



Оригинальная статья

Клинические маркеры когнитивных нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, находящихся на диспансерном наблюдении: поперечное исследование

Ефремова О.А.¹ • Дудченко О.В.¹ • Камышникова Л.А.¹ • Просколова Т.Н.² • Болховитина О.А.¹ • Лысенко Е.В.¹

Ефремова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>

✉ 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Российская Федерация.
E-mail: efreмова.bgu@gmail.com

Дудченко Оксана Валерьевна – аспирант кафедры факультетской терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1706-6738>.
E-mail: oksanadudchenko96@gmail.com

Камышникова Людмила Александровна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>.
E-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

Просколова Татьяна Николаевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5209-2440>.
E-mail: proskokova2011@yandex.ru

Болховитина Ольга Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7961-4352>. E-mail: bolkhovitina_o@bsu.edu.ru

Лысенко Екатерина Витальевна – аспирант кафедры факультетской терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4515-7178>.
E-mail: stepanchenko.94@mail.ru

Актуальность. Когнитивные нарушения (КН) отмечаются у 25–50% больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Врачи, наблюдающие больных по поводу сердечно-сосудистой патологии, не имеют четких критериев для направления к неврологу с подозрением на КН. Соответственно, пациенты с ХСН не получают своевременного лечения КН.

Цель – определить значимые клинические маркеры КН у больных с ХСН ишемического генеза. **Материал и методы.** В рамках поперечного когортного исследования обследовано 134 пациента с ХСН ишемического генеза (средний возраст $63,36 \pm 10,63$ года; 76,12% мужчин), находившихся на диспансерном наблюдении в городской поликлинике. Всем пациентам проведено тестирование с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA); определены основные гемодинамические параметры, липидный профиль, уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), рассчитаны триглицеридно-глюкозный индекс (TuG) и индекс массы тела (ИМТ); измерен сердечно-лodyжечный сосудистый индекс (СЛСИ), выполнены эхокардиография и тест с шестиминутной ходьбой (ТШМХ); по данным анамнеза определена продолжительность ХСН, артериальной гипертонии (АГ) и сахарного диабета (СД).

Результаты. У 85 (63,43%) амбулаторных больных ХСН ишемического генеза выявлены КН (≤ 25 баллов MoCA); группу без КН (> 26 баллов MoCA) составили 49 (36,67%) пациентов. Статистически значимые корреляции установлены между баллами MoCA и СЛСИ (коэффициент частной корреляции (r) = $-0,802$, $p < 0,001$; скорректированный квадрат множественного

коэффициента корреляции (adj. R^2) = $0,881$, $p < 0,001$), MoCA и TuG (r = $-0,357$, $p = 0,029$; adj. R^2 = $0,363$, $p < 0,001$), MoCA и ТШМХ (r = $-0,211$, $p = 0,037$; R^2 = $0,696$, $p < 0,001$). Многомерный критерий значимости спланированных сравнений между СЛСИ и баллами MoCA (лямбда Уилкса) составил $0,005$ ($F = 4,74$, $p < 0,001$).

Заключение. Клиническими маркерами КН у больных с ХСН ишемического генеза были СЛСИ, TuG и ТШМХ. При этом установлена прямая связь повышенного СЛСИ с наличием КН независимо от возраста, показателей липидного обмена, структурно-функциональных показателей сердца, длительности ХСН, АГ и СД. Выявление этих маркеров может служить показанием для более тщательного обследования больных ХСН у невролога.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, когнитивные нарушения, MoCA, артериальная жесткость, сердечно-лodyжечный сосудистый индекс, тест ходьбы, эхокардиография

Для цитирования: Ефремова ОА, Дудченко ОВ, Камышникова ЛА, Просколова ТН, Болховитина ОА, Лысенко ЕВ. Клинические маркеры когнитивных нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, находящихся на диспансерном наблюдении: поперечное исследование. Альманах клинической медицины. 2024;52(1):35–44. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-003.

Поступила 18.01.2024; доработана 14.03.2024; принята к публикации 18.03.2024; опубликована онлайн 01.04.2024

¹ ФГАУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России; 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, Российская Федерация

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одно из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний в промышленно развитых странах, включая Россию [1–3]. Появляется все больше доказательств того, что когнитивные нарушения (КН) – значимое осложнение ХСН, вносящее существенный вклад в инвалидизацию пациентов [4–6]. Частота КН при ХСН составляет 31% [7], варьируя в диапазоне от 25 до 50% [8]. Механизмы, способствующие развитию КН у больных ХСН, сложны и многофакторны. Они включают нарушение мозгового кровотока вследствие гипоксии и ишемии, а также повышение проницаемости гастроэнцефалического барьера, приводящее к тому, что жидкость, белки и многие токсические вещества проникают во внутримозговые сосуды [9]. Кроме того, повышенная тромбогенность, связанная с ХСН, и системные воспалительные состояния подавляют гиппокампальные процессы обучения и памяти [10].

Чаще ХСН является возрастным заболеванием на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). В ее развитии большую роль играет жесткость артерий, в основе которой лежат распад и фрагментация эластических волокон и разрастание коллагеновых волокон в стенке артерий [11, 12]. Измерение жесткости артерий стало рутинным методом оценки состояния сосудов в клинических условиях. Наиболее часто используемые неинвазивные методы оценки включают измерение плече-лодыжечной скорости пульсовой волны, скорости каротидно-бедренной пульсовой волны и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ), отражающего жесткость от восходящей аорты к артериям лодыжки и демонстрирующего незначительную зависимость от артериального давления во время оценки. Параметр СЛСИ прямо пропорционален ригидности артериальной стенки: чем выше СЛСИ, тем меньше растяжимость артериальной стенки [11].

Триглицеридно-глюкозный индекс (ТyG) признан надежным биомаркером инсулинорезистентности. В последнее время получены данные о том, что ТyG также связан с развитием и прогнозом сердечно-сосудистых заболеваний [13–15]. Тем не менее применение ТyG в качестве маркера ХСН ишемического генеза систематически не оценивалось. Еще меньше информации имеется о ТyG у больных с КН.

Обследование больных ХСН предполагает оценку не только лабораторных и инстру-

ментальных показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы, но и функциональных возможностей сердечной мышцы по результатам теста шестиминутной ходьбы (ТШМХ). Тест оказался эффективным в диагностике повышенного риска падения у пожилых пациентов с ХСН [16]. КН, выявленные с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), коррелировали со старшим возрастом, низким уровнем образования и меньшей дистанцией ТШМХ ($R^2 = 0,27$) [17].

Известно, что сердечная дисфункция приводит к нарушению мозгового кровотока и предрасполагает к снижению когнитивных функций. Одним из постулируемых механизмов, лежащих в основе снижения когнитивных функций при ХСН, является хроническая регионарная гипоперфузия критических областей головного мозга [8]. Предпринимались попытки разработать модель с легко доступными характеристиками пациентов, чтобы идентифицировать больных с ХСН, имеющих высокий риск развития КН и нуждающихся в более детальном обследовании у невролога [18]. Однако четкие клинические предикторы, связанные с ухудшением когнитивной функции у пациентов с ХСН ишемического генеза, на сегодня не определены. Следует также отметить, что КН у пациентов в рутинной практике, как правило, не оцениваются; и адекватное, хотя и запоздалое, лечение назначается только при явной клинической картине [19]. В этой связи целью настоящего исследования было определение значимых клинических маркеров КН у больных ХСН ишемического генеза.

Материал и методы

Поперечное исследование когнитивных способностей проводилось у пациентов с ХСН ишемического генеза ($n = 134$), находившихся на диспансерном наблюдении в городской поликлинике № 2 г. Белгорода.

В исследование включались пациенты в возрасте от 50 до 85 лет со стабильной ХСН (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 55\%$; ишемической этиологии) длительностью от 1 года до 10 лет, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Исключались пациенты, имеющие психическое заболевание (по заключению психиатра); стеноз сонной артерии $> 50\%$; имплантированное устройство, препятствующее проведению магнитно-резонансной томографии головы; в анамнезе перенесенные инсульт или



внутричерепное кровоизлияние любой степени тяжести; а также отказавшиеся от участия в исследовании.

С учетом перечисленных критериев соответствия пациентам с ХСН при прохождении общей диспансеризации в период 2021–2023 гг. проводился скрининг когнитивной дисфункции с использованием шкалы MoCA. Показатели MoCA > 26 баллов считались нормальными, а число баллов MoCA ≤ 25 трактовали как наличие КН (на основании критериев клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» 2020 года; https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/617_1).

Алгоритм обследования включал сбор жалоб, анамнеза, в том числе уточнялась продолжительность (в месяцах) таких заболеваний, как ХСН, артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД); проводилось физикальное обследование больных с определением основных гемодинамических параметров, индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кеттле (кг/м²), обследование органов грудной клетки флюорографически и ультразвуковое исследование органов брюшной полости при необходимости.

Все больные были осмотрены врачом-неврологом с целью верификации наличия очаговой неврологической симптоматики или других симптомов, свидетельствующих об острой неврологической патологии в период исследования и о перенесенном в анамнезе инсульте.

Образцы крови собирали у каждого испытуемого утром после 10–12 часов ночного голодания. Измеряли уровни глюкозы в плазме натощак, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП); определяли TuG (по следующей формуле: триглицериды, мг/дл × глюкоза плазмы натощак, мг/дл/2); исследовали уровни мочевой кислоты, мочевины и креатинина с помощью автоматического биохимического анализатора (анализатор 2-канальный параметров гомеостаза, зав. № 204, «Минилаб-701», Россия). Кроме этого, всем больным проводилось определение уровней мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови с помощью иммуноферментного метода (ELISA).

Инструментальные методы исследования включали эхокардиографию на аппарате Mindray Z60 (Китай). Определяли ФВ ЛЖ,

индекс объема левого предсердия, индекс массы миокарда ЛЖ. СЛСИ измерялся автоматически во всех случаях с использованием неинвазивного оборудования (Mindray Z60, Китай) в тот же день, что и осуществляли физический осмотр и брали анализы крови. Во всех случаях измерения проводили после 15-минутного отдыха в положении лежа. Всем пациентам делали электрокардиографическое исследование и ТШМХ.

При необходимости больным выполняли магнитно-резонансную томографию головного мозга без контрастирования (на аппарате Siemens Magnetom Essenza 1.5T, Германия). Кроме этого, по показаниям проводилось ультразвуковое триплексное сканирование сосудов шеи и головы (Mindray Z60, Китай).

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен этической комиссией медицинского института Белгородского государственного университета (протокол № 24 от 15.09.2021). Все лица, участвующие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие.

Статистические данные обрабатывали с использованием StatSoft STATISTICA 10.0.1011 Enterprise (x86/x64) (русская версия). Непрерывные данные с нормальным распределением выражались как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), данные с ненормальным распределением отображались как медиана с межквартильным размахом ($Me [25\%; 75\%]$). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных (%) частот. Непрерывные данные сравнивались с помощью t-критерия независимых выборок, U-критерия Манна – Уитни или критерия Краскела – Уоллиса. Категориальные переменные в группах сравнивали критерием хи-квадрат. Для выявления взаимосвязи между показателями использовали линейный регрессионный анализ, дискриминантный анализ, двумерный анализ Спирмена и частный корреляционный анализ. С помощью квадратов множественных коэффициентов корреляции, показывающих уровень значимости выделенных показателей после поправки на мешающие факторы, исследовали наиболее значимые показатели. Для подтверждения полученных результатов использовался дискриминантный анализ. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

**Таблица 1.** Клинико-демографическая и лабораторная характеристика

Параметр	Все больные (n = 134)	MoCA > 26 баллов (n = 49)	MoCA ≤ 25 баллов (n = 85)	Значение p
Возраст, годы	63,36 ± 10,63	59,30 ± 9,97	73,58 ± 6,83	< 0,001
Мужчины, абс. (%)	102 (76,12)	39 (79,59)	63 (74,12)	0,475
Курящие, абс. (%)	38 (28,36)	15 (30,61)	23 (27,06)	0,661
Длительность ХСН, мес.	42 [25; 52]	23 [19; 28]	51 [42; 58]	< 0,001
АГ, абс. (%)	101 (75,37)	30 (61,22)	71 (83,53)	< 0,001
Длительность АГ, мес.	116 [85; 164]	79 [49; 99]	142 [116; 169]	< 0,001
ФК II по NYHA, абс. (%)	102 (76,12)	35 (71,43)	67 (78,82)	0,334
ФК III по NYHA, абс. (%)	32 (23,88)	11 (22,45)	21 (24,71)	0,768
ФП, абс. (%)	25 (18,66)	8 (16,33)	17 (20,0)	0,600
ИМ в анамнезе, абс. (%)	45 (33,58)	12 (24,49)	33 (38,92)	0,091
СД, абс. (%)	39 (29,1)	9 (16,33)	30 (35,29)	0,038
Длительность СД, мес.	30 [24; 48]	25 [20; 29]	36 [27; 52]	< 0,001
ИМТ (кг/м ²)	22,87 ± 4,06	22,87 ± 4,06	24,74 ± 3,85	< 0,001
САД, мм рт. ст.	161,12 ± 27,24	141,46 ± 28,14	179,61 ± 37,15	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	79,21 ± 16,52	72,36 ± 8,15	89,75 ± 11,21	< 0,001
Гиперурикемия, абс. (%)	24 (17,91)	8 (16,33)	16 (18,82)	0,717
Мочевина, ммоль/л	7,2 [6,5; 7,9]	6,2 [5,9; 7,8]	6,9 [5,1; 8,5]	0,105
Креатинин, мкмоль/л	104 [90; 122,0]	92 [77; 115]	123 [87; 147]	0,015
Почечная дисфункция*, абс. (%)	30 (22,39)	7 (14,29)	24 (28,24)	0,066
ГПН, ммоль/л	6,71 [4,9; 7,6]	5,80 [4,1; 7,2]	6,92 [4,9; 8,1]	0,247
Триглицериды, ммоль/л	3,5 [2,7; 5,4]	2,2 [2,0; 3,1]	5,2 [3,5; 6,1]	< 0,001
ОХ, ммоль/л	5,4 [5,1; 6,7]	5,2 [4,8; 6,1]	5,5 [5,2; 7,2]	< 0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,95; 1,3]	1,1 [0,9; 1,3]	1,2 [0,9; 1,3]	0,597
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,5 [3,1; 7,4]	3,1 [2,2; 3,5]	6,0 [4,9; 8,2]	0,004
ТyG	7,75 [6,5; 9,1]	6,5 [5,7; 7,4]	8,4 [7,1; 9,4]	< 0,001
ТШМХ, м	380 [300; 450]	500 [439; 510]	300 [300; 390]	< 0,001
СЛСИ	8,4 [6,4; 9,3]	5,7 [5,3; 6,4]	8,9 [8,4; 9,7]	< 0,001
ФВ ЛЖ, %	48 [45; 50]	49 [47; 51]	47 [43; 50]	0,371
ИОЛП, мл/м ²	44 [37; 49]	39 [31; 46]	45 [39; 49]	0,078
ИММЛЖ, г/м ²	141 [122; 162]	137 [114; 152]	146 [139; 175]	0,121
NTproBNP, нг/дл	292 [149; 610]	273 [142; 564]	298 [151; 692]	0,544
MoCA, баллы	24,09 ± 3,08	27,37 ± 1,30	20,56 ± 2,05	< 0,001

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций, NTproBNP – мозговой натрийуретический пептид, NYHA – классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, TyG – триглицеридно-глюкозный индекс, АГ – артериальная гипертония, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМ – инфаркт миокарда, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ОХ – общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СЛСИ – сердечно-лodgeжечный сосудистый индекс, ТШМХ – тест 6-минутной ходьбы, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD) либо медианы и межквартильного размаха (Me [25%; 75%])

p – статистическая значимость различий между группами больных с когнитивными нарушениями (MoCA ≤ 25 баллов) и без таковых (MoCA > 26 баллов)

* Скорость клубочковой фильтрации ≤ 60 мл/мин/1,73 м²



Результаты

Когнитивные нарушения выявлены у 85 из 134 больных ХСН (у них было ≤ 25 баллов MoCA); 49 пациентов КН не имели (> 26 баллов MoCA). В табл. 1 суммированы демографические данные, клинические характеристики и основные параметры структурно-функционального состояния сердца больных, как в общей группе исследования, так и в зависимости от наличия КН.

Среди всех обследованных ($n = 134$) преобладали мужчины (76,12%). Средний возраст пациентов составил 63,36 года. Медиана времени с момента установления диагноза ХСН – 42 месяца. Причиной ХСН во всех случаях была ИБС. На момент обследования больные имели II–III функциональный класс (ФК) ХСН (по NYHA) с преобладанием II ФК (76,12%). Медианное значение ФВ ЛЖ было 48%, при этом половина пациентов ($n = 76$, 56,72%) имели ФВ ЛЖ менее 45%. Подавляющее большинство ($n = 113$, 84,33%) получали оптимальную фармакотерапию ХСН в соответствии с установленными рекомендациями на момент включения в исследование. Треть ($n = 45$, 33,58%) перенесла

инфаркт миокарда, из них 14 человек – 2 инфаркта. Большинство больных (35 из 45) перенесло Q-инфаркт миокарда, из них более чем в половине случаев ($n = 18$) сформировалась аневризма ЛЖ. Из общего числа обследованных коронарография была проведена у 37 (27,61%) больных, стентирование – у 35 (26,12%), аортокоронарное шунтирование – у 2 (1,49%). Сопутствующую АГ имели $\frac{3}{4}$ пациентов ($n = 101$, 75,37%), СД 2-го типа – 29,10% ($n = 39$), почечную дисфункцию (скорость клубочковой фильтрации ≤ 60 мл/мин/1,73 м²) – 22,39% ($n = 30$). Фибрилляция предсердий в различной форме встречалась у 18,66% ($n = 25$) пациентов (см. табл. 1).

Пациенты с выявленными КН (MoCA ≤ 25 баллов) по сравнению с пациентами без КН (MoCA > 26 баллов) были старше ($p < 0,001$), имели более высокие значения систолического и диастолического артериального давления ($p < 0,001$), индекс массы тела ($p < 0,001$), СЛСИ ($p < 0,001$), TuG ($p < 0,001$), повышенные уровни креатинина ($p = 0,015$), ТГ ($p < 0,001$), ОХ ($p < 0,001$) и ХС ЛПНП ($p = 0,004$), а также чаще имели сниженные показатели ТШМХ ($p < 0,001$).

Таблица 2. Корреляция Спирмена и частная корреляция между исследуемыми показателями и MoCA

Показатель	MoCA			
	корреляция Спирмена	значение p	частная корреляция	значение p
Возраст	-0,720	0,041	-0,064	0,593
TuG	-0,338	$< 0,001$	-0,357	0,029
СЛСИ	-0,930	$< 0,001$	-0,802	$< 0,001$
ТШМХ	0,826	$< 0,001$	0,211	0,037
Длительность ХСН	-0,807	0,036	-0,052	0,665
Длительность АГ	-0,760	$< 0,001$	-0,282	0,016
Длительность СД	-0,531	0,028	-0,096	0,419
ТГ	-0,667	$< 0,001$	-0,246	0,036
ОХ	-0,239	0,053	-0,042	0,727
ХС ЛПВП	-0,174	0,054	0,010	0,935
ХС ЛПНП	-0,654	0,032	-0,141	0,233
ФВ ЛЖ	0,267	0,044	0,070	0,556

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций, r – коэффициент корреляции, p – уровень статистической значимости, TuG – триглицеридно-глюкозный индекс, АГ – артериальная гипертензия, ОХ – общий холестерин, СД – сахарный диабет, СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ТГ – триглицериды, ТШМХ – тест 6-минутной ходьбы, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

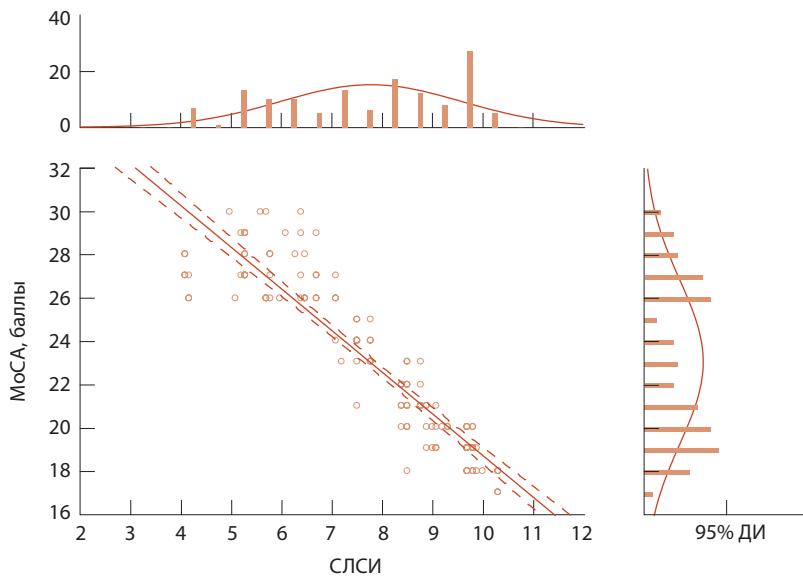


Рис. 1. Линейная регрессионная связь между сердечно-лodyжечным сосудистым индексом (СЛСИ) и баллами Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МоСА); ДИ – доверительный интервал

Снижение баллов МоСА было значимо связано с СД в анамнезе ($p = 0,038$) и с его длительностью ($p < 0,001$), как и с продолжительностью ХСН ($p < 0,001$) и АГ ($p < 0,001$). Группы больных ХСН в зависимости от наличия КН не различались по уровням глюкозы, ХС ЛПВП, NTproBNP, мочевины; по доле пациентов с гиперурикемией, перенесенным инфарктом миокарда, наличием СД и фибрилляции предсердий; по структурно-функциональным параметрам систолической функции ЛЖ сердца. Курение также не влияло на КН (см. табл. 1).

По результатам корреляционного анализа Спирмена (табл. 2) сильную корреляционную связь с баллами МоСА имели следующие показатели: СЛСИ ($r = -0,930$), возраст ($r = -0,720$), ТШМХ ($r = 0,826$), длительность ХСН ($r = -0,807$) и длительность АГ ($r = -0,760$). Средней

силы корреляционная связь отмечена между баллами МоСА и уровнями ТГ ($r = -0,667$), ХС ЛПНП ($r = -0,654$), длительностью СД ($r = -0,531$). Слабая связь определялась с ТуG ($r = -0,338$), ОХ ($r = -0,239$), ХС ЛПВП ($r = -0,174$) и ФВ ЛЖ ($r = -0,267$).

При подсчете частной корреляции статистически значимая связь осталась между баллами МоСА и СЛСИ ($r = -0,802$), ТуG ($r = -0,357$), уровнем ТГ ($r = -0,246$) и ТШМХ ($r = -0,211$).

После полной поправки на ковариаты, включая все изучаемые показатели, с помощью дисперсионного анализа были получены квадраты множественных коэффициентов корреляции (табл. 3). Скорректированный квадрат множественного коэффициента корреляции ($\text{adj. } R^2$) со статистической значимостью $p < 0,001$ равнялся 0,881 для баллов МоСА и СЛСИ, 0,363 – для баллов МоСА и ТуG, 0,696 – для баллов МоСА и ТШМХ.

После анализа взаимосвязей показателей группы больных с баллами МоСА и выделения значимого маркера – СЛСИ (рис. 1) проведен дисперсионный анализ. Многомерный критерий значимости спланированных сравнений между СЛСИ и баллами МоСА (лямбда Уилкса) составил 0,005 (рис. 2), что свидетельствует о значимой взаимосвязи этих показателей при ХСН ишемического генеза независимо от возраста, показателей липидного обмена, структурно-функциональных показателей сердца, длительности ХСН, АГ и СД ($p < 0,001$).

Обсуждение

В настоящем исследовании установлена связь многих клинических характеристик – возраст, показатели липидного обмена, ТуG, СЛСИ, ТШМХ, продолжительность симптомов ХСН, наличие и длительность АГ и СД – с наличием КН по данным МоСА у амбулаторных больных ХСН ишемического генеза. После исключения

Таблица 3. Скорректированная в результате дисперсионного анализа связь между значимыми показателями и МоСА

Показатель	R^2	Adj. R^2	F	Значение p
СЛСИ	0,892	0,881	76,46	< 0,001
ТуG	0,425	0,363	6,82	< 0,001
ТШМХ	0,726	0,696	24,43	< 0,001

Adj. R^2 – скорректированный квадрат множественного коэффициента корреляции, F – статистика со степенями свободы, p – соответствующий F уровень значимости, R^2 – квадрат множественного коэффициента корреляции, ТуG – триглицеридно-глюкозный индекс, СЛСИ – сердечно-лodyжечный сосудистый индекс, ТШМХ – тест 6-минутной ходьбы



таких ковариат, как возраст, пол, длительность заболеваний, а также факторов с низкой корреляционной связью с баллами МоСА, сохранялась статистически значимая связь между КН и ТуГ, ТШМХ, СЛСИ.

Многомерный дисперсионный анализ выявил значимую связь КН с сосудистым фактором, показателем повышенной жесткости артерий – высоким уровнем СЛСИ, что свидетельствует о большом влиянии ригидности сосудов на развитие КН. Дискриминационная способность у СЛСИ была лучше, чем у ТуГ или ТШМХ. Это позволяет рекомендовать СЛСИ в качестве предпочтительного параметра для выявления КН у пациентов с ХСН ишемического генеза.

Результаты нашей работы дополняют ранее опубликованные исследования, подтверждая: повышение жесткости артерий при ИБС приводит к развитию КН [7, 8, 18]. Вследствие увеличения жесткости артерий при сердечно-сосудистых заболеваниях избыточная пульсирующая энергия поступает в микроциркуляторное русло органов-мишеней, и происходит их повреждение [20]. Вместе с тем уменьшение диаметра просвета и разрежение мелких артерий при ХСН увеличивают общее периферическое сопротивление и среднее артериальное давление, что, в свою очередь, приводит к увеличению жесткости крупных артерий [11]. Установлено наличие сильной связи между жесткостью артерий, измеряемой скоростью пульсовой волны и снижением когнитивных функций [11, 20]. Ряд исследований подтвердил отрицательную связь между жесткостью артерий (высокий уровень СЛСИ) и микрососудистым повреждением головного мозга с когнитивной дисфункцией (низкие баллы МоСА), то есть высокая жесткость артерий коррелировала с ускоренным снижением показателя общих когнитивных характеристик [21–23]. Таким образом, оценка скорости пульсовой волны может служить маркером для раннего скрининга лиц с высоким риском снижения когнитивных функций до развития клинических симптомов и принятия мер, направленных на снижение и предотвращение тяжелых цереброваскулярных событий.

В нашей работе значимым фактором, указывающим на наличие КН, оказался ТуГ. Этот относительно новый параметр успешно используется для оценки тяжести сердечно-сосудистой патологии, а его включение в клинические диагностические модели может помочь уточнить стратификацию сердечно-сосудистого риска [13]. ТуГ как альтернатива индексу

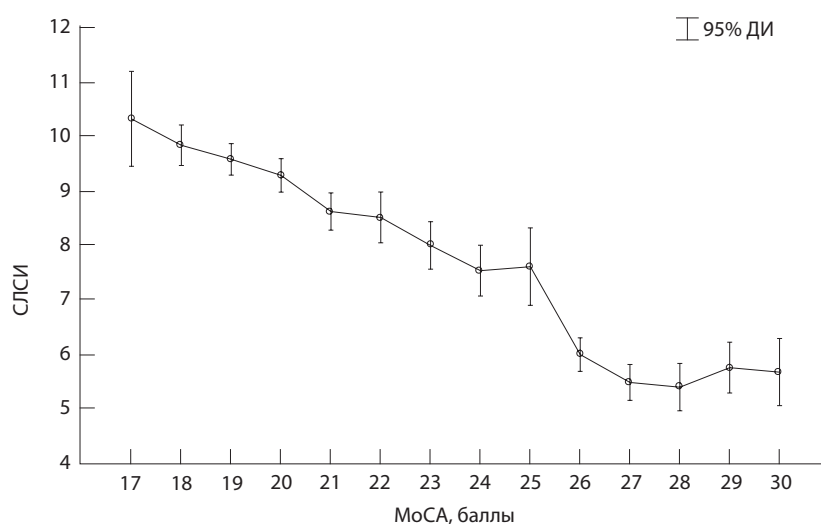


Рис. 2. График взаимосвязи (лямбда Уилкса) между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом (СЛСИ) и баллами Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МоСА); лямбда Уилкса = 0,00473, F (189; 1023,1) = 4,7388, p < 0,001; ДИ – доверительный интервал

инсулинорезистентности показал себя независимым предиктором острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [14]. Связь ТуГ с сосудистыми нарушениями доказана в крупномасштабных исследованиях. В частности, прогностическая значимость высоких значений ТуГ в отношении развития сердечно-сосудистых событий в течение 3-летнего наблюдения была получена в проспективном когортном исследовании с участием 4530 пациентов с ИБС, у которых ангиографически установлено бифуркационное атеросклеротическое поражение коронарных артерий [15]. В нашем исследовании выявлена тесная отрицательная связь ТуГ с КН. Возможный механизм этой связи заключается в сосудистых изменениях при ХСН, которые распространяются и на микрососуды головного мозга.

Еще одним клиническим маркером, имевшим достаточно сильную связь с развитием КН у больных ХСН, был ТШМХ. Его давно используют для уточнения ФК ХСН, прогнозирования смертности и повторной госпитализации у пациентов с сердечной недостаточностью [24, 25]. В поперечном исследовании было доказано, что, с одной стороны, ТШМХ ассоциируется с повышенным риском падений у больных ХСН, с другой – у больных ХСН с повышенным риском падений по сравнению с пациентами без риска падений были хуже результаты ТШМХ, оценки по шкале равновесия Берг, показатели



теста «Встать – сесть 5 раз», время теста «Встань и иди», выше индекс коморбидности Чарлсона, выраженной одышка по шкале mMRC, больше количество падений [16]. ТШМХ был также надежным инструментом для оценки баланса и походки у пожилых людей с деменцией [26]. В нашем исследовании пациенты с деменцией исключались. Тем не менее прямая связь расстояния, пройденного пациентами с ХСН за 6 минут, с баллами MoCA оказалась достаточно высокой.

При интерпретации результатов нашего исследования следует учитывать ряд ограничений. В работу были включены данные пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении в одном регионе, соответственно, полученные результаты нельзя считать репрезентативными для всего населения Российской Федерации. Исследование КН ограничивалось одним скрининговым тестом – MoCa, другие виды нейрокогнитивного обследования не использовались, что снижает объективность диагностики КН. В нашем исследовании частота КН у больных ХСН (63%) превышала аналогичные показатели других авторов (25–50%) [7, 8], но поперечный дизайн исследования не позволил нам выявить возможные причины этого. Предположительно, в рамках проспективного исследования с длительным периодом наблюдения можно будет оценить модифицируемые факторы жесткости сосудистой стенки, воздействие на которые позволит профилактировать развитие КН или замедлить снижение когнитивной функции у больных ХСН.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

О.А. Ефремова – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, редактирование текста; О.В. Дудченко – формирование групп пациентов, сбор и обработка материала, выполнение лабораторных и инструментальных

Заключение

Когнитивные нарушения при ХСН имеют важное клиническое значение, поскольку ухудшают качество жизни, увеличивают заболеваемость и смертность. Кроме того, у больных с КН изменяется поведение по уходу за собой, они перестают соблюдать режим лечения и теряют способность принимать самостоятельные решения. Задача терапевтов, наблюдающих больных с ХСН, – вовремя предположить расстройства когнитивной функции, опираясь на четкие критерии, и направить больных к неврологу.

Наше исследование показало, что при рутинном обследовании пациентов с ХСН необходимо обратить внимание на ряд показателей, которые могут указывать на наличие КН: возраст, повышение ОХ, ХС ЛПНП, TuG, СЛСИ, снижение дистанции ТШМХ, продолжительность ХСН, АГ и СД. Углубленный корреляционный анализ выявил, что показатели TuG, СЛСИ и ТШМХ были независимыми переменными, связанными со снижением когнитивных функций. Дополнительно проведенные регрессионный и дисперсионный анализы позволили выделить наиболее значимый клинический маркер развития КН – высокий уровень СЛСИ. Определение СЛСИ может быть рекомендовано для включения в рутинное обследование больных ХСН ишемического генеза в качестве не только критерия жесткости артериальной стенки, но и маркера возможных КН, что позволит врачам, наблюдающим больных с ХСН, направлять их вовремя на обследование к неврологу. ©

исследований и тестов, анализ полученных данных, написание текста; Л.А. Камышникова – проведение обследования больных, анализ полученных клинических данных, редактирование текста; Т.Н. Проскокова – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, утверждение итогового варианта текста рукописи; О.А. Болховитина – формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Е.В. Лысенко – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, выполнение лабораторных исследований, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Поляков ДС, Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Артемьева ЕГ, Бадин ЮВ, Бакулина ЕВ, Виноградова НГ, Галявич АС, Ионова ТС, Камалов ГМ, Кечеджиева СГ, Козиолова НА, Маленкова ВЮ, Мальчикова СВ, Мареев ЮВ, Смирнова ЕА, Тарловская ЕИ, Щербинина ЕВ, Якушин СС. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдений



- ния? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4–14. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Artemjeva EG, Badin YuV, Bakulina EV, Vinogradova NG, Galyavich AS, Ionova TS, Kamalov GM, Kechedzhieva SG, Koziolova NA, Malenkova VYu, Malchikova SV, Mareev YuV, Smirnova EA, Tarlovskaya EI, Shcherbinina EV, Yakushin SS. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologii* [Cardiology]. 2021;61(4):4–14. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
 3. Roalfe AK, Taylor CJ, Kelder JC, Hoes AW, Hobbs FDR. Diagnosing heart failure in primary care: individual patient data meta-analysis of two European prospective studies. *ESC Heart Fail*. 2021;8(3):2193–2201. doi: 10.1002/ehf2.13311.
 4. Göpfert D, Traub J, Sell R, Homola GA, Vogt M, Pham M, Frantz S, Störk S, Stoll G, Frey A. Profiles of cognitive impairment in chronic heart failure – A cluster analytic approach. *Front Hum Neurosci*. 2023;17:1126553. doi: 10.3389/fnhum.2023.1126553.
 5. Zhang H, Jie Y, Sun Y, Wang X, Gong D, Fan Y. Association of Cognitive Impairment With Mortality and Readmission in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(12):101354. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101354.
 6. Дудченко ОВ, Ефремова ОА, Камышников ЛА, Павлова ЮС, Паюдис АН. Когнитивные нарушения при хронической сердечной недостаточности. Дальневосточный медицинский журнал. 2021;(4):76–81. doi: 10.35177/1994-5191-2021-4-16. Dudchenko OV, Efremova OA, Kamyshnikova LA, Pavlova YuS, Pajudis AN. Cognitive impairment in chronic heart failure. *Far Eastern Medical Journal*. 2021;(4):76–81. Russian. doi: 10.35177/1994-5191-2021-4-16.
 7. Yohannes AM, Chen W, Moga AM, Leroi I, Connolly MJ. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(5):451.e11–451.e11. doi: 10.1016/j.jamda.2017.01.014.
 8. Ovsenik A, Podbregar M, Fabjan A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure. *Brain Behav*. 2021;11(6):e02176. doi: 10.1002/brb3.2176.
 9. Ogunshola OO, Al-Ahmad A. HIF-1 at the blood-brain barrier: a mediator of permeability? *High Alt Med Biol*. 2012;13(3):153–161. doi: 10.1089/ham.2012.1052.
 10. Park MS, Kim EJ. A Correlative Relationship Between Heart Failure and Cognitive Impairment: A Narrative Review. *J Korean Med Sci*. 2023;38(39):e334. doi: 10.3346/jkms.2023.38.e334.
 11. Ma DJ, Lee H, Choi JM, Park HE, Choi SY, Choi HJ. The role of retinal vessel geometry as an indicator of systemic arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1139557. doi: 10.3389/fcvm.2023.1139557.
 12. Rauseo E, Salih A, Raisi-Estabragh Z, Aung N, Khanderia N, Slabaugh GG, Marshall CR, Neubauer S, Radeva P, Galazzo IB, Menegaz G, Petersen SE. Ischemic Heart Disease and Vascular Risk Factors Are Associated With Accelerated Brain Aging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(7):905–915. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.01.016.
 13. Tao LC, Xu JN, Wang TT, Hua F, Li JJ. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):68. doi: 10.1186/s12933-022-01511-x.
 14. Wang L, Cong HL, Zhang JX, Hu YC, Wei A, Zhang YY, Yang H, Ren LB, Qi W, Li WY, Zhang R, Xu JH. Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):80. doi: 10.1186/s12933-020-01054-z.
 15. He J, Yuan S, Song C, Song Y, Bian X, Gao G, Dou K. High triglyceride-glucose index predicts cardiovascular events in patients with coronary bifurcation lesions: a large-scale cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):289. doi: 10.1186/s12933-023-02016-x.
 16. Yakut Ozdemir H, Bozdemir Ozel C, Dural M, Yalvac HE, Al A, Murat S, Mert GO, Cavusoglu Y. The 6-minute walk test and fall risk in patients with heart failure: A cross-sectional study. *Heart Lung*. 2024;64:80–85. doi: 10.1016/j.hrtlng.2023.11.012.
 17. Vellone E, Chialà O, Boyne J, Klompstra L, Evangelista LS, Back M, Ben Gal T, Mårtensson J, Strömberg A, Jaarsma T. Cognitive impairment in patients with heart failure: an international study. *ESC Heart Fail*. 2020;7(1):46–53. doi: 10.1002/ehf2.12542.
 18. Kuipers S, Greving JP, Brunner-La Rocca HP, Gottesman RF, van Oostenbrugge RJ, Williams NL, Jan Biessels G, Jaap Kappelle L; Heart-Brain Connection consortium. Risk evaluation of cognitive impairment in patients with heart failure: A call for action. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;43:101133. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101133.
 19. Забирова АХ, Бакулин ИС, Пойдашева АГ, Захарова МН, Супонева НА. Когнитивные нарушения и методы их терапии у пациентов с рассеянным склерозом. Альманах клинической медицины. 2023;51(2):110–125. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-009. Zabirowa AK, Bakulin IS, Poydasheva AG, Zakharova MN, Suponeva NA. [Cognitive impairment and its treatment in patients with multiple sclerosis]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(2):110–125. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-009.
 20. Santisteban MM, Iadecola C, Carnevale D. Hypertension, Neurovascular Dysfunction, and Cognitive Impairment. *Hypertension*. 2023;80(1):22–34. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18085.
 21. Araghi M, Shipley MJ, Wilkinson IB, McEniery CM, Valencia-Hernández CA, Kivimäki M, Sabia S, Singh-Manoux A, Brunner EJ. Association of aortic stiffness with cognitive decline: Whitehall II longitudinal cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(9):861–869. doi: 10.1007/s10654-019-00586-3.
 22. Suri S, Chiesa ST, Zsoldos E, Mackay CE, Filippini N, Griffanti L, Mahmood A, Singh-Manoux A, Shipley MJ, Brunner EJ, Kivimäki M, Deanfield JE, Ebmeier KP. Associations between arterial stiffening and brain structure, perfusion, and cognition in the Whitehall II Imaging Substudy: A retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003467. doi: 10.1371/journal.pmed.1003467.
 23. Liu Q, Fang J, Cui C, Dong S, Gao L, Bao J, Li Y, Ma M, Chen N, He L. Association of Aortic Stiffness and Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:680205. doi: 10.3389/fnagi.2021.680205.
 24. Dos Reis Andrade IF, Da Silva Júnior WM, Carvalho VO, Oliveira GU, De Cerqueira Neto ML, Cerqueira TCF, Cacao LAP. Determinants of the distance walked in the six-minute walk test at discharge from patients with heart failure. *Research, Society and Development*. 2023;12(2):e2112229735. doi: 10.33448/rsdv12i2.29735.
 25. Sezgin NH, Acar S, Savci S, Ozcan Kahraman B, Tanriverdi A, Köken Avarar A, Birlilik AM. Determinants of Six-Minute Walk Test Performance in Women with Systemic Sclerosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2023;23(4):489–497.
 26. Chan WLS, Cheung YT, Lee YW, Teo AM, Wo HK, Wong Y. Reliability, Validity, and Minimal Detectable Change of the Backward Walk Test in Older Adults With Dementia. *J Geriatr Phys Ther*. 2022;45(3):145–153. doi: 10.1519/JPT.0000000000000306.



Clinical markers of cognitive impairment in patients with chronic heart failure of ischemic origin during out-patient regular follow-up: a cross-sectional study

O.A. Efremova¹ • O.V. Dudchenko¹ • L.A. Kamyshnikova¹ • T.N. Proskokova² • O.A. Bolkhovitina¹ • E.V. Lysenko¹

Background: Cognitive impairment (CI) is present in 25–50% of chronic heart failure (CHF) patients. Doctors who monitor patients with cardiovascular disorders do not have clearly set criteria for their referral to a neurologist in case of suspected CI. Therefore, CHF patients do not receive treatment for CI on time.

Aim: To identify significant clinical markers of CI in patients with CHF of ischemic origin.

Materials and methods: This cross-sectional cohort study included 134 patients with CHF of ischemic origin (mean age 63.36 ± 10.63 years; men, 76.12%), who were regularly monitored in a municipal polyclinic. All patients were tested for CI with the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA); basic hemodynamic parameters, lipid profile, brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were assessed, and triglyceride-glucose index (TyG) and body mass index (BMI) were calculated. Cardio-ankle vascular index (CAVI) was measured, echocardiography and a 6-minute walk test (SMWT) were performed and past history of CHF, arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM) was collected.

Results: CI (MoCA score ≤ 25) was detected in 85 (63.43%) outpatients with CHF of ischemic origin; the group without CI (MoCA score > 26) included 49 (36.67%) patients. There were significant correlations between MoCA and CAVI scores (partial correlation coefficient, $r = -0.802$, $p < 0.001$; adjusted squared multiple correlation coefficient (adj. R^2) =

0.881, $p < 0.001$), MoCA and TyG ($r = -0.357$, $p = 0.029$; adj. $R^2 = 0.363$, $p < 0.001$), MoCA and SMWT ($r = -0.211$, $p = 0.037$; adj. $R^2 = 0.696$, $p < 0.001$). The multivariate test for significance of planned comparisons between CAVI and MoCA scores (Wilks' lambda) was 0.005 ($F = 4.74$; $p < 0.001$).

Conclusion: CAVI, TyG and SMWT values are the clinical markers of CI in patients with CHF of ischemic origin. There is a direct association between increased CAVI and the presence of CI, regardless of age, lipid metabolism parameters, structural and functional heart parameters, CHF duration, AH and DM. Identification of these markers could be an indication for an in-depth assessment of CHF patients by a neurologist.

Key words: heart failure, cognitive disorders, MoCA, arterial stiffness, cardio-ankle vascular index, walking test, echocardiography

For citation: Efremova OA, Dudchenko OV, Kamyshnikova LA, Proskokova TN, Bolkhovitina OA, Lysenko EV. Clinical markers of cognitive impairment in patients with chronic heart failure of ischemic origin during out-patient regular follow-up: a cross-sectional study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(1):35–44. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-003.

Received 18 January 2024; revised 14 March 2024; accepted 18 March 2024; published online 1 April 2024

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

O.A. Efremova, the study concept and design, statistical analysis, analysis of the results, text editing; O.V. Dudchenko, patient recruitment, data collection and management, laboratory and instrumental studies and tests, analysis of the results, text writing; L.A. Kamyshnikova, patient examination, analysis of the clinical results, text editing; T.N. Proskokova, the study concept and design, analysis and interpretation of the results, approval of the final version of the manuscript; O.A. Bolkhovitina, patient recruitment, clinical data collection, analysis and interpretation of the results, text writing; E.V. Lysenko, the study concept and design, data collection and management, laboratory studies, analysis of the results, statistical analysis, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Olga A. Efremova – MD, PhD, Associate Professor, Head of Chair of Faculty Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>

✉ Ul. Pobedy 85, Belgorod, 308015, Russian Federation. E-mail: efremova.bgu@gmail.com

Oksana V. Dudchenko – Postgraduate Student, Chair of Faculty Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1706-6738>. E-mail: oksanadudchenko96@gmail.com

Ludmila A. Kamyshnikova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>. E-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

Tatiana N. Proskokova – MD, PhD, Associate Professor; Professor, Chair of Neurology and Neurosurgery²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5209-2440>. E-mail: proskokova2011@yandex.ru

Olga A. Bolkhovitina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7961-4352>. E-mail: bolkhovitina_o@bsu.edu.ru

Ekaterina V. Lysenko – Postgraduate Student, Chair of Faculty Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4515-7178>. E-mail: stepanchenko.94@mail.ru

¹Belgorod State University; ul. Pobedy 85, Belgorod, 308015, Russian Federation

²Far-East State Medical University; ul. Murav'eva-Amurskogo 35, Khabarovsk, 680000, Russian Federation