов
		Попытка 1							
		Попытка 2							
ВНИМАНИЕ		Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. Испытуемый должен повторить их в обратном порядке.		[] 2 1 8 5 4				___/2	
Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.		[] Ф БА В М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А A A Ж А М О Ф А А Б						___/1	
Серийное вычитание по 7 из 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3		
		4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.							
РЕЧЬ		Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате.		[]				___/2	
Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		[] _____ (N ≥ 11 слов)						___/1	
АБСТРАКЦИЯ		Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты		[] поезд - велосипед	[] часы - линейка	___/2			
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ		Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	ЛИЦО []	БАРХАТ []	ЦЕРКОВЬ []	ФИАЛКА []	КРАСНЫЙ []	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ ___/5	
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ		Подсказка категории							
		Множественный выбор							
ОРИЕНТАЦИЯ		[] Дата	[] Месяц	[] Год	[] День недели	[] Место	[] Город	___/6	

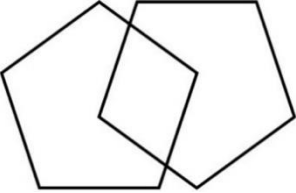
© Z.Nasreddine MD Version 7.1 www.mocatest.org Норма 26 / 30 КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ___/30

Перевод: Посохина О. В., Смирнова А. Ю. Добавить 1 балл, если образование ≤ 12

3.2. Краткая шкала оценки психического статуса (КОШПС; The mini-mental state examination, MMSE)

Источник: Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of psychiatric research. - 1975;12(3):189–198.

Пункт	Балл	Оценка
А. Ориентация		
1	Какой сейчас год?	1
2	Какое сейчас время года?	1
3	Какая сегодня дата?	1
4	Какой сегодня день недели?	1
5	Какой сейчас месяц?	1
6	Скажите, где Вы сейчас находитесь? (Например, как называется эта клиника/больница?)	1
7	В какой стране Вы находитесь?	1
8	В каком городе Вы находитесь?	1
9	Назовите, пожалуйста, адрес того места, где мы сейчас находимся	1
10	На каком этаже Вы находитесь?	1
В. Немедленная память (запоминание)		
11	Сейчас я назову три предмета. После того, как я их назову, пожалуйста, повторите их названия. Повторите их, потому что через несколько минут я вновь попрошу Вас их назвать. АВТОБУС ДВЕРЬ РОЗА Пожалуйста, повторите названия предметов для меня (1 секунда для называния каждого предмета. Засчитывайте по 1 баллу за каждое слово из трех, правильно повторенное с первой попытки. Сосчитайте количество попыток; запишите число попыток: _____	3
С. Внимание и счет		
12	Последовательно вычитайте из 100 число 7. (93 – 86 – 79 – 72 – 65). Оценка: Один балл дается за каждое правильное вычитание числа 7, подсчитайте количество правильных вычитаний (0 – 5)	5
Д. Воспроизведение слов		
13	Автобус	1
14	Дверь	1
15	Роза	1
Е. Речь		
16	(Покажите наручные часы) Как это называется?	1
17	Покажите карандаш) Как это называется?	1
18	Повторите за мной фразу: « Никаких если, и или но ». Только одна попытка	1
19	Прочитайте слова, которые написаны на этом листе, и сделайте то, что написано. На бумаге написано « Закройте глаза ». Засчитывается правильный ответ, если пациент закрывает глаза	1
20	Сейчас я дам Вам лист бумаги. Возьмите бумагу в правую руку, согните ее пополам двумя руками и положите на колени. Сначала прочитайте	3

	инструкцию полностью, затем передавайте бумагу. Не повторяйте инструкцию. (Засчитывается 1 балл за каждый правильно выполненный компонент задания.)		
21	Напишите на листе бумаги законченное предложение	1	
22	Вот рисунок, пожалуйста, скопируйте его на том же листе бумаги. Правильный ответ засчитывается, если два пятиугольника пересекаются, образуя при этом четырехугольник. 	1	
Итоговая оценка		30	

Интерпретация результатов: итоговый балл выводится путем суммирования результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует оптимальному состоянию когнитивных функций. Чем ниже итоговый балл, тем более выражен когнитивный дефицит. Результаты теста могут трактоваться следующим образом:

28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;

24–27 баллов – преддементные когнитивные нарушения;

20–23 балла – деменция легкой степени выраженности;

11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;

0–10 баллов – тяжелая деменция.

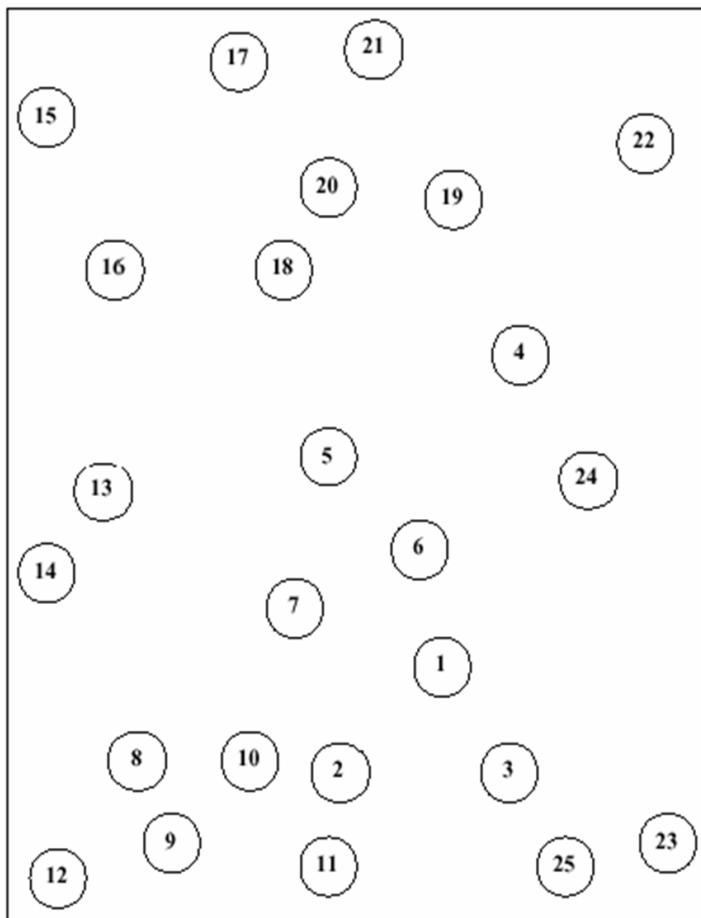
3.3. Тест построения маршрута (тест последовательных соединений) – часть А, часть В (Trial Making Test, part A, B)

Источники:

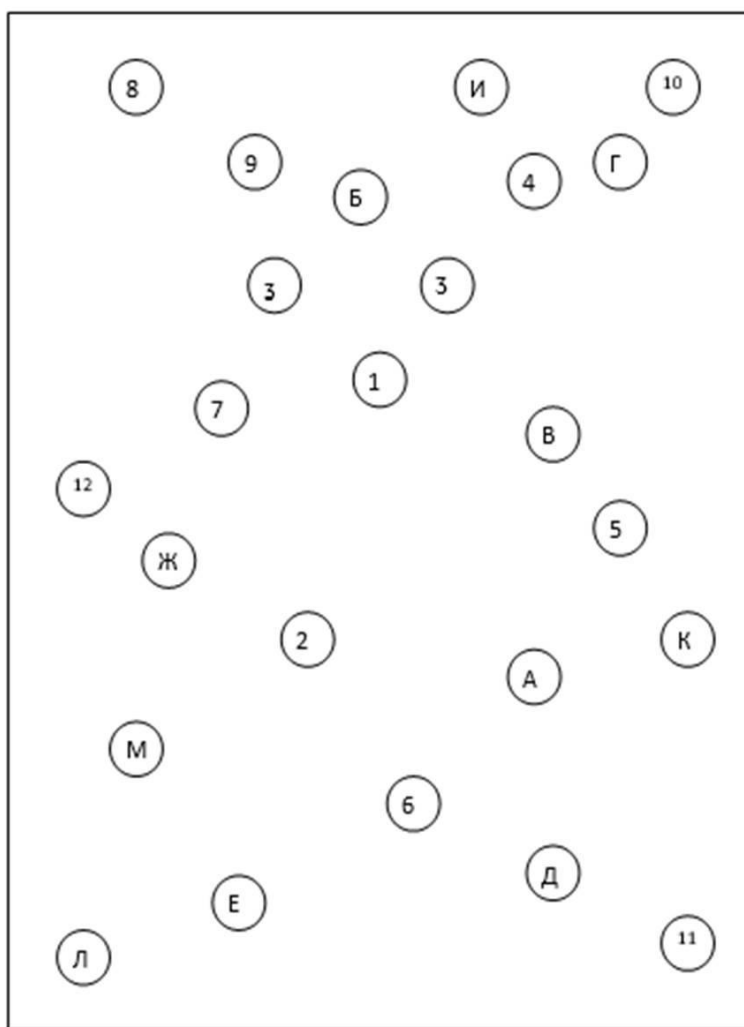
- 1) Reitan R.M. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. Percept. Mot. - Skills. 1958 8:271-276.
- 2) Tombaugh T.N. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. Archives of Clinical Neuropsychology. - 2004;19:203-214.

Назначение: оценка: внимания, скорости мыслительных процессов, зрительно–моторной координации, управляющих функций.

Содержание: состоит из двух частей (А и В, соответственно рисунки ниже). В части задания "А" пациенту дается указание соединить линией 25 чисел по порядку. В части "В" чередуются цифры и буквы в порядке возрастания, которые пациент должен соединять последовательно. Фиксируется время выполнения задания в двух тестовых сессиях.



Часть А.



Часть В.

Интерпретация результатов: максимальное время – 300 секунд, после чего выполнение задания прекращается. Более длительное выполнение задания относительно возрастных и образовательных норм в части А указывает на преимущественно нейродинамический характер нарушений. Затруднения в части В (большая длительность выполнения, ошибки) свидетельствуют о нарушениях управляющих функций

3.4. Тест вербальных ассоциаций (литеральные/буквы и категориальные/животные ассоциации) – Word fluency test

Источник: Borkowski J.G., Benton A., Spreen O. Word fluency and brain damage. Neuropsychologia. - 1976;5:135-140.

Тест позволяет оценить темп нервно–психических процессов и семантическую память.

1. **Литеральные ассоциации.** Пациента просят закрыть глаза и в течение 1 минуты назвать максимальное количество слов, начинающихся на заранее определенную врачом букву (например, "С", "Л"). При этом имена собственные, однокоренные слова не засчитываются.

2. **Категориальные ассоциации.** Пациента просят закрыть глаза и в течение 1 минуты называть слова, относящиеся к одной заранее определенной врачом категории (например, "животные", "растения", "товары" и т.п.).

Интерпретация результатов: подсчитывается общее количество правильно названных слов в каждой категории за 1 минуту. В норме здоровые лица способны назвать более 12 фонетически опосредуемых ассоциаций и более 15 семантически опосредуемых ассоциаций. Если соотношение является обратным, то это свидетельствует о нарушении семантической памяти, что чаще всего наблюдается при болезни Альцгеймера.

В качестве итоговой оценки по данному тесту предлагается учитывать максимальное количество названных слов.

3.5. Тест запоминания 10 слов – Word–List Recall

Источник: Mormont E., Jamart J., Robaye L. Validity of the five-word test for the evaluation of verbal episodic memory and dementia in a memory clinic setting. J Geriatr Psychiatry Neurol. - 2012;25(2):78-84.

№ попытки	Число	Хлор	Камень	Гриб	Зонт	Море	Шмель	Лампа	Рысь	«Лишнее слово»
1										
2										
3										
4										
5										
6										
Через час										

Инструкция для взрослых:

1. Сейчас я прочту несколько слов. Слушайте внимательно. Когда я закончу читать, сразу же повторите столько слов, сколько запомните. Повторять слова можно в любом порядке.
2. Сейчас я снова прочту вам те же слова, и вы опять должны повторить их – и те, которые вы уже назвали, и те, которые в первый раз пропустили. Порядок слов не важен.
- Далее опыт повторяется без инструкций. Перед следующими 3–5 прочтениями экспериментатор просто говорит: «Еще раз». После 5–6-кратного повторения слов экспериментатор говорит испытуемому: «Через час вы эти же слова назовете мне еще раз».
- Интерпретация результатов.** По полученному протоколу составляется график – «кривая запоминания».

3.6. Тест словесно–цветовой интерференции, теста Струпа (Stroop color–word conflict)

Источник: Stroop J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. J. Exp. Psychol. – 1935;8:643–662.

Тест предназначен для диагностики гибкости/ригидности когнитивного контроля.

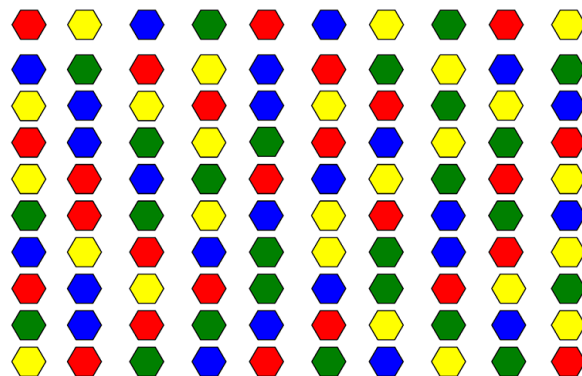
Тест характеризует степень субъективной трудности в смене способов переработки информации в ситуации когнитивного конфликта. Ригидный контроль свидетельствует о трудностях в переходе от вербальных функций к сенсорноперцептивным в силу низкой степени их автоматизации, тогда как гибкий — об относительной легкости такого перехода в силу высокой степени их автоматизации.

Инструкция: испытуемому состояла в том, чтобы он называл вслух цвета шрифта или читал слова на карте построчно слева направо по возможности быстро и без ошибок. В случае возникновения ошибки испытуемый исправлял ее самостоятельно, если замечал, или после указания экспериментатора. **Процедура проведения:** испытуемому последовательно предъявляются три карты:

- **На первой** — сто слов, обозначающих названия четырех основных цветов (инструкция: как можно быстрее прочитать слова).

синий зелёный красный жёлтый синий зелёный жёлтый синий красный зелёный
 зелёный синий красный жёлтый зелёный красный синий жёлтый зелёный красный
 зелёный красный жёлтый зелёный жёлтый синий зелёный жёлтый красный синий
 синий зелёный жёлтый красный синий жёлтый красный зелёный жёлтый красный
 красный синий зелёный жёлтый синий зелёный красный синий жёлтый зелёный
 синий жёлтый зелёный синий красный жёлтый синий зелёный красный жёлтый
 красный синий жёлтый красный синий зелёный жёлтый синий жёлтый красный
 зелёный жёлтый синий зелёный синий красный жёлтый красный синий зелёный
 красный зелёный синий красный жёлтый синий зелёный красный жёлтый синий
 зелёный жёлтый красный жёлтый синий зелёный красный жёлтый зелёный красный

- **На второй** — сто разноцветных звездочек тех же основных четырех цветов (инструкция: как можно быстрее назвать цвет звездочек).



- **На третьей** — сто названий цветов, не соответствующих цвету чернил, которыми написано данное слово. Например, слово «красный» написано желтыми чернилами, слово «синий» — зелеными и т. д. (инструкция: как можно быстрее назвать цвет, которым написано каждое слово).

синий зелёный красный жёлтый синий зелёный жёлтый синий красный зелёный
 зелёный синий красный жёлтый зелёный красный синий жёлтый зелёный красный
 зелёный красный жёлтый зелёный жёлтый синий зелёный жёлтый красный синий
 синий зелёный жёлтый красный синий жёлтый красный зелёный жёлтый красный
 красный синий зелёный жёлтый синий зелёный красный синий жёлтый зелёный
 синий жёлтый зелёный синий красный жёлтый синий зелёный красный жёлтый
 красный синий жёлтый красный синий зелёный жёлтый синий жёлтый красный
 зелёный жёлтый синий зелёный синий красный жёлтый красный синий зелёный
 красный зелёный синий красный жёлтый синий зелёный красный жёлтый синий
 зелёный жёлтый красный жёлтый синий зелёный красный жёлтый зелёный красный

Обработка и интерпретация: показатель ригидности/гибкости контроля: разница во времени выполнения третьей (цветные слова) и второй (цвет) карт в виде $T_3 - T_2$. Чем больше эта разница, тем больше выражен эффект интерференции и, соответственно, более выражена ригидность (узость, жесткость) познавательного контроля.

Интерференция в данном случае является результатом конфликта словесно–речевых (вербальных) и сенсорно–перцептивных функций: испытуемый должен игнорировать (подавлять) значение слова и назвать цвет, который он видит. Низкая интерференция говорит о способности тормозить более сильные по своей природе вербальные функции ради восприятия цвета, высокая — о том, что испытуемый с трудом освобождается от влияния значения слова при его несоответствии наглядному впечатлению.

3.7. Шкала оценки болезни Альцгеймера - когнитивная субшкала (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive, ADAS-Cog)

Источник: Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. – 1984;141(11):1356-64.

1. Слова – задание на повторение слов

Оценка (отметьте каждое правильно повторенное слово)

<i>Попытка 1</i>	<i>Попытка 2</i>	<i>Попытка 3</i>	<i>Спустя 5-10 минут</i>	<i>20 слов</i>
ПТИЦА	ПТИЦА	КАРТИНА	КАРТИНА	КАРТИНА
МАГАЗИН	КРУГ	КРУГ	КРУГ	КРУГ
ВОДА	НЕБО	НЕБО	НЕБО	НЕБО
КРУГ	ФАБРИКА	МАГАЗИН	МАГАЗИН	МАГАЗИН
ДОМ	КАРТИНА	ДОМ	ДОМ	ДОМ
РАБОТНИК	ДОМ	РАБОТНИК	РАБОТНИК	РАБОТНИК
МОНЕТА	РАБОТНИК	ВОДА	ВОДА	ВОДА
НЕБО	ВОДА	МОНЕТА	МОНЕТА	МОНЕТА
ФАБРИКА	МАГАЗИН	ФАБРИКА	ФАБРИКА	ФАБРИКА
КАРТИНА	МОНЕТА	ПТИЦА	ПТИЦА	АКВАРИУМ
				ПАРК
				МАШИНА
				КРЕСЛО
				СОЛНЦЕ
				СНЕГ
				ДИВАН
				КЛУБНИКА
				ДИРЕКТОР
				ШКОЛА
				ПТИЦА
Число не повторенных	Число не повторенных	Число не повторенных	Число не повторенных	Число не повторенных
Число повторенных	Число повторенных	Число повторенных	Число повторенных	Число повторенных

Комментарии: _____

БАЛЛЫ: _____

(среднее число не повторенных слов)

2. Называние предметов и пальцев

Предмет/палец	Названо правильно		Подсказка
	Да	Нет	
ЦВЕТOK (Б)			Растет в саду
КРОВАТЬ (Б)			На этом спят
СВИСТОК (Б)			Издает звук, если в него подуть
КАРАНДАШ (Б)			Этим рисуют
ПОГРЕМУШКА			Детская игрушка
МАСКА (Б)			Скрывает лицо
НОЖНИЦЫ (Б)			Режет бумагу
РАСЧЕСКА (Б)			Используется для волос
БУМАЖНИК			В нем носят деньги
ГИТАРА			Музыкальный инструмент
СТЕТОСКОП			Этим доктор слушает Ваше сердце
ЩИПЦЫ			Чтобы взять что-то
БОЛЬШОЙ ПАЛЕЦ			ОЦЕНКА:
УКАЗАТЕЛЬНЫЙ			
СРЕДНИЙ			
БЕЗЫМЯННЫЙ			
МИЗИНЕЦ			

(Оценка)**Комментарии:** _____

- 0 ... 1 – 2 предмета названы неправильно
 1 ... 3 – 5 предметов названы неправильно
 2 ... 6 – 8 предметов названы неправильно
 3 ... 9 – 11 предметов названы неправильно
 4 ... 12 – 14 предметов названы неправильно
 5 ... 15 – 17 предметов названы неправильно

3. Команды

Задание	Правильно	Неправильно
1. СЖАТЬ КУЛАК		
2. УКАЗАТЬ НА ПОТОЛОК, А ЗАТЕМ НА ПОЛ		
Положите на стол перед пациентом карандаш, часы и карточку в указанном порядке		
3. ПОЛОЖИТЕ КАРАНДАШ НА КАРТОЧКУ, ЗАТЕМ ПОЛОЖИТЕ ЕГО ОБРАТНО		
4. ПОЛОЖИТЕ ЧАСЫ С ДРУГОЙ СТОРОНЫ ОТ КАРАНДАША, ЗАТЕМ ПЕРЕВЕРНИТЕ КАРТОЧКУ		
5. С ЗАКРЫТЫМИ ГЛАЗАМИ ДВАЖДЫ КОСНИТЕСЬ КАЖДОГО ПЛЕЧА ДВУМЯ ПАЛЬЦАМИ		

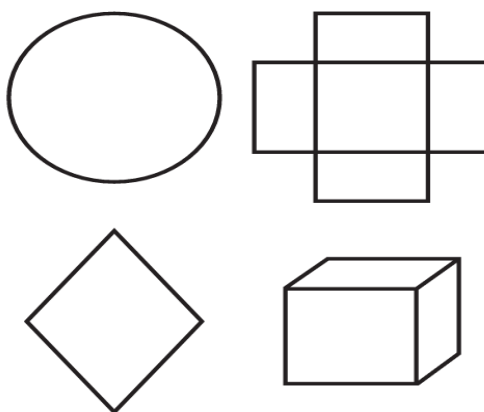
Оценка

- 0 ... все задания выполнены правильно
 1 ... 1 задание выполнено неправильно, 4 правильно
 2 ... 2 задания выполнено неправильно, 3 правильно
 3 ... 3 задания выполнено неправильно, 2 правильно
 4 ... 4 задания выполнено неправильно, 1 правильно
 5 ... все задания выполнены неправильно

ОЦЕНКА:

4. Конструктивный праксис

Оценка	Правильно	Неправильно
КРУГ (замкнутая кривая)		
ДВА ПЕРЕСЕКАЮЩИХСЯ ПРЯМОУГОЛЬНИКА (фигуры должны быть четырехсторонними и пересекающимися, должны соответствовать показанным)		
РОМБ (фигура должна быть четырехсторонней, ориентированной так, чтобы сверху и снизу были углы, стороны должны быть примерно одинаковой длины)		
КУБ (фигура должна быть трехмерной, передняя грань должна быть правильно расположена, внутренние линии должны быть правильно нарисованы между углами)		



Оценка:

- 0... все 4 рисунка правильные
- 1... 1 фигура нарисована неправильно
- 2... 2 фигуры нарисованы неправильно
- 3... 3 фигуры нарисованы неправильно
- 4... 4 фигуры нарисованы неправильно
- 5... не нарисовано ни одной фигуры, каракули;
части фигур; слова вместо фигур

ОЦЕНКА:

5. Идеаторный праксис

	Правильно	Неправильно
СЛОЖИТЬ ПИСЬМО		
ПОЛОЖИТЬ ПИСЬМО В КОНВЕРТ		
ЗАКЛЕИТЬ КОНВЕРТ		
НАПИСАТЬ АДРЕС		
ПОКАЗАТЬ РАСПОЛОЖЕНИЕ МАРКИ		

Оценка

- 0 ... все части задания выполнены правильно
- 1... не выполнил 1 часть
- 2... не выполнил 2 части
- 3... не выполнил 3 части
- 4... не выполнил 4 части
- 5... не выполнил 5 частей

ОЦЕНКА:

6. Ориентация

Оценка	Правильно	Неправильно	
ЛИЧНОСТЬ			(точно)
ДЕНЬ НЕДЕЛИ			(точно)
ДАТА			(± 1 день)
МЕСЯЦ			(точно)
ГОД			(точно)
ВРЕМЯ ГОДА			(± 2 недели)
ВРЕМЯ СУТОК			(± 1 час)
МЕСТО			(хотя бы неполное название)

ОЦЕНКА:

(число

неправильн

ых ответов)

7. Задание на узнавание слов.**Инструкции.**

Пациенту даются 3 попытки, чтобы запомнить список из 12 слов. Слова для запоминания те же, что и для задания на повторение слов. Пациента просят прочитать слова вслух и попытаться их запомнить. При каждой попытке 12 заученных слов чередуют с 12 новыми словами, пациента просят выбрать слова, которые он должен был запомнить. Если пациент не может прочесть слово, исследователь должен произнести его вслух. Если пациент не запомнил задание, лучше повторить весь вопрос или перефразировать его и сделать пометку, что пациенту было сделано напоминание.

Задания.

Запоминание: «Я покажу вам несколько слов, напечатанных на карточках. Прочтите каждое слово вслух и постарайтесь запомнить». Попытка определения: «Я покажу вам другой набор слов. Некоторые из них я только что показывал вам на карточках, другие слова новые. Для каждого слова скажите мне, показывал ли я его вам ранее». Для первых двух слов: «Это слово из тех, что я показывал вам ранее?» или «Я показывал вам это слово ранее?». Для остальных слов (3–24): «А это слово?». Если пациент отвечает правильно, т. е. «да» или «нет», значит, он хорошо запомнил инструкции. Процедура, использованная для третьего слова, повторяется для слов 4–24. Каждый случай, когда пациент забывает задание, отмечается (графа «Напоминание»).

Оценка.

Пациент оценивает каждое слово. Он должен говорить «да» для показанных ранее слов (выделены жирным шрифтом). Неправильные ответы заштриховываются. Напоминания отмечаются в соответствующей графе.

Попытка 1	Д а	Не т	На п	Попытка 2	Д а	Не т	На п	Попытка 3	Д а	Не т	На п
ДРУГ				ДРУГ				ПЛОМБА			
ИЗВИНЕНИЕ				ИЗВИНЕНИЕ				ДРУГ			
ОФИЦЕР				РАСТЕНИЕ				ИЗВИНЕНИЕ			
МЫСЛЬ				ПАРЕНЬ				ПАРЕНЬ			
ПАРЕНЬ				ОБЫЧАЙ				МЕТОД			
ЛАГЕРЬ				КОЛИЧЕСТВО				ДВИГАТЕЛЬ			
СУДЬБА				ПРОИЗВОДСТВО				ОБЫЧАЙ			
ОБЫЧАЙ				БАНКИР				ДУША			
БАНКИР				СПОСОБНОСТЬ				БАНКИР			
ГОЛЬФ				ГРЯЗЬ				ЖЕЛЕ			
РАЗРЕШЕНИЕ				СЛУЧАЙ				СПОСОБНОСТЬ			
СПОСОБНОСТЬ				КОЛЫБЕЛЬ				ПРОИСХОЖДЕНИЕ			
ВОЛДЫРЬ				ВЫДУМКА				ГРЯЗЬ			
ГРЯЗЬ				МОРОЗИЛЬНИК				КАМИН			
ВЫДУМКА				БАНАЛЬНОСТЬ				ВЫДУМКА			
МОРОЗИЛЬНИК				ПЕВЕЦ				ОПАСНОСТЬ			
ПОНЯТИЕ				ГИПОТЕЗА				АЛЛИГАТОР			
ПИАНИСТ				ЧЕПУХА				МОРОЗИЛЬНИК			
ЧЕПУХА				ПЕТЛЯ				НАЛОГ			
ШТАТИВ				РАЗНИЦА				ВУЛКАН			
ОШИБКА				БАК				ПОГОВОРКА			
ПОЛ				ШТАТИВ				ЧЕПУХА			
ПУЛЯ				УКАЗ				ШТАТИВ			
ИНТЕЛЛЕКТ				ОШИБКА				ОШИБКА			
Число неправильных ответов (макс 12)				Число неправильных ответов (макс 12)				Число неправильных ответов (макс 12)			

ОЦЕНКА: (число неправильных ответов) (макс 12) _____

8. Запоминание инструкций задания (Оценка)

Общее число напоминаний (задание 7):

0 ... пациенту не требовались дополнительные напоминания

1 ... очень легкая степень – одно напоминание

2 ... легкая степень – напоминание потребовалось дважды

3 ... средняя степень – напоминание потребовалось 3 – 4 раза

4 ... среднетяжелая степень напоминание потребовалось 5 – 6 раз

5 ... тяжелая степень - напоминание потребовалось 7 раз и более

ОЦЕНКА:

9. Способность к разговорной речи (Оценка)

0 ... случаев, когда пациента было трудно понять, не отмечалось

1 ... очень легкие нарушения – 1 случай снижение понятности речи

2 ... легкие нарушения – пациент испытывает трудности менее чем в 25 % времени

3 ... нарушения средней степени – пациент испытывает трудности от 25 % до 50 % времени

4 ... среднетяжелые нарушения – пациент испытывает трудности более чем в 50 % времени

5 ... выраженные нарушения – произносит 1 или 2 слова; плавная, но бессмысленная речь; мутизм

ОЦЕНКА:

10. Трудности при подборе слов (*Оценка*)

- 0 ... нет трудностей при подборе слов в спонтанной речи
 1 ... очень легкие нарушения – 1 или 2 случая, клинически не значимо
 2 ... легкие нарушения – заметная многословность или замена синонимами
 3 ... нарушения средней степени – периодическая потеря слов без компенсации
 4 ... среднетяжелые нарушения – частая потеря слов без компенсации
 5 ... выраженные нарушения – почти полная потеря ключевых слов речь звучит бессмысленно; произносит 1–2 слова

ОЦЕНКА:

11. Понимание (*Оценка*)

- 0 ... данных за снижение понимания речи нет
 1 ... очень легкие нарушения – 1 случай недопонимания
 2 ... легкие нарушения – 3 – 5 случаев недопонимания
 3 ... нарушения средней степени – требуется повторить несколько раз, перефразировать
 4 ... среднетяжелые нарушения – пациент периодически отвечает правильно; т.е. вопросы на да-нет
 5 ... выраженные нарушения – пациент редко правильно отвечает на вопросы, что не связано с бедностью речи.

ОЦЕНКА:

12. Концентрация и отвлекаемость (*Оценка*)

- 0 ... данных за снижение концентрации или отвлекаемость нет
 1 ... очень легкие нарушения – 1 случай снижения концентрации или отвлекаемости
 2 ... легкие нарушения – 2 – 3 случая снижения концентрации или отвлекаемости; признаки возбуждения и невнимательности
 3 ... нарушения средней степени – 4 – 5 случаев в течение исследования
 4 ... среднетяжелые нарушения – концентрация снижена, отвлекаемость в течение большей части исследования
 5 ... выраженные нарушения – очень трудно концентрироваться, пациент очень легко и часто отвлекается; не может завершить задания

ОЦЕНКА:

13. Зачеркивание цифр (*Оценка*)

Инструкции.

Положите листок с тестом перед пациентом и дайте ему ручку. Скажите пациенту: «Сейчас мы будем выполнять следующее задание. Сверху на этой странице вы видите две цифры. На странице эти цифры чередуются с другими.

В каждой строчке вычеркните числа, совпадающие с представленными наверху страницы, так быстро, как только можете». Если пациент не понял задания, вы можете повторить его один раз. Через 60 секунд прервите выполнение задания.

«4» и «9»

7	8	7	5	2	2	1	6	9	3	1	4	8	7	9	3	5	4	7	5	1	6	8	7	3	2	3	9	3	7
3	9	2	6	4	3	9	3	4	1	2	1	6	1	6	3	2	3	4	7	3	2	6	3	1	3	7	8	6	7
1	7	1	3	6	3	9	8	6	5	1	8	3	4	2	6	9	5	6	1	9	3	6	8	7	2	5	4	6	8
8	6	8	1	4	7	2	6	8	7	5	6	3	2	6	4	1	6	8	4	5	3	4	7	9	7	3	6	8	6
2	3	9	6	5	3	5	6	7	3	5	5	9	3	3	8	1	8	2	2	6	2	6	6	1	7	2	8	2	9
7	9	3	8	1	7	6	1	5	1	8	4	3	3	8	7	5	4	2	7	9	7	3	6	8	6	5	4	7	4
3	6	1	6	3	5	4	8	3	9	3	4	7	1	3	4	3	6	1	6	7	1	7	6	7	3	5	3	9	8

Число правильно вычеркнутых цифр: ____

– Число неправильно вычеркнутых цифр: ____

= разница: _____

0 ... разница > 30

1 ... разница $= 24 - 30$

2 ... разница $= 18 - 23$

3 ... разница $= 12 - 17$

4 ... разница $= 6 - 11$

5 ... разница < 6

ОЦЕНКА:

14. Прохождение лабиринта

Инструкции/задания.

Положите лабиринт перед пациентом и дайте ему ручку. Скажите пациенту: «Пожалуйста, проведите линию через этот лабиринт, начиная отсюда, не пересекая сплошных линий и не заходя в тупики. Помните, что начать нужно отсюда и нельзя пересекать сплошные линии и заходить в тупики». Вы можете повторить инструкции один раз. Если в течение теста пациент попадает в тупик, вы можете один раз показать ему, откуда начать, чтобы избежать ошибки. Зафиксируйте время окончания выполнения задания. Если пациент попадает в тупики или время выполнения задания превышает 240 секунд, прервите выполнение теста, а в качестве результата укажите 240 секунд (максимальный результат).

5 ... 240 секунд

	Задание	Баллы	Оценка
1.	Задание на повторение слов	Оценка = среднему числу из 10 легких слов, не названных за три попытки. Максимальная оценка = 10.	
2.	Называние предметов и пальцев	0 = 1–2 предмета названы неправильно; 1 = 3–5 предметов названо неправильно; 2 = 6–8 предметов названо неправильно; 3 = 9–11 предметов названо неправильно; 4 = 12–14 предметов названо неправильно; 5 = 15–17 предметов названо неправильно.	
3.	Команды	0 = все задания выполнены правильно; 1 = 1 задание неправильно, 4 правильно; 2 = 2 задания неправильно, 3 правильно; 3 = 3 задания неправильно, 2 правильно; 4 = 4 задания неправильно, 1 правильно; 5 = все задания выполнены неправильно.	
4.	Конструктивный праксис	0 = все 4 рисунка правильные; 1 = 1 фигура нарисована неправильно; 2 = 2 фигуры нарисованы неправильно; 3 = 3 фигуры нарисованы неправильно; 4 = 4 фигуры нарисованы неправильно;	

		5 = не нарисовано ни одной фигуры, каракули; части фигур; слова вместо фигур.	
5.	Идеаторный праксис	0 = все части задания выполнены правильно; 1 = не выполнил 1 часть; 2 = не выполнил 2 части; 3 = не выполнил 3 части; 4 = не выполнил 4 части; 5 = не выполнил 5 частей.	
6.	Ориентировка	За каждый неправильный ответ дается один балл. Максимальный балл = 8.	
7.	Задание на узнавание слов	Оценка = среднему числу неправильных ответов при трех попытках. Максимальная оценка = 12.	
8.	Запоминание инструкций задания	0 = пациенту не требовались дополнительные напоминания; 1 = очень легкая степень — одно напоминание; 2 = легкая степень — напоминание потребовалось дважды; 3 = средняя степень — напоминание потребовалось 3–4 раза; 4 = среднетяжелая степень — напоминание потребовалось 5–6 раз; 5 = тяжелая степень — напоминание потребовалось 7 раз и более.	
9.	Способность к разговорной речи	0 = случаев, когда пациента было трудно понять, не отмечалось; 1 = очень легкие нарушения — 1 случай снижения понятности речи; 2 = легкие нарушения — пациент испытывает трудности менее чем в 25 % времени; 3 = нарушения средней степени — пациент испытывает трудности от 25 до 50 % времени; 4 = среднетяжелые нарушения — пациент испытывает трудности более чем в 50 % времени; 5 = выраженные нарушения — произносит 1 или 2 слова; плавная, но бессмысленная речь; мутизм.	
10.	Трудности при подборе слов в спонтанной речи	0 = нет трудностей при подборе слов в спонтанной речи; 1 = очень легкие нарушения — 1 или 2 случая, клинически незначимо; 2 = легкие нарушения — заметная многословность или замена синонимами; 3 = нарушения средней степени — периодическая потеря слов без компенсации; 4 = среднетяжелые нарушения — частая потеря слов без компенсации; 5 = выраженные нарушения — почти полная потеря ключевых	

		слов, речь звучит бессмысленно; произносит 1–2 слова.	
11.	Понимание	0 = данных о снижении понимания речи нет; 1 = очень легкие нарушения — 1 случай недопонимания; 2 = легкие нарушения — 3–5 случаев недопонимания; 3 = нарушения средней степени – требуется повторить несколько раз, перефразировать; 4 = среднетяжелые нарушения — пациент периодически отвечает правильно; т. е. вопросы на «да» / «нет»; 5 = выраженные нарушения — пациент редко правильно отвечает на вопросы, что не связано с бедностью речи.	
12.	Концентрация и отвлекаемость	0 = данных о снижении концентрации или отвлекаемости нет; 1 = очень легкие нарушения — 1 случай снижения концентрации или отвлекаемости; 2 = легкие нарушения — 2–3 случая снижения концентрации или отвлекаемости; признаки возбуждения и невнимательности; 3 = нарушения средней степени — 4–5 случаев в течение исследования; 4 = среднетяжелые нарушения — концентрация снижена, отвлекаемость в течение большей части исследования; 5 = выраженные нарушения — очень трудно концентрироваться, пациент очень легко и часто отвлекается; не может завершить задания.	
13.	Зачеркивание цифр	0 = разница > 30; 1 = разница = 24–30; 2 = разница = 18–23; 3 = разница = 12–17; 4 = разница = 6–11; 5 = разница < 6.	
14.	Прохождение лабиринта	0 = 0–30 секунд; 1 = 31–60 секунд; 2 = 61–90 секунд; 3 = 91–120 секунд; 4 = 121–239 секунд; 5 = 240 секунд.	
Итоговая суммарная оценка по всем 14 разделам			

Классическая шкала ADAS-Cog представляет собой комплексную методику для оценки когнитивных функций, которая включает оценку разных сторон памяти, ориентацию. Мышление, речь и практические навыки. Шкала ADAS-Cog Subscale представляет собой расширенную версию оригинального теста для ADAS-Cog, разработанную для повышения чувствительности обнаружения изменений у пациентов с более легкими нарушениями. Три более коротких субтеста расширили спектр оцениваемых когнитивных функций, что позволило оценить зрительное внимание (вычеркивание чисел), исполнительную функцию (лабиринт) и отсроченные воспоминания. Максимальное число баллов составляет 85: чем выше балл, тем более выражено нарушение когнитивных функций.

3.8. Тест символьно-цифрового кодирования (The Symbol Digit Modalities Test)

Источник: Kiely K.M., Butterworth P., Watson N., Wooden M. The Symbol Digit Modalities Test: Normative Data from a Large Nationally Representative Sample of Australians. Archives of Clinical Neuropsychology. – 2014;29(8):767–775.

Назначение: оценка скорости мыслительных процессов и концентрации внимания.

Содержание. Методика заключается в замене символов цифрами в соответствующих им пустых ячейках на основании специального ключа-подсказки с цифрами от 1 до 9. Инструкция: пациенту дается бланк и следующая инструкция: «Как Вы видите, каждому знаку соответствует определенная цифра согласно ключу. Как можно быстрее поставьте соответствующую цифру в пустой клетке под символом». До двойной линии пациент тренируется, время не регистрируется. На выполнение задания отводится 90 секунд, за которые пациент должен подобрать пару к как можно большему числу символов.

KEY								
С	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г
1	2	3	4	5	6	7	8	9

С	Г	Г	С	Г	Г	Г	С	Г	Г	С	Г	С	Г
Г	Г	С	Г	Г	Г	С	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г
Г	Г	Г	Г	С	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г
Г	Г	Г	С	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г
Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г
Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г
Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г

Интерпр.

Г	Г	С	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г

за каждый правильный ответ начисляется 1 балл. Нормой за 90 секунд для пожилых ориентировочно считается 45 и более баллов.

Пояснения:

методика позволяет охарактеризовать зрительно-пространственное восприятие, скорость мыслительных процессов и концентрацию внимания больного.

3.9. Бостонский тест называния (Boston Naming Test, BNT)

Источники:

1) Kaplan E.F., Goodglass H., Weintraub S. The Boston Naming Test (2nd ed.). Lea & Febiger. Philadelphia, 1983; 120 с.

2) Zec R.F., Burkett N.R., Markwell S.J., Larsen D.L. Normative data stratified for age, education, and gender on the Boston Naming Test. Clin Neuropsychol. 2007; 21(4): с. 617 – 637.

Назначение: оценка номинативной функции речи и зрительного восприятия.



Описание. Пациенту предлагается назвать изображения на карточках с черно-белыми рисунками. При затруднении исследователь дает пациенту фонематические (первые буквы) или семантические (категория, к которой относится изображённый предмет) подсказки.

В оригинальном тесте число карточек с рисунками составляло 60, однако в дальнейшем были предложены сокращенные версии из 40, 30 или 15 карточек, что может быть более приемлемо для пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями.

Интерпретация результатов:

Наличие большого числа фонематических подсказок указывает на нарушение номинативной функции речи. Потребность в категориальных подсказках указывает на нарушения зрительного гнозиса.

Результаты теста в большой степени зависят от культуральных и языковых особенностей конкретной популяции, что следует учитывать при его применении.

3.10. Повторение цифр в прямом и обратном порядке (Digit span test)

Источник: Wechsler D.A. Standardized memory scale for clinical use. J. Psychol. – 1945; 19(1):87–95.

Назначение: оценка способности к концентрации внимания.

Содержание. Пациенту предлагается повторить называемые врачом-исследователем ряды цифр в прямом и обратном порядке. Балл по каждому из заданий равен числу правильно повторенных цифр.

Повторение цифр в прямом порядке	Максимальный балл	Повторение цифр в обратном порядке	Максимальный балл
6-4-3-9	4	2-8-3	3
7-2-8-6	4	4-1-5	3
4-2-7-3-1	5	3-2-7-9	4
7-5-8-3-6	5	4-9-6-8	4
6-1-9-4-7-3	6	1-5-2-8-6	5
3-9-2-4-8-7	6	6-1-8-4-3	5
5-9-1-7-4-2-3	7	5-3-9-4-1-8	6
4-1-7-9-3-8-6	7	7-2-4-8-5-6	6
5-8-1-9-2-6-4-7	8	8-1-2-9-3-6-5	7
3-8-2-9-5-1-7-4	8	4-7-3-9-1-2-8	7
Суммарный «прямой» балл		Суммарный «обратный» балл	

Интерпретация результатов:

максимальное число правильно повторенных цифр отражает актуальный объем рабочей памяти пациента. Результаты сопоставляются с нормативными данными, скорректированными по возрасту.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)

Источник: Zigmond A.S.; Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1983;67(6):361–370.

Назначение: скрининговая шкала оценки выраженности тревоги и депрессии

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе
 - 3 - все время
 - 2 - часто
 - 1 - время от времени, иногда
 - 0 - совсем не испытываю
2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться
 - 3 - определенно это так, и страх очень велик
 - 2 - да, это так, но страх не очень велик
 - 1 - иногда, но это меня не беспокоит
 - 0 - совсем не испытываю
3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове
 - 3 - постоянно
 - 2 - большую часть времени
 - 1 - время от времени и не так часто
 - 0 - только иногда
4. Я легко могу присесть и расслабиться
 - 0 - определенно, это так
 - 1 - наверно, это так
 - 2 - лишь изредка, это так
 - 3 - совсем не могу
5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь
 - 0 - совсем не испытываю
 - 1 - иногда
 - 2 - часто
 - 3 - очень часто
6. Я испытываю неуверенность, мне постоянно нужно двигаться
 - 3 - определенно, это так
 - 2 - наверно, это так
 - 1 - лишь в некоторой степени, это так
 - 0 - совсем не испытываю
7. У меня бывает внезапное чувство паники
 - 3 - очень часто
 - 2 - довольно часто
 - 1 - не так уж часто
 - 0 - совсем не бывает

Количество баллов здесь _____

Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)

1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство
 - 0 - определенно, это так
 - 1 - наверное, это так
 - 2 - лишь в очень малой степени, это так
 - 3 - это совсем не так
2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное
 - 0 - определенно, это так
 - 1 - наверное, это так
 - 2 - лишь в очень малой степени, это так
 - 3 - совсем не способен
3. Я испытываю бодрость
 - 3 - совсем не испытываю
 - 2 - очень редко
 - 1 - иногда
 - 0 - практически все время
4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно
 - 3 - практически все время
 - 2 - часто
 - 1 - иногда
 - 0 - совсем нет
5. Я не слежу за своей внешностью
 - 3 - определенно, это так
 - 2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
 - 1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени
 - 0 - я слежу за собой так же, как и раньше
6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения
 - 0 - точно так же, как и обычно
 - 1 - да, но не в той степени, как раньше
 - 2 - значительно меньше, чем обычно
 - 3 - совсем так не считаю
7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы
 - 0 - часто
 - 1 - иногда
 - 2 - редко
 - 3 - очень редко

Количество баллов здесь _____

Интерпретация результатов:

Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы:

- «тревога» (нечетные пункты — 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13)
- «депрессия» (четные пункты — 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14).

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность).

0-7 баллов - «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии).

8-10 баллов - «субклинически выраженная тревога / депрессия».

11 баллов и выше - «клинически выраженная тревога / депрессия».

ПРИЛОЖЕНИЕ 5. Опросник функциональной активности (Functional Activities Questionnaire, FAQ)

Источник: Pfeffer R.I., Kurosaki T.T., Harrah C.H. Jr., et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*. – 1982;37(3):323–329.

Назначение: оценка функционального статуса пациента

Шаблон:

Пункт	Вопрос	Оценка
1	Ведет ли самостоятельно финансовые дела, контролирует поступление денег и расходы?	
2	Способен ли самостоятельно заполнять необходимые документы?	
3	Способен ли самостоятельно покупать в магазине продукты, одежду, товары, необходимые для дома?	
4	Принимает ли время от времени участие в семейных развлечениях, занимается ли своим хобби?	
5	Способен ли самостоятельно нагреть воду, заварить чай или кофе?	
6	Готовит ли себе еду в полном объеме?	
7	Запоминает ли текущие события?	
8	Способен ли смотреть телепередачи, читать книги, понимать и обсуждать их содержание?	
9	Помнит ли семейные даты, праздники, время приема лекарственных средств?	
10	Способен ли самостоятельно перемещаться, ездить на общественном транспорте?	
	Сумма баллов	

Интерпретация.

Каждый пункт оценивается по 4-балльной шкале:

Не способен выполнить – 3 балла

Нуждается в помощи при выполнении – 2 балла

Способен выполнить самостоятельно, но с затруднениями – 1 балл

Способность не нарушена – 0 баллов

Максимальная оценка – 30 баллов

Оценка 9 баллов и более говорит о наличии нарушений функционального статуса

ПРИЛОЖЕНИЕ 6. Индекс коморбидности Чарлсон (Charlson index)

Источник: Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. Journal of Chronic Diseases. – 1987;40(5):373–383.

Сопутствующее заболевание / состояние	Балл
Инфаркт миокарда	1
Застойная сердечная недостаточность	1
Поражение периферических артерий (атеросклероз сосудов нижних конечностей)	1
Атеросклероз сосудов головного мозга: перенесенный инсульт без или с минимальными последствиями	1
Деменция	1
Хроническая обструктивная болезнь легких	1
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Заболевание соединительной ткани	1
Сахарный диабет без поражения органов мишеней*	1
Сахарный диабет с поражением органов-мишеней (ретинопатия, полиневропатия, нефропатия, неконтролируемая гипергликемия на фоне сахароснижающей терапии)	2
Цирроз печени с портальной гипертензией (но без эпизодов кровотечения из варикозно расширенных вен в анамнезе)	2
Перенесенный инсульт с последствием в виде гемиплегии	2
Хроническая болезнь почек умеренной (креатинин >3 мг/дл (0,27 ммоль/л)) или тяжелой степени (гемодиализ, состояние после трансплантации почки, уремия)	2
Солидная опухоль локализованная	2
Лейкемия	2
Лимфома	2
Цирроз печени в сочетании с портальной гипертензией и наличием в анамнезе эпизодов кровотечения из варикозно расширенных вен	3
Солидная опухоль с метастазами	6
СПИД**	6

*Примечания: * - в случае коррекции гипергликемии только диетотерапией присваивается 0 баллов;
 ** - данный параметр взят из первоначального исследования Чарлсон, проведенного в 1987 году, до того, как эффективная антиретровирусная терапия стала широкодоступной.*

При расчете индекса коморбидности Чарлсона суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (т.е. 50-59 лет – 1 балл, 60-69 лет – 2 балла, и т.д.).

ПРИЛОЖЕНИЕ 7. Шкала антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB)

Источник: http://www.miltonkeynesccg.nhs.uk/resources/uploads/ACB_scale_-_legal_size.pdf.

Цитируется в соответствии с Методическими рекомендациями «Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста», 2018 г.

URL: <https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/Files/recomend/%D0%9C%D0%A0103.PDF>

Назначение: Оценка выраженности холинолитического потенциала лекарственных средств

Уровень 1	Уровень 2	Уровень 3
Алпразолам	Амантадин	Амитриптилин
Арипипразол	Препараты	Атропин
Атенолол	белладонны	Хлорфенирамин
Бупропион	Карбамазепин	Хлорпромазин
Каптоприл	Тримеперидин	Клемастин
Цетиризин		Кломипрамин
Хлорталидон		Клозапин
Циметидин		Дизопирамид
Кодеин		Доксепин*
Колхицин		Доксиламин
Дезлоратадин		Гидроксизин
Диазепам		Гиосциамин*
Дигоксин		Метоклопрамид
Дипиридамол		Нортриптилин*
Фентанил		Оланзапин
Фуросемид		Пароксетин
Флувоксамин		Перфеназин
Галоперидол		Кветиапин
Гидралазин		Скополамин
Гидрокортизон		Тиоридазин
Изосорбид		
Левометиризин		
Лоперамид		
Лоратадин		
Метопролол		
Морфин		
Нифедипин		
Преднизон		
Хинидин		
Ранитидин		
Рisperидон		
Теofilлин		
Триамтерен		
Венлафаксин		
Варфарин		

Примечание: *препарат отсутствует в Государственном реестре ЛС. Уровень 1 - имеются потенциальные антихолинергические эффекты, о чем свидетельствуют экспериментальные исследования по оценке связывания ЛС с М-холинорецепторами. Уровень 2 - антихолинергические НПР иногда отмечались при применении ЛС, как правило, в высоких дозах (клинические исследования). Уровень 3 - явные антихолинергические НПР (клинические исследования) при назначении препаратов в средних дозах