

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА»

СОЛОНОВИЧ АНАСТАСІЯ СЕРГІЇВНА

УДК: 616.12-008.46-036.12+616.124.2+616.89-008+615.869

**ПРЕДИКТОРИ, КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СТАНУ
КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ЇЇ КОРЕКЦІЇ ПРИ
ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ
ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА**

14. 01. 11 – Кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового
ступеня кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертація на правах рукопису

Робота виконана в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України

Науковий керівник – доктор медичних наук, професор
Воронков Леонід Георгійович,
Державна установа «Національний науковий центр
«Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска»
НАМН України,
завідувач відділу серцевої недостатності

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Жарінов Олег Йосифович,
Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П. Л. Шупика МОЗ України,
завідувач кафедри функціональної діагностики

доктор медичних наук, старший науковий співробітник
Рудик Юрій Степанович,
Державна установа «Національний інститут терапії
імені Л. Т. Малої НАМН України»,
завідувач відділу клінічної фармакології та фармакогенетики
неінфекційних захворювань

Захист дисертації відбудеться «13» травня 2019 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5)

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

С. І. Деяк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сьогоднішній день хронічна серцева недостатність (ХСН) являє собою одну з актуальних проблем сучасної кардіології, що в значній мірі обумовлено її незадовільним клінічним прогнозом та суттєвим зниженням якості життя таких пацієнтів [Воронков Л. Г. 2013; Taylor C. et al., 2017; Goldberg R. G. et al., 2017]. Рівень смертності від ХСН протягом перших п'яти років після встановлення діагнозу сягає 59 % серед чоловіків і 45 % серед жінок [Ponikowski P. et al., 2014].

Встановлено, що при ХСН нерідко зустрічається когнітивний дефіцит, частота якого є істотно вищою, ніж у здорових осіб співставного віку [Celutkienė J. et al., 2016]. Фактори ризику розвитку когнітивної дисфункції (КД) є загальновідомими, основними з них є вік, артеріальна гіпертензія (АГ), атеросклероз, фібриляція передсердь (ФП), перенесений інфаркт міокарда (ІМ) [Chen P.-H. et al., 2018; Legdeur N. et al., 2018; Larson E. B., 2017]. Натомість, ролі когнітивних розладів при ХСН в літературі приділяється менше уваги. За даними різних авторів, розповсюдженість КД серед пацієнтів з ХСН складає 30-80 % [Dichgans M. et al., 2017; Hammond C. A. et al., 2018; Frey A. et al., 2018]. Однак, клінічні фактори, асоційовані з КД у хворих з ХСН, залишаються недостатньо вивченими.

Для оцінки когнітивної функції (КФ) використовуються різні скринінгові нейропсихологічні тести, які дозволяють оцінити стан КФ без обов'язкового залучення вузького фахівця. Однак, незважаючи на це, у повсякденній клінічній практиці стан КФ, як правило, не оцінюється.

КД є вагомим чинником, що погіршує якість життя, прихильність до лікування, а отже і клінічний прогноз при ХСН [Cannon J. A. et al., 2015; Bekker J. et al., 2014]. Відомо, що наявність КД підвищує госпітальну та позагоспітальну смертність хворих з ХСН, так в дослідженні Zuccala і співавторів рівень госпітальної смертності хворих з СН був майже в 5 разів вище за наявності КД [Zuccala G. et al., 2003]. Однак, прогностична інформативність окремих показників, отриманих при тестуванні КФ наразі залишається нез'ясованою. Даний підхід вбачається актуальним з позиції оптимізації індивідуального прогнозування клінічних наслідків ХСН.

Дослідження патофізіологічних механізмів формування КД при ХСН наразі тривають. Існують дані про взаємозв'язок ХСН з втратою сірої речовини головного мозку (ГМ), що може призводити до порушення КФ [Suzuki H. et al., 2015; Park SM et al., 2017; Kim W et al., 2018]. При цьому найбільш суттєво погіршується пам'ять, увага, здатність до навчання та виконавчі функції, в результаті чого можуть виникати проблеми з реалізацією схем лікування [Zonneveld H. et al., 2015; Scherbakov N. et al., 2018]. Однак, рекомендації щодо особливостей ведення пацієнтів з ХСН в залежності від стану КФ та вибору відповідної фармакотерапії наразі відсутні. Також бракує досліджень взаємозв'язку стану КФ та прихильності до лікування в пацієнтів з ХСН та прогностичних аспектів такої взаємодії.

Важливість корекції когнітивних порушень у пацієнтів с ХСН визначається не лише мотивом покращення їх якості життя, а й необхідністю поліпшення прихильності до терапії та клінічного прогнозу. Дані щодо впливу стандартної терапії ХСН на КФ є досить обмеженими. У той же час, специфічної

фармакотерапії, яка б ефективно покращувала стан КФ при ХСН, не існує. У даному контексті вбачається доцільною оцінка відповідної дії нових лікарських засобів, здатних поліпшувати стан КФ у даної категорії пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в межах наукової-дослідної тематики відділу серцевої недостатності Державної Установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України «Створити прогностичну модель ризику виникнення епізодів декомпенсації кровообігу та розробити практичний алгоритм їх попередження у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю» № держреєстрації 0116U000058 (шифр ОК.17.0000.177.13). Автор була співвиконавцем зазначеної теми.

Мета і завдання дослідження. Вдосконалити рекомендації з лікування пацієнтів з ХСН з урахуванням стану їх когнітивної функції шляхом з'ясування чинників, прогностичної ролі та нових можливостей терапії КД при даному синдромі.

При виконанні роботи вирішувались наступні **завдання:**

1. Вивчити розповсюдженість КД у диспансерній категорії пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), дослідити можливий зв'язок стану КФ з основними клініко-демографічними, гемодинамічними, лабораторними показниками та основними коморбідними станами у таких хворих.

2. Вивчити можливий взаємозв'язок показників когнітивної функції при ХСН із структурно-функціональним станом серця, вазодилатуючою функцією ендотелію, а також низкою циркулюючих біомаркерів (мієлопероксидазою (МПО), супероксиддисмутазою (СОД), церулоплазміном, цитруліном, інтерлейкіном-6, NT-proBNP, інсуліном).

3. Вивчити можливий взаємозв'язок КД у хворих з ХСН із наявністю та вираженістю депресивних/тривожних проявів; визначити предиктори зниження КФ у пацієнтів з ХСН.

4. Вивчити інформативність окремих когнітивних тестів, а також їх поєднання щодо наступного довготермінового клінічного прогнозу у пацієнтів з ХСН.

5. Оцінити зв'язок між станом КФ та прихильністю до лікування; оцінити прогностичну інформативність відповідних опитувальників (Моріскі-Гріна, анкета відділу СН) у пацієнтів з ХСН.

6. Оцінити динаміку когнітивної функції, якості життя та ендотелій-залежної вазодилататорної відповіді на фоні прийому фіксованої лікарської комбінації мельдонію з гамма-бутиробетаїном.

Об'єкт дослідження: стан КФ у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Предмет дослідження: показники КФ, якості життя та прихильності до лікування, клініко-демографічні, гемодинамічні та лабораторні параметри у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Методи дослідження: загальноклінічні, неврологічний огляд, анкетування, стандартні методи нейропсихологічного тестування (шкала MMSE, проба Шульте, шкала HADS), електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія, проба з реактивною гіперемією, стандартні лабораторні дослідження, визначення маркерів оксидантного стресу, імуноферментне дослідження крові (визначення інсуліну, інтерлейкіну 6,

NT-proBNP), магнітно-резонансна томографія (МРТ) голови (за необхідності хворим із синусовим ритмом), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. У пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ продемонстрований зв'язок стану КФ з толерантністю до фізичного навантаження та станом якості життя, вираженістю депресивних проявів та прихильністю до лікування, станом потік-залежної вазодилататорної відповіді (ПЗВД) та рівнем церулоплазмину у плазмі крові.

Встановлено, що шкала MMSE, на відміну від проби Шульте, має високу прогностичну інформативність відносно прогнозування довгострокової виживаності та настання комбінованої критичної події у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ незалежно від функціонального класу (ФК) за NYHA та віку пацієнтів, точність якої зростає після включення до прогностичного алгоритму оцінки суми балів підшкали депресії HADS для даної категорії пацієнтів.

Встановлено, що більше половини хворих з ХСН мають низьку й середню прихильність до лікування, яка сполучена з гіршими показниками когнітивних тестів та вперше продемонстровано, що використання хворобо-специфічної анкети відділу СН, на відміну від анкети Моріскі-Гріна, має високу інформативність щодо прогнозування довгострокової виживаності та настання комбінованої критичної події у пацієнтів з ХСН.

Вперше продемонстровано, що у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, застосування фіксованої лікарської комбінації мельдонію з гамма-бутиробетаїном протягом 4 тижнів сполучене з покращенням показників когнітивних тестів, якості життя та ПЗВД.

Практичне значення отриманих результатів. Визначені прогностичні критерії стратифікації ризику летального кінця у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ при їх довготривалому спостереженні, що базуються на оцінці стану їх КФ, а також на комбінованій оцінці стану КФ/вираженості депресивних проявів та прихильності до лікування. У пацієнтів з MMSE \leq 26 балів (і особливо у пацієнтів з MMSE < 24 балів) можна передбачити високу ймовірність настання летального кінця впродовж наступних двох років. Пацієнти з поєднанням таких ознак як «час виконання проби Шульте > 54,15 сек.» та «сума балів підшкали депресії HADS > 6» також мають гірший прогноз виживання.

Запропоновано новий підхід до фармакологічної корекції КД у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, який полягає у додаванні до стандартної терапії ХСН модулятора ендотеліальної функції, а саме фіксованої комбінації мельдонію з гамма-бутиробетаїном.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційної роботи впроваджено в практику Київської міської клінічної лікарні № 4, відділу серцевої недостатності та поліклінічного відділу ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, клінічних відділів ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова» НАМН України, кардіологічного відділення Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь». Теоретичні та практичні аспекти отриманих результатів використовуються у навчальному процесі кафедрою кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика.

За результатами проведеного дослідження отримано: деклараційний патент України на корисну модель № 132473, МПК: А61В 5/055, А61В 5/16, А61К 31/44, А61К 47/12, А61К 9/48, А61Р 9/00, номер заявки: u201809912 «Спосіб лікування когнітивної дисфункції у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка» / Воронков Л. Г., Солонович А. С., Ляшенко А. В., Паращенко Л. П., власник патенту ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України, патент опубліковано 25.02.2019, бюл. № 4/2019; деклараційний патент України на корисну модель № 132474, МПК: А61В 5/055, А61В 5/16, номер заявки: u201809914 «Спосіб прогнозування виживання у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка» / Воронков Л. Г., Солонович А. С., Дудник А. Є., власник патенту ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України, патент опубліковано 25.02.2019, бюл. № 4/2019.

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно визначила актуальність і, спільно з науковим керівником, сформулювала мету та завдання дослідження. Автор самостійно проведений аналіз наукової літератури, патентно-інформаційний пошук та встановлено обсяг дослідження, згідно з яким відібрано тематичних хворих. Здобувач брала участь у відборі хворих, проведенні їх комплексного обстеження та спостереженні в динаміці, за необхідності проводила корекцію терапії. Автор брала участь у створенні бази даних та формуванні виборок, самостійно провела статистичну обробку отриманих результатів, спільно з науковим керівником сформулювала висновки та практичні рекомендації. Автор приймала участь у підготовці статей та тез по темі дисертації до друку, підготовці доповідей по матеріалам дисертації на конференціях і конгресах. Дисертантом не були використані ідеї і розробки співавторів публікацій. Дисертаційна робота виконана особисто автором.

Апробація результатів дисертації. Результати, викладені в дисертаційній роботі, були представлені здобувачем на: VII Науково-практичній конференції Української асоціації фахівців з серцевої недостатності (Київ, 18-19 квітня 2017 р.); 4-му Європейському конгресі з серцевої недостатності (Париж, Франція, 29 квітня – 2 травня, 2017 р.); XVIII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 20-22 вересня 2017 р.); VII науковій-практичній конференції Асоціації фахівців з серцевої недостатності (Київ, 19-20 квітня 2018 р.); 5-му Європейському конгресі з серцевої недостатності (Відень, Австрія, 26-29 травня, 2018 р.); XIX Національному конгресі кардіологів України (Київ, 23-25 вересня, 2018 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць серед них: 6 статей, 5 з яких – у фахових виданнях України та включених до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття в закордонному спеціалізованому журналі, що включений до міжнародних наукометричних баз, 6 тез, опублікованих у матеріалах наукових конгресів і конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів оригінальних досліджень, розділу аналізу та узагальнень результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Робота викладена українською мовою на 183 сторінках друкованого тексту.

Дисертація ілюстрована 23 рисунками та 30 таблицями. Список використаної літератури містить 313 джерел, з них 110 кирилицею та 203 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика обстежених осіб та методи їх дослідження.

У проспективне спостереження було послідовно включено 124 особи зі стабільною ХСН і зниженою ФВ ЛШ (<40 %) (Me = 28,0 (21; 35)) у віці від 25 до 75 років (Me=63,0 (54; 68,3)), що спостерігались у відділі серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска». Серед досліджуваних переважали чоловіки – 83 % (103 особи). Етіологічним чинником розвитку ХСН була ішемічна хвороба серця (ІХС) (94 особи) або дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) (19 осіб). З загальної кількості хворих на ІХС половина перенесла ІМ – 49 осіб (51 %). Переважна більшість хворих перенесла Q-інфаркт міокарда – 46 осіб, з них у більше, ніж половині випадків сформувалась аневризма лівого шлуночка – 25 осіб. Із загальної кількості досліджуваних коронарографія була проведена у 26 хворих, стентування – у 14 хворих, АКШ – у 2 хворих.

Супутню АГ в анамнезі мали 92 особи, цукровий діабет II типу (ЦД) – 35 осіб, ниркову дисфункцію (ШКФ ≤ 60 мл/хв) – 53 особи. Біля половини пацієнтів мали постійну або персистуючу форму ФП. Контрольну групу склали 30 пацієнтів з АГ та/або ІХС без клінічних ознак ХСН з нормальною ФВ ЛШ. За демографічними, лабораторними показниками та тривалістю АГ та ІХС (анамнестично) пацієнти контрольної групи біли співставні з хворими з ХСН.

Критеріями включення в дослідження були: вік 20-75 років; клінічно маніфестована ХСН, етіологічним чинником якої є ІХС, в тому числі у поєднанні з АГ або ДКМП; ФВ ЛШ < 40 %; II-IV ФК за NYHA; СН II А та II Б стадії. Критеріями невключення пацієнтів в дослідження були: вік понад 75 років; ФВ ЛШ > 40 %; гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі; органічні ураження головного мозку (черепно-мозкова травма, інфекційні захворювання, пухлини); нейродегенеративні захворювання (хвороба Альцгеймера, Паркінсона тощо); зловживання алкоголем, наркоманія, робота з токсичними речовинами в анамнезі; онкологічні та інфекційні захворювання; гіпертрофічна кардіоміопатія; запальні та рестриктивні ураження міокарда; гострий коронарний синдром, перенесений ІМ давністю < 3 місяців; набуті органічні та вроджені ваді серця; супутні хвороби нирок з тяжким порушенням азотовидільної функції (ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м²); супутні хвороби печінки з вираженою печінковою недостатністю (печінкова енцефалопатія, коагулопатія, шлунково-кишкові кровотечі, печінкова кома); виражена анемія з рівнем гемоглобіну менше 80 г/л; хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) III-IV ст. з вираженим бронхообструктивним синдромом; наявність імплантованих пристроїв (CRT, кардіовертер-дефібрилятор); прийом препаратів, здатних впливати на КФ (крім препаратів, що входять до стандартної терапії ХСН).

ХСН діагностували згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів та відповідними рекомендаціями Асоціації кардіологів України.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне фізикальне обстеження, ЕКГ, стандартне ехокардіографічне дослідження, рутинні лабораторні аналізи, визначення ШКФ за формулою EPI, оцінку якості життя за допомогою опитувальника The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), оцінку рівня побутової фізичної активності за допомогою анкети Університету Дюка, тест з 6-хвилинною ходою. Для оцінки стану КФ використовували стандартизовані методи нейропсихологічного тестування – скорочену шкалу дослідження психічного статусу Mini-Mental State Examination (MMSE), пробу Шульте; за допомогою шкали HADS оцінювалися рівні депресії та тривоги. Для оцінки прихильності до лікування використовувався опитувальник Моріскі-Гріна та спеціально розроблена нами анкету відділу СН. Всім хворим проводились додаткові біохімічні (МПО, СОД, церулоплазмін, цитрулін) та імунологічні (інтерлейкін-6, NT-proBNP, інсулін) дослідження. Оцінка вазодилатуючої функції ендотелію (ПЗВД) проводилась ультразвукографічним методом за допомогою проби з реактивною гіперемією. МРТ ГМ було проведено 37 досліджуваним з синусовим ритмом без епізодів ФП в анамнезі. Лакунарні інфаркти були виявлені у 12 досліджуваних (32,4 %), з них у 3 осіб розмір вогнищ перевищував 15 мм. У 8 досліджуваних лакунарні інфаркти були множинними. Вогнища гіперінтенсивності білої речовини виявлялись у 24 (64,8 %) пацієнтів.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився за допомогою програмного пакету SPSS ver. 22.0. Нормальність розподілу оцінювалась за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Оскільки розподіл внутрішньогрупових кількісних показників відрізнявся від нормального, для їх описання використовували медіану та інтерквартильний розмах (Me (LQ; UQ)). Для опису якісних ознак розраховувались абсолютні та відносні частоти (n, %). Гіпотезу щодо вірогідності різниці значень кількісних показників у групах перевіряли за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні, для якісних – за допомогою критерію χ^2 -Пірсона. Для визначення міри статистичного зв'язку між двома змінними використовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Для побудови кривих виживання і настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) використовувався метод Kaplan-Meier, достовірність відмінностей між кривими визначалася за допомогою критерію log-rank. Для визначення предикторів КД усі потенційні фактори тестувалися за допомогою бінарної логістичної регресії (уніваріантний аналіз); були розраховані нескориговані співвідношення шансів (СШ) і 95 % довірчі інтервали (ДІ). На наступному етапі статистично значущі фактори КД ($p < 0.05$) послідовно включалися в модель мультіваріантного логістичної регресії (stepwise approach) для визначення скоригованого СШ. Для всіх тестів рівень статистичної значущості був $p < 0,05$.

В залежності від суми балів за шкалою MMSE досліджувані були розподілені на дві групи: з КД (MMSE ≤ 26 балів) та без КД (MMSE > 26 балів). КД спостерігалась у 85 (68,6 %) пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення. При співставленні результатів когнітивних тестів у досліджуваних з ХСН з контрольною групою нами були виявлено, що пацієнти з ХСН мали достовірно меншу суму балів за шкалою MMSE ($p=0,019$), більший час виконання проби Шульте ($p=0,001$) та більшу суму балів за

субшкалою депресії HADS ($p < 0,001$). За сумою балів субшкали тривоги вищезазначені групи не відрізнялись.

Перший етап роботи присвячений дослідженню зв'язку стану КФ з основними клініко-демографічними та інструментальними параметрами у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Ми не виявили достовірної різниці у показниках когнітивних тестів між групами чоловіків і жінок, групами з ФП та синусовим ритмом. На стан КФ також достовірно не впливали рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ), величина ФВ ЛШ. У той же час достовірно гірші показники когнітивних тестів виявлялись у групі пацієнтів з III-IV ФК за NYHA порівняно з II ФК за NYHA ($p < 0,001$ для обох тестів), наявністю супутніх АГ ($p = 0,04$ для MMSE та $p = 0,012$ для проби Шульте) та ІХС ($p < 0,001$ для обох показників стану КФ), а також з перенесеним ІМ ($p < 0,001$ для MMSE та $p = 0,002$ для проби Шульте). Проаналізувавши супутню патологію, ми виявили, що досліджувані з ЦД та ХОЗЛ достовірно не відрізнялись за показниками КФ від пацієнтів без вищезазначених патологій. Однак, відсоток розповсюдженості КД серед хворих з ЦД був достовірно вищим ($p = 0,049$).

Гірші результати MMSE та проби Шульте спостерігались у групі досліджуваних з анемією ($p = 0,02$ та $p < 0,001$ відповідно) та нирковою дисфункцією (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) ($p = 0,003$ та $p < 0,001$ відповідно).

При аналізі демографічних показників та даних анкетування груп пацієнтів з КД і без КД нами було виявлено, що пацієнти з КД були достовірно старші за віком ($p = 0,002$), мали більшу кількість балів за анкету MLHQ ($p = 0,04$), нижчий індекс фізичної активності Дюка ($p = 0,037$), більшу суму балів депресії за анкету HADS ($p = 0,032$) та гіршу прихильність до лікування як за даними анкети Моріскі-Гріна, так і за анкету відділу СН ($p = 0,002$ та $p = 0,001$ відповідно).

Аналіз інструментальних параметрів показав, що групи пацієнтів з КД та без КД були співставні за показниками структурно-функціонального стану серця, що актуалізує роль системних механізмів у формуванні КД при синдромі ХСН. Когорта з КД мала достовірно гіршу ПЗВД ($p = 0,049$) та меншу дистанцію 6-хвилинної ходи ($p = 0,015$). При аналізі лабораторних показників було виявлено, що пацієнти з КД мали достовірно нижчий рівень швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) ($p = 0,012$) та вищий рівень церулоплазміну плазми крові ($p = 0,006$).

Кількість балів за шкалою MMSE прямо корелювала з дистанцією 6-хвилинної ходи ($r = 0,264$, $p = 0,003$), величиною індексу фізичної активності Дюка ($r = 0,275$, $p = 0,002$), кількістю еритроцитів ($r = 0,204$, $p = 0,023$), рівнем ШКФ ($r = 0,275$, $p = 0,002$), ПЗВД ($r = 0,207$, $p = 0,021$) та активністю СОД ($r = 0,205$, $p = 0,028$) і обернено – зі ступенем погіршення якості життя за MLHQ ($r = -0,179$, $p = 0,049$), віком ($r = -0,429$, $p < 0,001$), кількістю балів за підшкалою депресії HADS ($r = -0,257$, $p = 0,004$), та рівнем церулоплазміну ($r = -0,308$, $p = 0,004$). Час виконання проби Шульте прямо корелював з віком ($r = 0,572$, $p < 0,001$), кількістю балів MLHFQ ($r = 0,382$, $p < 0,001$), вираженістю депресивних проявів за шкалою HADS ($r = 0,280$, $p = 0,002$), рівнем ІЛ-6 в плазмі крові ($r = 0,254$, $p = 0,006$), NTproBNP ($r = 0,168$, $p = 0,034$) та обернено – з індексом фізичної активності Дюка, ($r = -0,338$, $p < 0,001$) дистанцією 6-хвилинної ходи ($r = -0,35$, $p < 0,001$), рівнем гемоглобіну і еритроцитів ($r = -0,292$, $p = 0,001$ та $r = -0,250$, $p = 0,005$).

відповідно), гематокритом ($r=-0,262$, $p=0,003$), рівнем альбуміну ($r=-0,271$, $p=0,043$), ШКФ ($r=-0,351$, $p<0,001$) та ПЗВД ($r=-0,213$, $p=0,017$).

Наступним етапом нашої роботи стало виявлення предикторів, асоційованих з КД у наших пацієнтів. Так, за результатами бінарної логістичної регресії у досліджуваних були виявлені наступні предиктори КД: вік [СШ 1,07 (95 % ДІ 1,03-1,11), $p<0,001$], тривалість ХСН [СШ 1,02 (95 % ДІ 1,001-1,03), $p=0,002$], ІХС [СШ 3,46 (95 % ДІ 1,44-8,30), $p=0,005$], а також її тривалість [СШ 1,15 (95 % ДІ 1,06-1,24), $p=0,001$], поєднання ІХС та АГ [СШ 2,60 (95 % ДІ 1,14-5,90), $p=0,024$], тривалість АГ [СШ 1,07 (95 % ДІ 1,03-1,12), $p=0,002$], III-IV ФК за NYHA [СШ 2,68 (95 % ДІ 1,22-5,87), $p=0,014$], сума балів за анкетною MLHFQ [СШ 1,02 (95 % ДІ 1,002-1,04), $p=0,033$], індекс фізичної активності Дюка [СШ 0,96 (95 % ДІ 0,94-0,99), $p=0,004$], сума балів за анкетною Моріскі-Гріна [СШ 0,77 (95 % ДІ 0,60-0,98), $p=0,031$], дистанція 6-хвилинної ходи [СШ 0,996 (95 % ДІ 0,99-0,999), $p=0,025$], ПЗВД [СШ 0,9 (95 % ДІ 0,83-0,98), $p=0,013$], ШКФ [СШ 0,98 (95 % ДІ 0,96-0,996), $p=0,021$], рівень церулоплазміну плазми крові [СШ 1,02 (95 % ДІ 1,01-1,03), $p=-0,004$]. На основі виявлених статистично значущих чинників була побудована модель мультіваріантної логістичної регресії, за результатами якої були виявлені незалежні предиктори КД, а саме: вік, тривалість АГ, сума балів за анкетною Моріскі-Гріна, рівень церулоплазміну крові (табл. 1).

Таблиця 1

Незалежні предиктори КД у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ
за даними мультіваріантного аналізу

Показник	СШ	β	95 % ДІ		p
			НГ	ВГ	
Вік	1,10	1,100	1,04	1,17	0,002
Тривалість АГ	1,08	1,074	1,01	1,15	0,026
Сума балів за анкетною Моріскі-Гріна	0,68	0,677	0,49	0,93	0,017
Церулоплазмін	1,02	1,024	1,01	1,04	0,006

Наступним етапом роботи стало визначення прогностичної інформативності окремих когнітивних тестів та їх поєднання у хворих з ХСН. Спочатку ми побудували криві кумулятивної виживаності для груп пацієнтів з MMSE > 26 балів (без КД) та MMSE ≤ 26 балів (КД). Середній час виживання для когорти пацієнтів з КД склав 20 місяців, у той час як для досліджуваних без КД – 24,3 місяці, різниця виявилась статистично достовірною ($p=0,043$). Середній час до настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) для пацієнтів з КД склав 12,7 місяців проти 18,5 місяців для пацієнтів без КД, різниця виявилась статистично достовірною ($p=0,026$). Після вирівнювання зазначених груп за віком та ФК, які самі по собі є маркерами несприятливого клінічного прогнозу, виявлені достовірні відмінності як у виживанні, так і у настанні комбінованої критичної події зберігались ($p=0,025$ та $p=0,049$ відповідно) (рис. 1).

Шляхом покрокового аналізу нами було визначено межове значення суми балів за шкалою MMSE – <24, яке з високою інформативністю (чутливість – 88 %,

специфічність – 90 %, точність – 89 %) дозволяє виділити пацієнтів з наступним достовірно гіршим прогнозом виживання при спостереженні протягом наступних 24 міс.

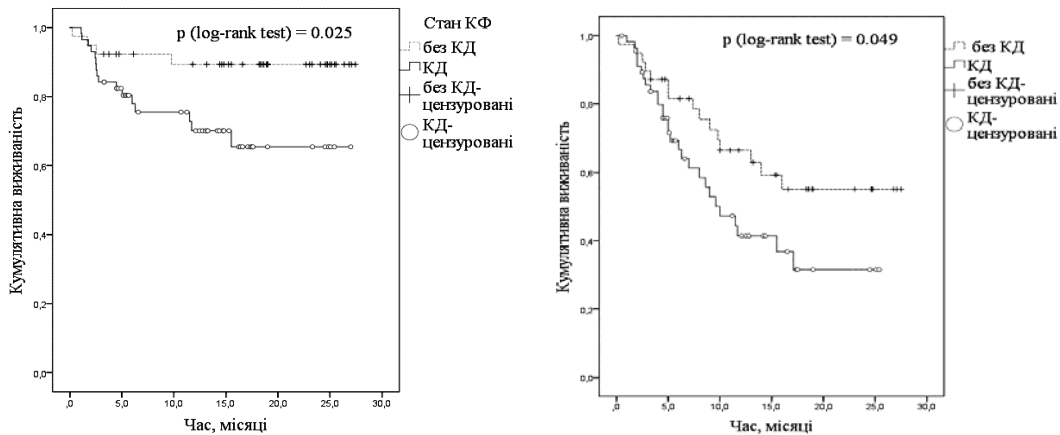


Рис. 1. Криві виживання та настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) в залежності від наявності КД після корекції порівнюваних груп за віком та ФК NYHA

При розподіленні пацієнтів на дві групи за медіаною часу виконання проби Шульте ($\leq 54,15$ сек. ($n = 62$) та $> 54,15$ сек. ($n = 62$)), достовірної різниці у рівні смертності між групами виявлено не було ($p=0,147$), частота настання комбінованої критичної події була достовірно вищою у групі «Шульте $> 54,15$ сек.» ($p=0,008$). Однак, ця різниця нівелювалась після вирівнювання груп за віком та ФК. У той же час, при поділі пацієнтів на дві групи за поєднанням двох таких ознак, як «час виконання проби Шульте $>$ медіани (54,15)» та «сума балів підшкали депресії HADS $>$ медіани (6)» ($n = 39$ проти $n = 85$) дозволило збільшити ступінь статистичної достовірності різниці між показниками виживання та настання комбінованої критичної події ($p=0,006$ та $p=0,001$ відповідно).

Наступний етап роботи присвячений дослідженню взаємозв'язку стану КД з прихильністю до лікування у наших пацієнтів (табл. 2).

Таблиця 2

Відсотковий розподіл пацієнтів за ступенем прихильності до лікування (анкета Моріскі-Гріна та хворобо-специфічна анкета відділу СН) в залежності від стану когнітивної функції

Прихильність до лікування	Анкета Моріскі-Гріна				Анкета відділу СН			
	Пацієнти з КД, $n=85$		Пацієнти без КД, $n=39$		Пацієнти з КД, $n=85$		Пацієнти без КД, $n=39$	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Висока	18	21,2	18	46,2	34	40	22	56,4
Середня	30	35,3	9	23,1	34	40	9	23,1
Низька	37	43,5	12	30,7	17	20	8	20,5

При порівнянні груп пацієнтів з високим, середнім та низьким комплайнсом було виявлено, що вони достовірно відрізнялись за показниками когнітивних тестів (табл. 3).

Таблиця 3

Порівняльна характеристика показників когнітивних тестів пацієнтів з ХСН в залежності від суми балів прихильності до лікування за анкетною Моріскі-Гріна та хворобо-специфічною анкетною відділу СН

Показник	Анкета Моріскі-Гріна			
	висока (4 б.) n=36	середня (3 б.) n=39	низька (≤ 2 б.) n=49	p
MMSE	26,5 (25,3;27,8)	25 (24;26,5)	25 (24;26)	0,006
Шульте	50,9 (39,7;58,9)	54,5(45,5;64,2)	65,8 (48;75,4)	0,038
HADS-A	5 (3;7)	4 (2;8)	6 (3;8)	0,625
HADS-D	6 (3; 9,8)	6 (3;10)	7 (4;9)	0,861
Анкета відділу СН				
Показник	висока (8-10 б.) n=56	середня (5-7 б.) n=43	низька (≤ 4 б.) n=25	p
MMSE	26 (25; 27)	25(24; 27,5)	25(24; 26)	0,023
Шульте	50,2 (39,2; 60,5)	53,8 (42,6; 78,6)	60,0 (47,6;70,2)	0,043
HADS-A	5 (3;8)	4 (2;7)	5 (3;8,5)	0,625
HADS-D	6 (3; 9,8)	6 (3;8)	8 (4;10)	0,398

На наступному етапі з метою визначення прогностичної цінності зазначених вище анкет ми сформували дві групи: пацієнти з низьким/середнім та з високим комплайнсом. Аналіз кривих виживання показав, що анкета Моріскі-Гріна не мала прогностичної інформативності у той час як анкета відділу СН продемонструвала статистично достовірну значущість як щодо прогнозування смерті, так і у відношенні настання комбінованої критичної події (рис. 2).

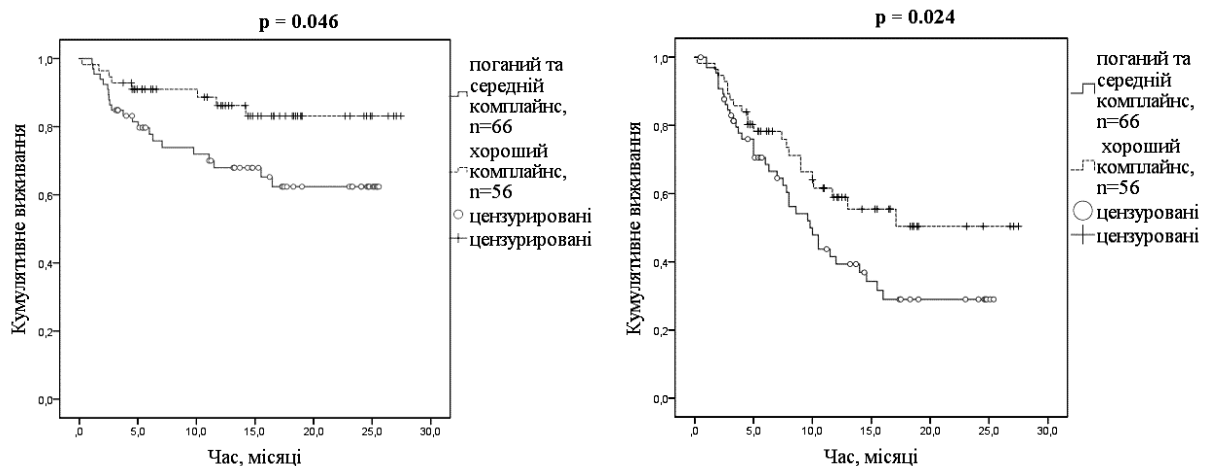


Рис. 2. Криві виживання та настання комбінованої критичної події пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ в залежності від прихильності до лікування за хворобо-специфічною анкетною відділу СН

Заключним етапом роботи стало дослідження терапевтичного впливу інноваційної лікарської комбінації мельдонію з гамма-бутиробетаїном на деякі параметри КФ, якість життя та ендотеліальну функцію у пацієнтів з ХСН. У даний фрагмент роботи було включено 24 пацієнти, які мали помірні когнітивні порушення, виявлені за допомогою стандартизованого нейропсихологічного тестування (шкала MMSE 24-26 балів). Особи з незадовільною прихильністю до лікування не включались у це дослідження. Фіксована комбінація мельдонію з гамма-бутиробетаїном призначалась у дозі 2 капсули 3 рази на день (кожні 8 годин) протягом чотирьох тижнів на фоні стандартної терапії ХСН. Кожен з пацієнтів продовжував отримувати зазначене базове лікування без змін дозування та режиму прийому препаратів.

Наприкінці четвертого тижня лікування досліджувані продемонстрували суттєве статистично достовірне покращення КФ за даними тесту MMSE та проби Шульте, якості життя за MLHFQ та ПЗВД за відсутності достовірної динаміки суми балів да підшкалами депресії та тривоги (табл. 4).

Таблиця 4

Показники гемодинаміки, когнітивних тестів, суми балів за шкалами якості життя, тривоги/депресії та ПЗВД до та після 4 тижнів лікування комбінацією мельдонію з гамма-бутиробетаїном

Показники	Вихідні n=24 Me (LQ;UQ)	Через 4 тижні n=24 Me (LQ;UQ)	p
ЧСС	73,5 (68,25; 83)	75,5 (70; 84,25)	0,739
CAT	115,000 (110; 120)	112,5 (110; 120)	0,873
MMSE	25 (24; 26)	26 (24,25; 27)	0,000
Проба Шульте	55,8 (44,95; 67,85)	52,3 (43,85; 66,85)	0,000
MLHFQ	47 (31,25; 57,75)	44 (20,25; 54,5)	0,002
HADS-A	6 (3; 7,75)	5,5 (3; 7)	0,095
HADS-D	6 (3; 7)	5 (4;7)	0,471
ПЗВД	5,405 (3,125; 7,881)	8,581 (5,49; 11,12)	0,000

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено вирішення актуального науково-практичного завдання сучасної кардіології – вдосконалення рекомендацій з лікування пацієнтів з ХСН з урахуванням стану їх когнітивної функції шляхом з'ясування чинників, прогностичної ролі та нових можливостей терапії КД при даному синдромі.

1. Пацієнти з ХСН мають достовірно гірші показники когнітивних тестів ($p=0,019$ для MMSE та $p=0,001$ для проби Шульте) та більшу суму балів субшкали депресії HADS ($p<0,001$) порівняно з пацієнтами з АГ/ІХС без ХСН, співставними за віком. Серед пацієнтів з ІХС/АГ без ознак ХСН когнітивний дефіцит спостерігається у 40 % випадків, серед пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ – у 68,6 % випадків. Наявність КД при ХСН асоційована з віком, клінічною тяжкістю серцевої недостатності і наявністю супутніх АГ, ІХС та ниркової дисфункції. Пацієнти з ХСН

та КД мають гіршу якість життя ($p=0,04$), нижчий рівень фізичної активності ($p=0,037$), вищий рівень депресивних проявів ($p=0,032$), гіршу прихильність до лікування ($p=0,002$), більш високі концентрації церулоплазміну плазми крові ($p=0,006$), а також гірші результати проби з реактивною гіперемією ($p=0,049$) порівняно з аналогічними пацієнтами без КД.

2. Кількість балів за шкалою MMSE прямо корелює з дистанцією 6-хвилинної ходи, рівнем фізичної активності, кількістю еритроцитів, величиною ШКФ, ПЗВД, активністю СОД плазми крові та обернено – з віком, ступенем погіршення якості життя, вираженістю депресії, рівнем церулоплазміну плазми крові. Час виконання проби Шульте прямо корелює з віком, ступенем погіршення якості життя, тяжкістю депресивних проявів, рівнем інтерлейкіну-6, NTproBNP та обернено – з рівнем фізичної активності, дистанцією 6-хвилинної ходи, рівнем гемоглобіну та еритроцитів, гематокритом, рівнем альбуміну крові, ШКФ та ПЗВД.

3. За даними уніваріантного регресійного аналізу високий ризик КД мають пацієнти III-IV ФК за NYHA, з гіршою якістю життя за опитувальником MLHFQ і більш високим рівнем церулоплазміну крові. Поряд з цим, ризик виникнення КД пов'язаний з гіршим функціональним статусом пацієнтів, більш низькою прихильністю до лікування, а також з гіршою ПЗВД. За результатами багатомірного аналізу, незалежними предикорами КД у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛЖ є вік, тривалість АГ, низька прихильність до лікування і рівень церулоплазміну плазми крові.

4. Шкала MMSE має високу інформативність відносно прогнозування довгострокової виживаності та настання комбінованої критичної події у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ навіть після корекції порівнюваних груп за віком та функціональним класом за NYHA. Використання проби Шульте має низьку прогностичну інформативність відносно виживання і достатню інформативність щодо настання комбінованої критичної події, яка, однак, нівелюється після корекції порівнюваних груп за віком та функціональним класом NYHA.

5. Включення у прогностичний алгоритм оцінки суми балів підшкали депресії HADS дозволяє збільшити ступінь достовірності різниці між порівнюваними групами пацієнтів з КД і без КД як у відношенні довготривалої виживаності, так і настання комбінованої критичної події.

6. Більше половини хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ мають низьку та середню прихильність до лікування, яка сполучена з гіршими показниками когнітивних тестів. Дані щодо зв'язку прихильності до лікування з результатами когнітивних тестів, отримані за допомогою розробленої нами анкети співставні з такими за анкетною Моріскі-Гріна, однак, на відміну від анкети Моріскі-Гріна, використання хворобо-специфічної анкети відділу СН має високу інформативність щодо прогнозування довгострокової виживаності та настання комбінованої критичної події у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

7. Прийом впродовж чотирьох тижнів пацієнтами з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ фіксованої комбінації мельдонію з гамма-бутиробетайном, яка додавалась до стандартного базового лікування, супроводжувався в них достовірним покращенням стандартизованих показників когнітивних тестів, якості життя та ПЗВД за даними тесту з реактивною гіперемією.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Оцінка стану КФ за шкалою MMSE може бути рекомендована у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ з метою стратифікації ризику настання смертельного наслідку або комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація з серцево-судинних причин) при тривалому спостереженні незалежно від віку хворих та їх ФК класу за NYHA. Сума балів за шкалою MMSE < 24 дозволяє з високою інформативністю (чутливість – 88 %, специфічність – 90 %, точність – 89 %) передбачити настання летального наслідку впродовж наступних двох років, що обґрунтовує більш ретельне диспансерне спостереження вищезазначеної групи пацієнтів.

2. Оцінка прихильності до лікування, яка асоційована зі станом КФ, в пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ може бути рекомендована з метою стратифікації ризику несприятливого клінічного прогнозу впродовж наступних двох років, що обґрунтовує виділення відповідної групи пацієнтів з низьким/середнім комплайнсом для їх більш ретельного диспансерного спостереження. Для зазначеної оцінки прогнозу рекомендована хворобо-специфічна анкета відділу СН, при сумі балів за якою < 8, в пацієнта існує більш висока ймовірність неживання впродовж наступних двох років, ніж в пацієнтів з сумою балів 8-10.

3. У гемодинамічно стабільних пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, що мають помірні когнітивні порушення (MMSE 24-26 балів) на фоні базової терапії ХСН, рекомендоване додаткове призначення модулятора ендотеліальної функції – фіксованої лікарської комбінації мельдонію (180 мг) з гамма-бутиробетайном (60 мг) з метою покращення їх КФ, якості життя та стану ендотеліальної функції.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Воронков ЛГ, Солонович АС, Ляшенко АВ. Стан когнітивної функції у хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від основних клініко-демографічних та гемодинамічних показників. *Український кардіологічний журнал*. 2018;(4):75-80. (Солонович А. С. самостійно сформулила вибірку пацієнтів, провела їх клінічне обстеження, здійснила статистичну обробку результатів, брала участь у написанні статті та підготовці її до друку).

2. Воронков ЛГ, Солонович АС, Ляшенко АВ, Ревенько ІЛ, Мхитарян ЛС. Порівняльна клінічна характеристика хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від стану когнітивної функції. *Серце і судини*. 2018;(3):52-59. (Солонович А. С. проведено клінічне обстеження хворих, збір та статистична обробка матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

3. Солонович АС, Ляшенко АВ, Мхитарян ЛС, Гавриленко ТИ, Ревенько ІЛ, Воронков ЛГ. Предикторы когнитивной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Український терапевтичний журнал*. 2018;(2): 52-59. (Автор брала участь у клінічному обстеженні пацієнтів, самостійно провела статистичний аналіз отриманих результатів, брала участь у написанні статті та підготовці її до друку).

4. Воронков ЛГ, Солонович АС, Ляшенко АВ, Ревенько ІЛ, Якушко ЛВ, Парашенюк ЛП. Когнітивна функція та прихильність до лікування в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка: зв'язок і прогностичне значення. *Український кардіологічний журнал*. 2018;(6):78-84. (Солонович А. С. самостійно відбирала тематичних хворих, проводила їх обстеження та спостереження, провела статистичну обробку матеріалу, написання статті та підготувала її до друку).

5. Воронков ЛГ, Солонович АС, Ляшенко АВ. Обґрунтування та результати корекції когнітивної дисфункції у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка за допомогою комбінації мельдонію та гамма-бутиробетаїну. *Серце і судини*. 2018;(4):62-67. (Солонович А. С. самостійно відбирала тематичних хворих, проводила їх обстеження та спостереження, провела статистичну обробку матеріалу, приймала участь у написанні статті та підготовці її до друку).

6. Voronkov L, Solonovych A, Liashenko A, Revenko I. Prognostic value of cognitive tests and their combination in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Eureka: health sciences*. 2018;(6):36-45. (Солонович А. С. відбирала тематичних хворих, проводила їх обстеження та спостереження, провела статистичну обробку матеріалу, написання статті та підготувала її до друку).

7. Воронков ЛГ, Солонович АС, Ляшенко АВ. Динаміка стану когнітивної функції, якості життя та ендотелійзалежної вазодилатаційної відповіді у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка на фоні прийому фіксованої лікарської комбінації мельдонію та гамма-бутиробетаїну. *Ліки України*. 2018;(4):30-35. (Солонович А. С. брала участь у відборі тематичних хворих, проводила їх обстеження та спостереження, провела статистичну обробку матеріалу, написання статті та підготувала її до друку).

8. Солонович АС. Клінічна характеристика хворих з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від стану когнітивної функції. *Український кардіологічний журнал*. 2017; (Додаток 1, Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України; 2017; Верес. 20-22; Київ):163. (Солонович А. С. брала участь у відборі тематичних хворих, здійснила статистичну обробку матеріалу, написання тексту тези).

9. Солонович АС, Ляшенко АВ, Воронков ЛГ. Нові можливості поліпшення порушеної когнітивної функції у пацієнтів з ХСН. *Український кардіологічний журнал*. 2017; (Додаток 1, Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України; 2017; Верес. 20-22; Київ):163-164. (Автор брала участь в обстеженні пацієнтів, провела аналіз та статистичну обробку матеріалу, написання тези та підготувала її до друку).

10. Воронков ЛГ, Солонович АС. Предиктори та прогностичне значення стану когнітивної функції у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Український кардіологічний журнал*. 2018; (Додаток 1, Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018; Верес. 26-28; Київ):161. (Автор брала участь в обстеженні пацієнтів, аналізі даних, формулюванні тексту тези).

11. Lyashenko A, Voronkov L, Solonovych A. Cognitive function in chronic heart failure: relation to clinical variables. *Europ. J. Heart Failure*. 2017; 19(Suppl. S1, P1029):244. (Автор брала участь в обстеженні хворих, провела аналіз та статистичну обробку матеріалу, написання тексту тези).

12. Solonovych A. Cognitively impaired versus cognitively non-impaired chronic heart failure patients: which distinctions. *Europ. J. Heart Failure*. 2018; 20(Suppl. S1, P1115):280. (Автор обстежувала тематичних хворих, брала участь в аналізі даних, формулюванні тексту тези).

13. Voronkov L, Solonovych A, Liashenko A, Dudnik A. Meldonium and gamma-butyrobetaine combination improves cognitive function and flow-mediated vasodilatory response in chronic systolic heart failure: the results of open-label pilot study. *Europ. J. Heart Failure*. 2018; 20(Suppl. S1, P1785):452. (Солонович А. С. брала участь у відборі та обстеженні пацієнтів, написанні тексту тези).

АНОТАЦІЯ

Солонович А. С. Предиктори, клініко-прогностичне значення стану когнітивної функції та обґрунтування її корекції при хронічній серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. – Кваліфікаційна наукова праця.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 «Кардіологія». – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2019.

Дисертація присвячена удосконаленню тактики ведення пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від стану їх когнітивної функції шляхом вивчення впливу останньої на особливості перебігу ХСН, уточнення клінічних предикторів розвитку когнітивної дисфункції та її прогностичної значущості, способів її оцінки та можливостей медикаментозної корекції.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, когнітивна дисфункція, прихильність до лікування, прогнозування виживання.

АННОТАЦИЯ

Солонович А. С. Предикторы, клинико-прогностическое значение состояния когнитивной функции и обоснование ее коррекции при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка. – Квалификационный научный труд.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 «Кардиология». – Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2019.

Диссертация посвящена совершенствованию тактики ведения пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от состояния их когнитивной функции путем изучения влияния последней на особенности течения ХСН, уточнение клинических предикторов развития когнитивной дисфункции и ее

прогностической значимости, способов ее оценки и возможностей медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, когнитивная дисфункция, приверженность к лечению, прогнозирования выживания.

SUMMARY

Solonovych A. S. Predictors, clinical and prognostic value of cognitive function status and substantiation of its correction in chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. – Qualification scientific work on the manuscript's rights.

Thesis for obtaining the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 “Cardiology”. – State Institution «Nationale scientific center «Institute of cardiology named after academician M. D. Strazhesko» Nationale academi of medical sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

The thesis is devoted to improving the practical recommendations for treatment of patients with chronic heart failure (CHF) regard to the state of their cognitive function by finding out factors, the prognostic importance and new possibilities for the treatment of cognitive impairment (CI) in this syndrome.

In the prospective study, 124 patients (pts) with stable CHF and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) (<40 %) aged 25 to 75 years (Me = 63.0 (54; 68; 3)) were included. The etiological factors of CHF were coronary heart disease (CHD) (94 people) or dilated cardiomyopathy (19 people). History of hypertension had 92 people, type II diabetes mellitus (DM) – 35, renal dysfunction (GFR \leq 60 ml / min) – 53 people. Nearly half of pts had a permanent or persistent form of atrial fibrillation (AF). The control group consisted of 30 pts with hypertension and/or CHD without CHF with normal LVEF. CI was defined as MMSE \leq 26 points, it was observed in most of pts – 85 (68,6 %).

Pts with CHF have significantly lower cognitive performance ($p = 0.019$ for MMSE and $p = 0.001$ for Schulte test) and a higher the HADS depression level ($p < 0.001$) compared with pts without CHF. The presence of CI in CHF is associated with age, severity of CHF and the presence of hypertension, CHD and renal dysfunction. Pts with CHF and CI have worse quality of life ($p = 0.04$), worse physical activity ($p = 0.037$), higher depression level ($p = 0.032$), worse adherence to treatment ($p = 0.002$), higher blood ceruloplasmin level ($p = 0.006$), worse endothelium-mediated vasodilatory response (EMVR) ($p = 0.049$) compared with pts without CI. MMSE scale results directly correlates with the distance of 6-minute walking test ($r = 0.264$, $p = 0.003$), the level of physical activity ($r = 0.275$, $p = 0.002$), the number of red blood cells ($r = 0.204$, $p = 0.023$), glomerular filtration rate ($r = 0.275$, $p = 0.002$), EMVR ($r = 0.207$, $p = 0.021$), superoxididismutase activity ($r = 0.205$, $p = 0.028$) and inverse – with age ($r = -0.429$, $p < 0.001$), the degree of worsening quality of life ($r = -0.179$, $p = 0.049$), severity of depression ($r = -0.257$, $p = 0.004$), serum ceruloplasmin plasma level ($r = -0.308$, $p = 0.004$). The results of Schulte test directly correlates with age ($r = 0.572$, $p < 0.001$), the degree of worsening quality of life ($r = 0.382$, $p < 0.001$), the severity of depression ($r = 0.280$, $p = 0.002$), interleukin-6 ($r = 0,254$, $p = 0,006$), NTproBNP ($r = 0,168$, $p = 0,034$) and inverse – with physical activity level ($r = -0,338$, $p < 0,001$), 6-minute walking test distance ($r = -0,35$, $p < 0,001$), level of hemoglobin and erythrocytes ($r = -0.292$, $p = 0.001$ and $r = -0.250$, $p = 0.005$, respectively), hematocrit ($r = -0.262$, $p = 0.003$), blood

albumin level ($r = 0.271$, $p = 0.043$), GFR ($r = -0.351$, $p < 0.001$) and EMVR ($r = -0.213$, $p = 0.017$).

According to univariate regression analysis, high risk of CI has pts NYHA III-IV, with worse quality of life and higher ceruloplasmin level. Higher risk of CI was associated with worse functional status, lower adherence to treatment, and also with worse EMVR. In multivariate analysis the independent predictors of CI in pts with CHF were age, duration of hypertension, low adherence to treatment and high level of ceruloplasmin plasma.

The MMSE scale is highly informative regarding the prediction of long-term survival and the onset of a combined critical event even after adjustment to age and NYHA class. Schulte test had low predictive survival informativeness and sufficient informativeness on the onset of a combined critical event, which, however, was reduced after age and NYHA class adjustment. Inclusion in the prognostic algorithm HADS depression subscale can increase the validity of difference between the comparable groups of pts with CI vs non-CI as for long-term survival and the onset of a combined critical event.

More than half of pts with CHF have low and moderate adherence to treatment which is associated with worse performance of cognitive tests. Data on the relationship between adherence to treatment and the results of cognitive tests obtained using the heart failure disease-specific questionnaire are comparable to Moriski-Green questionnaire. However, unlike the Moriski-Green questionnaire, using the heart failure disease-specific questionnaire has a high informativeness for prediction long-term survival and the onset of a combined critical event in pts with CHF.

Prescription for four weeks in pts with CHF fixed combination of meldonium with gamma-butyrobetaine in addition to the standard basic treatment was associated with significant improvement of cognitive tests results, quality of life, and EMVR.

Key words: chronic heart failure, cognitive impairment, adherence to treatment, prediction of survival.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

MLHFQ	– Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire
MMSE	– Mini-Mental State Examination
АГ	– артеріальна гіпертензія
АКШ	– аорто-коронарне шунтування
АТ	– артеріальний тиск
ГМ	– головний мозок
ДІ	– довірчий інтервал
ДКМП	– дилатаційна кардіоміопатія
ЕКГ	– електрокардіографія
ІМ	– інфаркт міокарда
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КД	– когнітивна дисфункція
КФ	– когнітивна функція
МПО	– мілопероксидаза
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
ПЗВД	– потік-залежна вазодилатація
СОД	– супероксиддисмутаза

СШ	– співвідношення шансів
ФВ ЛШ	– фракція викиду лівого шлуночка
ФК	– функціональний клас
ФП	– фібриляція передсердь
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЦД	– цукровий діабет
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації

Підписано до друку 09.04.2019 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 110. Зам. 27.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net