

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СОЛОНОВИЧ АНАСТАСІЯ СЕРГІЇВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14. 01. 11. – Кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



А. С. Солонович

Науковий керівник Воронков Леонід Георгійович, доктор медичних наук,
професор

Київ - 2019

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 на правах рукопису.

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

Дисертація присвячена вдосконаленню рекомендацій з лікування пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) з урахуванням стану їх когнітивної функції (КФ) шляхом з'ясування чинників, прогностичної ролі та нових можливостей терапії когнітивної дисфункції (КД) при даному синдромі.

У проспективне дослідження було послідовно включено 124 пацієнти зі стабільною ХСН і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) (<40%) (Me = 28,0 (21; 35)) у віці від 25 до 75 років (Me=63,0 (54; 68,3)). Серед досліджуваних переважали чоловіки – 83 % (103 особи). Етіологічним чинником розвитку ХСН була ішемічна хвороба серця (ІХС) (94 особи) або дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) (19 осіб). Супутню артеріальну гіпертензію (АГ) в анамнезі мали 92 особи, цукровий діабет II типу (ЦД) – 35 осіб, ниркову дисфункцію (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) ≤ 60 мл/хв) – 53 особи. Біля половини пацієнтів мали постійну або персистуючу форму фібриляції передсердь (ФП). Контрольну групу склали 30 пацієнтів з АГ та/або ІХС без клінічних ознак ХСН з нормальною ФВ ЛШ. За демографічними, лабораторними показниками, тривалістю АГ та ІХС (анамнестично) пацієнти контрольної групи біли співставні з хворими з ХСН.

У роботі були використані загальноклінічні методи, анкетування (Міннесотська анкета, анкета Дюка, Моріскі-Гріна, відділу СН), інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія, магнітно-резонансна томографія, проба з реактивною гіперемією) та лабораторні методи (імуноферментні, визначення

маркерів оксидантного стресу – церулоплазміну, мієлопероксидази (МПО), супероксиддисмутази (СОД)). Оцінка стану когнітивної функції проводилась за допомогою нейропсихологічного тестування – шкала MMSE, проба Шульте. За когнітивну дисфункцію рахувалась кількість набраних балів за шкалою $MMSE \leq 26$. В залежності від суми балів за шкалою MMSE досліджувані були розподілені на дві групи: з КД ($MMSE \leq 26$ балів) та без КД ($MMSE > 26$ балів). КД спостерігалась у 85 (68,6%) пацієнтів.

При порівнянні результатів когнітивних тестів пацієнтів з ХСН та контрольної групи було виявлено, що пацієнти з ХСН мали достовірно меншу суму балів за шкалою MMSE, більший час виконання проби Шульте та більшу суму балів за субшкалою депресії HADS. За сумою балів субшкали тривоги вищезазначені групи не відрізнялись. Достовірно гірші показники когнітивних тестів виявлялись у групі пацієнтів з III-IV ФК за NYHA порівняно з II ФК за NYHA, наявністю супутніх АГ та ІХС, а також з перенесеним інфарктом міокарда (ІМ). При аналізі супутньої патології було виявлено, що досліджувані з ЦД та хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) не відрізнялись за показниками когнітивних тестів від пацієнтів без вищезазначених коморбідностей. Однак, відсоток розповсюдженості КД серед хворих з ЦД був достовірно вищим. Гірші результати MMSE та проби Шульте визначались у групі досліджуваних з анемією та нирковою дисфункцією.

При аналізі демографічних показників та даних анкетування груп пацієнтів з КД і без КД було встановлено, що пацієнти з КД були достовірно старші за віком ($p=0,002$), мали більшу кількість балів за анкетною MLHQ ($p=0,04$), нижчий індекс фізичної активності Дюка ($p=0,037$), більшу суму балів депресії за анкетною HADS ($p=0,032$) та гіршу прихильність до лікування як за даними анкети Моріскі-Гріна, так і за анкетною 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. Поряд з цим когорта з КД мала достовірно гіршу потік-залежну вазодилататорну відповідь (ПЗВД) ($p=0,049$) та меншу дистанцію 6-хвилинної ходи ($p=0,015$). При

аналізі лабораторних показників ми виявили, що когорта пацієнтів з КД мала достовірно нижчий рівень 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, величиною індексу фізичної активності Дюка, кількістю еритроцитів, рівнем ШКФ, ПЗВД та активністю СОД і обернено – зі ступенем погіршення якості життя за MLHQ, віком, кількістю балів за підшкалою депресії HADS, та рівнем церулоплазміну. Час виконання проби Шульте прямо корелював з віком, кількістю балів MLHFQ, вираженістю депресивних проявів за шкалою HADS, рівнем ІЛ-6, NTproBNP та обернено – з індексом фізичної активності Дюка, дистанцією 6-хвилинної ходи, рівнем гемоглобіну і еритроцитів, гематокритом, рівнем альбуміну, ШКФ та ПЗВД.

Методом бінарної логістичної регресії у досліджуваних були виявлені наступні предиктори КД: вік, тривалість ХСН, наявність ІХС, а також її тривалість, поєднання ІХС та АГ, тривалість АГ, сума балів за анкетною MLHFQ, індекс фізичної активності Дюка, сума балів за анкетною Моріскі-Гріна, дистанція 6-хвилинної ходи, ПЗВД, ШКФ, рівень церулоплазміну плазми крові. На основі виявлених статистично значущих чинників була побудована модель мультиваріантної логістичної регресії, до якої увійшли: вік, тривалість АГ, сума балів за анкетною Моріскі-Гріна, рівень церулоплазміну крові.

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 також виявилась статистично достовірною ($p=0,026$). Після вирівнювання зазначених груп за віком та ФК NYHA, виявлені достовірні відмінності як у виживанні, так і у настанні комбінованої критичної події зберігались ($p=0,025$ та $p=0,049$ відповідно).

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, частота настання комбінованої критичної події була достовірно вищою у групі «Шульте >54,15 сек» ($p=0,008$). Однак, виявлена 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)» + «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).

Дослідження взаємозв'язку стану КД з прихильністю до лікування у пацієнтів з ХСН показало, що групи пацієнтів з високим, середнім та низьким комплайнсом достовірно відрізнялись за показниками когнітивних тестів. Для визначення прогностичної інформативності анкет прихильності до лікування були сформовані 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 летального кінця, так і у відношенні настання комбінованої критичної події.

Заключним етапом роботи стало дослідження терапевтичного впливу інноваційної комбінації мельдонію та гамма-бутиробетаїну 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). Фіксована комбінація мельдонію з гамма-бутиробетаїном призначалась у дозі 2 капсули 3 рази на день протягом чотирьох тижнів на фоні стандартної терапії ХСН. Наприкінці четвертого тижня лікування досліджувані продемонстрували суттєве статистично достовірне покращення КФ за даними тесту MMSE та проби Шульте, якості життя за MLHFQ та ПЗВД.

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

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. Kiev. 2019.

The thesis is devoted to improving the practical recommendations for treatment of patients (pts) with chronic heart failure (CHF) regard to the state of their cognitive function (CF) 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 pts with stable CHF and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) ($<40\%$) (Me = 28.0 (21; 35)) aged 25 to 75 years (Me = 63.0 (54; 68; 3)) were sequentially included. Among the subjects, men prevailed - 83% (103 persons). The etiological factors of CHF development were coronary heart disease (CHD) (94 pts) or dilated cardiomyopathy (DKMP) (19 pts). History of arterial hypertention (AH) had 92 pts, type II diabetes mellitus (DM) - 35, renal dysfunction (glomerular filtration rate (GFR) ≤ 60 ml / min) - 53 pts. Nearly half of the pts had a permanent or persistent form of atrial fibrillation (AF). The control group consisted of 30 pts with AH and/or CHD without clinical signs of CHF with normal LVEF. Pts of the control group were comparable to those with CHF on demographic, laboratory parameters and duration of AH and CHD (anamnestic).

Besides routine clinical examination, questionnaires (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, DASI, Moriski-Green, the heart failure disease-specific questionnaire), instrumental (electrocardiography, echocardiography, magnetic resonance imaging, endothelium-mediated vasodilatory response (EMVR)) and laboratory methods (immunoenzimometric, determination of oxidative stress markers - ceruloplasmin, myeloperoxidase, superoxide dismutase) were used. CF was evaluated by using

neuropsychological testing - MMSE scale, Schulte test. CI was defined as $\text{MMSE} \leq 26$ points. The subjects were divided into two groups: with CI ($\text{MMSE} \leq 26$ points) and non-CI ($\text{MMSE} > 26$ points). CI was observed in 85 (68.6%) pts.

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. By the HADS anxiety level both groups were comparable.

Comparing the groups of pts with CI vs non-CI, there was no significant difference in cognitive tests among male and female groups, AF and sinus rhythm. Systolic and diastolic blood pressure (BP) level and LVEF were not significantly influenced by the state of CF. At the same time, significantly worse results of cognitive tests were observed in NYHA III-IV pts ($p < 0.001$ for both tests), in pts with AH ($p = 0.04$ for MMSE and $p = 0.012$ for the Schulte test) and the CHD ($p < 0.001$ for both KF states), in pts with myocardial infarction (MI) history ($p < 0.001$ for MMSE and $p = 0.002$ for Schulte test). In the analysis of comorbidity, it was found that pts with DM and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) did not differ in cognitive tests results from patients without the above-mentioned comorbidity. However, the prevalence of CI in pts with DM was significantly higher ($p = 0.049$). Worse results MMSE and Schulte test had pts with anemia ($p = 0.02$ and $p < 0.001$, respectively) and renal dysfunction ($p = 0.003$ and $p < 0.001$, respectively).

CI pts were significantly older ($p = 0.002$), had higher MLHQ scores ($p = 0.04$), lower physical activity ($p = 0.037$), higher HADS depression scores ($p = 0.032$), and worse adherence to treatment assessed by Moriski-Green and the heart failure disease-specific questionnaires ($p = 0.002$ and $p = 0.001$, respectively).

Analysis of instrumental parameters showed that groups of CI pts and non-CI were comparable in structural and functional heart parameters, which emphasises the role of systemic mechanisms in formation of CI in CHF syndrome. At the same time, the cohort with CI had significantly lower EMVR ($p = 0.049$) and shorter 6-minute walking test distance ($p = 0.015$). Analyzing laboratory parameters, we found that CI pts had significantly lower GFR ($p = 0.012$) and higher serum plasma ceruloplasmin ($p = 0.006$).

MMSE scale results directly correlated with the 6-minute walking test distance ($r = 0.264$, $p = 0.003$), the DASI ($r = 0.275$, $p = 0.002$), the number of red blood cells ($r = 0.204$, $p = 0.023$), GFR ($r = 0.275$, $p = 0.002$), EMVR ($r = 0.207$, $p = 0.021$) and SOD activity ($r = 0.205$, $p = 0.028$), and inversely - with the MLHQ ($r = -0.179$, $p = 0.049$), age ($r = -0.429$, $p < 0.001$), the HADS depression level ($r = -0.257$, $p = 0.004$), and serum plasma ceruloplasmin ($r = -0.308$, $p = 0.004$). The results of Schulte test directly correlated with age ($r = 0.572$, $p < 0.001$), MLHFQ ($r = 0.382$, $p < 0.001$), the HADS depression level ($r = 0.280$, $p = 0.002$), interleukin - 6 ($r = 0.254$, $p = 0.006$), NTproBNP ($r = 0.168$, $p = 0.034$) and inversely - with the DASI ($r = -0.338$, $p < 0.001$), the 6-minute walking test distance ($r = -0.35$, $p < 0.001$), hemoglobin and erythrocytes level ($r = -0.292$, $p = 0.001$ and $r = -0.250$, $p = 0.005$ respectively), hematocrit ($r = -0.262$, $p = 0.003$), albumin level ($r = -0.271$, $p = 0.043$), GFR ($r = -0.351$, $p < 0.001$) and EMVR ($r = -0.213$, $p = 0.017$).

In binary logistic regression were determined the following predictors of CI: age, duration of CHF, presence of CHD, as well as its duration, association of CHD and AH, duration of AH, MLHFQ, DASI, worse adherence to treatment assessed by the Morisky-Green questionnaire, 6-minute walking test distance, EMVR, GFR, plasma ceruloplasmin level. In multivariable logistic regression model the independent predictors of CI were: age [OR 1.10 (95% CI 1.04-1.17), $p = 0.002$], duration AH [OR 1.08 (95 % CI 1.01-1.17), $p = 0.026$], the Morisky-Green questionnaire points [OR 0.68 (95% CI 0.49-0.93), $p = 0.017$], plasma ceruloplasmin level [OR 1.02 (95% CI 1.01-1.04), $p = 0.006$].

The average survival time for cohort of CI pts was 20 months vs non-CI pts - 24.3 months, the difference was statistically significant ($p = 0.043$). The mean time for the onset of combined critical event (death or hospitalization) for CI pts was 12.7 months vs 18.5 months for non-CI pts, the difference was statistically significant either ($p = 0.026$). After age and NYHA class adjustment (which are markers of poor clinical outcomes), the significant differences were preserved for both survival and onset of combined critical event ($p = 0.025$ and $p = 0.049$, respectively).

When divided into two groups by the median time of the Schulte test (≤ 54.15 sec ($n = 62$) vs > 54.15 sec ($n = 62$)), there was no significant difference in mortality ($p =$

0.147), the incidence of the combined critical event was significantly higher in group the Schulte > 54.15 sec ($p = 0.008$). However, this difference was reduced after age and NYHA class adjustment. At the same time, division of pts into two groups by combination of two such features as "time of the Schulte test > median (54,15)" + "the HADS depression score > median (6)" ($n = 39$ against $n = 85$) allowed to increase statistical validity of difference between survival rates and the onset of a combined critical event ($p = 0.006$ and $p = 0.001$, respectively).

The study of the relationship between the state of CF with adherence to treatment in pts with CHF showed that the groups of pts with high, moderate and low compliance significantly differed in the results of cognitive tests. For determination of adherence to treatment prognostic value two groups were formed: pts with low/medium and high compliance. The analysis of survival curves showed that the Morisky-Green questionnaire did not have predictive informativity while the heart failure disease-specific questionnaire showed high informativeness for prediction long-term survival and the onset of a combined critical event in pts with CHF.

The final stage of work was devoted to study of therapeutic impact of innovative meldonium and gamma-butyrobetaine combination on CF, quality of life and EMVR parameters in pts with CHF. In this fragment of work 24 pts with moderate CI (MMSE scale 24-26 points) were included. Pts with unsatisfactory adherence to treatment were not included in this fragment of the study. Combination of meldonium with gamma-butyrobetaine was prescribed at a dose of 2 capsules 3 times daily (every 8 hours) for four weeks in addition to standard therapy of CHF. Each of pts continued to receive the specified basic treatment without changing the dosage and the regimen of taking the drugs.

At the end of the fourth week, pts showed statistically significant improvement of CF according to both MMSE and Schulte tests, quality of life by MLHFQ and EMVR.

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

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.
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.
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.
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.
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.
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.
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-бутиробетайну. *Ліки України*. 2018;(4):30-35.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	15
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	24
1.1. Хронічна серцева недостатність: епідеміологія та медико-соціальне значення.....	24
1.2. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез ХСН.....	25
1.3. Сучасні підходи до лікування ХСН.....	27
1.4. Когнітивна дисфункція при ХСН: механізми та клінічні наслідки.....	31
1.5. Роль дисфункції ендотелію у формуванні когнітивних розладів при ХСН.....	37
1.6. Значення оксидантного стресу у виникненні та прогресуванні КД при ХСН.....	40
1.7. Сучасні підходи до корекції когнітивної дисфункції при ХСН.....	41
1.7.1 Вплив стандартної терапії ХСН на когнітивну функцію.....	41
1.7.2 Специфічні підходи до корекції когнітивних порушень.....	42
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	45
2.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів.....	45
2.2 Загально-клінічне обстеження.....	52
2.3 Лабораторні методи дослідження.....	52
2.3.1 Додаткові біохімічні методи.....	53
2.3.2 Імунологічні методи дослідження.....	58
2.4. Інструментальні методи дослідження.....	58
2.4.1 Магнітно-резонансна томографія.....	59
2.4.2 Проба з реактивною гіперемією.....	60
2.5 Оцінка прихильності до лікування.....	61

2.6 Оцінка якості життя.....	63
2.7 Оцінка рівня фізичної активності.....	65
2.8 Оцінка рівня фізичної активності.....	66
2.9 Оцінка емоційного статусу.....	67
2.10 Нейропсихологічне тестування.....	70
2.10.1 Оцінка стану когнітивної функції.....	70
2.10.2 Тест "Таблиці Шульте" (об'єм динамічної уваги).....	72
2.11 Статистичні методи аналізу даних.....	73

РОЗДІЛ 3. ЗВ'ЯЗОК СТАНУ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ З ОСНОВНИМИ КЛІНІКО-ДЕМОГРАФІЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ТА ДАНИМИ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА.....77

3.1. Стан когнітивної функції у хворих з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від основних клініко-демографічних та гемодинамічних показників.....	77
3.2. Порівняльна клінічна характеристика хворих з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від стану когнітивної функції.....	80
3.3. Порівняльна клінічна характеристика хворих з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від стану когнітивної функції після корекції порівнюваних груп за віком.....	90

РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНІ ПРЕДИКТОРИ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЇЇ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА.....96

4.1 Предиктори когнітивної дисфункції у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.....	96
---	----

4.2 Прогностичне значення стану когнітивної функції у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.....	100
---	-----

РОЗДІЛ 5. ЗВ'ЯЗОК СТАНУ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ З ПРИХИЛЬНІСТЮ ДО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОСТАННЬОЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА.....	109
--	-----

РОЗДІЛ 6. ДИНАМІКА СТАНУ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ, ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА ЕНДОТЕЛІЙ-ЗАЛЕЖНОЇ ВАЗОДИЛАТАТОРНОЇ ВІДПОВІДІ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА НА ФОНІ ПРИЙОМУ ФІКСОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ КОМБІНАЦІЇ МЕЛЬДОНІУ ТА ГАММА-БУТИРОБЕТАЇНУ.....	117
---	-----

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	123
---	-----

ВИСНОВКИ.....	144
---------------	-----

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	146
-----------------------------	-----

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	147
---------------------------------	-----

ДОДАТКИ.....	176
--------------	-----

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ

DASI – Duke Activity Status Index

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

MLHFQ – Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire

NYHA – Нью-Йоркська Асоціація серця

MMSE – Mini-Mental State Examination

АГ – артеріальна гіпертензія

АМР – антагоніст мінералкортикоїдних рецепторів

АПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту

АТ – артеріальний тиск

БАБ – бета-адреноблокатор

БРА – блокатор рецепторів ангіотензину

ГББ – гамма бутиробетаїн

ГЕБ – гемато-енцефалічний бар'єр

ГМ – головний мозок

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕКГ – електрокардіограма

ЕхоКГ – ехокардіографія

ІКДО – індекс кінцево-діастолічного об'єму

ІКСО – індекс кінцево-систолічного об'єму

ІМ – інфаркт міокарда

ІММ – індекс маси міокарда

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

КД – когнітивна дисфункція

КФ – когнітивна функція

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

ММ – маса міокарда

МПО – мієлопероксидаза

МРТ – магнітно-резонансна томографія

МШП – міжшлуночкова перетинка

ПА – плечова артерія

ПЗВД – потік-залежна вазодилататорна відповідь

ПШ – правий шлуночок

РААС – ренін-ангіотензін-альдостеронова система

САС – симпато-адреналова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

СОД - супероксиддисмутаза

СВ- серцевий викид

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ССС- серцево-судинна система

УО – ударний об'єм

ФВ ЛШ– фракція викиду лівого шлуночка

ФК – функціональний клас

ФП – фібриляція передсердь

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ХС - холестерин

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦД – цукровий діабет

ЦМК – церебральний мозковий кровотік

ЦНС – центральна нервова система

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

СШ – співвідношення шансів

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогоднішній день хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається одним з найбільш прогностично несприятливих захворювань серцево-судинної системи і характеризується високою смертністю та частотою госпіталізацій пацієнтів, навіть за умови застосування сучасних методів її лікування [1]. Незважаючи на значні досягнення в лікуванні ХСН, її розповсюдженість не тільки не знижується, але й невинно зростає. За останні десятиліття значно збільшилась тривалість життя хворих з ХСН, в зв'язку з чим постає ряд питань відносно ведення хворих з певною кількістю супутніх захворювань, а також вплив цих захворювань на перебіг ХСН та її прогноз [2].

Порушення когнітивної функції (КФ) є одним з найрозповсюдженіших супутніх розладів при ХСН. Наявність ХСН підвищує ризик виникнення когнітивних порушень вдвічі [3]. У свою чергу, когнітивні розлади призводять до зниження якості життя та втрати належної прихильності до лікування [4].

Вагомими факторами ризику розвитку порушення когнітивних функцій вважають похилий та старечий вік [5]. Артеріальна гіпертензія (АГ) на теперішній час розглядається як важливий предиктор виникнення деменції та когнітивних порушень у цілому у всіх вікових групах [6]. При цьому ролі ХСН приділяється менше уваги. Когнітивні порушення у пацієнтів з ХСН, за даними різних авторів, зустрічаються у 30-80% випадків [7]. Встановлено, що в тривалій (9-річній) перспективі ХСН асоційована з 80% підвищенням ризику розвитку деменції і хвороби Альцгеймера [8]. Однак, клінічні предиктори, пов'язані з погіршенням стану КФ у пацієнтів з ХСН на сьогоднішній день залишаються нез'ясованими. Варто також відмітити, що КФ у пацієнтів з ХСН у рутинній клінічній практиці, як правило, не оцінюється.

Механізми, що пояснюють взаємозв'язок між ХСН та зниженням КФ залишаються недостатньо вивченими. Згідно з результатами досліджень, наявна ХСН асоційована з втратою сірої речовини головного мозку (ГМ), що може призводити до порушення КФ, у тому числі і до виникнення у пацієнтів

складностей з виконанням лікарських рекомендацій. Зазначається, що найбільша втрата сірої речовини відбувається у відділах ГМ, що відповідають за пам'ять, мислення і планування, в зв'язку з чим можуть виникати проблеми з реалізацією схем лікування [9; 10]. Однак, рекомендації щодо особливостей ведення пацієнтів з ХСН в залежності від стану КФ та вибору відповідної фармакотерапії наразі відсутні. Також бракує досліджень взаємозв'язку КФ та прихильності до лікування в пацієнтів з ХСН та прогностичних аспектів такої взаємодії.

Враховуючи викладене вище, вбачається актуальним поглиблене вивчення стану КФ та пов'язаних з нею факторів у пацієнтів з ХСН.

З огляду на негативний вплив порушеної КФ на клінічний прогноз пацієнтів з ХСН, суттєвого клінічного значення набуває визначення відповідної інформативності окремих нейропсихологічних тестів.

На сьогоднішній день однією з важливих задач лікування пацієнтів з ХСН є покращення їх якості життя. У той же час відомо, що когнітивна дисфункція (КД) є додатковим чинником зниження фізичної, психічної і соціальної активності хворих з ХСН [11]. Поряд з цим існують дані щодо зв'язку КД з депресивно-тривожними проявами [12], які, у свою чергу, також сприяють погіршенню фізичної та емоційної складових якості життя, порушують мотивацію і поведінку, спрямовані на подолання симптомів хвороби [13].

Важливість корекції когнітивних порушень у пацієнтів з ХСН визначається не лише мотивом покращення їх якості життя, а й необхідністю поліпшення прихильності до терапії та клінічного прогнозу. У літературі недостатньо даних щодо впливу препаратів, які застосовуються для лікуванні ХСН, на КФ. Наразі специфічної фармакотерапії, яка б ефективно покращувала стан КФ при ХСН, не існує. У даному контексті вбачається доцільним пошук нових лікарських засобів, здатних поліпшувати стан КФ у даної категорії пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дана робота виконувалася в межах наукових тем відділу серцевої недостатності Державної Установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» АМН України «Створити прогностичну модель ризику виникнення епізодів декомпенсації кровообігу та розробити практичний алгоритм їх попередження у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю» з 2016 № держреєстрації 0116U000058 (шифр ОК.17.0000.177.13). Автор була співвиконавцем зазначеної теми.

Мета дослідження. 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.

При виконанні роботи вирішувались наступні **завдання:**

1. Вивчити розповсюдженість КД у диспансерній когорті 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, хворобо-специфічна 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-бутиробетайном.

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: загальноклінічне обстеження, неврологічний огляд, самооцінка пацієнтами якості життя, побутової фізичної активності, стандартні методи нейропсихологічного тестування (шкала MMSE, проба Шульте, шкала HADS), оцінка прихильності до лікування (анкета Моріскі-Гріна, хворобо-специфічна анкета відділу СН), електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія, проба з реактивною гіперемією, стандартні лабораторні дослідження (загальноклінічні аналізи, рутині біохімічні аналізи з визначення маркерів оксидантного стресу - церулоплазмін, цитрулін, мієлопероксидаза, супероксиддисмутаза), імуноферментне дослідження крові (визначення інсуліну, інтерлейкіну 6, NT-proBNP), магнітно-резонансна томографія (МРТ) голови (за необхідності хворим із синусовим ритмом), сучасні статистичні методи обробки інформації.

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 церулоплазміну 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 якого 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

1. 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.» + «сума балів підшкали депресії HADS > 6 » також мають гірший прогноз виживання.

2. 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.

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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Хронічна серцева недостатність: епідеміологія та медико-соціальне значення

ХСН – це клінічний синдром з типовими скаргами (наприклад, задишка, набряки гомілок, слабкість), який може супроводжуватись об'єктивними ознаками (наприклад, підвищенням тиску в яремних венах, крепітацією в легенях, периферичними набряками) внаслідок структурної або функціональної патології серця, що призводить до зниження серцевого викиду, підвищення внутрішньосерцевого тиску в спокої або при фізичному навантаженні [14]. З патофізіологічної точки зору ХСН може бути описана як нездатність серця забезпечити метаболічні потреби організму внаслідок неадекватного серцевого викиду, що супроводжується компенсаторною нейрогуморальною активацією [15].

На сьогоднішній день ХСН визначається як глобальна пандемія, оскільки на неї страждають близько 26 мільйонів людей у всьому світі [16]. Розповсюдженість ХСН зростає у більшості країн [17]. Поширеність даного синдрому в популяції є доволі високою і складає 1-2%, а захворюваність - 5-10 людей на 1000 населення за рік [18]. В даний час у США 5,7 мільйонів людей страждають на ХСН [19]. Розповсюдженість ХСН збільшується з віком. У Європі дослідження EPICA, проведене наприкінці 90-х років у Португалії, показало, що частота ХСН у віковій групі 25-49 років становить 1,36%, у 50-59-річній групі - 2,93%, у групі 60-69 років - 7,63%, у групі 70-79 років - 12,67% і 16,14% серед пацієнтів старше 80 років [20]. Інше популяційне дослідження в Іспанії показало, що поширеність ХСН постійно зростає з 895 на 100 000 населення на рік у 2000 році до 2 126 випадків у 2007 році, при цьому серед чоловіків цей синдром є більш розповсюдженим, ніж серед жінок [21]. У Німеччині в 2006 р. рівень захворюваності на ХСН склав 2,7 випадки на 1000 жителів на рік [22]. Поширеність в ХСН Азії коливається, за даними різних досліджень, від 1,3% до 6,7% [23]. За даними аналізу трьох російських

епідеміологічних досліджень (ЕПОХА-ХСН, ЕПОХА-Госпіталь-ХСН та ЕПОХА-Декомпенсація-ХСН), за 16 років в Російській Федерації поширеність ХСН достовірно зросла з 4,9% (1998 рік) до 10,2% (2014 рік), $p = 0,01$ [24]. В Україні розповсюдженість ХСН серед жителів віком від 20 до 69 років складає 1,7 % [25]. За даними першого українського зрізового дослідження UNIVERS, що охопило біля 3 тисяч пацієнтів з ХСН, середній вік досліджуваних склав 60 років, а розповсюдженість зазначеного вище синдрому була більша серед чоловіків (65%) [26].

Витрати на лікування ХСН у розвинених країнах складають 1-2% від загальних витрат на охорону здоров'я [27; 28] і пов'язані, головним чином, з госпіталізацією з приводу декомпенсації ХСН (приблизно у 75% випадків). Економічний тягар ХСН може підсилитись в умовах старіння населення, що вказує на потребу в економічно ефективних варіантах її лікування та відповідних профілактичних стратегіях [29; 30].

1.2. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез ХСН

Як було визначено у дослідженні Global Burden of Disease, ХСН має приблизно 17 основних етіологій [31]. Етіологічними чинниками розвитку ХСН у більше, ніж двох третинах випадків є ІХС, АГ, ревматична хвороба серця та хронічне обструктивне захворювання легень [32]. За даними Фремінгемського дослідження, найбільш частою причиною розвитку ХСН виступала АГ (у тому числі у поєднанні з ІХС) – біля 70 % випадків [33]. У західних країнах атеросклероз коронарних артерій, як окремо, так і в поєднанні з артеріальною гіпертензією, є однією з найбільш частих причин розвитку ХСН [34]. У дослідженні SOLVD на ІХС припадали майже 75% випадків ХСН, а у Фремінгемському дослідженні ІХС становила 46% випадків ХСН у чоловіків та 27% - у жінок [35; 36]. У дослідженні MONICA біля 95% пацієнтів з симптомною дисфункцією лівого шлуночка мали певні докази наявності в анамнезі ІХС, хоча АГ також була досить поширена серед цих хворих – 68 % [37]. Дані про поширеність ХСН серед пацієнтів з клапанною патологією є обмеженими. У розвинених країнах істотне зниження поширеності

захворювань клапанів серця пов'язане з покращенням умов життя та своєчасною антибіотикотерапією [38]. Однак у країнах, що розвиваються, ХСН, обумовлена клапанною патологією ревматичної етіології є досить поширеною [38; 39]. Приблизно 15,6 мільйонів людей у всьому світі мають ревматичні захворювання серця, із 470 тисячами нових випадків щороку та 233 тисячами смертей на рік [40]. Розповсюдженість кардіоміопатій на сьогоднішній день є досить складним питанням, оскільки бракує великих епідеміологічних досліджень у цьому напрямку [41]. Міокардит має загальноприйнятну поширеність від 0,5% до 4,0% у всьому світі, а його етіологія залежить від регіону [42].

Протягом останнього століття з розвитком нових методів діагностики і проведенням ряду наукових досліджень, концепція патогенезу ХСН значно змінилась. До 1950-х років ХСН розглядалась як ситуація, коли нирки не в змозі подолати затримку в організмі води, що викликана кардіальною дисфункцією (кардіоренальна модель) [43]. У 1960-х роках з розвитком серцевої катетеризації, фокус змістився на зміни тиску, потоку та градієнтів у серцевих камерах та судинах (гемодинамічна модель) [44]. З гемодинамічної точки зору поєднання зниження насосної функції міокарда і порушень периферичного кровообігу у вигляді стійкої вазоконстрикції, асоційовані зі зміною перед- та післянавантаження [45;46]. Це призводить до подальшого зниження насосної функції серця, його гіпертрофії і дилатації, що і є безпосередньою причиною маніфестації ХСН [47;48]. В середині 80-х років дослідження ролі нейрогуморальної активації при ХСН дозволило суттєво поліпшити її лікування (нейрогуморальна модель) [49;50]. Вона полягає у гіперактивації ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) та симпато-адреналової (САС) систем, а також системи натрійуретичних пептидів (передсердний, мозковий, ендотеліальний натрійуретичні пептиди) та ендопептидів (антидіуретичний гормон, ендотеліни, лептин) [51; 52; 53; 54]. Внаслідок зниження насосної функції серця знижується аферентна імпульсація від волюмо- і барорецепторів, наслідком чого є активація пресорних систем

[55;56]. На першому етапі гіперактивація нейрогормонів, що супроводжується нахилом рівноваги в бік СНС і РААС, ендотеліну і вазопресину, стимулює захисні механізми. Розвиваються так звана компенсаторна або "тоногенна" дилатація ЛШ, компенсаторна гіпертрофія і компенсаторна тахікардія, відбувається посилення секреції натрійуретичних пептидів, що підсилює скоротливість міокарда і збільшує екскрецію натрію і води. Однак, вже через деякий час відбувається виснаження цих компенсаторних механізмів [57; 58]. Таким чином, ХСН можна розглядати як генералізований патологічний стан з ураженням серця, периферичних судин, нирок, центральної нервової системи, у тому числі ГМ, скелетних м'язів тощо.

На сьогоднішній день актуальними є дослідження ролі генних і молекулярних механізмів у розвитку та прогресуванні ХСН [59]. Вчені припускають, що прозапальні цитокіни відіграють роль в прогресуванні ХСН, у тому числі і шляхом стимуляції апоптозу кардіоміоцитів, який асоційований з експресією специфічних рецепторів [60;61;62]. Також наразі активно досліджується ряд генів, що приймають участь у розвитку і прогресуванні ХСН [63;64;65]. Варто відмітити, що кожна з перерахованих вище патогенетичних моделей розвитку ХСН не замінюють, а логічно доповнюють одна іншу, послідовно розкриваючи все різноманіття механізмів, залучених у розвиток даного синдрому.

Зазначені вище механізми обумовлюють багаточисельність патологічних змін, що відбуваються у різних органах і тканинах, у тому числі і в ГМ.

1.3 Сучасні підходи до лікування ХСН

Сучасне лікування ХСН включає в себе ряд нефармакологічних, фармакологічних та інвазивних стратегій, спрямованих як на зменшення симптоматики ХСН та покращення якості життя, так і на модифікацію клінічного прогнозу [14; 66; 67]. І хоча попередні клінічні дослідження були сфокусовані на смертності, в даний час є загальновизнаною важливість запобігання госпіталізацій з приводу ХСН [68; 69; 70]. Сучасне лікування ХСН базується на принципах доказової медицини, тобто застосовуються лише ті

препарати, ефективність та безпечність яких доведені у великих плацебо-контрольованих дослідженнях [14; 71; 72].

Основними групами препаратів, які рекомендовані усім хворим з ХСН та зниженою ФВ ЛШ є інгібітори АПФ (або антагоністи рецепторів ангіотензину II), бета-блокатори, антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів [14; 70; 72].

Інгібітори АПФ (іАПФ)

Застосування інгібіторів АПФ показано усім хворим з ФВ ЛШ < 40% незалежно від наявності у них клінічної симптоматики ХСН, за відсутності протипоказань [14; 70]. Механізм дії даної групи препаратів полягає у підвищенні концентрації реніну у плазмі крові з одночасним зниженням концентрації ангіотензину II, а також у попередженні розпаду брадикініну і зменшенні секреції альдостерону. Внаслідок зазначених вище ефектів послаблюється вазопресорний, антидіуретичний та антинатрійуретичний ефекти ангіотензину II з одночасним підсиленням вазодилатуючої та натрійуретичної дії брадикініну [73; 74].

Дослідження CONSENSUS і SOLVD продемонстрували, що призначення еналаприлу призводить до вірогідного зменшення смертності у пацієнтів з ХСН, незалежно від їх ФК [75; 76]. Поліпшення виживаності в ранні терміни після інфаркту міокарда (на 3-15-й день захворювання) було продемонстровано в ході дослідження AIRE (терапія раміприлом), а також досліджень SAVE (терапія капотеном) і TRACE (терапія трандолаприлом), що проводилися у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ [77; 78; 79; 80]. За даними метааналізу 32 рандомізованих досліджень, використання іАПФ дозволило знизити смертність в середньому на 23 % і зменшити загальну кількість випадків госпіталізації в зв'язку з декомпенсацією ХСН на 35 % [81; 82]. Тривала курсова терапія іАПФ покращує скоротливу функцію міокарда, достовірно знижуючи кінцевий діастолічний об'єм і кінцевий систолічний об'єм зі збільшенням серцевого викиду і ФВ ЛШ [83; 84].

Бета-адреноблокатори (БАБ)

Тривалий час вважалося, що БАБ протипоказані хворим з ХСН та систолічною дисфункцією ЛШ. Однак, на сьогоднішній день БАБ є невід'ємною частиною лікування пацієнтів з ХСН, оскільки проведена велика кількість великих багатоцентрових досліджень, присвячених вивченню впливу різних БАБ на показники функції ЛШ і тривалість життя хворих з ХСН [85;86]. Патогенетичне обґрунтування застосування БАБ при лікуванні ХСН пов'язане з їх властивостями знижувати прямий токсичний ефект норадреналіну, знижувати частоту серцевих скорочень (ЧСС), подовжуючи при цьому діастолу, антиаритмічним та мембраностабілізуючим ефектами [87; 88]. Карведилол, крім перерахованих вище ефектів, має альфа-адреноблокуючі, антиоксидантні та антипроліферативні властивості [89].

Ключовими доказами, що обґрунтовують застосування БАБ у пацієнтів з ХСН, прийнято розглядати три базових клінічних дослідження: CIBIS II з бісопрололом, COPENICUS з карведилолом і MERIT-HF з метопрололом - які були проведені серед когорти більше 9000 пацієнтів з помірною та важкою ХСН [90; 91; 92]. Кожне з трьох досліджень показало, що лікування БАБ зменшує смертність і частоту госпіталізацій з приводу ХСН протягом 1 року від початку лікування.

Антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів (АМР)

Підвищення концентрації альдостерону є одним з ключових моментів у патогенезі ХСН і обумовлено, з одної сторони – гіперпродукцією цього гормону наднирниками внаслідок активації РААС, з іншого – порушенням інактивації альдостерону печінкою [93; 94]. Згідно чинних рекомендацій, АМР варто призначати усім хворим з ХСН і ФВ ЛШ <35% [14; 72].

У 1990-х роках з'явився цілий ряд публікацій, які свідчили про відсутність у іАПФ здатності ефективно контролювати активність альдостерону при тривалому застосуванні у хворих ХСН [95; 96; 97]. Виявилося, що з часом спостерігається поступове збільшення активності альдостерону, що пов'язано з

активацією альтернативних шляхів його синтезу незалежно від ангіотензину II. Цей феномен отримав назву «вислизання альдостерону» [98; 99; 100].

Вплив AMP на прогноз хворих з ХСН вперше було показано в дослідженні RALES [101; 102]. Дослідження EPHESUS показало, що прийом еплеренону протягом 16 міс. супроводжувався достовірним зниженням частоти госпіталізацій (на 40%), а також серцево-судинної і загальної смертності (на 32% і 15% відповідно) [103]. Важливо, що ефективність еплеренону була найбільш вираженою у найтяжчих пацієнтів - з вихідною ФВ ЛШ $<30\%$ [104; 105].

У 2011 р. опубліковані результати великого дослідження EMPHASIS-HF [106; 107], в якому вивчали вплив еплеренону у дозі 25-50 мг у хворих з ХСН II ФК і помірно зниженою ФВ ЛШ (30-35%). Це дослідження також було перервано достроково через очевидну перевагу еплеренону перед плацебо: менш ніж за 2 роки в групі активного лікування достовірно знизився сумарний відносний ризик госпіталізацій і смертності від серцево-судинних ускладнень (на 37%), а також відносні ризики загальної і серцево-судинної смертності (на 24%).

Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА)

Одним з перших досліджень, в якому порівнювали клінічну ефективність іАПФ і БРА при ХСН, було дослідження ELITE [108; 109], в якому порівнювали дію лозартану і каптоприлу. Аналіз прогнозу виявив меншу частоту смертності та епізодів декомпенсації ХСН у пацієнтів, які отримували лозартан. Дані цього дослідження вимагали більш масштабного підтвердження, ним став проект ELITE II, де порівнювали ефекти лозартану і каптоприлу. Результати не виявили достовірних відмінностей впливу лікування БРА перед іАПФ на прогноз і ризик смерті, але підтвердилися дані про меншу кількість побічних ефектів [110].

Дослідження Val-Heft показало, що додавання валсартана до стандартної схеми лікування у пацієнтів з ХСН II-III ФК знижувало ризик госпіталізації, серцево-судинної смертності, а також ризик виникнення пароксизмів ФП [111].

Додавання до стандартної терапії ХСН кандесартана у дослідженні CHARM достовірно зменшувало частоту епізодів госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН на 16%, ФП - на 19% у порівнянні з плацебо [112;113].

Діуретики

Затримка рідини і формування набрякового синдрому є типовим і найбільш відомим проявом ХСН, тому дегідратаційна терапія являє собою одну з найважливіших складових успішного лікування. Незважаючи на відсутність рандомізованих клінічних досліджень по діуретикам, доцільність їх використання при ХСН не викликає сумнівів. Петльові діуретики показані для тривалого застосування усім хворим з ХСН з ознаками затримки рідини в організмі. Однак, не дивлячись на позитивний клінічний вплив петльових діуретиків, вони мають ряд побічних ефектів, основними з яких є електролітні порушення та активація нейрогормонів РААС, що сприяє прогресуванню ХСН [114; 115].

1.4 Когнітивна дисфункція при ХСН: механізми та клінічні наслідки

Когнітивні функції мозку (КФ) (лат. *cognitio* - пізнання) – це здатність сприймати, пізнавати, розуміти, вивчати, запам'ятовувати і аналізувати зовнішню інформацію. Це функція центральної нервової системи – вища нервова діяльність, завдяки якій людина усвідомлює себе в навколишньому середовищі, свої потреби і цілі, вирішує завдання повсякденного життя [116].

До когнітивної функції належать: 1) сприйняття — здатність будувати на основі інформації, що надходить від органів сприйняття, цілісні образи і уявлення; 2) увага — здатність підтримувати необхідний для пізнання рівень психічної активності; 3) пам'ять — здатність зберігати і відтворювати отриману інформацію; 4) гнозис — здатність пізнавати предмети за допомогою чуттєвого сприйняття; 5) праксис — здатність формувати і виконувати комплекси рухів, цілеспрямовані дії за виробленим планом; 6) мова — здатність спілкуватись за допомогою символічної знакової системи (мови); 7) інтелект — здатність аналізувати, оцінювати, узагальнювати засвоєну інформацію та використовувати її для вирішення певних завдань. Всі вищеперераховані

функції пов'язані з діяльністю ГМ, а також залежать від загального стану організму. Тому при пошкодженнях ГМ, викликаних впливом захворювань або сильних емоційних переживань, якість КФ знижується в порівнянні з вихідними особистими показниками людини або в порівнянні з середніми віковими показниками для представників її групи [117; 118]. За даними досліджень, збільшення розміру лівого передсердя, високий ФК за NYHA та зниження ФВ ЛШ асоційовані зі зменшенням об'єму сірої речовини ГМ [119; 120], що, в свою чергу, призводить до виникнення когнітивних розладів. Одними із основних механізмів ураження ГМ при ХСН є порушення регіонарного кровоплину та гіпоксія [121]. Важливими параметрами кардіальної гемодинаміки, що впливають на церебральний мозковий кровотік (ЦМК), є ударний та хвилинний об'єм крові. Поряд з цим, негативний вплив ЦМК чинять зміни реологічних властивостей крові [122].

Помітне зниження якості когнітивних функцій називають когнітивною дисфункцією (КД) [123;124].

Найбільш вагомими факторами ризику розвитку порушення КФ вважають похилий і старечий вік [125]. Тісний зв'язок КФ з серцево-судинною системою (ССС) обумовлює багаточисельність причин, що викликають її порушення. Наявність серцево-судинних захворювань (ССЗ) є значущим чинником розвитку когнітивних порушень, особливо в поєднанні з цукровим діабетом та метаболічним синдромом [126].

АГ на теперішній час розглядається як важливий предиктор виникнення деменції та когнітивних порушень в цілому у всіх вікових групах [127]. Поряд з атеросклерозом, АГ є однією з основних причин розвитку хронічної ішемії ГМ. Хронічна гіперперфузія ГМ внаслідок збільшення судинного опору може бути одним з ключових факторів розвитку деменції при АГ [128;129].

В основі КД при ФП лежать симптомні і асимптомні кардіоемболічні інфаркти мозку, порушення в системі гемостазу, періодичне зниження мозгового кровотоку внаслідок коливання серцевого викиду. Слід сказати, що ризик розвитку ішемічного інсульту при ФП підвищується в 5-7 разів. [130].

Пацієнти з ФП при інших рівних умовах гірше виконують нейропсихологічні тести на пам'ять, мислення, зорово-просторові функції, ніж особи з синусовим ритмом. Більш того, наявність ФП пов'язана з більш частим розвитком деменції [131].

При цьому ролі ХСН у розвитку та прогресуванні КД приділяється менше уваги. Незважаючи на це, порушення КФ – один із типових супутніх розладів при ХСН, який, за даними різних авторів, спостерігається в 30-80% таких пацієнтів [132]. Значний діапазон оцінок поширення КФ при цьому синдромі можна пояснити відмінностями в дизайнах досліджень, різними ступенями тяжкості перебігу ХСН, різницею у віці досліджуваних, величині вибірок і різним набором тестів для вивчення КФ, що використовували дослідні групи [133; 134].

Встановлено, що ХСН різною мірою впливає на окремі аспекти КФ: найбільш істотно у таких пацієнтів погіршуються пам'ять, увага, здатність до навчання, виконавчі функції та швидкість психомоторних реакцій [135;136;137]. Меншою мірою страждають мова та зорово-просторове орієнтування [138].

КД при ХСН є наслідком незворотних нейродегенеративних змін або функціональної нейрональної дисфункції ГМ, яка за несприятливих обставин (зокрема, в разі відсутності адекватного лікування) може прогресувати аж до загибелі нейронів [132; 139]. У свою чергу, вищезгадані структурно-функціональні зміни є наслідком гіперперфузії ГМ і погіршення процесів нейро-медіації, а в певних випадках – вогнищевих уражень мозку, зумовлених супутньою серцево-судинною патологією (АГ, церебральний атеросклероз, ФП) [140].

З точки зору патофізіологічних позицій двома найголовнішими причинами відповідних патологічних змін з боку ГМ, які можуть розвиватися внаслідок ХСН, є зниження серцевого викиду (СВ) і застійні явища в системі кровообігу, спричинені зменшенням насосної здатності серця [141].

Фундаментальним наслідком зниження СВ є пригнічення барорефлекторної реактивності, що, у свою чергу, реалізується у виникненні вегетативного дисбалансу у вигляді пригнічення центрального парасимпатичного тону з відповідним зростанням центральної адренергічної активності [142]. Пригнічення парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи маніфестує ацетилхолінергічною недостатністю, зокрема пригніченням процесу ацетилхолінопосередкованої нейротрансмісії на рівні центральних мозкових структур [143]. Продemonстровано ключову роль холінергічної недостатності у виникненні деменції різної етіології (як при хворобі Альцгеймера, так і судинної) [144], а також у природі порушень уваги й запам'ятовування інформації [145;146;147;148].

З іншого боку, активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи призводить до перманентної, прогресуючої відповідно до зростання клінічної тяжкості ХСН гіперкатехоламінемії, яка, у свою чергу, зумовлює виснаження депо норадреналіну в симпатичних терміналях [139; 149]. Ступінь цього виснаження тісно корелює з тяжкістю ХСН і смертністю пацієнтів [142]. У зв'язку з тим, що дофамін і норадреналін відіграють суттєву роль у процесах нейромедіації, зокрема в підтриманні психічної активності [150], виснаження їх запасів можна розглядати як один із можливих механізмів КД при ХСН.

Ще одним наслідком зниження СВ є погіршення перфузії ГМ. За даними Фремінгемського дослідження, у осіб похилого віку без клінічних проявів деменції та гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), 7% яких страждали на серцево-судинні захворювання, серцевий індекс, що вимірювали за допомогою магнітно-резонансного дослідження, був незалежно пов'язаний із нейровізуалізаційними маркерами клінічної деменції та старіння ГМ – об'ємом ГМ (прямий зв'язок; $p=0,03$) і бокових шлуночків (зворотний зв'язок; $p=0,048$). Під час ретроспективного аналізу було виявлено, що низький серцевий індекс значно корелює зі зниженням швидкості психомоторних реакцій [151]. Автори припустили, що зниження СВ може призвести до зниження системного кровотоку, відтак – зменшити церебральну перфузію й порушити

ауторегуляторні механізми компенсації мозкового кровотоку, що може зумовити клінічні чи субклінічні ушкодження ГМ. Перші дослідження зв'язку системної гіперперфузії та КФ були зосереджені на пацієнтах, які перенесли трансплантацію серця. Дослідження проводили в невеликих групах пацієнтів із термінальною СН – кандидатів на кардіотрансплантацію – із задокументованим погіршенням КФ, особливо пам'яті. Після трансплантації досліджувані продемонстрували значне покращення КФ [152; 153]. Ці дані підтверджують гіпотезу про те, що зниження насосної функції серця може призвести до хронічної гіперперфузії з подальшим ушкодженням ГМ. У дослідженні Jefferson і співавт. оцінка КФ, яку було здійснено в 72 амбулаторних геріатричних пацієнтів віком від 59 до 85 років (середній вік – 69,1 року) зі стабільними серцево-судинними захворюваннями, розподілених на дві групи залежно від величини СВ ($<4,0$ і $>4,0$ л/хв), показала, що в досліджуваних зі зниженим СВ виконавчі функції, особливо праксис і здатність до планування, були достовірно гіршими [151].

Зменшення церебральної перфузії на тлі зниження СВ не має лінійного характеру й, очевидно, опосередковується низкою чинників, залежних від зниження СВ: системною вазоконстрикцією, згаданим вище погіршенням ауторегуляції мозкового кровотоку в умовах системного запалення та ендотеліальної дисфункції (ЕД) [154], а також артеріальною гіпотензією в категорії клінічно найтяжчих хворих з ХСН [155]. Утім, з огляду на наявні дані серед загальної популяції пацієнтів із ХСН навіть нормальний рівень систолічного артеріального тиску (САТ) у багатьох випадках не є достатнім для підтримання адекватного мозкового кровоплину. Так, у великому італійському дослідженні за участю 13 635 пацієнтів без клінічних захворювань судин ГМ або деменції (1583 з яких страждали на СН), когнітивні порушення було виявлено у 26 % хворих із ХСН і в 19 % осіб загальної популяції, водночас систолічний АТ <130 мм рт. ст. був предиктором когнітивних порушень тільки у пацієнтів із СН [156].

До потенційних чинників погіршення процесів нейромедіації в центральній нервовій системі відносять низку дизметаболических змін, що часто спостерігають у пацієнтів із ХСН, серед яких, зокрема, електролітні порушення, кислотно-лужний дисбаланс, печінкова дисфункція, ендотоксинемія, вітамінна недостатність [157; 158].

Роль системного венозного застою, що спостерігається в пацієнтів із декомпенсованою ХСН, полягає у виникненні під його впливом проявів гідроцефалії у вигляді накопичення цереброспінальної рідини в субарахноїдальному просторі та мозкових цистернах, що зумовлене порушенням її абсорбції на тлі переповнення інтракраніальних венозних синусів [159;160]. В результаті спостерігають погіршення церебральної перфузії й, відповідно, процесів нейромедіації [161;162]. Важливим фактором когнітивних порушень у пацієнтів із тяжкою гостро декомпенсованою ХСН може виступати гіпоксемія на тлі вираженого застою в легенях [163].

Додатковим чинником зниження когнітивної спроможності є депресія, яка, з одного боку, має спільні патогенетичні риси з КД (обидві, зокрема, асоційовані з активацією САС та гуморальної ланки імунізапальної відповіді) [164; 165], з другого – маніфестує зниженням психічної активності [166].

Незважаючи на тісний зв'язок ХСН з когнітивними розладами, у повсякденній клінічній практиці стан КФ у хворих з ХСН, як правило, не оцінюється, а чинники, асоційовані з КД вивчені недостатньо .

Одним із важливих наслідків КД при ХСН є зниження прихильності пацієнтів до лікування [10]. Прихильність до лікування включає в себе процес активного прийняття рішень, спрямованих на підтримку стану компенсації за допомогою медикаментозної терапії та дотримання рекомендацій щодо модифікації способу життя, розпізнавання та контролю симптомів, своєчасного реагування у разі погіршення стану. Важливо, що до 50% госпіталізацій з приводу ХСН можуть бути попереджені оптимальним доглядом за собою [167]. Незважаючи на це, багато пацієнтів не дотримуються змін у способі життя (наприклад, дієтичні обмеження або регулярне вживання ліків),

контролю симптомів і звернення по допомогу при гострій декомпенсації. Неретельне виконання лікарських рекомендацій щодо фармакотерапії, самоогляду та дотримання належного способу життя підвищує ризик госпіталізацій пацієнтів із приводу погіршення клінічного стану, погіршує якість їхнього життя і найголовніше – зменшує шанси на виживання [168; 169; 170]. Для оцінки прихильності до лікування використовуються декілька анкет. Найбільш вживаним серед них є універсальний опитувальник Моріскі-Гріна [171]. Перевагами цього тесту є його стислість та універсальність. Однак, у той же час, його недоліками є низькі чутливість та специфічність (44% та 47% відповідно) [172; 173]. Поряд з цим, триває розробка нових анкет для оцінки прихильності до лікування, що враховували б особливості тої чи іншої патології. Наприклад, для хворих з ХСН важливим для попередження виникнення декомпенсації є не тільки чітке дотримання схеми медикаментозної терапії, а й адекватний догляд за собою – дотримання дієти з низьким вмістом солі, обмеження вживання рідини, контроль ваги.

1.5. Роль дисфункції ендотелію у формуванні когнітивних розладів при ХСН

Важливою ланкою патогенезу когнітивних порушень при ХСН вбачається ЕД [174], формування якої при цьому синдромі пов'язане як із притаманним йому зниженням холінергічної активності, так і з безпосереднім пригніченням синтезу оксиду азоту (NO) в ендотеліоцитах низкою чинників, активація яких спостерігається при ХСН (ангіотензин II, альдостерон, прозапальні цитокіни, ендотелін-1) [175].

Ендотелій – найважливіший структурно-функціональний елемент серцево-судинної системи, що виконує ключову роль у регуляції кровообігу тканин і контролю гемостазу, а також у регуляції імунозапальної відповіді. Як найбільший ендокринний орган в організмі людини ендотелій виділяє значну кількість активних молекул – як вазодилаторної, антитромбогенної дії (NO, простагліцині, кініни, ендотеліальний фактор гіперполяризації,

натрійуретичний пептид С-типу, адреномедулін, тканинний активатор плазміногену – ТАП тощо), так і молекули, що зумовлюють вазоконстрикторні, протромботичні та прозапальні ефекти (ендотелін-1, АПФ, тромбоксан А2, фактор Віллебранда, інгібітор ТАП, тромбопластин, фактор росту фібробластів, молекули адгезії тощо) [176;177].

Дисфункція ендотелію, що притаманна системному атеросклерозу та його клінічно значущим локальним проявам (ІХС, цереброваскулярні розлади, обструктивна хвороба периферичних артерій), а також синдрому СН, характеризуються зміщенням балансу в бік синтезу вазоконстрикторних, протромбогенних і прозапальних факторів, результатом чого є обмеження можливостей регуляції кровотоку, збільшення ризику внутрішньосудинного тромбозу, а також активація судинного запалення, що відіграє важливу роль у формуванні атеросклеротичної бляшки [177;178;179]. Саме ендотелій є головною «мішенню» для патогенного впливу основних факторів кардіоваскулярного ризику, таких як куріння, дисліпідемія, ЦД. Відтак, пошкодження ендотелію й, відповідно, його дисфункція є патогенетичною основою розвитку атеросклерозу різних локалізацій і клінічних проявів останнього у вигляді стенокардії, ІМ, цереброішемічних розладів і мозкового інсульту, переміжної кульгавості [180;181;182].

Між вираженістю дисфункції ендотелію та ризиком виникнення в майбутньому серцево-судинних ускладнень існує пряма залежність – її було встановлено в ході спостереження як за пацієнтами з АГ і хронічною ІХС, так і за особами похилого віку, в яких на момент обстеження не було задокументовано серцево-судинної патології [183]. Встановлено, що ступінь порушення ендотеліальної функції за даними проби з реактивною гіперемією прямо корелює з ризиком несприятливих подій при гострому ІМ [184], а також зі смертністю пацієнтів із ХСН [185;186].

Ключовою молекулою, що забезпечує регуляцію функції ендотелію, є NO, який синтезується в ендотеліюцитах із L-аргініну за допомогою ендотеліальної NO-синтази (eNOS) – однієї з двох так званих конститутивних

форм NO-синтази [187]. Оксид азоту, що синтезується за допомогою eNOS, – найсильніший з усіх природних вазодилаторів і відіграє провідну роль у регуляції судинного тону, периферичного опору, розподілу крові в судинному руслі, перешкоджає агрегації тромбоцитів й адгезії лейкоцитів до ендотелію, підтримує гомеостаз судинної стінки шляхом стимуляції ангиогенезу в зонах тканинного ураження, гальмування проліферації інтими та міграції гладком'язових клітин [177; 188; 189]. Продукція NO ендотелієм знижується пропорційно до віку, а також при курінні, дисліпідемії, ожирінні, ЦД, СН, що пов'язано з впливом низки різних механізмів, які залучені в патогенезі зазначених патологічних станів [183; 185].

Зумовлений дисфункцією ендотелію механізм ушкодження білої речовини ГМ полягає у формуванні генералізованих структурно-функціональних змін дрібних судин, які характеризуються потовщенням базальної мембрани капілярів, порушенням функції тромбоцитів і підвищенням в'язкості крові [190]. Істотну роль у зниженні церебральної перфузії в умовах ЕД, очевидно, відіграє притаманне останній обмеження вазодилаторного резерву [180], яке, у свою чергу, виступає потенційним чинником погіршення ауторегулятивних можливостей церебральних судин. Так, у дослідженні цереброваскулярної реактивності в пацієнтів із ХСН за допомогою транскраніальної доплерографії з використанням гіперкапнічної газової суміші як судиннорозширювального засобу було продемонстровано істотне зниження швидкості кровотоку в середній мозковій артерії після застосування вуглекислого газу порівняно з групою контролю; зазначений ефект корелював із тяжкістю ХСН (функціональний клас – ФК за NYHA) та величиною фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) [154].

На стан ендотеліальної і нейромедіаторної функцій негативно впливають низькоінтенсивне запалення та системний оксидантний (вільнорадикальний) стрес, які притаманні ХСН [187; 191].

1.6 Значення оксидантного стресу у виникненні та прогресуванні КД при ХСН

Утворення вільних радикалів, з одного боку є одним з універсальних механізмів життєдіяльності клітин, з іншого - є широко розповсюдженим патофізіологічним феноменом при багатьох патологічних станах, у тому числі при кардіальній та церебральній патологіях [192].

Внаслідок зниження перфузії ГМ при ХСН відбувається порушення метаболізму нейронів: встановлено, що при зниженні мозкового кровотоку на 50% і більше відзначається редукція синтезу білка, окисне фосфорилування глюкози заміщується на гліколіз, при якому виробляється лише 5% АТФ, що утворюється при аеробному гліколізі [193]. Незважаючи на високу інтенсивність анаеробного гліколізу, знижується концентрація АТФ і розвивається функціональна недостатність нервових клітин, відбувається порушення функціонування мембранного іонного насосу і надмірне надходження кальцію в клітини. Це призводить до активації катаболічних ферментів - кінази, кальмодуліну, протеїнази, ліпази, вивільненню вільних радикалів і пошкодження мітохондріальних і клітинних мембран, що, в свою чергу, призводить до порушення функцій рецепторів та нейронів з розвитком демієлінізації та зменшення кількості аксонів [194; 195; 196].

Висока схильність ГМ до розвитку оксидантного стресу обумовлена тим, що поряд з високою інтенсивністю окислювального метаболізму, нервова тканина відрізняється відносно низькою активністю власних ферментативних антиоксидантних систем [197]. Ще більше ситуацію з активацією оксидантного стресу погіршує той факт, що ГМ містить велику кількість поліненасичених жирних кислот, які легко окислюються з утворенням токсичних метаболітів [198].

Добре відомо, що гемато-енцефалічний бар'єр (ГЕБ) захищає нервову тканину від токсинів. Однак, в умовах активації оксидантного стресу проникність ГЕБ порушується, що обумовлює проникнення до ЦНС продуктів перекисного окислення [199].

Усі перераховані вище механізми призводять до прогресуючого ураження ГМ з порушенням функціонування нейромедіаторних систем, що клінічно проявляється неврологічними, нейропсихологічними порушеннями [200;201;202].

1.7 Сучасні підходи до корекції когнітивної дисфункції при ХСН

1.7.1 Вплив стандартної терапії ХСН на когнітивну функцію

На сьогоднішній день дані щодо впливу стандартної терапії СН на стан КФ є досить обмеженими і суперечливими. Літературні дані вказують на те, що терапія, яка покращує систолічну функцію - тобто стандартна терапія ХСН - може покращувати і КФ.

У ретроспективному аналізі бази даних 1220 пацієнтів з СН, проведеному Zuccala і співавторами, застосування інгібіторів АПФ було пов'язано з поліпшенням КФ. Крім того, ймовірність поліпшення збільшувалась при застосування більш високих доз інгібіторів АПФ і більшій тривалості лікування [203]. Пізніше, та ж група дослідників повідомила, що використання дигоксину на тлі стандартної терапії СН також покращує КФ серед літніх пацієнтів з СН [204]. В іншому дослідженні у 50 пацієнтів з важкою ХСН оцінювалась КФ при поступленні в клініку (в стані декомпенсації СН) та повторно через 6 тижнів на тлі ефективного лікування СН адекватними дозами діуретиків, інгібіторів АПФ, кардіотонічними, антиаритмічними препаратами. Було показано, що ефективне лікування СН сприяє покращенню КФ, зокрема уваги, зорово-просторової орієнтації [205]. Важливо, що показники уваги у пацієнтів з СН після ефективного лікування були співставні з контрольною групою, це дозволяє зробити припущення, що КД при ХСН може бути зворотною, принаймні частково.

Цікавими є дослідження впливу статинів на КФ. За результатами метааналізу досліджень щодо використання статинів у профілактиці деменції, проведеного Swiger і співавт., на кожні 50 пацієнтів, які отримували статини протягом 6,2 років, припадав лише 1 випадок профілактики деменції, тобто

зниження абсолютного ризику розвитку деменції завдяки статинам склало всього 2% [206]. У той же час, у дослідженні Steenland і співавт. пацієнти без КД, які отримували статини, мали достовірно менше щорічне погіршення когнітивного статусу за даними тесту MMSE порівняно з особами, які не отримували статинів [207]. Метааналіз досліджень взаємозв'язку між розвитком всіх типів деменції і терапією статинами, проведений Macedo і співавт. показав, що у пацієнтів, які отримували лікування статинами, ризик розвитку хвороби Альцгеймера був нижче на 39 %, а інших видів деменції - на 27% [208].

Також існують дослідження щодо впливу нефармакологічних підходів лікування ХСН на КФ. Відповідно до фармакологічного лікування, інвазивні методи також продемонстрували позитивний вплив на КФ при ХСН. Існують дані, що порушення КФ у хворих з СН покращується після кардіотрансплантації [152; 153]. Невелике дослідження, що включило лише 36 пацієнтів з ХСН II-III ФК за NYHA, де вивчався вплив зовнішньої балонної контрапульсації на КФ, показало поліпшення в групі лікування (половина вибірки) в називанні предметів ($p = 0.011$), увазі ($p = 0.02$) і виконавчій функції ($p = 0.012$) [209]. Щодо кардіоресинхронізуючої терапії, її вплив на КФ є сумнівним. Так, у пацієнтів з імплантованим ICD рівень депресії/тривоги та стан КФ були подібні до таких у пацієнтів без ICD [210].

Фізична активність також досліджувалась в якості немедикаментозного засобу, що потенційно здатний покращити КФ у хворих з ХСН. У вибірці з двадцяти пацієнтів з ХСН III ФК за NYHA, ФВ $\leq 35\%$, середній вік яких складав 63 роки, участь у спеціальній тренувальній програмі, що тривала 40 хв. два рази на тиждень протягом 18 тижнів, була асоційована з поліпшенням показників уваги та швидкості психомоторних реакцій, в порівнянні з групою контролю [211].

1.7.2 Специфічні підходи до корекції когнітивних порушень

Внаслідок великої кількості патогенетичних механізмів, що лежать в основі порушення КФ, не існує єдиного і стандартизованого методу лікування даної категорії хворих. У будь-якому випадку профілактика розвитку і

прогресування когнітивних порушень повинна враховувати етіологічні механізми їх виникнення.

Метою лікування є корекція наявних судинних факторів ризику і профілактика ГПМК, поліпшення мозкового кровотоку і метаболізму, а також компенсація супутніх соматичних захворювань [158].

У повсякденній практиці широко використовуються вазоактивні препарати, що впливають на церебральну мікроциркуляцію [212]. До таких препаратів належать: 1) інгібітори фосфодіестерази: пентоксифілін, вінпоцетин, теофілін, стандартний екстракт гінкго білоба та ін.; 2) блокатори кальцієвих каналів: цинаризин, німодипін; 3) блокатори α_2 -адренорецепторів: ніцерголін, пірибедил, α -дігідроергокріптин.

Також широко застосовується нейрометаболічна терапія. Метою даного виду лікування є створення нейрометаболічною захисту ГМ від ішемії і гіпоксії, а також стимуляція репаративних процесів. До препаратів нейрометаболічної дії відносяться пірацетам, церебrolізін, холіну альфосцерат, цитіколін, мельдоній, актовегін та інш. [213; 214].

Однак, позитивний вплив зазначених вище препаратів на стан КФ доведений у хворих неврологічного профілю, але не у пацієнтів з ХСН.

Враховуючи доведену роль послаблення холінергічних впливів і порушення функції ендотелію у формуванні когнітивних порушень (див. вище), цікавим вважається дослідження можливостей фармакологічної корекції зазначених вище патофізіологічних механізмів з метою покращення КФ у хворих з ХСН. І хоча до стандартної терапії ХСН входять препарати, здатні впливати на ендотеліальну функцію (іАПФ, АРА, карведилол, небіволол) [215; 216; 217], у таких пацієнтів навіть на фоні прийому вищенаведених лікарських засобів зберігається ЕД [218]. Тому пошук нових підходів може мати суттєве клінічне значення, зокрема і в плані корекції порушеної ЕФ.

Таким чином, аналізуючи дані літератури, що стосуються проблеми КД при ХСН, можна зробити висновок, що КД доволі розповсюджена серед хворих з ХСН. Зазначені вище патологічні стани мають спільні ланки патогенезу і

можуть підсилювати один одний, однак, точні механізми, що пояснюють взаємозв'язок між ХСН та зниженням КФ залишаються повністю не вивченими. Не викликає сумніву, що КД є додатковим чинником, що погіршує якість життя, прихильність до лікування і, відповідно, клінічний прогноз у хворих з ХСН. Однак, якщо прогностичне значення самого факту наявності КД є встановленим, відповідна прогностична інформативність окремих нейропсихологічних тестів залишається неуточненою. Також недостатньо розроблені методи контролю за дотриманням пацієнтами рекомендацій лікаря. У літературі мало даних щодо впливу препаратів, які застосовуються для лікуванні ХСН, на КФ, недостатньо розроблені альтернативні шляхи зменшення когнітивних порушень у даної категорії хворих. Відсутні рекомендації щодо особливостей ведення пацієнтів з ХСН в залежності від стану КФ, вибору режимів фармакотерапії. Тому вбачається доцільним поглиблене вивчення стану КФ та пов'язаних з нею факторів у пацієнтів з ХСН.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

2.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Дослідження проводилось у відділі серцевої недостатності Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, у період з 01.01.2016. по 27.04.2018 роки. Протокол дослідження був схвалений Комісією з питань етики, витяг № 48 від 14.12.2015 р. Період спостереження склав 27,5 місяці. Початком спостереження вважали дату виписки пацієнту зі стаціонару у стані компенсації ХСН, кінцевою точкою – дату смерті пацієнта або виживання на 27.04.2018 р. Оцінка виживання досліджуваних проводилась за допомогою телефонного опитування або поштового листування.

Діагноз ХСН визначали на підставі загально-клінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів та відповідними рекомендаціями Асоціації кардіологів України [13; 70]. У дослідження включали пацієнтів з наявністю клінічних ознак серцевої недостатності (II- IV ФК за NYHA). Визначення функціонального класу пацієнтів проводилось за критеріями Нью-Йоркської Асоціації Серця (NYHA): ФК I – пацієнти із захворюванням серця, у яких виконання звичайних фізичних навантажень не викликає задишки, втоми або серцебиття; ФК II – пацієнти із захворюванням серця і помірним обмеженням фізичної активності. Задишку, втому, серцебиття відзначають при виконанні звичайних фізичних навантажень; ФК III – пацієнти із захворюванням серця і вираженим обмеженням фізичної активності. У стані спокою скарги відсутні, але навіть при незначних фізичних навантаженнях виникають задишка, втома, серцебиття; ФК IV – пацієнти із захворюванням серця, у яких будь-який рівень фізичної активності викликає зазначені вище суб'єктивні симптоми. Останні виникають також у стані спокою. [66; 70].

Стадія серцевої недостатності визначалась відповідно до класифікації Стражеско та Василенко, в основу якої покладено стадійність розвитку та прогресування даного синдрому: I стадія - початкова недостатність кровообігу; проявляється тільки при фізичному навантаженні (задишка, тахікардія, стомлюваність); у спокої гемодинаміка і функції органів не порушені; II А стадія - початок стадії, порушення гемодинаміки виражені помірно; відзначають порушення функції серця або тільки якогось його відділу. Наявний застій крові у малому або великому колі кровообігу; II Б стадія - кінець тривалої стадії: глибокі порушення гемодинаміки, страждає вся ССС. Наявні застійні явища як у малому, так і у великому колі кровообігу [66; 70]; III стадія - кінцева, дистрофічна недостатність кровообігу; тяжкі порушення гемодинаміки, стійкі зміни обміну речовин і функцій органів, необоротні зміни структури тканин та органів. Виражені застійні явища як у малому, так і у великому колі кровообігу.

Діагноз ІХС верифікувався на основі наявності скарг на типові ангінозні болі або їх еквівалента та/або даних раніше проведеної проби з дозованим фізичним навантаженням за медичною документацією; перенесеного в анамнезі ІМ; даних коронарографії. Оцінка функціонального класу стенокардії проводилась за Класифікацією Канадської асоціації серця і судин [219].

Пацієнти включались у дослідження у фазі клінічної компенсації.

Критерії включення в дослідження:

- 1) вік від 20 до 75 років
- 2) клінічно маніфестована ХСН, етіологічним чинником якої є ІХС, в тому числі у поєднанні з АГ або ДКМП
- 3) ФВ ЛШ $< 40\%$
- 4) II-IV ФК за NYHA
- 5) СН II А та II Б стадії

Критерії невключення в дослідження:

- 1) вік понад 75 років
- 2) ФВ ЛШ $> 40\%$
- 3) ГПМК в анамнезі

- 4) органічні ураження головного мозку (черепно-мозкова травма, інфекційні захворювання, пухлини)
- 5) нейродегенеративні захворювання (хвороба Альцгеймера, Паркінсона тощо)
- 6) зловживання алкоголем, наркоманія, робота з токсичними речовинами в анамнезі
- 7) онкологічні та інфекційні захворювання
- 8) гіпертрофічна кардіоміопатія
- 9) запальні та рестриктивні ураження міокарда
- 10) гострий коронарний синдром, перенесений ІМ давністю < 3 місяців
- 11) набуті органічні та вроджені вади серця
- 12) супутні хвороби нирок з тяжким порушенням азотовидільної функції (ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м²)
- 13) супутні хвороби печінки з вираженою печінковою недостатністю (печінкова енцефалопатія, коагулопатія, шлунково-кишкові кровотечі, печінкова кома)
- 14) виражена анемія з рівнем гемоглобіну менше 80 г/л
- 15) ХОЗЛ III-IV ст. з вираженим бронхо-обструктивним синдромом
- 16) наявність імплантованих пристроїв (CRT, ІКД)
- 17) прийом препаратів, здатних впливати на КФ (крім препаратів, що входять до стандартної терапії ХСН)

У дослідження було залучено 124 пацієнти 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 перебували на диспансерному спостереженні у відділі серцевої недостатності ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска». Серед досліджуваних переважали чоловіки – 83 % (103 особи). Етіологічним чинником розвитку ХСН була ІХС (94 особи) або ДКМП (19 осіб). З загальної кількості хворих на ІХС половина перенесла інфаркт міокарда - 49 осіб (51%), з них 11 осіб – 2 інфаркта. 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 мали 92 особи, ЦД II типу – 35 осіб, ниркову дисфункцію (ШКФ ≤ 60 мл/хв) – 53 особи. Біля половини пацієнтів мали постійну або персистуючу форму ФП. Клінічна характеристика обстежених наведена в таблиці 2.1. Розподіл пацієнтів за віком представлений на рис. 2.1. Основні параметри структурно-функціонального стану серця та лабораторні показники у обстежених пацієнтів представлені у таб. 2.2.

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика досліджуваних

Параметр	п	%
Кількість пацієнтів	124	100
Чоловіки	103	83,1
ДКМП	19	15,3
ІХС	96	77,4
у т. ч. ІХС+АГ	86	69,4
ІМ	49	39,5
АГ	92	74,2
ФП	65	52,4
ФК II за NYHA	44	35,5
ФК III-V за NYHA	80	64,5
ХОЗЛ	22	17,7
Анемія	36	29
Цукровий діабет	35	28,2

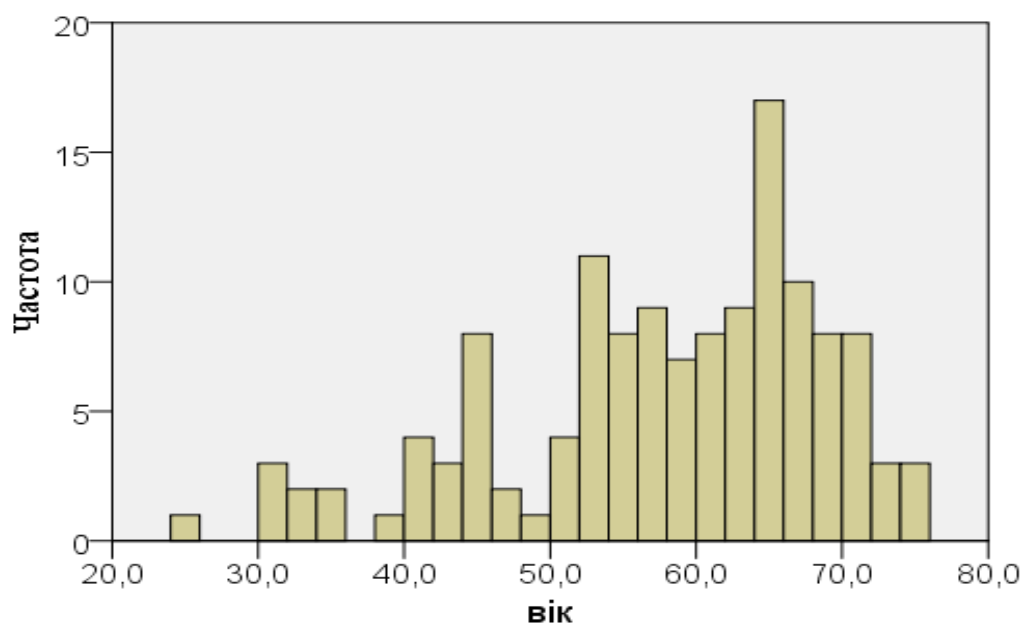


Рисунок 2.1. Розподіл пацієнтів з ХСН за віком

Таблиця 2.2

Основні показники структурно-функціонального стану серця та лабораторні параметри у обстежених пацієнтів

Параметр	Me (LQ; HQ)
ФВ лівого шлуночка, %	28 (21; 35)
Індекс КДО, г/м ²	103 (84,7; 126)
Об'єм лівого передсердя, мл	125 (110; 151,3)
ІММ лівого шлуночка, г/м ²	139 (120,5; 160,5)
Гемоглобін, г/л	144 (129; 154)
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,7; 6,5)
Креатинін, ммоль/л	102 (88,5; 120)
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	64 (50; 79,3)
NTproBNP, нг/дл	290,2 (147,2; 609,2)

Усі пацієнти отримували стандартну фармакотерапію ХСН згідно рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування ХСН (інгібітори АПФ, БАБ, АМР, діуретики) за відсутності протипоказань у максимально переносимих дозах. У таб. 2.3 представлені середні відсотки від цільових доз нейро-гуморальних антагоністів, які отримували пацієнти з ХСН на етапі їх залучення у дослідження. Структура супутньої фармакотерапії досліджуваних наведена у таб. 2.4.

Таблиця 2.3

Нейро-гуморальні антагоністи: відсотки від цільової дози

Препарат	% від цільової дози
Інгібітор АПФ/сартан, n, % від цільової дози	29,9
БАБ, n, % від цільової дози	39,8
АМР, n, % від цільової дози	55,6

Таблиця 2.4

Структура супутньої кардіоваскулярної терапії обстежених пацієнтів

Препарат	n	%
Аміодарон	47	37,9
Івабрадин	11	8,9
Дигоксин	4	3,2
Антагоністи кальцію	6	4,8
Антиагреганти	43	34,7
Антикоагулянти	77	62,0
Статини	70	56,5
Нітрати	22	17,7

Контрольну групу склали 30 пацієнтів з АГ та/або ІХС без ознак ХСН. За демографічними, лабораторними показниками та тривалістю АГ/ІХС пацієнти контрольної групи біли співставними з хворими з ХСН.

Для окремого етапу роботи, присвяченого дослідженню впливу інноваційної комбінованої лікарської форми у вигляді поєднання мельдонію та ГББ на ендотеліальну функцію, якість життя та деякі параметри КФ у пацієнтів з ХСН (див. розділ 6), нами було відібрано 24 пацієнти зі стабільною ХСН і зниженою ФВ ЛШ (<40%) (Me = 26,0) у віці від 43 до 74 років (Me=60,0). Серед досліджуваних домінували чоловіки (22 особи). Етіологічним чинником розвитку ХСН була ІХС (17 осіб) або ДКМП (5 осіб). Супутню АГ мали 19 осіб, ЦД – 5 осіб, постійну або персистуючу ФП – 14 досліджуваних (табл.2.5). Всі пацієнти мали помірні когнітивні порушення, виявлені за допомогою стандартизованого нейропсихологічного тестування (шкала MMSE 24-26 балів). Обоби з незадовільною прихильністю до лікування не включались у даний фрагмент дослідження.

Табл. 2.5

Клінічна характеристика та структура базової фармакотерапії обстежених пацієнтів

Параметр	n	%
Кількість пацієнтів	24	100
Чоловіки	22	91,7
ДКМП	5	20,8
ІХС, у т.ч. у поєднанні з АГ	17	70,8
Супутній ЦД	5	20,8
НУНА II	11	45,8
НУНА III-IV	13	54,2
ФП постійна/персистуюча	14	58,3

Продовження табл. 2.5

Параметр	n	%
іАПФ або АРА	18	75
Бета-блокатор	22	91,7
Антагоніст мінералкортикоїдних рецепторів (АМР)	19	79,2
Діуретик	21	87,5

Фіксована комбінація мельдонію з ГББ 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.

2.2 Загально-клінічне обстеження

Усім пацієнтам проводилось загально-клінічне обстеження, яке включало в себе збір скарг, анамнезу захворювання та життя, фізикальне обстеження органів грудної і черевної порожнини, вимірювання АТ, ЧСС, пульсу, ваги і зросту з визначенням ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) за формулою Кеттле.

Також усі хворі були оглянуті лікарем-неврологом (к.м.н. Ревенько І. Л.) з метою верифікації наявності вогнищевої неврологічної симптоматики або інших симптомів, що свідчили б про перенесене ГПМК. При необхідності, хворі підлягали МРТ дослідженню головного мозку без контрастування.

2.3 Лабораторні методи дослідження

Усім хворим при поступленні і в динаміці проводились наступні лабораторні дослідження: загально-клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові з визначенням калію, натрію, білірубину, креатиніну, сечової кислоти, сечовини, АЛТ, АСТ, АЛП, ГГТ, загального білка, альбуміну, глюкози крові, визначення С-реактивного білку, ліпідного спектру крові [220-223]. Концентрацію креатиніну визначали стандартним кінетичним методом без

депротеїнізації. Цей метод використовується для кількісного визначення креатиніну в сироватці крові і в сечі.

Розрахунок ШКФ проводився за формулою СКД- EPI [224]:

$\text{ШКФ} = 141 \times \min(\text{креатинін крові, мг/дл/0,9}) - 0,411 \times \max(\text{креатинін крові, мг/дл/0,9}) - 1,209 \times 0,993 \text{ віку} \times (1,159 \text{ для афроамериканців})$ - для чоловіків;

$\text{ШКФ} = 141 \times \min(\text{креатинін крові, мг/дл/0,7}) - 0,329 \times \max(\text{креатинін крові, мг/дл/0,7}) - 1,209 \times 0,993 \text{ віку} \times (1,159 \text{ для афроамериканців})$ - для жінок.

Для зручності підрахунку використовувались онлайн-калькулятори.

Визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) проводили швидким іонообмінним методом. Використовували цільну кров з ЕДТА. Рівень HbA1c в пробі розраховували за формулою, яка включала визначення загального гемоглобіну і розрахунок фактора F по стандарту. У нормі концентрація HbA1c в загальному гемоглобіні становить у здорових людей і осіб з компенсованим ЦД від 4,5 до 6,5 [225].

Досліджуванам також проводили імуноферментне дослідження на виявлення HBsAg вірусу гепатиту В, антитіл до вірусу гепатиту С (Anti-HCV).

2.3.1 Додаткові біохімічні методи

Проводились на базі відділу клінічної біохімії ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка Стражеска” НАМН України (керівник – проф. Мхітарян Л. С.). Всім хворим при поступленні та перед випискою визначались в сироватці крові рівні продуктів оксидантного стресу – церулоплазміну, мієлопероксидази, супероксиддисмутази, цитруліну [220-223; 225].

Церулоплазмін - це мідьвмісна фероксидаза. До 95% міді в організмі входить до складу церулоплазміну. Концентрація церулоплазміну в крові підвищується під час запалення, інфекцій і тривалих травматичних станів внаслідок активації транскрипції гена церулоплазміну, індукованої γ -інтерфероном і цитокінами. В останні роки отримані нові дані про значення церулоплазміну в розвитку оксидативного стресу і його ролі в підтримці оксидативної рівноваги. Церулоплазмін має як прооксидантні, так і

антиоксидантні властивості. З наявністю міді в складі молекули церулоплазміну пов'язана окислювальна активність цього білка. При видаленні атомів міді з молекули церулоплазміну втрачаються його оксидантні властивості і, навпаки, включення міді призводить до відновлення його оксидантних властивостей. Антиоксидантна активність церулоплазміну проявляється його здатністю інактивувати вільні радикали кисню, запобігаючи окислення поліненасичених жирних кислот. Церулоплазмін відіграє роль ферменту СОД, захищаючи клітинні мембрани від пошкодження, здатний пригнічувати фермент МПО. Протизапальна активність церулоплазміну обумовлена також його здатністю інактивувати гістаминазу сироватки крові.

Для визначення концентрації церулоплазміну використовувався метод Равіна. Принцип методу заснований на окисненні р-фенілендіаміну за участі церулоплазміну. Ферментативна реакція зупинялась при додаванні фтористого натрію. За оптичної щільності пофарбованого розчину були зроблені висновки про концентрацію церулоплазміну. В ході методики у пробірки вносять по 8 мл ацетатного буфера і 0,1 мл плазми. В контрольну пробірку додають 2 мл розчину фтористого натрію, потім у всі пробірки вносять по 1 мл розчину р-фенілендіаміну. Пробірки струшують, вміщують в термостат і інкубують протягом години при температурі 37 ° С. Після інкубації в усі пробірки (за винятком контрольної) додають по 2 мл розчину фтористого натрію. Вміст пробірок перемішують, потім їх переносять в холодильник, де витримують 30 хв при 4 ° С. Проби колориметрують в кюветах з шириною шару 1,0 см при $L = 530$ нм. Помноживши значення оптичної щільності на коефіцієнт перерахунку 875, отримують величину концентрації церулоплазміну в мг/л. Норми церулоплазміну в крові: чоловіки - 160-450 мг/л, жінки - 150-600 мг/л.

МПО є глікопротеїном, локалізованим, головним чином, в азурофільних гранулах нейтрофілів, а також в моноцитах. МПО вивільняється в позаклітинний простір при дегрануляції нейтрофілів і циркулює в кровоносному руслі в умовах запалення. Продуктами реакцій, що каталізуються МПО є сильні окислювачі (зокрема, гіпохлорит), реактивні похідні азоту і вільні радикали, які в свою

чергу, ініціюють перекисне окислення ліпідів і викликають модифікацію білків, включаючи галогенування, нітрування, окислення. Крім того, фізіологічним субстратом МПО може служити також оксид азоту (NO), який при цьому виступає лігандом для її гемової групи.

МПО є важливою складовою частиною антимікробної активності фагоцитів, що забезпечує вроджений неспецифічний імунітет. *In vivo* МПО вивільняється в позаклітинну рідину (зокрема, в кров), в тому випадку, якщо з якої-небудь причини нейтрофіл не може фагоцитувати мішень, при клітинному лізисі або коли нейтрофіл піддається впливу інших факторів. При наявності запалення рівень вільної МПО в крові підвищується. Являючи собою катіонний білок, МПО може зв'язуватися з негативно зарядженою клітинною мембраною, зокрема ендотеліальною, і при наявності субстрату може викликати окислювальне пошкодження тканин організму в осередках запалення.

Припускають також, що МПО може проникати через ендотеліальний бар'єр за допомогою трансцитозу, медіатором якого вірогідно служить альбумін. У субендотелії МПО може викликати модифікацію білків позаклітинного матриксу (зокрема, фібронектину), призводячи до ремоделювання тканин в осередках запалення.

Для спектрофотометричного визначення пероксидазної активності МПО в плазмі в буферний розчин, що містить 0,2 М Na_2HPO_4 / 0,1 М лимонної кислоти (рН 4,5), 100 мкМ H_2O_2 , субстрат о-діанізидін (380 мкМ), додавали 1/13,3 обсягу плазми крові (наприклад, 60 мкл плазми до обсягу зразка 800 мкл). Для пригнічення активності МПО в плазму додавали гідрозид 4-амінобензойної кислоти (50 мкМ). Реакцію запускали додаванням 100 мкМ H_2O_2 і в кінетичному режимі протягом 6-8 хв визначали оптичну щільність A_{460} . Вимірювання проводили при 20 ° С на спектрофотометрі СОЛАР РВ 2201 (Білорусь). Активність МПО в плазмі обчислювали згідно співвідношенню:

$$A_{\text{МПО}} = (\Delta A/\text{хв} - \Delta A_{\text{інг}}/\text{хв}) \times 13,3,$$

де $\Delta A/\text{хв}$ і $\Delta A_{\text{інг}}/\text{хв}$ - швидкість окислення о-діанізидіна за відсутності і в присутності інгібітора, відповідно.

Швидкість окислення о-діанізідіна визначали як тангенс кута нахилу початкового лінійного ділянки кінетичної кривої, що містить мінімум шість експериментальних точок, по лінійної екстраполяції з використанням статистичної програми графічного редактора Origin 7.0.

СОД каталізує реакцію утворення перекису водню із супероксидного радикала, при цьому утворюються перекис водню і кисень. СОД клітин складається з двох субодиниць, що містять один атом міді і один атом цинку. У міжклітинному просторі виявляється високомолекулярна позаклітинна (екстрацелюлярна) СОД, що складається з чотирьох субодиниць. Цей Cu, Zn-змісний глікопротеїн є головною ізоформою міжклітинних рідин - плазми, лімфи, синовіальної рідини (і в невеликих кількостях виявляється майже у всіх тканинах).

СОД бере участь в каскаді реакцій ферментів антиоксидантної системи, що включає глутатіонпероксидазу, каталазу і глутатіонредуктазу. Разом з антиоксидантами - донорами водню (аскорбінова кислота, токофероли, гідрохінон), які є низькомолекулярними елементами антиоксидантного захисту клітини, цей фермент необхідний для захисту організму від пошкодження активними окислювачами.

Метод визначення СОД заснований на її здатності пригнічувати процес відновлення тетразолієвого нітросинього (ТНС) в умовах генерації супероксидного аніон-радикала. Кров збирають у пробірку з гепарином (200 од./Мл) і центрифугують при 3000 об./хв. протягом 10 хв. Плазму відбирають і зберігають у холоді, а еритроцити тричі відмивають фізіологічним розчином. Відмиті еритроцити гемолізують. Для цього до 0,3 мл упакованих еритроцитів за допомогою піпетки сильним струменем доливають 2,7 мл охолодженої дистильованої води. Суспензію періодично струшують протягом 5 хв., а потім центрифугують при 14000 об./хв. протягом 20 хв. для осадження стром клітин. Отриманий 10% -вий гемолізат розбавляють до 1% (0,1 мл гемолізату + 0,9 мл води). З розведеного гемолізату відбирають аліквоту для аналізу вмісту гемоглобіну.

Безпосередньо перед визначенням активності ферменту готують інкубаційну суміш: 1 мл 26,9 мкМ ЕДТА, 1 мл 4,04 мМ ТНС, 1 мл 65 мкМ феназинметасульфата, 1 мг желатину, 26 мл 0,067 М-фосфатного буфера (рН 7,8). У пробірки розливають по 2,85 мл (в разі плазми 2,7 мл) інкубаційної суміші і прогрівають їх 5 хв при 25 ° С. Потім в інкубаційну суміш додають по 0,05 мл супернатанту гемолізату (0,2-0,3 мл супернатанту плазми) і 0,1 мл 1 мМ НАДН. До контрольної проби замість супернатанта вносять 0,1 мл фосфатного буфера. Інкубацію проводять протягом 10 хв в термостаті при 25 ° С в аеробних умовах в темряві. Реакцію зупиняють освітленням проб. Оптичну щільність проб вимірюють при довжині хвилі 540 нм в кюветі з шириною оптичного шляху 5мМ проти суміші, що містить всі компоненти інкубаційної суміші, крім НАДН. Коливання ступеня пригнічення ферментативної реакції повинні знаходитися в межах від 30 до 70%. Якщо відсоток інгібування за рахунок СОД виходить за зазначені обмеження, необхідно змінювати кількість внесеного в інкубаційну суміш ферменту. За одну умовну одиницю активності СОД приймають 50-відсоткове гальмування процесу відновлення ТНС за час інкубації. Активність ферменту виражають в умовних одиницях на мг гемоглобіну (мг білка, мл плазми).

Цитрулін – це потужний антиоксидант, особливо виражена його активність щодо нейтралізації гідроксильних радикалів. Найбільш реакційноздатний залишок у молекулі цитруліну – його α -аміногрупа. Цитрулін бере участь в метаболізмі сечовини, він є проміжним метаболітом в утилізації аміаку. Цитрулін підвищує енергозабезпечення, стимулює імунну систему, в процесах обміну речовин перетворюється в L-аргінін, переважно знаходиться в печінці.

Для визначення концентрації цитруліну в плазмі крові спектрофотометричним методом спочатку готують 0,008% розчин діацетілмоноксіма, розчинивши його в 5% оцтової кислоти, 0,9% розчин антипірина в воді, 48,75% сірчанокислий розчин хлорного заліза. Потім зазначені вище розчини змішують у співвідношенні 75:15:10 відповідно. Далі

готують стандартний солянокислий розчин цитруліна, після чого змішують 0,02 мл біологічної рідини і 3 мл отриманої суміші реагентів. Обсяг отриманого розчину доводять водою до 4 мл. Зразок щільно закривають, перемішують і інкубують на водяній бані 25 хвилин, після чого охолоджують в крижаній воді 5 хвилин і витримують при кімнатній температурі 10 хвилин. Далі дивляться при довжині хвилі 464 нм проти H_2O та розраховують концентрацію цитруліну у ммоль/л.

2.3.2. Імунологічні методи дослідження

Проводились на базі відділу імунології ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка Стражеска” НАМН України (керівник – д.м.н. Гавриленко Т.І.). Усім хворим при поступленні і при виписці приводилось визначення рівню NT-proBNP [226-228], інсуліну [227; 229-231], інтерлейкіну - 6 [232-235] в сироватці крові за допомогою імуноферментного методу (ELISA), який базується на визначенні комплексів антиген-антитіло («sandwich principle»). З цією метою використовувались спеціальні мікропланшети покриті моноклональними антитілами до досліджуваної молекули. Порція сироватки пацієнта, що містить ендогени досліджуваної речовини, інкубувалась в осередках, покритих ензимним кон'югатом, що є антитілом. Після інкубації досліджуваного матеріалу і утворення комплексу «антитіло - антиген» проводилось видалення нез'язаних компонентів шляхом промивання. Кількість пов'язаного комплексу була прямо пропорційна концентрації речовини. Реакція адсорбції припинялась шляхом додавання стоп-розчину. Фементний імуносорбетний аналіз проводився шляхом кількісного визначення зафарбованого продукту на автоматичному імуноферментному аналізаторі IEMS LabSystems (Фінляндія) [235].

2.4. Інструментальні методи дослідження

Електрокардіографія (ЕКГ) входила до обов'язкових методів дослідження, її реєстрація проводилась у 12 стандартних відведеннях в динаміці [236], її аналіз здійснювався за загальноприйнятою методикою.

Ехдоплерографія (ЕхоКГ) проводилась на апараті “Medison Sono Ace 9900” (Samsung, Корея) у режимі двомірного сканування з лівого

парастернального і верхівкового доступів, аналізували стандартну, чотирьох- і двокамерну позиції серця. Також проводили імпульсно-хвильову та постійно-хвильову доплерографію кровотоку; кольорову та тканинну доплерографію. При цьому визначали дилатацію камер серця, співвідношення розмірів лівих і правих відділів, наявність і ступінь дискінезії, рубцевих змін, аневризм, морфологічні зміни клапанів та їх функція, наявність та ступінь легеневої гіпертензії. Оцінювали такі параметри: 1) розміри порожнин серця; 2) товщину стінок міокарда; 3) кінцевий систолічний розмір і об'єм лівого шлуночка (КСР ЛШ і КСО ЛШ); 4) кінцевий діастолічний розмір і об'єм лівого шлуночка (КДР ЛШ і КДО ЛШ); 5) ударний обсяг як різницю між КДО і КСО; 6) ФВ ЛШ, яку розраховували за біплановим методом дисків (модифікований алгоритм Сімпсона), за рівнем цього показника встановлювалась наявність та ступінь тяжкості систолічної дисфункції ЛШ; 7) Е/А – співвідношення максимальних швидкостей потоку крові на початку (пік Е) та на кінець (пік А) діастолі; 8) DT – час сповільнення раннього діастолічного потоку; 9) IVRT – час ізоволюметричної релаксації лівого шлуночка [237; 238].

Усім досліджуваним проводили рентгенографію органів грудної порожнини. За показаннями проводилось добове моніторування ЕКГ за Холтером, добове моніторування АТ, ультразвукове триплексне сканування судин шиї і голови, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, щитоподібної залози, фіброгастроскопія.

2.4.1 Магнітно-резонансна томографія

Згідно дизайну дослідження, МРТ-дослідження без контрастування проводилось за показаннями хворим з синусовим ритмом без протипоказів на апараті Toshiba Vantage Titan HRS 1.5 T у відділенні ядерної медицини та променевої діагностики ДУ ННЦ "Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска" НАМН України з метою верифікації вогнищевих змін головного мозку [239].

МРТ ГМ було проведено 37 досліджуваним з синусовим ритмом без епізодів ФП в анамнезі. Оцінювались наступні зміни:

1) наявність та кількість лакунарних інфарктів ГМ. Лакунарним називається ішемічний інфаркт головного мозку, обмежений територією кровопостачання однієї з малих перфорантних артерій, розташований в глибинних відділах півкуль або стовбура ГМ. У процесі організації лакунарного інфаркту формується порожнина округлої форми, заповнена ліквором – лакуна. Діаметр таких вогнищ, як правило не перевищує 15 мм;

2) наявність вогнищ гіперінтенсивності білої речовини (дифузні двобічні зміни білої речовини півкуль ГМ у вигляді зниження її щільності, найчастіше навколо бічних шлуночків (особливо їх передніх рогів - «шапочки» або «вуха Міккі-Мауса» або субкортикально)). Міжнародним експертним комітетом з розробки критеріїв і стандартів візуалізації Хвороби Малих Судин - STRIVE (Standards for Reporting Vascular changes on Neuroimaging) рекомендований термін «гіперінтенсивного білої речовини ймовірно судинного походження» замість раніше використовуваного «лейкоареоз» [240]. Даний феномен пов'язаний з дифузними змінами тканини білої речовини ГМ, які включають деструкцію волокон білої речовини з втратою мієліну (дем'єлінізація), осередки неповного некрозу - «неповні» інфаркти (з частковою або повною дем'єлінізацією і вибірковою втратою клітинних елементів або аксонів, але без чітко відмежованої зони некрозу).

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.

2.4.2 Проба з реактивною гіперемією

Дослідження проводилось усім хворим після досягнення еуволемічного стану. На апараті “SIEMENS Sonoline Omnia” (Німеччина) з лінійним датчиком у режимі двомірного ультразвукового сканування, вимірювались зміни діаметру плечової артерії (ПА) у відповідь на збільшений потоку крові (потікзалежна реакція) [218; 241].

Вимірювання діаметру ПА здійснювали після 10-хвилинного перебування пацієнта у горизонтальному положенні. Потім навколо плеча хворого накладали манжетку сфігмоманометра дистальніше досліджуваної ділянки і нагнітали її на 50 мм.рт.ст. більше від вихідного рівня систолічного АТ на момент дослідження. Тривалість фази оклюзії складала 5 хвилин. Через 90 секунд після зняття манжети повторно вимірювали діаметр ПА. Вимірювання проводилось лінійним методом, який полягав у визначенні діаметра артерії з використанням двох точок, встановлених ультразвуковим курсивом: одна — на кордоні адвентиція—медіа передньої стінки судини, друга— на кордоні медіа—адвентиція задньої стінки. За діаметр ПА брали середню величину, обчислену в трьох серцевих циклах у фазу діастолі. Потікзалежну вазодилатацію оцінювали у відсотковому відношенні до вихідної величини. Умовно вважали нормальною реакцією ПА її дилатацію на більше, ніж на 10% від вихідного діаметру; менше її значення або вазоконстрикція вважалися патологічними.

2.5 Оцінка прихильності до лікування

Для оцінки прихильності хворих до лікування застосовувався тест Моріскі-Гріна. Цей тест був розроблений Morisky D. E., Green L.W., Levine D.M. в 1985 році. На теперішній час даний тест є найбільш відомим і простим засобом для скринінгової оцінки прихильності пацієнтів з хронічними захворюваннями до прийому лікарських засобів [172; 242].

Тест включає в себе чотири запитання (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4):

1. Чи забували Ви коли-небудь прийняти ліки?
2. Чи ставитесь Ви іноді не уважно до годин прийому ліків?
3. Чи пропускаєте Ви прийом препаратів, якщо відчуваєте себе добре?
4. Якщо Ви відчуваєте себе погано після прийому ліків, чи не пропускаєте Ви наступний прийом?

На кожне питання пропонується відповісти "так" чи "ні". За кожну відповідь "ні" нараховується 1 бал.

Досліджувані, що набрали 4 бали вважались прихильними до терапії, 3 бали – недостатньо прихильними, 2 бали і менше – неприхильними до лікування.

Безперечними перевагами цього тесту є простота, швидкість виконання, універсальність. Однак цей тест має ряд недоліків, зокрема має лише 44% чутливість та 47% специфічність. З огляду на це, ми розробили власний тест для визначення прихильності до лікування пацієнтів з ХСН, що враховував би особливості даної нозології.

Анкета для оцінки прихильності до лікування хворих з ХСН:

1. Чи можете Ви назвати кардіологічні препарати, які ви приймали протягом останнього місяця? Так – 1. Ні – 0.

2. Чи приймали Ви всі препарати, що рекомендував Вам лікар протягом останнього місяця? Так – 1. Ні – 0.

3. Чи траплялись за останній місяць пропуски в прийомі медичних препаратів? Так – 0. Ні – 1.

4. Чи відміняли Ви собі самостійно кардіологічні препарати, якщо Ваше самопочуття було задовільним? Так – 0. Ні – 1.

5. Чи знаєте Ви, що рекомендовані Вам препарати необхідно приймати постійно? Так – 1. Ні – 0.

6. У Вас записані години прийому препаратів? Так – 1. Ні – 0.

7. Чи трапляються у Вас дні, коли Ви забуваєте прийняти рекомендовані препарати? Так – 0. Ні – 1.

8. Я зважуюсь не менше 3 разів на тиждень. Так – 1. Ні – 0.

9. Я слідкую за кількістю випитої рідини і випиваю за добу не більше 1-1,5 л. Так – 1. Ні – 0.

10. Я дотримуюсь дієти з низьким вмістом кухонної солі. Так – 1. Ні – 0.

Хворі, що набрали від 8 до 10 балів вважались такими, що мали високий комплайнс; від 5 до 7 балів – середній комплайнс; 4 і менше балів – низький комплайнс.

2.6 Оцінка якості життя

Якість життя хворих оцінювалась за допомогою Мінесотської анкети оцінки якості життя хворих з ХСН - MLHFQ (The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) [11; 243; 244].

Цей опитувальник розроблений Т. Rector, J. Cohn у 1987 р. складається із 21 запитання, відповіді на які дозволяють визначити, якою мірою ХСН впливає на всі аспекти життя індивіда: наскільки обмежує його фізичні можливості виконувати повсякденні фізичні навантаження, як позначається на його соціально-економічних і суспільних зв'язках, а також як впливає на його емоційний стан. Дослідження ефективності анкети MLHFQ показали її високу валідність, надійність і чутливість.

Кожне запитання анкети оцінюється за п'ятибальною шкалою від 0 балів (повна відсутність) до 5 балів (максимальна вираженість) симптому. В ході опитування пацієнт може набрати від 0 балів (максимально хороша якість життя) до 105 балів (вкрай низька якість життя).

The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

Мінесотський опитувальник якості життя хворих з хронічною серцевою недостатністю						
Цей опитувальник призначений для оцінки того, як серцева недостатність обмежувала ваші можливості в цьому місяці. Зображені нижче питання відбивають різноманітні варіанти впливу серцевої недостатності на життя даної категорії хворих. Якщо Ви впевнені, що даний симптом у вас відсутній, або він не здійснював значного впливу на Ваше життя в цьому місяці, округліть знак «0» (ні). Якщо ж вказаний симптом у вас присутній і заважає вам жити так як того хотілось би, округліть цифри від 1 до 5 у відповідності з тяжкістю симптому по зростанню.						
Серцева недостатність заважала Вам жити так, як хотілось би через:						
Симптом	Ні	Незначно				Дуже сильно
1. набряк стіп, гомілок	0	1	2	3	4	5
2. Необхідність відпочивати сидячи та/або лежачи протягом дня	0	1	2	3	4	5

3. Труднощі при ходьбі чи підйомі вгору по сходах	0	1	2	3	4	5
4. Обмежень під час роботи по дому або на дачі	0	1	2	3	4	5
5. Неможливість далеких поїздок	0	1	2	3	4	5
6. Порушення повноцінного сну вночі	0	1	2	3	4	5
7. Труднощі у взаємовідносинах з родичами та/або друзями	0	1	2	3	4	5
8. Обмеження можливості заробляти на життя	0	1	2	3	4	5
9. Неможливості повноцінного активного відпочинку, занять спортом	0	1	2	3	4	5
10. Неможливості повноцінного статевого життя	0	1	2	3	4	5
11. Дотримання дієти, що обмежує кількість та різноманітність вживаних продуктів	0	1	2	3	4	5
12. Відчуття нестачі повітря	0	1	2	3	4	5
13. Відчуття втомлюваності, відсутності енергії	0	1	2	3	4	5
14. Необхідності періодично знаходитися в лікарні	0	1	2	3	4	5
15. Витрати на медичні препарати	0	1	2	3	4	5
16. Побічної дії препаратів	0	1	2	3	4	5
17. Відчуття, що ви зайвий клопіт для родичів	0	1	2	3	4	5

18. Відчуття безпорадності	0	1	2	3	4	5
19. Відчуття хвилювання, тривоги	0	1	2	3	4	5
20. Нездатність до концентрації уваги і погіршення пам'яті	0	1	2	3	4	5
21. Депресія	0	1	2	3	4	5
*0 балів – відмінна якість життя, 105 балів – максимально погана якість життя						

2.7 Оцінка рівня фізичної активності

Також для більш повної оцінки повсякденної фізичної активності ми використали DASI (The Duke Activity Status Index, 1989) – Індекс фізичної активності Університету Дюка. Ця анкета складена з урахуванням співставлення показників максимального споживання кисню у хворих на стенокардію і ХСН під час велоергомерії і здатності виконувати різні види побутових фізичних навантажень [11; 244].

DASI складається з 12 запитань, що відображають різні види повсякденної фізичної активності. Досліджуваним пропонувалось відповісти "так" чи "ні" на запитання анкети, після чого розраховувався індекс фізичної активності за сумою індексів позитивних відповідей. Чим вище індекс, тим краще фізична активність хворого.

Запитання анкети:

1. Чи можете Ви потурбуватись про себе, тобто одягнутись, прийняти ванну, сходити в туалет? Так - 2,75 Ні – 0
2. Обійти свою квартиру? Так - 1,75 Ні – 0
3. Пройти 1-2 квартали по вулиці? Так - 2,75 Ні – 0
4. Піднятись по сходах драбини або вийти на гору? Так - 5,50 Ні – 0
5. Пробігти коротку дистанцію? Так – 8,0 Ні – 0
6. Робити легку роботу в домі, наприклад витерти пил або помити посуд? Так - 2,7 Ні – 0

7. Робити середньої складності роботу в домі, наприклад пропилесосити, помити підлогу? Так – 3,5 Ні – 0
8. Робити важку роботу в домі, наприклад натерти підлогу, піднімати (підняти) або пересувати меблі? Так - 8,0 Ні – 0
9. Виконувати роботу в саду, наприклад обрізати листя, садити дерева або обрізати газони? Так – 4,5 Ні – 0
10. Займатися сексом? Так - 5,25 Ні – 0
11. Приймати участь або займатись активним відпочинком, наприклад настільним тенісом, танцями, активним збиранням грибів? Так - 6,0 Ні – 0
12. Займатись силовими видами спорту, наприклад плаванням, футболом, ходьбою або катанням на лижах? Так - 7,5 Ні – 0

2.8 Тест з 6-ти хвилинною ходою

Даний тест використовувався для оцінки толерантності до фізичного навантаження і об'єктивізації функціонального статусу досліджуваних. Відомо, що у хворих з ХСН результати проби з 6-хвилинною ходою корелюють з ФК за NYHA і параметрами споживання кисню [245].

При проведенні проби з 6-ти-хвилинною ходою досліджуваним пропонувалось пройти якомога більшу дистанцію за 6 хв виміряним і розміченим через 1 м коридором у своєму власному темпі, після чого пройдена відстань реєструвалась. Попередньо з пацієнтом проводиться спеціальний інструктаж з правил виконання даної проби. Якщо хворий користувався ходунками або тростиною, то мав їх використовувати і під час тесту. Пацієнтам було дозволено зупинятися і відпочивати під час тесту, вони відновлювали ходьбу, коли вважали це можливим. Тест негайно припинявся, якщо у пацієнта виникали: біль за грудиною, важка задишка, спазм м'язів нижніх кінцівок, порушення рівноваги (стійкості), профузний піт, раптова блідість або зниження насичення гемоглобіну киснем (при використанні пульсоксиметра).

Пацієнти, які подолали за 6 хв дистанцію:

- від 426 до 550 м, відповідають легкій ХСН (I ФК);
- від 300 до 425 м - помірній ХСН (II ФК);

- від 150 до 300 м - середній XCH (III ФК);
- менше 150 м - важкій XCH (IV ФК).

2.9 Оцінка емоційного статусу

Для виявлення депресії і тривоги застосовувалась госпітальна шкала тривоги і депресії HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), розроблена Zigmont A. S. та Snaitch R. P. У 1983 р. Шкала складається з 14 тверджень, кожне з яких відноситься до однієї з двох підшкал: підшкала А - "тривога" (від англ. "anxiety"), непарні пункти 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13. Підшкала D - "депресія" (від англ. "depression"), парні пункти 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 [246; 247]. Кожному твердженню відповідають чотири варіанти відповіді, що відображають градації вираженості ознаки і кодуються за наростанням тяжкості симптома від 0 балів (відсутність) до 4 балів (максимальна вираженість). Шкала заповнюється пацієнтом за 10-15 хвилин самостійно, без обговорення з іншими особами. За всіма пунктами мають бути обрані відповіді. Досліджуваній має обрати і відмітити ту з відповідей, яка відповідає його стану протягом останніх 7 днів. Рекомендується не розмірковувати довго над відповіддю, перша реакція є найбільш вірною.

Питання та можливі варіанти відповідей шкали HADS:

1. Я відчуваю напруженість, мені не по собі:
 - Весь час
 - Часто
 - Час від часу
 - Ніколи
2. Те, що приносило мені задоволення і зараз викликає у мене такі ж самі відчуття:
 - Безперечно, це так
 - Мабуть, це так
 - Лише в дуже малому ступеню
 - Зовсім не викликає
3. Я відчуваю страх, здається, начебто щось страшне може трапитись:

- Безперечно, це так і страх дуже сильний
 - Це так, але страх не дуже сильний
 - Іноді, але мене це не турбує
 - Зовсім не відчуваю
4. Я здатний розсміятися і побачити в тій чи іншій події смішне:
- Безперечно, це так
 - Мабуть, це так
 - Лише в дуже малому ступеню це так
 - Зовсім не здатний
5. Неспокійні думки крутіться у мене в голові:
- Постійно
 - Більшу частину часу
 - Час від часу, не так часто
 - Тільки іноді
6. Я відчуваю бадьорість:
- Зовсім не відчуваю
 - Дуже рідко
 - Іноді
 - Практично весь час
7. Я легко можу сісти і розслабитись:
- Безперечно, це так
 - Мабуть, це так
 - Рідко
 - Зовсім не можу
8. Мне здається, що я став робити все дуже повільно:
- Практично весь час
 - Часто
 - Іноді
 - Зовсім ні

9. Я відчуваю внутрішнє напруження або тремтіння:

- Зовсім не відчуваю
- Іноді
- Часто
- Дуже часто

10. Я не слідкую за своєю зовнішністю:

- Безперечно, це так
- Я не приділяю цьому стільки часу, скільки потрібно
- Мабуть, я став менше приділяти цьому увагу
- Я слідкую за своєю зовнішністю так само, як і раніше

11. Я відчуваю непосидючість, немов мені постійно треба рухатись:

- Безперечно, це так
- В значній мірі це так
- Лише в певній мірі це так
- Зовсім ні

12. Я вважаю, що мої справи (заняття, захоплення) можуть принести мені відчуття задоволення

- Точно так, як і звичайно
- Так, але не в тій мірі що раніше
- Значно менше, ніж звичайно
- Зовсім не вважаю

13. У мене буває раптове відчуття паніки:

- Дійсно, дуже часто
- Досить часто
- Не так вже і часто
- Зовсім не буває

14. Я можу отримати задоволення від хорошої книги, радіо- або телепередачі:

- Часто
- Іноді

- Рідко
- Дуже рідко

Інтерпретація результатів. Окремо оцінюється сума балів за кожною підшкалою:

0-7 балів - відсутність достовірно виражених симптомів;

8-10 балів - субклінічно виражена тривога/депресія;

11 балів и більше - клінічно виражена тривога/депресія.

2.10 Нейропсихологічне тестування

Нейропсихологічне тестування проводили в тихому, добре освітлюваному і провітрюваному приміщенні в першій половині дня. Тривалість тестування складала не більше 30 хвилин, щоб звести до мінімуму вплив втоми на когнітивну функцію.

2.10.1 Оцінка стану когнітивної функції

Для оцінки стану когнітивної функції використовувалась скорочена шкала оцінки психічного статусу MMSE (Mini Mental State Examination). Шкала розроблена у 1975 році Folstein M. F., Folstein S. E., McNugh P. R. Вона складається з 30 запитань, широко застосовується для скринінгової оцінки основних когнітивних функцій: орієнтації у місці і часі, сприйняття, концентрації уваги, пам'яті, виконання операції з трьох дій, мови, читання, письма, копіювання [248; 249].

Методика проведення:

1. Орієнтація у часі. Досліджуваного просять назвати сьогоднішнє число, місяць, рік, пору року, день тижня. Кожна правильна відповідь оцінюється в 1 бал. Максимальна кількість балів у цьому завданні - 5.

2. Орієнтація у місці. Досліджуваному пропонують назвати місце, де він знаходиться: країну, область, місто, назву лікувального закладу, номер поверху або палати. Кожна правильно дана відповідь оцінюється в 1 бал. Максимальна сума балів – 5.

3. Сприйняття. Досліджуваному дається наступна інструкція: "Повторіть і спробуйте запам'ятати наступні три слова: олівець, дім, копійка". Слова мають

вимовлятися максимально чітко зі швидкістю одне слово за секунду. Кожне правильно повторене слово оцінюється в 1 бал. Максимальна сума балів – 3. Якщо пацієнт не в змозі правильно повторити всі три слова з першого разу, дослідник повторює їх до тих пір, поки досліджуваний їх не вимовить правильно (але не більше 5 разів). В балах оцінюється лише результат першого повторення.

4. Концентрація уваги. Досліджуваного просять від 100 відняти 7, потім від отриманого результату знову відняти 7 і так 5 разів (до результату 65), за кожен правильну відповідь нараховується 1 бал. Якщо пацієнт зробив помилку, лікар виправляє його. Максимальна сума балів у даному завданні – 5.

5. Пам'ять. Досліджуваного просять пригадати три слова з пункту 3, які він намагався запам'ятати. За кожне правильно пригадане слово нараховується 1 бал, таким чином максимальний бал у цьому пункті – 3.

6. Мовлення. Першою частиною даного пункту є завдання на називання предметів: досліджуваному показують предмети (ручка, годинник), одночасно задаючи питання: "Що це таке?". Наступним етапом є прохання повторити речення: "Ніяких якщо, та або ні." Максимальний бал – 3.

7. Виконання трьохетапної усної команди. Досліджуваному дається команда з трьох послідовних дій, яку він повинен виконати. Наприклад: "Візьміть правою рукою аркуш паперу, складіть його навпіл та покладіть на стіл". Максимальний бал – 3, по 1 балу за кожен правильно виконану дію.

8. Читання. Досліджуваному дається аркуш паперу, на якому великими друкованими літерами написано: "Заплющіть очі". Пацієнта просять прочитати вголос і зробити те, що написано на аркуші паперу. За правильно виконане завдання нараховується 1 бал.

9. Письмо. Пацієнта просять вигадати і написати яке-небудь речення. Якщо речення є осмисленим і граматично вірним, нараховується 1 бал.

10. Копіювання. Досліджуваному пред'являється малюнок – два п'ятикутники, що перетинаються, який він повинен перемалювати. Якщо обидві перемальовані фігури мають по п'ять кутів, їх лінії поєднані, вони дійсно перетинаються, завдання вважається виконаним вірно, пацієнт отримує 1 бал.

Загальний результат тесту визначали шляхом сумації результатів по кожному із пунктів. Максимальний бал, який можна отримати – 30 балів. Чим нижчим є сумарний бал, тим більше виражений когнітивний дефіцит. Результати можна інтерпретувати наступним чином:

27-30 – немає порушення когнітивної функції

24-26 – помірні (переддементні) когнітивні порушення

20-23 – деменція легкого ступеня вираженості

11-19 – деменція помірного ступеня вираженості

0-10 – тяжка деменція.

2.10.2 Тест "Таблиці Шульте" (об'єм динамічної уваги)

Дана методика використовується для дослідження обсягу уваги до зорових подразників. Досліджуваному почергово пропонують п'ять таблиць 20×20 см, на яких в довільному порядку розташовані числа від 1 до 25 [249; 250]. Досліджуваний відшукує, показує і називає числа у порядку їх зростання. Пробу повторюють з п'ятьма різними таблицями. Спочатку пацієнту на короткий проміжок часу показують першу таблицю, супроводжуючи показ коментарями: "На цій таблиці числа від 1 до 25 розташовані не по порядку". Потім дослідник закриває таблицю і продовжує: "Вам потрібно буде відшукати, показати і назвати всі числа по порядку від 1 до 25 якнайшвидше. Зрозуміло?". Якщо досліджуваний не зрозумів інструкцію, її повторюють знову. Потім дослідник одночасно ставить таблицю перед обличчям досліджуваного на відстані 70-75 см від нього, каже: "Починайте!" і включає секундомір. Поки досліджуваний показує і називає числа, дослідник слідкує за правильністю виконання завдання, а коли досліджуваний називає число "25", зупиняє секундомір. Після першої таблиці таким же чином досліджуваному пропонують відшукати числа на другій, третій, четвертій і п'ятій таблицях.

Інтерпретація результатів. Основний показник – час виконання. За результатами виконання кожної таблиці може бути побудована "крива втомлюваності", що відображає стійкість уваги і працездатність в динаміці. Ефективність роботи оцінюється середнім часом роботи в секундах.

$$EP = \frac{T1+T2+T3+T4+T5}{5}$$

Де T1 – час виконання першої таблиці; T2 - час виконання другої таблиці; T3 - час виконання третьої таблиці; T4 - час виконання четвертої таблиці; T5 - час виконання п'ятої таблиці. Звичайно здорові люди витрачають на одну таблицю від 30 до 50 секунд, в середньому 40-42 секунди. В нормі на всі таблиці досліджуваній витрачає приблизно однаковий час.

2.11 Статистичні методи аналізу даних

Отримані дані були занесені до таблиць Microsoft exel. Усі статистичні розрахунки проводились за допомогою програми IBM SPSS statistics (версія 22.0) [251; 252].

Для аналізу кількісних показників на початковому етапі оцінювалась нормальність розподілу (розподіл Гауса) за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова та точного критерію Фішера. Оскільки розподіл внутрішньогрупових кількісних показників, як правило, відрізнявся від нормального, для їх описання використовували медіану та інтерквартильний розмах (Me (LQ; UQ)). Інтерквартильний розмах – це різниця між 25 % та 75 % процентилями вибірки.

Для опису якісних ознак розраховувались абсолютні та відносні частоти (n, %) за формулою:

$$p = \frac{n}{N} \times 100\%$$

де n – кількість об'єктів, які мають досліджувану ознаку,

N – загальна кількість об'єктів у вибірці.

Для визначення міри та напрямку статистичного зв'язку між двома змінними використовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

Гіпотезу щодо вірогідності різниці значень кількісних показників у двох групах перевіряли за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні, у трьох групах (див. розділ 5) – за допомогою непараметричного критерію Краскела-Уолліса. Спочатку з обох порівнюваних вибірок складався єдиний ранжований ряд шляхом розташування одиниць спостереження за ступенем

зростання ознаки і присвоєння меншому значенню меншого рангу. У разі рівних значень ознаки у декількох одиниць кожної з них присвоювалось середнє арифметичне послідовних значень рангів.

У складеному єдиному ранжованому ряду загальна кількість рангів дорівнювала:

$$N = n_1 + n_2$$

де n_1 - кількість елементів в першій вибірці,

n_2 - кількість елементів у другій вибірці.

Далі єдиний ранжований ряд знову поділявся на два, що складалися відповідно з одиниць першої і другої вибірок, при цьому фіксувались значення рангів для кожної одиниці. Підраховувалась окремо сума рангів, що припадають на долю елементів першої вибірки, і окремо - на частку елементів другої вибірки. Далі визначалась більша з двох рангових сум (T_x), що відповідає виборці з n_x елементів. Значення U-критерію Манна-Уїтні розраховувалось за формулою:

$$U = n_1 \times n_2 + n_x \times (n_x + 1) / 2 - T_x$$

Достовірність різниці у показниках до та після лікування фіксованою комбінацією мельдонію та гамма-бутиробетаїну (пов'язані вибірки) визначалась за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона. Т-критерій Уїлкоксона використовується для оцінки відмінностей між двома рядами вимірювань, виконаних для однієї і тієї ж сукупності досліджуваних, але в різних умовах або в різний час. Суть методу полягає в тому, що зіставляються абсолютні величини вираженості зрушень в тому чи іншому напрямку. Для цього спочатку все абсолютні величини зрушень ранжуються, а потім сумуються ранги. Якщо зрушення в ту чи іншу сторону відбуваються випадково, то і суми їх рангів виявляться приблизно рівними. Якщо ж інтенсивність зрушень в одну сторону більше, то сума рангів абсолютних значень зрушень в протилежну сторону буде значно нижче, ніж це могло б бути при випадкових змінах.

Для якісних змінних (шкали найменувань) взаємозв'язок визначався за допомогою критерію χ^2 -Пірсона з побудовою таблиць спряженості. Таблиця

спряженості - засіб представлення спільного розподілу двох змінних, що використовується для дослідження зв'язку між ними. Вона є найбільш універсальним засобом вивчення статистичних зв'язків, так як в ній можуть бути представлені змінні з будь-яким рівнем вимірювання.

З використанням таблиць спряженості також визначались відносні ризики та співвідношення шансів з розрахунком довірчих інтервалів. Довірчий інтервал - це інтервал, у межах якого з заданою довірчою імовірністю можна чекати значення оцінюваної випадкової величини.

Для виявлення клінічних предикторів КД на першому етапі усі потенційні чинники тестувались за допомогою бінарної логістичної регресії з розрахунком нескоригованого співвідношення шансів (odds ratio) та 95% довірчих інтервалів.

На наступному етапі нашої роботи статистично значущі фактори КД ($p < 0,05$) послідовно включались до моделі мультиваріантної логістичної регресії (stepwise approach) для визначення скоригованого співвідношення шансів. Чинники з $p \geq 0.05$ виключалися з багатовимірної моделі. Модель багатовимірної регресії включала вік та стать пацієнтів незалежно від їх статистичної значущості у бінарній регресії, оскільки вони є основними демографічними конфаундерами. Якість багатомірної логістичної регресії визначалося на підставі тесту порівняння правдоподібності (Likelihood Ratio Test).

Модель мультиваріантної регресії мала вигляд:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_mx_m$$

де $a_0, a_1 \dots a_m$ – параметри моделі для всіх m факторів, що аналізуються.

Для побудови кривих виживання і настання комбінованої критичного події (смерть або госпіталізація) використовувався метод Kaplan-Meier, достовірність відмінностей між кривими визначалася за допомогою критерію log-rank. Відмінності вважались статистично достовірними при $p < 0,05$.

Шляхом покрокового аналізу нами було визначено межеве значення суми балів за шкалою MMSE < 24 , яке з високою точністю дозволяло виділити пацієнтів з наступним достовірно гіршим прогнозом виживання при

спостереженні протягом 27,5 міс. Основними показниками інформативності діагностичного тесту є чутливість (Se, sensitivity), специфічність (Sp, specificity) та точність (Ac, accuracy).

Чутливість відображає частку досліджуваних, для яких подія настала і які точно ідентифіковані методом, який застосовується. Вона обчислювалась за формулою:

$$C_1 = \frac{\text{кількість досліджуваних, які ідентифіковані методом і для яких подія настала}}{\text{загальна кількість досліджуваних, для яких подія настала}} \times 100 \%$$

Специфічність відображає частку пацієнтів, для яких подія не настала і які точно ідентифіковані методом, який застосовується. Вона обчислювалась за формулою:

$$C_2 = \frac{\text{кількість досліджуваних, ідентифікованих методом і для яких подія не настала}}{\text{загальна кількість досліджуваних, для яких подія не настала}} \times 100 \%$$

Точність відображає частку правильних результатів тесту (сума істинно позитивних та істинно негативних результатів) серед усіх обстежених пацієнтів, виражену у відсотках.

Розділ 3

**ЗВ'ЯЗОК СТАНУ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ З ОСНОВНИМИ КЛІНІКО-
ДЕМОГРАФІЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ТА ДАНИМИ
ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З
ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ
ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА**

3.1. Стан когнітивної функції у хворих з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від основних клініко-демографічних та гемодинамічних показників.

Незважаючи на ряд проведених досліджень, фактори і механізми, що пояснюють взаємозв'язок між ХСН та зниженням КФ залишаються вивченими недостатньо. Виходячи з цього, метою даного фрагменту роботи стало встановлення клінічних та інших чинників, асоційованих з КД у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Таблиця 3.1

**Порівняльна характеристика результатів когнітивних тестів у
пацієнтів з ХСН та контрольній групі**

Показник	Пацієнти з ХСН, n=124 Me (LQ; HQ)	Контрольна група, n=30 Me (LQ; HQ)	p
Вік, роки	62,5 (53,3; 68,8)	68 (52,5; 69,8)	0,366
MMSE, бали	26 (24; 27)	26,5 (26,0; 27,8)	0,019
Проба Шульте	51,2 (43,9; 69,6)	39,4 (37,7; 49,4)	0,001
HADS, тривога	5,0 (3,0; 7,0)	5,5 (3,5; 7,5)	0,553
HADS, депресія	6,0 (3,3; 9,8)	3,0 (2,0; 4,8)	<0,001

На початковому етапі ми співставили результати когнітивних тестів у досліджуваних з ХСН з контрольною групою. Як видно із таблиці 3.1, обидві групи були співставними за віком. При порівнянні результатів когнітивних тестів у обох групах 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 підшкали тривоги вищезазначені групи не відрізнялись.

Наступним етапом роботи стало виявлення клінічних та інших чинників, асоційованих з КД у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Нами не було виявлено достовірної різниці у сумі балів за шкалою MMSE та часом виконання проби Шульте між групами чоловіків та жінок, групами пацієнтів з ФП та з синусовим ритмом. Натомість, достовірно нижча кількість балів за шкалою MMSE та більша тривалість виконання проби Шульте спостерігалися у групі пацієнтів з тяжчим функціональним класом за NYHA ($p<0,001$ для обох показників), наявністю супутніх АГ ($p=0,04$ та $p=0,012$, відповідно) та ІХС ($p<0,001$ для обох показників стану КФ), а також з перенесеним ІМ ($p<0,001$ та $p=0,002$ відповідно) (табл.3.2).

Таблиця 3.2.

Показники КФ у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від віку, статі, базових клінічних характеристик, основних параметрів гемодинаміки та ниркової функції

Показники	MMSE, бали (Me (LQ; UQ))	Проба Шульте, час в сек.(Me (LQ; UQ))	Частка пацієнтів з КД, (MMSE $\leq$ 26 б.) %
Вік, $\leq 63^s$ (n= 68)	26 (25; 27,8)	41,7 (35,8; 58,7)	56 (n= 38)
роки > 63 (n= 56)	25 (24; 26)***	65,6(52,3;76,4)***	84 (n= 47)**
Чоловіки (n=103)	26 (24; 27)	54,5 (43,2; 70)	66 (n=68)
Жінки (n=21)	25 (24; 26,5)	52,4 (49; 67,6)	81 (n=17)
NYHA II (n= 44)	26,5 (25; 28)	45,2 (35; 51)	50 (n=22)
NYHA III-IV (n=80)	25 (24; 26)***	61,1(52;74,6)***	78,8 (n=63)**
ІМ в анамнезі (n= 49)	25 (24; 26,5)	63 (50,2; 75)	77,5 (n= 38)
Без ІМ в анамнезі (n= 75)	26 (25; 27)***	50 (41; 60,4)**	62,7 (n= 47)*

Продовження табл. 3.2

Показники	MMSE, бали (Me (LQ; UQ))	Проба Шульте, час в сек.(Me (LQ; UQ))	Частка пацієнтів з КД, (MMSE $\leq$ 26 б.) %
ФП (n= 68)	25 (24; 27)	56,5 (48; 69)	75 (n= 51)
Синусовий ритм (n= 56)	26 (24; 27)	52 (37; 70,2)*	60,7 (n= 34)
ІХС (n= 96)	25 (24; 27)	60 (48; 73,4)	74 (n= 71)
ДКМП (n= 19)	27 (26; 28)***	43,4 (32,6; 48)***	47,4 (n= 9)**
Супутня АГ (n= 92)	25 (24; 27)	57,1 (47; 71)	71,7 (n= 66)
Без супутньої АГ (n= 32)	26 (25,3; 28)*	48 (36,4; 47)*	59,4 (n= 19)*
ЧСС, $\leq 74^{\S}$ (n= 62)	26 (24; 27)	52,3 (43,6; 71)	66,1 (n= 41)
уд/хв >74 (n= 62)	26 (24; 27)	56,2 (44; 67)	71 (n= 44)
САТ, $\leq 110^{\S}$ (n= 76)	26 (24; 27)	52,1 (44,5; 69)	67,1 (n= 51)
мм.рт.ст. >110 (n= 48)	25 (24; 27)	55,3 (41,6; 71)	70,8 (n= 34)
ФВ ЛШ, $\leq 28^{\S}$ (n= 64)	26 (25; 27)	52 (44,1; 74,5)	65,6 (n= 42)
% >28 (n= 60)	25 (24; 27)	55,6 (44; 66,2)	71,7 (n= 43)
ШКФ, ≤ 60 (n= 53)	25 (24; 26)	61 (50,2; 76,6)	79,2 (n=42)
мл/хв/ $1,73\text{м}^2 >60$ (n= 71)	26 (25; 27)*	48,4(39,2;63,2) **	60,6 (n=43)*

Примітка: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$

$\S$ - медіана (Me)

При порівнянні груп досліджуваних, поділених за віком по медіані, було встановлено, що група старших пацієнтів мала достовірно гірші показники стану КФ як за MMSE, так і за пробою Шульте ($p<0,001$ для обох показників) (табл. 3.2). Як видно з тієї ж таблиці, рівень систолічного АТ, ЧСС та величина ФВ ЛШ достовірно не впливали на стан КФ, в той час як нижчі значення ШКФ були сполучені із наявністю КД. Аналіз супутньої патології показав, що обстежені з ЦД та ХОЗЛ не відрізнялись за кількістю балів по MMSE та часом виконання проби Шульте від аналогічних хворих без вищенаведених коморбідних станів. Однак, серед хворих з ЦД спостерігався достовірно вищий відсоток розповсюдженості

КД ($p=0,049$). В той же час достовірно гірші показники MMSE та проби Шульте мали досліджувані з анемією ($p=0,02$ та $p<0,001$ відповідно), нирковою дисфункцією (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²) ($p=0,003$ та $p<0,001$ відповідно) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники КФ пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від наявності супутньої патології.

Показники	MMSE, бали (Me (LQ;UQ))	Проба Шульте, час в сек.	Частка пацієнтів з КД, (MMSE $\leq$ 26) %
Анемія (n= 36)	24,5 (24; 26,8)	64,6 (56,4; 78)	75 (n= 27)
Анемії немає (n= 88)	26 (25; 27)*	50 (42;63,3)***	66 (n= 58)
ЦД (n= 35)	25 (24; 27)	57,3 (48; 66)	80 (n= 28)
ЦД немає (n= 89)	26 (24; 27)	52,2 (43; 71)	63 (n= 56)*
ХОЗЛ (n= 21)	26 (24,5; 27)	56 (48,1; 68)	66,7 (n=14)
ХОЗЛ відсутнє (n= 103)	26 (24; 27)	52,4 (44; 70)	68,9 (n=71)
Ниркова дисфункція (n=49)	25 (24; 26)	61,2 (51,3; 78)	83,7 (n=41)
Ниркової дисфункції немає (n=75)	26 (25; 27)***	49 (39; 63)***	58,7 (n=44)**

Примітка: * - $p=0,05-0,011$; ** - $p=0,01-0,001$; *** - $p<0,001$

Як видно з тієї ж таблиці, хоча менша сума балів за MMSE та більший час виконання проби Шульте у групі пацієнтів з ЦД порівняно з пацієнтами без ЦД не сягнули статистичної значущості, але частка пацієнтів з КД у групі ЦД виявилась вірогідно більшою ($p=0,049$) [253].

3.2. Порівняльна клінічна характеристика хворих з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від стану когнітивної функції.

На наступному етапі дослідження ми розділили пацієнтів з ХСН та

зниженою ФВ ЛШ на дві групи в залежності від наявності у них КД (MMSE > 26 балів та MMSE ≤ 26 балів). Серед обстежених КД за даними тесту MMSE мала місце у більшості випадків, тобто у 85 (68,6%) обстежених пацієнтів (рис.3.1). Приблизно у половини з досліджуваних спостерігались помірні когнітивні порушення (MMSE 24-26 балів) (рис.3.2) [254].

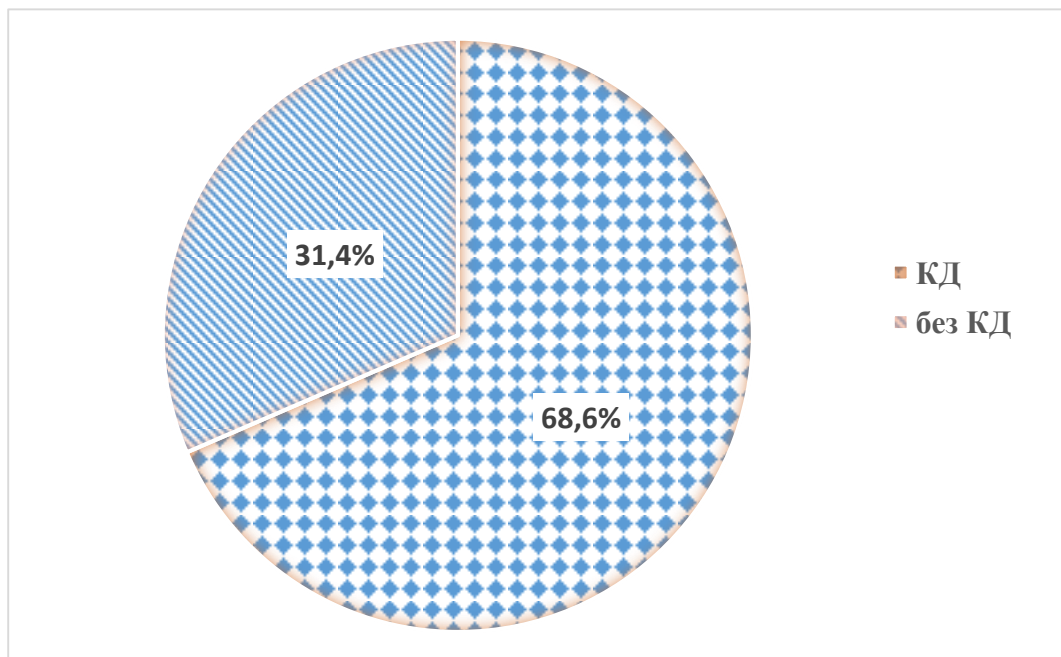


Рис. 3.1. Частота виявлення КД у пацієнтів з ХСН

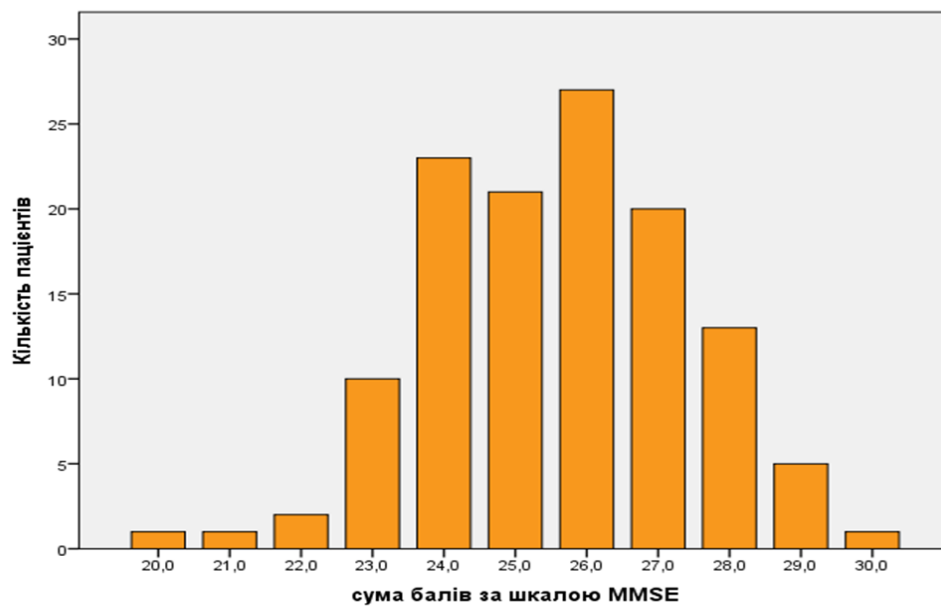


Рисунок 3.2. Розподіл пацієнтів з ХСН за кількістю балів шкали MMSE

Не було виявлено достовірного впливу статі, наявності постійної/персистуючої форми ФП, а також супутніх анемії, хронічного ХОЗЛ та ЦД на стан когнітивної функції (табл. 3.4).

В той же час, КД у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ була асоційована з тяжчим функціональним класом за NYHA ($p=0.01$), наявністю супутньої АГ та ІХС ($p=0.037$ та $p=0.021$ відповідно), наявністю ниркової дисфункції (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Клінічна характеристика пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від наявності когнітивної дисфункції

Показники	Пацієнти з КД (MMSE $\leq$ 26 балів) n=85	Пацієнти без КД (MMSE $\geq$ 27 балів) n=39	p
Чоловіки, % (n=103)	80 (n=68)	89,7 (n=35)	0,208
ІХС, % (n=96)	83,5 (n=71)	64,1 (n=25)	0,021
АГ, % (n=92)	77,6 (n=66)	66,7 (n=26)	0,037
ДКМП, % (n= 19)	10,6 (n=9)	25,6 (n=10)	0,032
ІМ, % (n=49)	44,7 (n=38)	28,2 % (n=11)	0,06
ФП, % (n=68)	60 (n=51)	43,6 (n=17)	0,066
NYHA II, % (n= 44)	25,9 (n=22)	56,4 (n=22)	0,001
NYHA III-IV, % (n=80)	74,1 (n=63)	43,6 (n=17)	0,001
ХОЗЛ, % (n=21)	16,5 (n=14)	17,9 (n=7)	0,513
Анемія, % (n=36)	31,8 (n=27)	23,1 (n=9)	0,220
ЦД, % (n=35)	32,9 (n=28)	17,9 (n=7)	0,055
Ниркова дисфункція, % (n=49)	48,2 (n=41)	20,5 (n=8)	0,032

Пацієнти з когнітивними порушеннями були достовірно старшими за віком ($p = 0,002$), мали гіршу якість життя за Міннесотською анкетною ($p = 0,04$) та нижчий індекс фізичної активності Дюка ($p = 0,03$), більшу кількість балів за підшкалою депресії HADS ($p=0,032$) та меншу суму балів прихильності до лікування як за анкетною Моріскі-Гріна, так і за анкетною відділу СН ($p=0,002$ та $p=0,001$ відповідно). За рівнем тривожних проявів вищенаведені групи хворих не відрізнялись (табл.3.5).

Таблиця 3.5

Вік та показники клінічного анкетування пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від наявності когнітивної дисфункції.

Показники	Пацієнти з КД (MMSE $\leq$ 26 балів) Me (LQ; HQ) n=85	Пацієнти без КД (MMSE $\geq$ 27 балів) Me (LQ; HQ) n=39	p- значення
Вік, роки	64 (57; 69,5)	55 (44; 64)	0,002
Сума балів якості життя за анкетною MLHFQ	52 (41,5; 65)	51 (18; 60)	0,04
Індекс фізичної активності Дюка	18,9 (13,45; 42,7)	20,7 (11,7; 23,45)	0,037
Сума балів за анкетною HADS тривога	5 (3;8)	5 (3; 7)	0,78
Сума балів за анкетною HADS депресія	7 (4; 10)	5 (3; 8)	0,032
Сума балів за анкетною Моріскі-Гріна	3 (2; 3)	4 (3; 4)	0,002
Сума балів за анкетною відділу СН	6 (5; 8)	8 (5; 9)	0,001

Аналіз гемодинамічних показників показав, що рівні САТ та ДАТ, ЧСС та величина ФВ ЛШ достовірно не впливали на стан КФ (табл. 3.6). Натомість,

пацієнти з КД мали достовірно більшу товщину задньої стінки ЛШ ($p=0,011$), гіршу потік-залежну вазодилаторну відповідь ($p = 0,049$) та гірші результати тесту з 6-хвилинною ходою ($p=0,015$) у порівнянні з аналогічними пацієнтами без КД (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Показники гемодинаміки, структурно-функціонального стану серця, потік-залежної вазодилаторної відповіді, результати тесту з 6-хвилинною ходою у хворих з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від наявності когнітивної дисфункції.

Показники	Пацієнти з КД (MMSE $\leq$ 26 балів) n=85	Пацієнти без КД (MMSE $\geq$ 27 балів) n=39	p - значення
ЧСС, уд/хв	75 (68; 85)	74 (68; 82)	0,461
САТ, мм рт. ст.	110 (105; 120)	110 (100; 120)	0,476
ДАТ, мм рт. ст.	80 (70; 85)	70 (70; 80)	0,264
ФВ ЛШ, %	29 (22; 35)	27 (21; 35)	0,637
ІММ ЛШ, г/м ²	139 (121; 160)	134,5 (114; 159)	0,434
Об'єм ЛП, мл	130 (110; 150)	123 (110; 165)	0,492
Товщина задньої стінки ЛШ, см	1,0 (0,9; 1,1)	0,9 (0,85; 1,0)	0,011
Дистанція 6-хвилинної ходи, м	336 (250; 404)	402 (25; 470)	0,015
ПЗВД, %	5,2 (3,2; 8,2)	7,52 (3,6; 12,0)	0,049

При аналізі лабораторних показників достовірної різниці у рівні гемоглобіну, білірубину, печінкових ферментів, креатиніну, а також NT-proBNP, інтерлейкіну-6 та інсуліну між досліджуваними групами виявлено не було (табл. 3.7) [255]. В той же час, когорта пацієнтів з КД мала достовірно нижчий рівень

ШКФ ($p=0,012$) та вищий рівень церулоплазміну плазми крові ($p= 0,006$) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Показники лабораторного обстеження пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від наявності когнітивної дисфункції.

Показники	Пацієнти з КД (MMSE $\leq$ 26 балів) n=85	Пацієнти без КД (MMSE $\geq$ 27 балів) n=39	p-значення
НЬ, г/л	143 (126; 152)	144 (129; 155)	0,539
Гематокрит	0,4 (0,37; 0,44)	0,42 (0,39; 0,44)	0,189
MCV	83,1 (79,3; 86,8)	82,5 (80,2; 86)	0,841
MCH	29,05 (27,6; 30,1)	28,9 (27,2; 30)	0,438
Калій, ммоль/л	4,46 (4,3; 4,6)	4,4 (4,3; 4,6)	0,496
Натрій, ммоль/л	143 (142; 145)	144 (142; 144)	0,706
Білірубін, мкмоль/л	18 (14; 25)	17,5 (12,8; 27,5)	0,593
АЛТ, у/л	22 (18; 30,8)	24 (17; 32)	0,65
АСТ, у/л	23 (17; 33)	23,5 (18; 30,8)	0,71
GGT, у/л	78 (39,3; 151,8)	66 (38; 122,5)	0,47
ALP, у/л	129,5 (95,8; 181)	112 (88,5; 191,5)	0,38
Загальний білок, г/л	74 (70,5; 78)	74 (69; 79)	0,966
Альбумін, г/л	42 (40; 44)	43 (36; 46)	0,740
Сечова кислота, мкмоль/л	445 (378; 544,5)	476 (351; 642)	0,710
Азот сечовини, ммоль/л	2,5 (2,28; 3,0)	2,46 (2,2; 2,9)	0,307

Продовження табл. 3.7

Показники	Пацієнти з КД (MMSE $\leq$ 26 балів) n=85	Пацієнти без КД (MMSE $\geq$ 27 балів) n=39	p-значення
Креатинін, мкмоль/л	104,5 (89,5; 120)	99 (87; 120)	0,493
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	62 (49; 72,5)	71 (60; 87)	0,012
NT-proBNP, нг/дл	322 (152,2; 1053)	305 (202,3; 691,3)	0,085
Іл-6, пг/мл	2,02 (1,18; 6,37)	2,78 (0,71; 5,8)	0,861
Інсулін, мкОд/мл	10,18 (6,01; 25,6)	14,87 (10,3; 26,5)	0,097
Церулоплазмін, мг/дл	65,62 (18,4; 95,4)	17,5 (14; 26)	0,006
МПО, нг/мл	0,005 (0,002; 0,009)	0,004 (0,001; 0,007)	0,140
СОД, од/л	1350 (1138; 1584)	1389 (1250; 1667)	0,135

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 Міннесотською анкетною ($r=-0,179$, $p=0,049$), віком ($r=-0,429$, $p<0,001$), кількістю балів за шкалою HADS-D ($r=-0,257$, $p=0,004$), товщиною МШП та задньої стінки ЛШ ($r=-0,308$, $p=0,001$ та $r=-0,188$, $p=0,037$ відповідно) та рівнем церулоплазміну ($r=-0,308$, $p=0,004$) (табл. 3.8) [256].

Час виконання проби Шульте прямо корелював з віком ($r=0,572$, $p<0,001$), кількістю балів якості життя за Міннесотською анкетною ($r=0,382$, $p<0,001$), 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 ($r=-0,213$, $p=0,017$). (табл. 3.9)

Таблиця 3.8

Кореляційні зв'язки між сумою балів за шкалою MMSE та клініко-інструментальними показниками хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена (rho)	p
Вік, роки	-0,429	0,000
MLHFQ, бали	-0,179	0,049
DASI, бали	0,275	0,002
Тест з 6-хв ходьбою, м	0,264	0,003
Шкала HADS тривога, бали	-0,061	0,501
Шкала HADS депресія, бали	-0,257	0,004
ФВ ЛШ, %	-0,132	0,143
Товщина ЗС ЛШ, см	-0,188	0,037
Товщина МШП, см	-0,308	0,001
iMM ЛШ, г/м ²	-0,041	0,649
Нь, г/л	0,141	0,119
Еритроцити $\times 10^9$ /л	0,204	0,023
Гематокрит	0,174	0,054
Лейкоцити $\times 10^9$ /л	0,043	0,638

Продовження табл. 3.8

Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена (rho)	p
Калій, ммоль/л	-0,110	0,231
Натрій, ммоль/л	-0,020	0,829
Білірубін, мкмоль/л	-0,046	0,639
ALT, у/л	0,087	0,374
AST, у/л	-0,450	0,637
Загальний білок, г/л	-0,047	0,723
Альбумін, г/л	0,186	0,171
Сечова кислота, мкмоль/л	-0,031	0,736
Глюкоза, ммоль/л	-0,156	0,084
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	0,275	0,002
Інсулін, мкОд/мл	0,237	0,009
NTproBNP, нг/дл	0,020	0,838
Іл 6, пг/мл	-0,041	0,663
Церулоплазмін, мг/дл	-0,308	0,004
СОД, од/л	0,205	0,028
МПО, нг/мл	-0,146	0,151
ПЗВД (%)	0,207	0,021

Таблиця 3.9.

Кореляційні зв'язки між часом виконання проби Шульте та клініко-інструментальними показниками хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена	p-значення
Вік, роки	0,572	0,000
The MLHFQ, бали	0,382	0,000
DASI, бали	-0,338	0,000
Тест з 6-хв ходьою, м	-0,350	0,000
Шкала HADS тривога, бали	-0,009	0,924
Шкала HADS депресія, бали	0,280	0,002
ФВ ЛШ, %	0,011	0,902
Товщина ЗС ЛШ, см	0,114	0,206
Товщина МШП, см	0,160	0,076
iMM ЛШ, г/м ²	-0,049	0,594
Нь, г/л	-0,292	0,001
Еритроцити x 10 ⁹ /л	-0,250	0,005
Гематокрит	-0,262	0,003
Лейкоцити x 10 ⁹ /л	0,023	0,800
Калій, ммоль/л	0,036	0,696
Натрій, ммоль/л	0,006	0,951
Білірубін, мкмоль/л	-0,008	0,939
ALT, у/л	-0,062	0,523
AST, у/л	-0,076	0,421

Продовження табл. 3.9

Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена	p-значення
Загальний білок, г/л	-0,095	0,476
Альбумін, г/л	-0,271	0,043
Сечова кислота, мкмоль/л	0,169	0,061
Глюкоза, ммоль/л	0,071	0,431
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	-0,351	0,000
NTproBNP, нг/дл	0,168	0,034
Іл 6, пг/мл	0,254	0,006
Церулоплазмін, мг/дл	0,097	0,378
СОД, од/л	-0,025	0,792
МПО, нг/мл	-0,084	0,411
ПЗВД, %	-0,213	0,017

3.3. Порівняльна клінічна характеристика хворих з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від стану когнітивної функції після корекції порівнюваних груп за віком.

На даному етапі роботи ми вирівняли групи пацієнтів з КД та без КД за віком та порівняли їх за основними клінічними, гемодинамічними та лабораторними показниками. Як видно з таблиці, виявлені нами достовірні відмінності у стані якості життя, рівні фізичної активності, сумі балів субшкали депресії HADS та прихильності до лікування між порівнюваними групами зберігались.

Вік також не вплинув на достовірність різниці між порівнюваними групами за дистанцією 6-хвилинної ходи ($p=0,049$) та станом ПЗВД ($p=0,037$) (таб.3.10).

Таблиця 3.10

Вік та показники клінічного анкетування пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від наявності когнітивної дисфункції (після корекції порівнюваних груп за віком).

Показники	Пацієнти з КД (MMSE $\leq$ 26 балів) Me (LQ; HQ) n=67	Пацієнти без КД (MMSE $\geq$ 27 балів) Me (LQ; HQ) n=39	p-значення
Вік, роки	60 (50; 65)	55 (44; 64)	0,058
Сума балів якості життя за анкетою MLHFQ	52 (39,5; 64,5)	51 (18; 60)	0,048
Індекс фізичної активності Дюка	18,9 (13,45; 39,5)	20,7 (11,7; 23,45)	0,042
Сума балів за анкетою HADS тривога	6 (3; 8)	5 (3; 7)	0,139
Сума балів за анкетою HADS депресія	7 (4; 9,5)	5 (3; 8)	0,038
Сума балів за анкетою Моріскі-Гріна	2 (2; 3)	4 (3; 4)	0,001
Сума балів за анкетою відділу СН	4 (4; 6)	8 (5; 9)	<0,001

Таблиця 3.11

Показники гемодинаміки, структурно-функціонального стану серця, потік-залежної вазодилататорної відповіді, результати тесту з 6-хвилинною ходьбою у хворих з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від наявності когнітивної дисфункції (після корекції порівнюваних груп за віком).

Показники	Пацієнти з КД (MMSE $\leq$ 26 балів) n=67	Пацієнти без КД (MMSE $\geq$ 27 балів) n=39	p - значення
ЧСС, уд/хв	76 (70; 86)	74 (68; 82)	0,206
САТ, мм рт. ст.	110 (102,5; 120)	110 (100; 120)	0,903
ДАТ, мм рт. ст.	70 (70; 85)	70 (70; 80)	0,960
ФВ ЛШ, %	27 (20; 33)	27 (21; 35)	0,990
ІММ ЛШ, г/м ²	134 (115,5; 163)	134,5 (114; 159)	0,967
Об'єм ЛП, мл	130 (110; 147,5)	123 (110; 165)	0,247
Товщина задньої стінки ЛШ, см	0,95 (0,9; 1,09)	0,9 (0,85; 1,0)	0,566
Дистанція 6-хвилинної ходи, м	336 (262,5; 430)	402 (25; 470)	0,049
ПЗВД, %	5,07 (2,75; 8,3)	7,52 (3,6; 12,0)	0,037

Таблиця 3.12

Показники лабораторного обстеження пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від наявності когнітивної дисфункції (після корекції порівнюваних груп за віком)

Показники	Пацієнти з КД (MMSE $\leq$ 26 балів) n=67	Пацієнти без КД (MMSE $\geq$ 27 балів) n=39	p-значення
Нь, г/л	152 (124,3; 155,8)	144 (129; 155)	0,876
Гематокрит	0,43 (0,36; 0,45)	0,42 (0,39; 0,44)	0,866
MCV	85,1 (82,3; 87,8)	82,5 (80,2; 86)	0,406
MCH	29,8 (28,2; 30,8)	28,9 (27,2; 30)	0,406
Калій, ммоль/л	4,3 (4,0; 4,6)	4,4 (4,3; 4,6)	0,452
Натрій, ммоль/л	142,5 (142; 143,8)	144 (142; 144)	0,144
Білірубін, мкмоль/л	17 (11,8; 18,5)	17,5 (12,8; 27,5)	0,973
АЛТ, у/л	23 (22; 30,8)	24 (17; 32)	0,956
АСТ, у/л	24 (19; 33)	23,5 (18; 30,8)	0,972
GGT, у/л	57,5 (31,8; 151,8)	66 (38; 122,5)	0,47
ALP, у/л	129,5 (95,8; 181)	112 (88,5; 191,5)	0,226
Загальний білок, г/л	69,5 (68,3; 71,5)	74 (69; 79)	0,466
Альбумін, г/л	42 (40,5; 42)	43 (36; 46)	0,811
Сечова кислота, мкмоль/л	426 (320,5; 578)	476 (351; 642)	0,997
Азот сечовини, ммоль/л	2,5 (3,17; 3,2)	2,46 (2,2; 2,9)	0,998
Креатинін, мкмоль/л	97,5 (82,3; 128,5)	99 (87; 120)	0,570
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	67 (49,5; 85)	71 (60; 87)	0,025
NT-proBNP, нг/дл	310 (164,1; 1050)	305 (202,3; 691,3)	0,824
Іл-6, пг/мл	2,4 (1,4; 17,1)	2,78 (0,71; 5,8)	0,828

Продовження табл. 3.12

Показники	Пацієнти з КД (MMSE $\leq$ 26 балів) n=67	Пацієнти без КД (MMSE $\geq$ 27 балів) n=39	p-значення
Інсулін, мкОд/мл	9,5 (4,52; 24)	14,87 (10,3; 26,5)	0,202
Церулоплазмін, мг/дл	80,1 (67,6; 99,7)	17,5 (14; 26)	<0,001
МПО, нг/мл	0,006 (0,002; 0,01)	0,004(0,001; 0,007)	0,408
СОД, од/л	1402 (968; 1815)	1389 (1250; 1667)	0,825

Висновки до розділу 3

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 ХСН та зниженою ФВ ЛШ КД спостерігається у 85 (68,6%) випадків та сполучена з клінічною тяжкістю СН і наявністю супутніх АГ, ІХС та ниркової дисфункції. Пацієнти з ХСН та КД достовірно старші за віком, мають гіршу якість життя, нижчу фізичну активність, вищий рівень депресивних проявів та гіршу прихильність до лікування порівняно з пацієнтами без КД. Наявність КД сполучена з більш низьким рівнем ШКФ, високою концентрацією церулоплазміну плазми крові, а також гіршим станом ПЗВД порівняно з аналогічними пацієнтами без КД. 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, товщиною задньої стінки ЛШ та МШП, рівнем церулоплазміну плазми крові. Час виконання проби Шульте прямо корелює з віком, ступенем погіршення якості життя, тяжкістю депресивних проявів та 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 [257].

Результати, представлені у даному розділі, опубліковані у вигляді статей і тезисів:

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.
2. Воронков ЛГ, Солонович АС, Ляшенко АВ, Ревенько ІЛ, Мхітарян 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.
3. 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.
4. 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.
5. Solonovych A. Cognitively impaired versus cognitively non-impaired chronic heart failure patients: which distinctions. *Europ. J. Heart Failure*. 2018; 20(Suppl.S1,P1115):280.

Розділ 4

КЛІНІЧНІ ПРЕДИКТОРИ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЇЇ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

4.1. Предиктори когнітивної дисфункції у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Наступним етапом нашої роботи стало виявлення чинників, асоційованих з КД у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Спочатку усі потенційні фактори КД тестувались за допомогою бінарної логістичної регресії та були розраховані нескориговані співвідношення шансів (СШ) та 95% довірчі інтервали. Так, за результатами бінарної логістичної регресії, основними предикторами КД у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛЖ виявились вік, супутня ІХС, у тому числі у поєднанні з АГ, а також їх тривалість. Достовірно більш високий ризик розвитку КД мали досліджувані з гіршою якістю життя та високим функціональним класом за NYHA, а також пацієнти з більшою тривалістю ХСН (табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

Результати регресійного аналізу* у пацієнтів с ХСН та зниженою ФВ ЛШ відносно наявності КД (клініко-демографічні параметри)

Показник	Співвідношення шансів	95% довірчий інтервал		р-значення
		НГ	ВГ	
Вік, роки	1,07	1,03	1,11	<0,001
Чоловіча стать	0,63	0,21	1,88	0,411
ІМТ, г/м ²	1,00	0,93	1,07	0,928
ІМ в анамнезі	2,06	0,91	4,66	0,084
Анемія	1,55	0,65	3,72	0,324

Продовження табл. 4.1

Показник	Співвідношення шансів	95% довірчий інтервал		р-значення
		НГ	ВГ	
Гіпотиреоз	0,55	0,14	2,16	0,389
Цукровий діабет	1,80	0,73	4,44	0,200
Статус курця	0,68	0,29	1,63	0,392
ІХС	3,46	1,44	8,30	0,005
ІХС у поєднанні з АГ	2,60	1,14	5,90	0,024
Фібриляція передсердь	1,44	0,67	3,09	0,345
НУНА ІІ	0,37	0,17	0,82	0,014
НУНА ІІІ-ІV	2,68	1,22	5,87	0,014
Сума балів за анкетой MLHFQ	1,02	1,002	1,04	0,033
Сума балів за анкетой DASI	0,96	0,94	0,99	0,004
Сума балів за анкетой Моріскі-Гріна	0,77	0,60	0,98	0,031
Дистанція 6-хвилинної ходи, метри	0,996	0,99	0,999	0,025
ПЗВД, %	0,9	0,83	0,98	0,013
Тривалість ХСН	1,02	1,001	1,03	0,038
Тривалість АГ	1,07	1,03	1,12	0,002
Тривалість ІХС	1,15	1,06	1,24	0,001

* Бінарна логістична регресія (уніваріантний аналіз).

Примітка: НГ – нижня границя, ВГ – верхня границя

У той же час менший ризик виникнення КД спостерігався у досліджуваних з більш високим рівнем фізичної активності, кращою прихильністю до лікування, а також кращою ендотелій-залежною вазодилататорною відповіддю.

Статистично значущого зв'язку між гемодинамічними та основними ехокардіографічними показниками і ризиком КД у наших досліджуваних

виявлено не було (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2

**Результати регресійного аналізу* у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ
відносно наявності КД (гемодинамічні та ехокардіографічні параметри)**

Показник	Співвідношення шансів	95% довірчий інтервал		р-значення
		НГ	ВГ	
САТ, мм рт.ст	1,03	0,99	1,07	0,137
ДАТ, мм рт.ст	0,998	0,96	1,03	0,894
ЧСС, уд/хв	1,01	0,98	1,05	0,490
V ЛП, мл	1,00	1,00	1,01	0,419
ФВ ЛШ, %	1,02	0,97	1,07	0,463
ІММ ЛШ, г/м ²	1,01	0,99	1,02	0,428

* Бінарна логістична регресія (уніваріантний аналіз).

Примітка: НГ – нижня границя, ВГ – верхня границя

Що стосується лабораторних параметрів, то більш високі рівні церулоплазміну у наших пацієнтів були достовірно асоційовані з ризиком виникнення у них КД. Поряд з цим, більш високі рівні ШКФ були пов'язані з меншим ризиком КД у досліджуваних (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Результати регресійного аналізу* у пацієнтів с ХСН та зниженою ФВ ЛШ
відносно наявності КД (лабораторні параметри)**

Показник	Співвідношення шансів	95% довірчий інтервал		р-значення
		НГ	ВГ	
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	0,98	0,96	0,996	0,021
Гемоглобін, г/л	0,99	0,97	1,02	0,474
Гематокрит	1,02	0,87	1,19	0,856
Білірубін, мкмоль/л	1,00	0,96	1,04	0,898

Продовження табл. 4.3

Показник	Співвідношення шансів	95% довірчий інтервал		р-значення
		НГ	ВГ	
Сечова кислота, мкмоль/л	1,00	1,00	1,00	0,551
АЛТ, у/л	1,01	0,99	1,02	0,467
АСТ, у/л	1,02	0,99	1,04	0,195
Цитрулін, Од/мл	1,00	0,99	1,01	0,964
Церулоплазмін, мг/дл	1,02	1,01	1,03	0,004
Мієлопероксидаза, нг/мл	1,45	1,01	2,09	0,080
Супероксиддисмутаза, Од/л	1,00	1,00	1,00	0,551
NTproBNP, нг/дл	1,00	1,00	1,00	0,402
Інсулін, мкОд/мл	1,00	0,88	1,14	0,987
Інтерлейкін 6, пг/мл	2,57	0,63	10,42	0,187

* Бінарна логістична регресія (уніваріантний аналіз).

Примітка: НГ – нижня границя, ВГ – верхня границя

На наступному етапі нашої роботи був виконаний покроковий логістичний мультиваріантний регресійний аналіз: статистично значущі фактори КД ($p < 0,05$) покроково включались до математичної моделі логістичної регресії [258].

У мультиваріантній регресійній моделі незалежними предикторами КД у наших пацієнтів виявились вік, тривалість АГ та рівень церулоплазміну плазми крові. Разом з цим, краща прихильність до лікування була пов'язана з меншим ризиком КД (табл. 4.4) [259].

Таблиця 4.4

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

Показник	Співвідношення шансів	β	95% довірчий інтервал		р- значення
			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 анкетой Моріскі-Гріна	0,68	0,677	0,49	0,93	0,017
Церулоплазмін	1,02	1,024	1,01	1,04	0,006

**2.9 Прогностичне значення стану когнітивної функції у пацієнтів з
хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого
шлуночка**

На сьогоднішній день несприятливе прогностичне значення факту наявності КД при ХСН є встановленим, однак, далеко не всі нейропсихологічні тести є прогностично інформативними. Виходячи з цього, на даному етапі роботи ми вирішили дослідити прогностичну значущість окремих когнітивних тестів, а також їх поєднання у наших пацієнтів.

Спочатку ми побудували криві кумулятивної виживаності для груп пацієнтів з $MMSE > 26$ балів (без КД) та $MMSE \leq 26$ балів (КД). Варто зазначити, що досліджувані групи пацієнтів з КД та без КД були співставні за гендерною ознакою, поширеністю постійної/персистуючої форми ФП та супутньою патологією (анемія, ХОЗЛ, ЦД) (табл. 3.4). У той же час серед досліджуваних з КД переважали пацієнти більш важкого функціонального класу за NYHA (III-IV). За гемодинамічними показниками - величиною САТ і ДАТ, ЧСС та величиною ФВ ЛШ досліджувані групи були співставними. Однак серед пацієнтів з КД переважали особи старшої вікової групи (табл. 3.4).

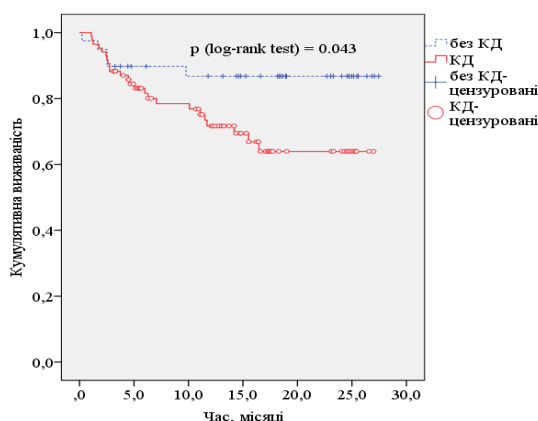


Рисунок 4.1. Криві виживання пацієнтів с ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від наявності КД

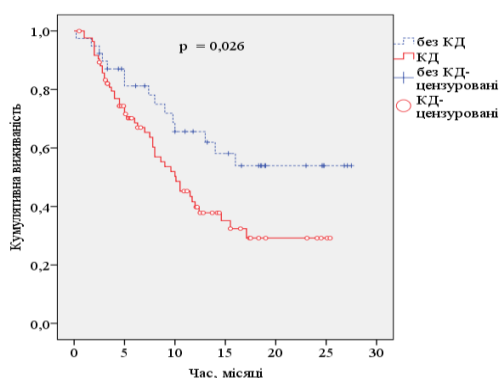


Рисунок 4.2. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) в залежності від наявності КД

Примітка: цензуrowані пацієнти з КД та без КД - досліджувані, у яких на момент закінчення терміну спостереження смерть або комбінована критична подія не наступили

Таблиця 4.5

Функції виживання в залежності від наявності КД

Стан когнітивної функції	Кількість пацієнтів	Кількість смертей	Цензуrowані спостереження		Середній час виживання місяці	95% довірчий інтервал для середнього часу виживання, місяці	
			N	%		НГ	ВГ
Без КД	39	5	34	82%	24,3	21,7	26,9
КД	85	22	61	74%	20,0	17,6	22,3
Всього	124	29	95	77%	21,7	19,9	23,5

Як видно по рисункам 4.1 та 4.2, група пацієнтів з КД мала достовірно гірший клінічний прогноз як у відношенні настання смерті, так і комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація).

Як видно з табл. 4.5, 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 ($p=0,043$).

Таблиця 4.6

Функції настання комбінованої критичної події в залежності від наявності КД

Стан когнітивної функції	Кількість пацієнтів	Кількість подій	Цензуровані спостереження		Середній час до події, місяці	95% довірчий інтервал для середнього часу до події, місяці	
			N	%		НГ	ВГ
Без КД	39	15	24	61,5%	18,5	15,0	22,0
КД	85	46	39	45,9%	12,7	10,5	14,9
Всього	124	61	63	50,8%	15,1	13,0	17,1

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 ($p=0,026$) (табл.4.6).

Наступним етапом роботи стало порівняння кривих виживання та настання комбінованої критичної події груп пацієнтів з КД та без КД після вирівнювання їх за віком та функціональним класом за NYHA, які, як відомо, самі по собі є маркерами несприятливого клінічного прогнозу пацієнтів з ХСН.

Після корекції порівнюваних груп пацієнтів за віком та функціональним класом за NYHA достовірні відмінності у виживаності та настання комбінованої критичної події зберігалися, що свідчить про вплив на гірший прогноз саме КД (рис. 4.3; 4.4).

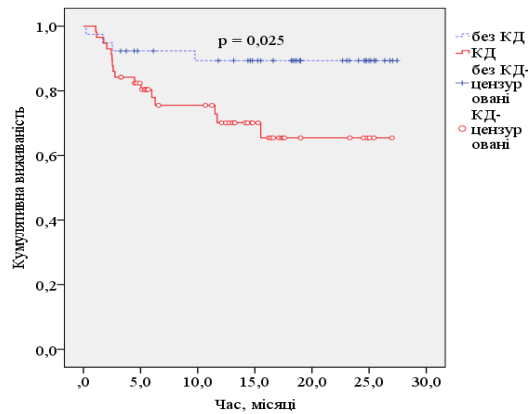


Рисунок 4.3. Криві виживання пацієнтів с ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від наявності КД після корекції порівнюваних груп за віком та ФК NYHA

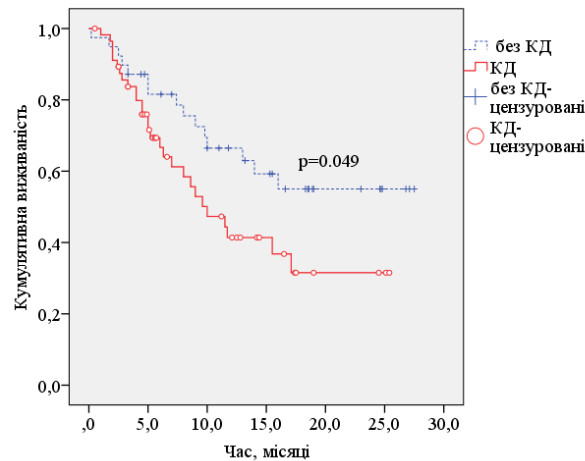


Рисунок 4.4. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) в залежності від наявності КД після корекції порівнюваних груп за віком та ФК NYHA

Шляхом покрокового аналізу нами було визначено межеве 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.

На наступному етапі нашої роботи ми спробували визначити вплив тривалості виконання проби Шульте на клінічний прогноз пацієнтів з ХСН. З

цією метою ми розділили досліджуваних на 2 групи за медіаною (54,15) часу виконання проби Шульте: $\leq 54,15$ сек. ($n = 62$) та $> 54,15$ сек. ($n = 62$). Варто відмітити, що у осіб з КД медіана часу виконання проби Шульте склала 61 сек. (min-32 сек, max-110 сек).

Як показано на рисунках 4.5 та 4.6, час виконання проби Шульте достовірно не вплинув на рівень смертності пацієнтів з ХСН, у той час як частота настання комбінованої критичної події була достовірно вище у групі пацієнтів з гіршими показниками виконання проби Шульте. Однак, ця різниця нівелювалась після вирівнювання досліджуваних груп за віком та класом NYHA (рис. 4.7, 4.8).

У той же час, при поділі пацієнтів на дві групи за поєднанням двох таких ознак, як «час виконання проби Шульте $>$ медіани (54,15)» + «сума балів підшкали депресії HADS $>$ медіани (6)» ($n = 39$ проти $n = 85$) дозволило збільшити ступінь статистичної достовірності різниці між зазначеними показниками виживання та настання комбінованої критичної події (рис. 4.9, 4.10). Варто відзначити, що у осіб з КД медіана суми балів підшкали депресії HADS складала 7 (min = 0; max = 16 балів) [259].

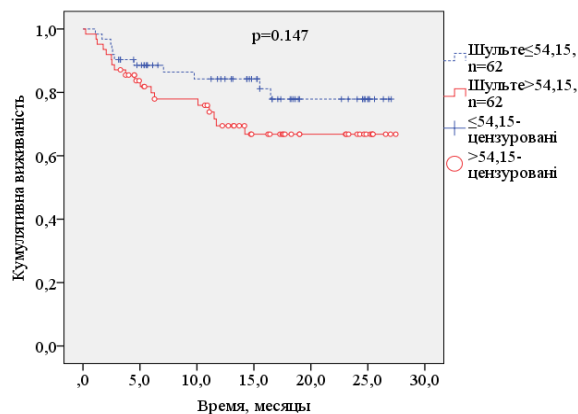


Рисунок 4.5. Криві виживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ залежно від медіани часу виконання проби Шульте

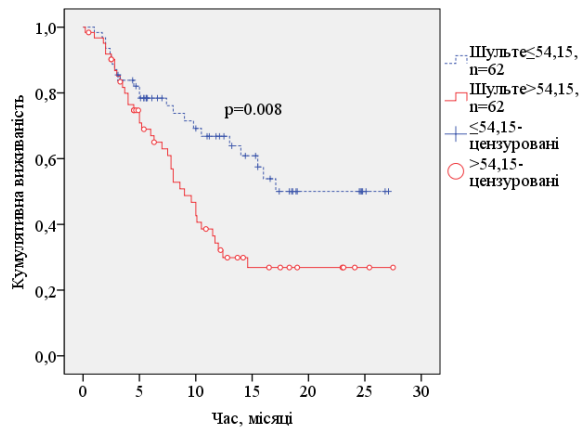


Рисунок 4.6. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від медіани часу виконання проби Шульте

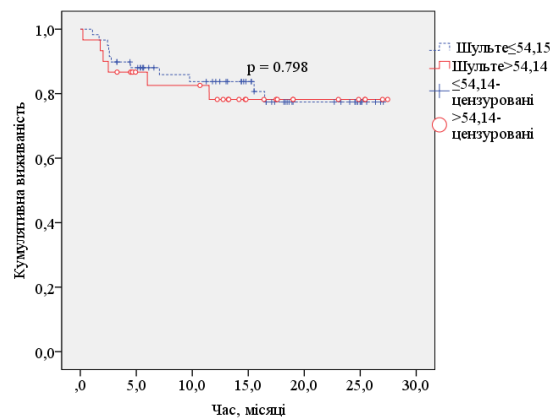


Рисунок 4.7. Криві виживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ залежно від медіани часу виконання проби Шульте після корекції порівнюваних груп за віком та ФК NYHA

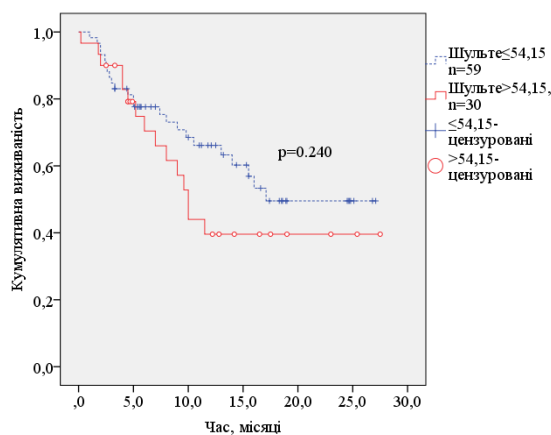


Рисунок 4.8. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від медіани часу виконання проби Шульте після корекції порівнюваних груп за віком та ФК NYHA

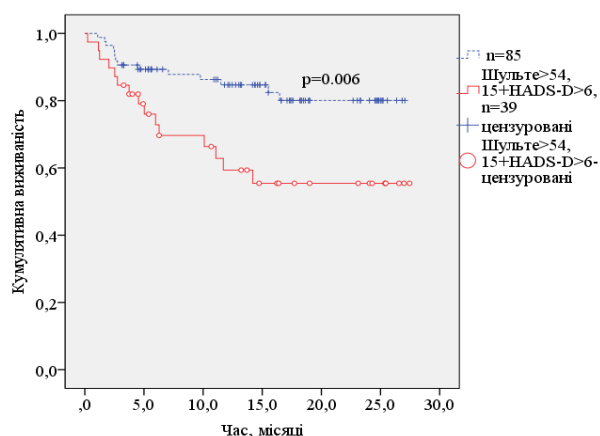


Рисунок 4.9. Криві виживання пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ при розділенні на групи за поєднанням 2-х ознак - «час виконання проби Шульте > медіани» + «сума балів підшкали депресії HADS > медіани»

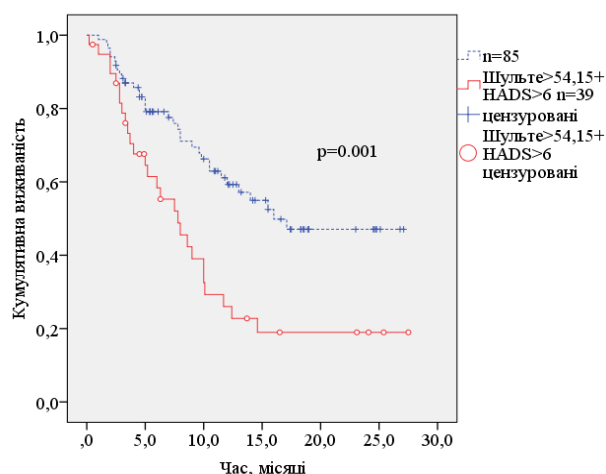


Рисунок 4.10. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ при розділенні на групи за поєднанням 2-х ознак - «час виконання проби Шульте > медіани» + «сума балів підшкали депресії HADS > медіани»

Висновки до розділу 4

Наявність КД у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ асоційована з віком, тривалістю симптомів ХСН, а також з наявністю та тривалістю таких супутніх захворювань як АГ та ІХС. 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 (за даними тесту з 6-хвилинною ходою, індексу DASI), більш низькою прихильністю до лікування, а також з гіршою потік-залежною вазодилататорною відповіддю.

За результатами багатомірного аналізу, незалежними предикторами КД у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛЖ є вік, тривалість АГ, низька прихильність до лікування і високий рівень церулоплазміну плазми крові.

Шкала MMSE має високу інформативність відносно прогнозування довгострокової виживаності та настання комбінованої критичної події (смертність або госпіталізація) у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ навіть після корекції порівнюваних груп за віком та функціональним класом за NYHA. У той же час, використання проби Шульте має низьку прогностичну інформативність відносно виживання; її використання демонструє достатню інформативність щодо настання комбінованого критичного події, яке, однак, нівелюється після корекції порівнюваних груп за віком та функціональним класом NYHA.

Включення в 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 (смерть або госпіталізація) [260].

Результати, представлені у даному розділі, опубліковані у вигляді статей і тез:

1. Солонович АС, Ляшенко АВ, Мхитарян ЛС, Гавриленко ТИ, Ревенько ИЛ, Воронков ЛГ. Предикторы когнитивной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Український терапевтичний журнал*. 2018;(2): 52-59.

2. 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.

3. 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.

Розділ 5

ЗВ'ЯЗОК СТАНУ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ З ПРИХИЛЬНІСТЮ ДО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОСТАННЬОЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

На даному етапі роботи ми вирішили дослідити зв'язок між станом КФ та прихильністю до лікування, а також оцінити прогностичну інформативність анкет прихильності до лікування (Моріскі-Гріна та хворобо-специфічної анкети відділу СН) у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ [261].

Відсотковий розподіл пацієнтів за ступенем прихильності до лікування в залежності від стану КФ наведений в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

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	
	п	%	п	%	п	%	п	%
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

Спочатку ми порівняли показники когнітивних тестів у досліджуваних в залежності від їх прихильності до лікування. Як видно з таблиць 5.2 та 5.3, досліджувані групи достовірно відрізнялись за сумою балів тесту MMSE та часом виконання проби Шульте. У той же час, достовірної різниці у сумі балів тривоги та депресії за шкалою HADS між досліджуваними групами виявлено не було.

Таблиця 5.2

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

Показник	Пацієнти з високим комплайнсом (4 бали) n=36 Me (LQ;HQ)	Пацієнти з середнім комплайнсом (3 бали) n=39 Me (LQ;HQ)	Пацієнти з низьким комплайнсом (≤ 2 балів) n=49 Me (LQ;HQ)	p
MMSE, бали	26,5 (25,3;27,8)	25 (24;26,5)	25 (24;26)	0,006
Шульте, сек.	50,9 (39,7;58,9)	54,5 (45,5;64,2)	65,8 (48;75,4)	0,038
HADS-A, бали	5 (3;7)	4 (2;8)	6 (3;8)	0,625
HADS-D, бали	6 (3; 9,8)	6 (3;10)	7 (4;9)	0,861

Кількість балів прихильності до лікування як за анкетною Моріскі-Гріна, так і за анкетною відділу СН прямо корелювала з кількістю балів за шкалою MMSE за відсутності зв'язку показників КФ та кількістю балів за шкалою депресії і тривоги HADS (таблиці 5.4; 5.5).

Таблиця 5.3

Порівняльна характеристика показників когнітивних тестів пацієнтів з ХСН в залежності від суми балів прихильності до лікування за хворобо-специфічною анкетой відділу СН.

Показник	Пацієнти з високим комплайнсом (8-10 балів) n=56 Me (LQ;HQ)	Пацієнти з середнім комплайнсом (5-7 балів) n=43 Me (LQ;HQ)	Пацієнти з низьким комплайнсом (≤ 4 бали) n=25 Me (LQ;HQ)	p
MMSE, бали	26 (25;27)	25 (24; 27,5)	25 (24; 26)	0,023
Шульте, сек.	50,2 (39,2; 60,5)	53,8 (42,6; 78,6)	60,0 (47,6;70,2)	0,043
HADS-A, бали	5 (3;8)	4 (2;7)	5 (3;8,5)	0,625
HADS-D, бали	6 (3; 9,8)	6 (3;8)	8 (4;10)	0,398

Таблиця 5.4

Кореляційний взаємозв'язок між сумою балів прихильності до лікування за анкетой Моріскі-Гріна і показниками когнітивних тестів

Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена	p
MMSE, бали	0,186	0,038
Шульте, сек.	-0,089	0,327
HADS-A, бали	-0,079	0,924
HADS-D, бали	-0,008	0,928

Таблиця 5.5

Кореляційний взаємозв'язок між сумою балів прихильності до лікування за анкетною відділу СН та показниками когнітивних тестів.

Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена	p
MMSE, бали	0,204	0,023
Шульте, сек.	-0,110	0,223
HADS-A, бали	0,011	0,896
HADS-D, бали	-0,065	0,476

Таблиця 5.6

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

Показник	Пацієнти з високим комплайнсом (4 бали) n=36 Me (LQ;HQ)	Пацієнти з середнім (3 бали) та низьким комплайнсом (≤ 2 балів) n=88 Me (LQ;HQ)	p
MMSE, бали	26,5 (25,3;27,8)	25 (24; 27)	0,009
Шульте, сек.	50,9 (39,7;58,9)	56 (44,2; 74,6)	0,042
HADS-A	5 (3;7)	5 (3; 8)	0,730
HADS-D	6 (3; 9,8)	6 (4; 9,8)	0,892

На наступному етапі роботи ми вирішили виділити окрему групу пацієнтів з високим комплайнсом (4 бали за анкетною Моріскі-Гріна та 8-10 балів за анкетною відділу СН) та порівняти показники когнітивних тестів у них з такими у осіб з низьким/середнім комплайнсом. Як показано у таблицях 5.6 та 5.7, група

досліджуваних з високим комплайнсом мала достовірно кращі показники когнітивних тестів (MMSE та Шульте), ніж досліджувані з середнім/низьким комплайнсом. Це однаковою мірою стосувалось як анкети Моріскі-Гріна, так і нашої. Водночас, пацієнти з різним ступенем комплайнсу не розрізнялись за даними анкетування щодо вираженості депресивно-тривожних проявів.

Таблиця 5.7

Порівняльна характеристика показників когнітивних тестів пацієнтів з ХСН в залежності від суми балів прихильності до лікування за анкетною відділу СН

Показник	Пацієнти з високим комплайнсом (8-10 балів) n=56 Me (LQ;HQ)	Пацієнти з середнім та низьким комплайнсом (≤ 7 балів) n=67 Me (LQ;HQ)	p
MMSE, бали	26 (25;27)	25 (24; 26)	0,001
Шульте, сек.	50,2 (39,2; 60,5)	57,3 (48,9; 71,4)	0,022
HADS-A	5 (3;8)	5 (3; 7)	0,511
HADS-D	6 (3; 9,8)	7 (4; 9)	0,757

На наступному етапі ми порівняли криві виживаності пацієнтів з високим та низьким/середнім комплайнсом. При побудові кривих виживаності було виявлено, що анкета Моріскі-Гріна не мала достовірної прогностичної значущості як у відношенні настання смерті, так і комбінованої критичної події (смертність/госпіталізація) у хворих з ХСН (рис. 5.1; 5.2).

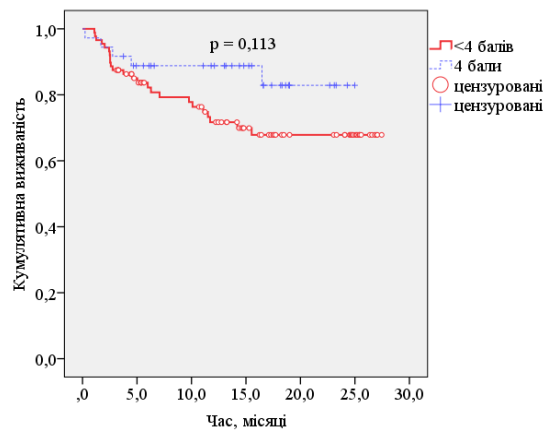


Рисунок 5.1. Криві виживання пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ в залежності від прихильності до лікування за анкетой Моріскі-Гріна.

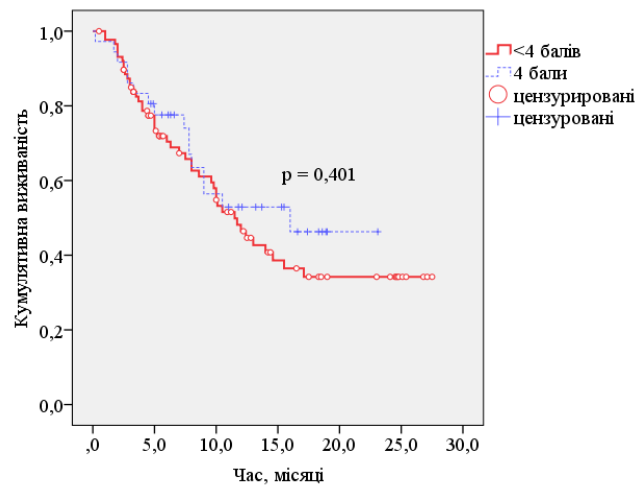


Рисунок 5.2. Криві настання комбінованої критичної події у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ в залежності від прихильності до лікування за анкетой Моріскі-Гріна.

У той же час хворобо-специфічна анкета відділу СН показала достовірну інформативність відносно прогнозування довготривалої виживаності та настання комбінованої критичної події (рис. 5.3 та 5.4).

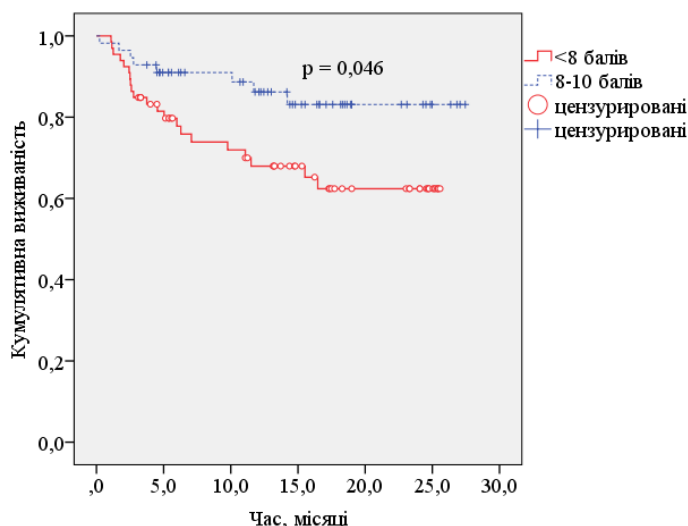


Рисунок 5.3. Криві виживання пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ в залежності від прихильності до лікування за анкетой відділу СН

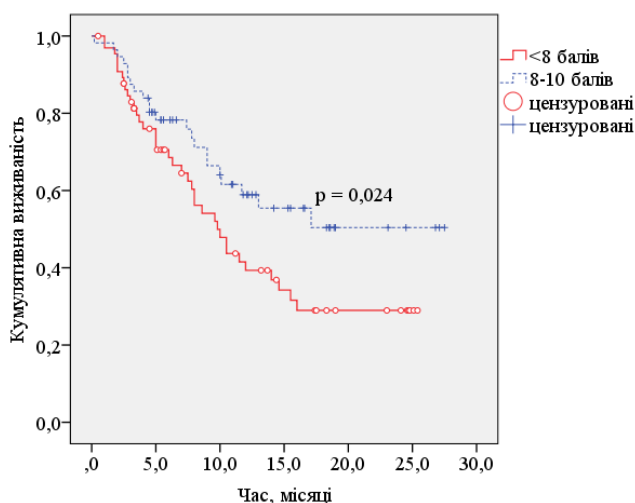


Рисунок 5.4. Криві настання комбінованої критичної події пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ в залежності від прихильності до лікування за анкетой відділу СН

Висновки до розділу 5:

Більше половини хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ мають низьку та середню прихильність до лікування, яка сполучена з гіршими показниками когнітивних тестів (MMSE та проба Шульте). Поряд з цим, рівень депресивних та тривожних проявів достовірно не пов'язаний з прихильністю до лікування у вищезазначеної категорії пацієнтів. Дані щодо зв'язку прихильності до

лікування з результатами когнітивних тестів, отримані за допомогою розробленої нами анкети співставні з такими за стандартизованою анкетой Моріскі-Гріна.

Використання хворобо-специфічної анкети відділу СН має високу інформативність щодо прогнозування довгострокової виживаності та настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, у той час як анкета Моріскі-Гріна не продемонструвала вищезазначеної прогностичної інформативності.

Результати, представлені у даному розділі, опубліковані у вигляді статті:

Воронков ЛГ, Солонович АС, Ляшенко АВ, Ревенько ІЛ, Якушко ЛВ, Паращенко 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.

Розділ 6

ДИНАМІКА СТАНУ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ, ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА
ЕНДОТЕЛІЙ-ЗАЛЕЖНОЇ ВАЗОДИЛАТАТОРНОЇ ВІДПОВІДІ У ПАЦІЄНТІВ З
ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЗНАЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ
ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА НА ФОНІ ПРИЙОМУ ФІКСОВАНОЇ
ЛІКАРСЬКОЇ КОМБІНАЦІЇ МЕЛЬДОНІЮ ТА ГАММА-БУТИРОБЕТАЇНУ

Серед механізмів, що можуть сприяти формуванню когнітивних порушень, є порушення функції ендотелію. Одним з кардинальних проявів ЕД є нездатність судин до адекватної дилатації у відповідь на фізіологічні стимули. Незалежно від маніфестації клінічних проявів атеросклерозу (коронарні, периферичні чи церебральні судини) феномен ЕД має системний характер.

Незважаючи на стандартне лікування ХСН, яке включає в себе препарати, здатні поліпшувати ендотеліальну функцію, у таких пацієнтів навіть на фоні прийому вищенаведених лікарських засобів зберігається ЕД. Тому пошук нових терапевтичних підходів, здатних поліпшувати ЕФ вбачається вельми актуальним [262].

Одним із таких нових підходів є активація NO-продукуючої функції ендотелію шляхом стимуляції ендотеліальних мускаринових рецепторів. В експериментальних дослідженнях було встановлено, що відомий серцево-судинний засіб мельдоній здатний збільшувати активність eNOS шляхом стимуляції вищезгаданих рецепторів складними ефірами гама-бутиробетаїну (ГББ) [263]. Передумовою для реалізації такого ефекту є зростання тканинної концентрації ГББ внаслідок блокування мельдонієм синтезу карнітину, в процесі якого ГББ виступає як вихідний субстрат [264]. Блокування синтезу карнітину лежить в основі класичного механізму терапевтичної дії мельдонію [265]. Важливо відзначити, що на відміну від вищезгаданого «класичного» механізму, який реалізується поступово в процесі регулярного прийому мельдонію, ГББ-залежний ефект стимуляції синтезу ендотелієм NO виникає швидко, тобто практично відразу після початку застосування препарату [266]. У виконаних

раніше пілотних дослідженнях було показано, що у пацієнтів із дуже високим серцево-судинним ризиком (ІХС зі стенокардією, перенесеним ІМ, супутніми АГ, ЦД та істотними порушеннями ендотеліальної функції) застосування фіксованої комбінації мельдонію 360 мг і ГББ 120 мг за даними тесту з реактивною гіперемією супроводжувалось швидким і вираженим (на 80% від вихідного впродовж першої години) збільшенням ПЗВД, у тому числі трансформації останньої з прогностично вкрай несприятливої — парадоксальної на адекватну [265].

Пригнічення парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи при ХСН маніфестує ацетилхолінергічною недостатністю, зокрема пригніченням процесу ацетилхолін-опосередкованої нейротрансмісії на рівні центральних мозкових структур. Продемонстровано ключову роль холінергічної недостатності у виникненні деменції різної етіології (як при хворобі Альцгеймера, так і судинної), а також у природі порушень уваги й запам'ятовування інформації.

З огляду на доведену роль послаблення холінергічних впливів і порушення функції ендотелію у формуванні когнітивних порушень (див. вище) було вирішено з'ясувати, якою мірою терапевтичний вплив на зазначені ланки патогенезу останніх може виявитися корисним у їх подоланні в пацієнтів із ХСН [267].

У даний етап роботи було включено 24 пацієнти з ХСН. Детальна клінічна характеристика зазначеної групи досліджуваних наведена в розділі 2 (див. табл.2.5). 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 (табл.2.5). Кожен з пацієнтів продовжував отримувати зазначене базове лікування без змін дозування та режиму прийому препаратів.

В ході чотирьох тижнів лікування препаратом достовірного впливу на ЧСС та рівень офісного АТ виявлено не було (табл.6.1).

В той же час, наприкінці четвертого тижня лікування досліджувані продемонстрували суттєве статистично достовірне покращення КФ за даними тесту MMSE та проби Шульте. Це також супроводжувалось статистично значущим поліпшенням якості життя за анкетною MLHFQ. Зазначені ефекти асоціювались зі значним зростанням магнітуди ЕЗВД ПА (табл. 6.1) [268].

Таблиця 6.1

Показники гемодинаміки, когнітивних тестів, суми балів за шкалами якості життя, тривоги/депресії та ПЗВД до та після 4 тижнів лікування комбінацією мельдонія з ГББ

Показники	Вихідні n=24 Me (LQ;UQ)	Через 4 тижні n=24 Me (LQ;UQ)	p
ЧСС (уд/хв)	73,5 (68,25; 83)	75,5 (70; 84,25)	0,739
АТ сист. (мм. рт. ст.)	115,000 (110; 120)	112,5 (110; 120)	0,873
MMSE (бали)	25 (24; 26)	26 (24,25; 27)	0,000
Проба Шульте, (сек.)	55,8 (44,95; 67,85)	52,3 (43,85; 66,85)	0,000
MLHFQ (бали)	47 (31,25; 57,75)	44 (20,25; 54,5)	0,002
HADS тривога (бали)	6 (3; 7,75)	5,5 (3; 7)	0,095
HADS депресія (бали)	6 (3; 7)	5 (4;7)	0,471
ПЗВД (%)	5,405 (3,125; 7,881)	8,581 (5,49; 11,12)	0,000

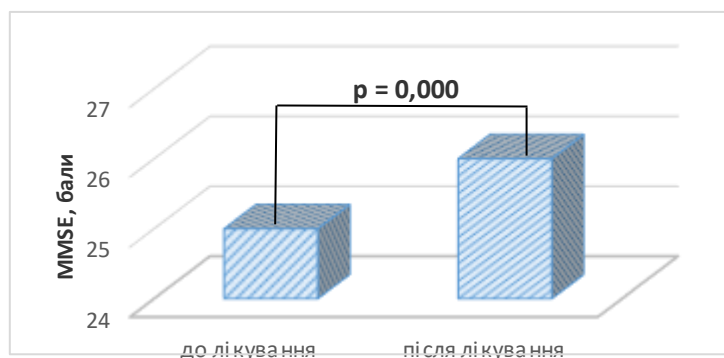


Рисунок 6.1. Динаміка MMSE на фоні 4-тижневого прийому фіксованої комбінації мельдонію з ГББ

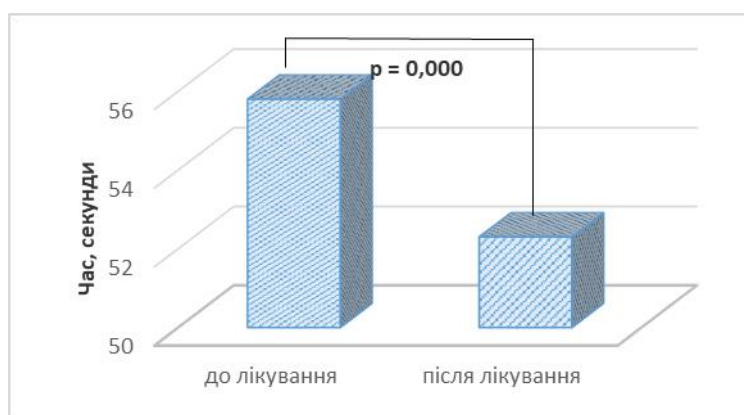


Рисунок 6.2. Динаміка часу виконання проби Шульте на фоні 4-тижневого прийому фіксованої комбінації мельдонію з ГББ



Рисунок 6.3. Динаміка стану якості життя за MLHFQ на фоні 4-тижневого прийому фіксованої комбінації мельдонію з ГББ

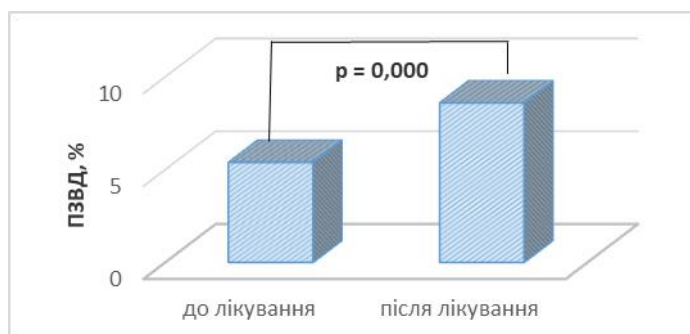


Рисунок 6.4. Динаміка ПЗВД ПА на фоні 4-тижневого прийому фіксованої комбінації мельдонію з ГББ

З таблиці 6.1 також видно, що за результатами аналізу шкали HADS не виявлено достовірної різниці у рівні депресивних проявів до та після лікування, хоча сума балів за шкалою тривоги продемонструвала (статистично не достовірну) тенденцію до зниження ($p=0,095$).

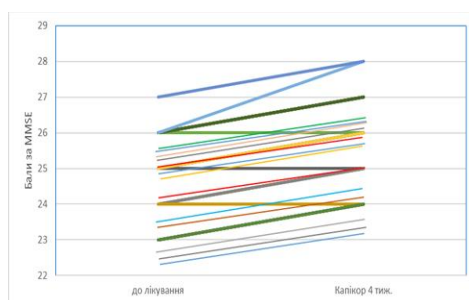


Рис. 6.5. Індивідуальна динаміка суми балів за шкалою MMSE в пацієнтів з ХСН на фоні лікування фіксованою комбінацією мельдонія з ГББ.

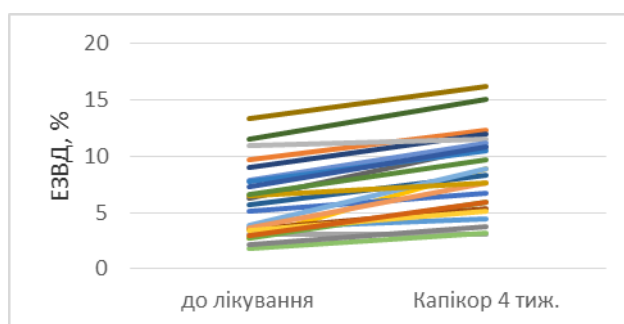


Рис. 6.6. Індивідуальна динаміка EZVD в пацієнтів з ХСН на фоні лікування фіксованою комбінацією мельдонія з ГББ.

Аналіз індивідуальної динаміки суми балів за шкалою MMSE та EZVD на фоні лікування препаратом Капікор показав, що покращення відповідних

зазначених вище показників спостерігалось у переважної більшості обстежених, зокрема MMSE у 20 випадках, ЕЗВД – у всіх обстежених (рис. 6.5; 6.6).

Висновки до розділу 6

Прийом впродовж чотирьох тижнів пацієнтами з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ фіксованої комбінації мельдонію з ГББ, яка додавалась до стандартного базового лікування (іАПФ, бета-блокатор, АМР, діуретик), супроводжувався в них достовірним покращенням стандартизованих показників КФ (сума балів за шкалою MMSE, час виконання проби Шульте) та покращенням стану якості життя у вигляді достовірного зниження суми балів за MLHFQ. Зазначені ефекти супроводжувалися істотним статистично вірогідним покращенням ЕЗВД ПА за даними тесту з реактивною гіперемією [269].

Результати, представлені у даному розділі, опубліковані у вигляді статей і тез:

1. 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-бутиробетайну. *Серце і судини*. 2018;(4):62-67.

2. 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-бутиробетайну. *Ліки України*. 2018;(4):30-35.

3. 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.

4. 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.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається однією з фундаментальних проблем сучасної кардіології, що зумовлено її незадовільним клінічним прогнозом та істотним порушенням якості життя, навіть за умови застосування сучасних методів її лікування [17]. Рівень смертності від ХСН протягом перших п'яти років після встановлення діагнозу досягає 59% серед чоловіків і 45% серед жінок. Один з 4-5 пацієнтів помирає протягом першого року після встановлення діагнозу ХСН [18]. В даному контексті велике значення при ХСН набуває визначення ролі різних чинників, здатних впливати на перебіг і прогноз даного захворювання.

Порушення насосної функції серця при даному синдромі зумовлює низку патофізіологічних реакцій, які врешті призводять до ушкодження та негативних змін з боку різних органів та тканин, і, у тому числі, ГМ [17]. Встановлено, що при ХСН нерідко зустрічається когнітивний дефіцит, частота якого є істотно вищою, ніж у здорових осіб співставного віку [7; 270] .

Дослідження патофізіологічних механізмів формування КД при ХСН наразі тривають. Існують дані про взаємозв'язок ХСН з втратою сірої речовини ГМ, що може призводити до порушення КФ, у тому числі і до виникнення у пацієнтів складностей з виконанням лікарських рекомендацій та дотримання режиму фармакотерапії. Зазначається, що найбільша втрата сірої речовини відбувається у відділах головного мозку, що відповідають за пам'ять, мислення і планування [9; 10].

Точні механізми, що пояснюють взаємозв'язок між ХСН та когнітивним дефіцитом залишаються не вивченими. Дані літератури свідчать, що КД при ХСН може бути зворотньою, принаймні частково, і це пов'язано з покращенням систолічної функції серця. На користь цього свідчить можливість покращення КФ після трансплантації серця та кардіоресинхронізуючої терапії [152; 153]. Наразі, існують лише поодинокі дослідження щодо з'ясування зазначених вище механізмів.

У літературі мало даних щодо впливу препаратів, які застосовуються для лікуванні ХСН, на КФ. Відсутні рекомендації щодо особливості ведення пацієнтів з ХСН в залежності від стану когнітивної функції, вибору режиму фармакотерапії. Також недостатньо розроблені методи контролю за дотриманням пацієнтами рекомендацій лікаря.

Враховуючи викладене вище, *метою* даної роботи стало 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.

При виконанні роботи вирішувались наступні *завдання*:

1. Вивчити розповсюдженість КД у диспансерній групі пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, дослідити можливий зв'язок стану когнітивної функції 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, СОД, церулоплазміном, цитруліном, ІЛ-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, хворобо-специфічна 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.

Для вирішення зазначених вище завдань використовувались наступні *методи* дослідження:

1. Загальноклінічні (збір анамнезу, огляд, пальпація, перкусія, аускультация).
2. Антропометричні (виміри зросту, ваги, ІМТ).
3. Оцінювання якості життя за опитувальником The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ); самооцінка пацієнтами побутової фізичної активності за допомогою анкети Університету Дюка (Duke Activity Status Index - DASI), тест з 6-хвилинною ходьбою.
4. Стандартні методики нейропсихологічного тестування: коротка шкала дослідження психічного статусу (Mini-Mental State Examination – MMSE); проба Шульте; шкала тривоги та депресії HADS.
5. Оцінка прихильності до лікування за допомогою опитувальника Моріскі-Гріна та хворобо-специфічної анкети відділу СН.
6. Неврологічний огляд з оцінкою неврологічного статусу.
7. Загальноклінічні аналізи крові та сечі.
8. Біохімічні (визначення вмісту електролітів крові, печінкових ферментів та білірубину, креатиніну з розрахунком ШКФ за формулою EPI, глюкози та рівня глікованого гемоглобіну (за необхідності), сечової кислоти, маркерів оксидантного стресу – церулоплазміну, цитруліну, мієлопероксидази, супероксиддисмутази);
9. Імуноферментні (визначення інсуліну, інтерлейкіну 6, NT-proBNP)
10. Інструментальні: ЕКГ, ультразвукова діагностика (ЕхоКГ, УЗД ОЧП (за необхідності), МРТ голови (за необхідності хворим із синусовим ритмом), проба з реактивною гіперемією.
11. Статистична обробка інформації здійснювалась за допомогою програм Microsoft Excel, SPSS 22.0.

Всього обстежено 124 пацієнти 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)) без гострого порушення мозкового кровообігу в анамнезі, що перебували на стаціонарному лікуванні у відділі серцевої недостатності ДУ «Національний

науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска». Серед досліджуваних переважали чоловіки – 83 % (103 особи). Етіологічним чинником розвитку ХСН була ІХС (94 особи) або ДКМП (19 осіб). Супутню АГ в анамнезі мали 92 особи, ЦД – 35 осіб. 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.

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 (розділ 3) присвячений з'ясуванню поширеності КД серед пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Медіана суми балів за шкалою MMSE дорівнювала 26 балам. Серед досліджуваних розповсюдженість КД складала 68,6 % (85 осіб). Це співпадає з даними літератури: за результатами проведених раніше досліджень, КД спостерігається у 30-80% таких пацієнтів [7]. Далі ми вирішили визначити клінічні та інші чинники, асоційовані з КД у наших пацієнтів. З цією метою ми розділили досліджуваних на групи за різними клініко-демографічними критеріями (див. розділ 3.1) та порівняли їх за сумою балів когнітивних тестів. Так, достовірної різниці у сумі балів за шкалою MMSE та часом виконання проби Шульте між групами чоловіків та жінок, групами пацієнтів з ФП та з синусовим ритмом, попри очікування, виявлено не було. Можна зробити припущення, що саме по собі істотне зниження систолічної функції серця (медіана ФВ ЛШ в загальній групі пацієнтів склала 28 %) виступає чинником нівелювання потенційних відмінностей у ступенях розладу КФ у групах пацієнтів з ФП та з синусовим ритмом, які спостерігаються у когорті пацієнтів без СН [270-272]. У даному контексті варто навести дані про суттєву втрату сірої речовини головного мозку у пацієнтів з систолічною ХСН та

синусовим ритмом [273; 274], а також результати досліджень, які свідчать про значний негативний вплив істотного загального тягаря ектопічних скорочень, притаманного пацієнтам з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, на церебральний кровотік [275-277]. За даними дослідження ARIC за участю 1527 пацієнтів, де досліджуваних було розподілено на чотири групи залежно від наявності або відсутності СН та наявності або відсутності ФП, було виявлено, що розповсюдженість субклінічних інфарктів ГМ була найбільшою у групі пацієнтів з СН без ФП – 29,3 % [278]. Автори вважають, що, з одного боку, у пацієнтів з СН можуть бути інші, окрім ФП, причини розвитку субклінічних інфарктів (наприклад, системний атеросклероз, гіперкоагуляція крові тощо), з іншого – у таких пацієнтів може мати місце не зафіксована раніше пароксизмальна ФП. У даному контексті вважається доцільним навести дані щодо підвищеного ризику інсульту у пацієнтів зі збільшеним об'ємом лівого передсердя. Так, метааналіз, проведений Overvad та співавт. показав, що пацієнти зі збільшеним розміром лівого передсердя та синусовим ритмом мають вищий ризик розвитку інсульту, ніж суб'єкти з нормальним лівим передсердям [279]. Автори наголошують на необхідності проведення подальших досліджень у цьому напрямку.

Достовірно нижча кількість балів за шкалою MMSE та більша тривалість виконання проби Шульте спостерігалися у групі пацієнтів з тяжчим функціональним класом за NYHA ($p < 0,001$ для обох показників), наявністю супутніх АГ ($p = 0,04$ та $p = 0,012$, відповідно) та ІХС ($p < 0,001$ для обох показників стану КФ), а також з перенесеним ІМ ($p < 0,001$ та $p = 0,002$ відповідно). Ці дані підтверджуються і даними літератури. Так, у дослідженні, проведеному на 83 пацієнтах, госпіталізованих з приводу декомпенсації СН, було показано, що ІV ФК за NYHA був пов'язаний з низькою сумою балів за шкалою MMSE (< 24) [280]. АГ та ІХС на теперішній час розглядаються як важливі предиктори виникнення деменції та когнітивних порушень у цілому у всіх вікових групах [127; 281], тобто вони виступають самостійними чинниками ризику виникнення КД, у тому числі і у пацієнтів з ХСН. Відмінності показників стану КФ у

пацієнтів з ДКМП та ІХС можна пояснити достовірно старшим віком останніх (64 р. проти 43,5 р. у групі ДКМП, $p < 0,001$).

Аналіз супутньої патології показав, що обстежені з ЦД та ХОЗЛ не відрізнялись за кількістю балів по MMSE та часом виконання проби Шульте від аналогічних хворих без вищенаведених коморбідних станів. Це можна пояснити досить невеликою кількістю хворих з ХОЗЛ та ЦД, залучених у наше дослідження (22 та 35 відповідно). Однак, серед хворих з ЦД спостерігався достовірно вищий відсоток розповсюдженості КД ($p = 0,049$). В той же час достовірно гірші показники MMSE та проби Шульте мали досліджувані 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). Анемія може підсилювати кисневе голодування головного мозку, яке і без того спостерігається при ХСН, таким чином ще більше погіршуючи КФ. Гірші показники КФ у групі пацієнтів з нирковою дисфункцією можна пояснити переважанням в останній пацієнтів з АГ (82,1 % проти 66,2 % у групі пацієнтів без ниркової дисфункції, $p = 0,031$).

Отримані результати слугували обґрунтуванням наступного етапу роботи – а саме, виявлення відмінностей у клініко-демографічних, гемодинамічних та лабораторних показниках між пацієнтами з КД та без КД. Аналіз показників загальноклінічного обстеження, інструментальних та лабораторних методів виявив суттєві розбіжності в клінічній характеристиці досліджуваних груп пацієнтів в залежності від наявності КД (розділ 3.2). Незважаючи на те, що обидві групи пацієнтів не відрізнялись за гемодинамічними показниками (ЧСС, АТ, ФВ ЛШ), пацієнти з КД були старші за віком, мали достовірно тяжчий функціональний клас (NYHA III-IV), гіршу якість життя та нижчий рівень фізичної активності. Отже, вищенаведені дані дозволяють розглядати пацієнтів з ХСН та КД як клінічно більш тяжких. Ці дані підтверджуються і даними літератури. Так, у дослідженні Baldasseroni S. та співавторів, проведеному на 80 амбулаторних літніх пацієнтах, відстань 6-хвилинного тесту позитивно корелювала з балами за MMSE [282]. У дослідженні Debette S. та співавторів, проведеному на 83 пацієнтах, госпіталізованих з приводу декомпенсації ХСН,

було показано, що IV ФК за NYHA був незалежно асоційований з MMSE <24 (ВШ = 4,1 (95% ДІ: 1,0-16,4)) [280]. Зниження мозкового кровотоку часто є важливою детермінантою змін, що відбуваються у головному мозку у хворих з ХСН. У дослідженні N. Gruhn і співавт. церебральний кровотік, оцінений за допомогою однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (SPECT), був знижений приблизно на 30% у пацієнтів з тяжкою ХСН (III-IVФК за NYHA) [283].

Факт, що найбільш вагомими факторами ризику розвитку порушення КФ є похилий і старечий вік, є загальновідомим [5]. Однак, у дослідженні T. R. Gure та C. Blaum, в якому було проаналізовано 6189 хворих з ХСН (віком ≥ 67 років), було показано, що наявність ХСН була незалежно асоційована з помірною/тяжкою КД навіть після коректування порівнюваних вибірок пацієнтів за віком, рівнем освіти та достатку, перенесеним гострим порушенням мозкового кровообігу (ВШ: 1.48; 95% ДІ: 1.10-1.99) [284].

В той же час звертає на себе увагу відсутність зв'язку порушення систолічної функції ЛШ з КД, що актуалізує роль системних механізмів у формуванні КД у даної категорії пацієнтів. Дані літератури з цього приводу є суперечливими. Так, у одному дослідженні невеликої групи людей похилого віку (середній вік 76,6 років) з ХСН (III ФК за NYHA) автори отримали нелінійну позитивну кореляцію між ФВ і балами за MMSE: когнітивна функція була значно нижчою пацієнтів з ФВ ЛШ $\leq 30\%$ [116]. У іншому дослідженні, [162] в якому оцінювався вплив фракції викиду на пам'ять було проаналізовано 207 пацієнтів з СН віком від 17 до 72 років, було показано, що вплив ФВ змінювався з віком: досліджувані молодше 63 років не показали будь-яких змін функції пам'яті в залежності від ФВ ЛШ, в той час коли у досліджуваних старше 63 років виявилось значне зниження продуктивності пам'яті при ФВ нижче 30% ($P < 0.02$). В інших дослідженнях, у амбулаторних хворих з ХСН та хворих, госпіталізованих з приводу декомпенсації ХСН (середній вік: 55-70 років і ФВ від 25,7% до 63%), гіпотеза про кореляцію між ФВ і КФ підтверджена не була. У великому дослідженні The Hoorn Study у пацієнтів була проведена оцінка

систолічної та діастолічної функції ЛШ в динаміці (період спостереження 5,9 років). Регресійний аналіз показав, що вихідні показники діастолічної, але не систолічної функції ЛШ були асоційовані з гіршими показниками уваги та виконавчої функції при подальшому спостереженні [285].

Нами також було встановлено, що пацієнти з КД мали більшу кількість балів за шкалою депресії HADS ($p=0,032$) та меншу суму балів прихильності до лікування за анкетною Моріскі-Гріна ($p=0,002$) та хворобо-специфічною анкетною відділу СН ($p=0,001$), а також гіршу ПЗВД (0,049). За рівнем тривожних проявів вищенаведені групи хворих не відрізнялись.

На теперішній час відмічається широка розповсюдженість депресивних розладів, які є додатковим фактором ризику зниження фізичної, психічної та соціальної активності у хворих з ХСН [286]. У систематичному огляді літератури по ХСН і КД, що включав 22 дослідження, виявлено, що депресія була пов'язана з КД у половині з них [119]. Доведено, що депресивні та когнітивні розлади у хворих з СН асоційовані з такими нейроанатомічними змінами головного мозку як гіперінтенсивність білої речовини та/або атрофія сірої речовини підкіркових і кіркових областей [274]. Крім того, можна припустити, що між СН, депресією та зниженням КФ існує певний патогенетичний зв'язок, адже вони асоціюються з активацією симпатичної нервової системи, гіперкоагуляцією, підвищенням продукції прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкіни 1, 3, 6, TNF- α [287]. Субклінічне запалення, що виявляється при депресії, має додатковий негативний вплив на функцію серця. У дослідженні Alosco та співавт. вивчався зв'язок між депресією (оцінювали за шкалою депресії Бека) та СН в групі з 89 пацієнтів з порушення КФ і перфузією головного мозку (за даними транскраніальної доплерографії): депресія була пов'язана з погіршенням уваги, виконавчої функції, мови і рухової функції ($p < 0.05$), в той час як порушення глобального ЦМК – зі зниженням пам'яті ($p = 0.04$) [288].

Ендотеліальна дисфункція є універсальним патогенетичним фактором формування не лише кардіо-, але і цереброваскулярної патології. Порушення

ендотеліальної функції, зокрема, зниження релаксаційних можливостей судин, може виступати чинником, що обмежує можливості регуляції церебрального кровотоку [189]. Церебральна гіперперфузія, у свою чергу, є одним з чинників КД [289]. Слід додати, що ендотеліальна дисфункція також приймає участь у формуванні органічних змін головного мозку - демієлінізації підкіркових утворень та структурних змін церебральних судин у вигляді потовщення базальної мембрани капілярів та підвищення проникності судинної стінки [154].

Важливим видається виявлений нами зв'язок між КД і прихильністю до терапії, що відповідає уявленням про роль когнітивних розладів в реалізації терапевтичних схем лікування.

При аналізі лабораторних показників достовірної різниці у рівні гемоглобіну, білірубину, печінкових ферментів, креатиніну, а також NT-proBNP, інтерлейкіну-6 та інсуліну між досліджуваними групами виявлено не було. В той же час, когорта пацієнтів з КД мала достовірно нижчий рівень швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) ($p=0,012$) та вищий рівень церулоплазміну плазми крові ($p=0,006$). Нижчі рівні ШКФ, а також більшу товщину задньої стінки ЛШ серед хворих з КД можна пояснити достовірно більшим відсотком пацієнтів з діагнозом АГ серед них. Також у літературі існують дані, що у хворих з ХХН (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²) зниження ШКФ на кожні 10 мл/хв/1,73 м² асоційовано з підвищенням ризику розвитку КД на 11-27% [290]. У великому дослідженні *Regards* було продемонстровано збільшення ризику виникнення КД у пацієнтів з хронічною хворобою нирок у порівнянні з пацієнтами з нормальною нирковою функцією (СШ – 1,23, 95% ДІ 1,06-1,43) [291]. У дослідженні *S. Seliger* було виявлено у пацієнтів похилого віку з ХХН III-IV стадії на 37 % у порівнянні з особами з ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² [292]. збільшення ризику розвитку деменції Високий ризик виникнення КД у хворих з ураженням нирок пов'язують, перш за все, з формуванням системної дисфункції ендотелію та ремоделюванням судин головного мозку, що перешкоджає адекватній регуляції мозкового кровотоку.

Існує точка зору, що підвищення рівня церулоплазміну відображає системну компенсаторну антиоксидантну реакцію, яка може залежати від ступеню тяжкості гемодинамічних порушень. В даному контексті варто навести дані щодо підвищення рівнів церулоплазміну у пацієнтів з гострою СН пропорційно до її клінічної тяжкості: так, рівні церулоплазміну у хворих з гіпертензивною гострою СН у 1,44 рази, при гостродеккомпенсованій СН – у 1,45 разів, а при гострій лівошлуночкової недостатності – у 1,85 разів перевищують контрольні значення ($p < 0,05$) [293]. Що стосується пацієнтів зі стабільною ХСН, то у дослідженні F. Malek і співавторів було показано, що рівень церулоплазміну у пацієнтів з ХСН прямо корелював з рівнем NT-proBNP, функціональним класом за NYHA та обернено – з ФВ ЛШ [294]. Про зв'язок церебральних розладів та рівнів церулоплазміну, зокрема, свідчать дослідження, що продемонстрували вищі рівні церулоплазміну плазми крові у пацієнтів з хронічними психічними розладами порівняно зі здоровими особами [295; 296].

За результатами проведеного нами кореляційного аналізу було виявлено, що кількість балів за шкалою MMSE прямо корелювала з дистанцією 6-хвилинної ходи ($r = 0.264$, $p = 0.003$), величиною індексу фізичної активності Дюка ($r = 0.275$, $p = 0.002$), 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 Міннесотською анкетой ($r = -0.179$, $p = 0.049$), віком ($r = -0.429$, $p = 0.0001$), кількістю балів за шкалою HADS-D ($r = -0.257$, $p = 0.004$) 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 якості життя за Міннесотською анкетой ($r = 0.382$, $p < 0.001$), вираженістю депресивних проявів за шкалою HADS ($r = 0.280$, $p = 0.002$), рівнем ІЛ-6 в плазмі крові ($r = 0.254$, $p = 0.006$) 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 ($r = -0.292$, $p = 0.001$) та ШКФ ($r = -0.351$, $p < 0.001$).

Позитивну кореляцію між кількістю балів за MMSE та рівнем СОД плазми крові можна пояснити антиоксидантним, церебропротекторним впливом

останньої [297]. Це твердження підкріплюється тим, що механізм дії багатьох ноотропних препаратів, що використовується для лікування когнітивних порушень у хворих неврологічного профілю полягає у підвищенні активності ферментів антиоксидантної системи, зокрема СОД [213; 298; 299]. Втім, взаємозв'язок вищезазначеного ферменту з КФ у хворих з ХСН потребує подальшого вивчення.

Отримані дані слугували обґрунтуванням наступного етапу роботи, а саме – визначення клінічних предикторів КД (розділ 4). Згідно результатів бінарної логістичної регресії, предикативного зв'язку між гемодинамічними, основними ехокардіографічними показниками та ризиком КД у наших досліджуваних виявлено не було. Однак, при аналізі клініко-демографічних показників, чинниками, асоційованими з КД виявились вік, супутня ІХС, у тому числі у поєднанні з АГ, а також їх тривалість. Значення існуючої основної патології (ІХС і АГ) як предикторів КД можна розглядати як очікуваний результат, що може відображати, з одного боку, паралелізм розвитку атеросклеротичних змін в різних судинних басейнах, а з іншого боку - значення фактора підвищення артеріального тиску у формуванні когнітивних розладів [6; 127;128;129]. АГ поряд з атеросклерозом судин головного мозку є однією з основних причин розвитку хронічної ішемії ГМ. Хронічна гіперперфузія головного мозку внаслідок збільшення судинного опору може бути одним з ключових факторів розвитку деменції при АГ. При цьому виникає ряд певних біохімічних процесів: зміни тиску церебрального мікроциркуляторного русла обумовлюють пошкодження ендотелію і гладком'язових клітин судинної стінки, порушення цілісності мембран, відбувається активація перикисного окислення ліпідів, протеоліз, порушення взаємодії нейромедіаторів, виникають явища асептичного запалення, апоптоз, наслідком цього є загибель нервової тканини. Гіперперфузія, що виникає в різних структурах ГМ, порушує зв'язок між корковими і субкортикальними утвореннями, при цьому відзначається феномен роз'єднання (порушення зв'язку між кірковими та підкірковими утвореннями головного мозку), що клінічно виявляється порушенням КФ [139;140;141;142].

Достовірно більш високий ризик розвитку КД мали досліджувані з гіршою якістю життя та високим функціональним класом за NYHA, гіршими функціональними можливостями за даними тесту з 6-хвилинною ходою і оцінки індексу фізичної активності DASI, а також пацієнти з більшою тривалістю ХСН. Можна зробити висновок, що вищезазначений зв'язок між наявністю когнітивних розладів, з одного боку, і низькими фізичними можливостями пацієнтів - з іншого, знаходить своє відображення в гіршій якості життя у таких пацієнтів.

У той же час менший ризик виникнення КД спостерігався у досліджуваних з більш високим рівнем фізичної активності, кращою прихильністю до лікування, а також кращою ендотелій-залежною вазодилататорною відповіддю.

Що стосується лабораторних параметрів, то більш високі рівні ШКФ були пов'язані з меншим ризиком КД у досліджуваних. Поряд з цим, високі рівні церулоплазміну у наших пацієнтів були достовірно асоційовані з ризиком виникнення у них КД, що представляється вельми цікавим фактом. Відомо, що церулоплазмін є природним регулятором процесів оксидації, що володіє як про-, так і антиоксидантною активністю [300]. При гострій гіпоксії церулоплазмін може діяти як прооксидант, виступаючи каталізатором окислення ліпопротеїдів низької щільності в присутності супероксидного аніону, на підставі чого церулоплазмін відносять до реагентів гострої фази запалення [301]. З іншого боку, церулоплазмін може виступати як антиоксидант, цей механізм обумовлений його участю в реакціях окислення заліза [302]. Є дані, що експресія синтезу ЦП у відповідь на запальні цитокіни зростає, що логічним чином може пояснити підвищення його рівнів при СН. Про взаємозв'язок когнітивних розладів з рівнями ЦП у наших пацієнтів свідчить той факт, що навіть після вирівнювання груп досліджуваних з КД і без КД по ФК по NYHA, концентрація ЦП у пацієнтів з КД була достовірно вищою ($p = 0,001$). Цей взаємозв'язок підтверджують дослідження, які продемонстрували високі значення даного біомаркеру у осіб з хворобою Альцгеймера і судинною деменцією в порівнянні зі здоровими особами, співставними за статтю та віком

[303]. Автори пояснюють цей феномен підвищенням концентрації міді в сироватці крові (90% якої в організмі пов'язано з церулоплазміном) при даному захворюванні [304]. Дослідження, проведене Squitti et al. також продемонструвало збільшення на 16% рівня сироваткового ЦП у пацієнтів деменцією [305]. В іншому дослідженні, проведеному Park J. H. et al. підвищення рівня міді і церулоплазміну сироватки крові при хворобі Альцгеймера обернено корелювали з результатами когнітивних тестів [306]. У літературі є дані про те, що в ЦНС церулоплазмін бере участь в метаболізмі біогенних амінів, зокрема нейромедіаторних [307], оскільки багато ферментів, що відповідають за їх синтез, є мідь-залежними. За даними ряду дослідників, церулоплазмін регулює рівень норадреналіну, адреналіну, серотоніну, 6-гідроксильдофаміну [308]. У присутності кисню 6-гідроксильдофамін окислюється з утворенням хінонів і активних форм кисню. Оскільки церулоплазмін синтезується клітинами головного мозку, то цілком ймовірно, що, контролюючи час розпаду медіаторів, він здатний впливати на функціонування елементів нервової системи. У дослідженні D. A. Loeffler et al. було встановлено, що концентрації церулоплазміну в різних областях головного мозку при таких нейродегенеративних захворюваннях як хвороба Альцгеймера, Паркінсона, хорея Гентингтона є достовірно вищими, ніж у здорових осіб. Автори пояснюють цей феномен компенсаторною реакцією у відповідь на активацію оксидантного стресу при перерахованих вище захворюваннях [309]. Джерелом церулоплазміну в мозку є астроцити і гліальні клітини [286], схильні до впливу прозапальних факторів, як і інші церулоплазмін-продукуючі клітини. Вищевикладене свідчить на користь доцільності подальшого вивчення ролі церулоплазміну і обміну міді в розвитку і прогресуванні КД у пацієнтів з ХСН.

У контексті вивчення ролі біохімічних маркерів оксидантного стресу при ХСН, асоційованої з КД, слід згадати і МПО, яка є ключовим елементом в окислювальному пошкодженні клітин при ІХС і атеросклерозі [310]. І хоча в нашому дослідженні даний показник не досяг статистичної достовірності в якості предиктора КД, коефіцієнт ймовірності p наближався до пограничного (p

= 0,08). У літературі існують дані про взаємозв'язок між збільшенням МПО і ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [311]. З іншого боку, реакції активації вільнорадикального окислення викликають порушення функції гематоенцефалічного бар'єру через ендотеліальну дисфункцію і ослаблення можливостей ауторегуляції мозкового кровотоку [177]. У дослідженні К. Wrait і співавт. був виявлений прямий кореляційний зв'язок між підвищенням рівня МПО і кількістю вогнищ гіперінтенсивного білої речовини в головному мозку, виявлених на МРТ [312].

На наступному етапі нашої роботи була побудована модель мультиваріантної логістичної регресії, яка складалась з найбільш статистично значущих чинників. Модель багатовимірної регресії включала вік та стать пацієнтів незалежно від їх статистичної значущості у бінарній регресії, оскільки вони є основними демографічними конфаундерами. Так, у мультиваріантній регресійній моделі незалежними предикторами КД у наших пацієнтів були вік, тривалість АГ та рівень церулоплазміну плазми крові. Разом з цим, краща прихильність до лікування була пов'язана з меншим ризиком КД.

Порушення КФ є додатковим чинником, що погіршує якість життя, прихильність до лікування, а отже і клінічний прогноз у пацієнтів з ХСН [11]. 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 [166]. Однак, незважаючи на те, що прогностичне значення самого факту наявності КД є встановленим, відповідна прогностична інформативність результатів окремих когнітивних тестів раніше не вивчалась. Виходячи з цього, на даному етапі роботи ми вирішили дослідити прогностичну значущість окремих когнітивних тестів, а також їх поєднання у наших пацієнтів (розділ 4.2). Спочатку ми побудували криві кумулятивної виживаності для груп пацієнтів з MMSE > 26 балів (без КД) та MMSE ≤ 26 балів (КД). Так, 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 ($p=0,026$). Наступним кроком стало порівняння кривих виживання та настання комбінованої критичної події вищезазначених груп пацієнтів після вирівнювання їх за віком та функціональним класом за NYHA, які, як відомо, самі по собі є маркерами несприятливого клінічного прогнозу пацієнтів з ХСН. Після корекції порівнюваних груп пацієнтів достовірні відмінності у виживаності та настанні комбінованої критичної події зберігалися, що свідчить про вплив на гірший прогноз саме КД. Шляхом покрокового аналізу нами було визначено межеве значення суми балів за шкалою MMSE - <24 , яке з високою точністю (чутливість – 88 %, специфічність – 90 %, точність – 89 %) дозволяє виділити пацієнтів з наступним достовірно гіршим прогнозом виживання при спостереженні протягом наступних двох років.

На наступному етапі нашої роботи ми спробували визначити вплив тривалості виконання проби Шульте на клінічний прогноз пацієнтів з ХСН. З цією метою ми розділили досліджуваних на 2 групи за медіаною (54,15 сек.) часу виконання проби Шульте: $\leq 54,15$ сек. ($n = 62$) та $> 54,15$ сек. ($n = 62$). Варто відмітити, що у осіб з КД медіана часу виконання проби Шульте склала 61 сек. (min-32 сек, max-110 сек). Час виконання проби Шульте достовірно не вплинув на рівень смертності пацієнтів з ХСН, у той час як частота настання комбінованої критичної події була достовірно вище у групі пацієнтів з гіршими показниками виконання проби Шульте. Однак, ця різниця нівелювалась після вирівнювання досліджуваних груп за віком та ФК класом NYHA. У той же час, при поділі пацієнтів на дві групи за поєднанням двох таких ознак, як «час виконання проби Шульте $>$ медіани (54,15 сек.)» + «сума балів підшкали депресії HADS $>$ медіани (6)» ($n = 39$ проти $n = 85$) дозволило збільшити ступінь статистичної достовірності різниці між зазначеними показниками виживання та настання комбінованої критичної події. Варто відзначити, що у осіб з КД

медіана суми балів підшкали депресії HADS складала 7 (min = 0; max = 16 балів).

Таким чином, проведений нами аналіз прогностичної значущості окремих показників КФ поряд із підтвердженням прогностичної інформативності суми балів за шкалою MMSE дозволив констатувати відсутність достовірної зв'язку між часом виконання проби Шульте і довгостроковим прогнозом наших пацієнтів. Поряд з цим, у нашому дослідженні встановлено, що включення в прогностичний алгоритм оцінки суми балів за шкалою депресії HADS дозволяє збільшити ступінь достовірності відмінностей між відповідними групами. У зв'язку з цим доречно згадати дані про тісний зв'язок КД і депресивних проявів у хворих з ХСН [12]. Встановлено, що роль депресії у формуванні КД досить істотна і складається, в тому числі в зниженні мотиваційних стимулів до засвоєння і обробки інформації [166]. Депресія негативно позначається не тільки на прогнозі ХСН, а й на її клінічному перебігу. Рядом авторів продемонстровано вплив депресії на смертність, функціональний статус і якість життя пацієнтів з ХСН пропорційно вираженості депресивних симптомів [289]. У хворих з вираженою депресією ризик смерті протягом 6 років в 2,5 рази вище, ніж у хворих без депресії. J. Jünger і співавт. було виявлено, що депресія є фактором ризику смерті незалежно від функціонального класу ХСН, фракції викиду ЛШ і пікового споживання кисню [313].

Важливо, що до 50% госпіталізацій з приводу ХСН можуть бути попереджені оптимальним доглядом за собою [10]. Незважаючи на це, багато пацієнтів не дотримуються змін у способі життя (наприклад, дієтичні обмеження або регулярне вживання ліків), контролю симптомів і звернення по допомогу при гострій декомпенсації. Недостатня прихильність до лікування підвищує ризик госпіталізацій та має негативний вплив на якість життя і клінічний прогноз [168]. У свою чергу, КД, що спостерігається у значної частини пацієнтів з ХСН, може впливати на їх прихильність до лікування [10]. Поряд з цим існують дані щодо зв'язку КД з депресивно-тривожними проявами, які, у свою чергу, теоретично можуть впливати на прихильність пацієнтів до терапії [170].

Для оцінки прихильності до лікування використовуються декілька анкет. Найбільш вживаним серед них є універсальний опитувальник Моріскі-Гріна [171]. Поряд з цим, триває розробка нових анкет для оцінки прихильності до лікування, що враховували б особливості тої чи іншої патології. На базі відділу серцевої недостатності ДУ «ННЦ Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» була розроблена спеціальна анкета для оцінки прихильності до лікування, яка враховує особливості способу життя та фармакотерапії пацієнтів з ХСН. Адже для хворих з ХСН важливим для попередження виникнення декомпенсації є не тільки чітке дотримання схеми медикаментозної терапії, а й адекватний догляд за собою – дотримання дієти з низьким вмістом солі, обмеження вживання рідини, контроль ваги.

Враховуючи зазначене вище, наступним етапом роботи стало з'ясування зв'язку між станом КФ та прихильністю до лікування, а також оцінка прогностичної інформативності зазначених вище анкет у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ (розділ 5).

На початковому етапі даного фрагменту роботи ми порівняли показники когнітивних тестів у досліджуваних в залежності від їх прихильності до лікування. Для цього пацієнти були розділені на три групи по кожній з анкет: з низьким, середнім та високим комплайнсом (таб. 5.2). Виявилось, що досліджувані групи достовірно відрізнялись за сумою балів тесту MMSE та часом виконання проби Шульте. У той же час, достовірної різниці у сумі балів тривоги та депресії за шкалою HADS між досліджуваними групами виявлено не було. Кількість балів прихильності до лікування як за анкетною Моріскі-Гріна, так і за анкетною відділу СН прямо корелювала з кількістю балів за шкалою MMSE за відсутності зв'язку показників КФ та кількістю балів за шкалою депресії і тривоги HADS.

На наступному етапі роботи ми вирішили виділити окрему групу пацієнтів з високим комплайнсом (4 бали за анкетною Моріскі-Гріна та ≥ 8 балів за анкетною відділу СН) та порівняти показники когнітивних тестів у них з такими у осіб з низьким/середнім (< 4 балів та < 8 балів відповідно) комплайнсом. Як показано у

таблицях 5.6 та 5.7, група досліджуваних з високим комплайнсом мала достовірно кращі показники когнітивних тестів (MMSE та Шульте), ніж досліджувані з середнім/низьким комплайнсом. Це однаковою мірою стосувалось як анкети Моріскі-Гріна, так і нашої. Водночас, пацієнти з різним ступенем комплайнсу не розрізнялись за даними анкетування щодо вираженості депресивно-тривожних проявів.

На наступному етапі даного фрагменту роботи ми побудували криві кумулятивної виживаності для зазначених вище груп пацієнтів. Анкета Моріскі-Гріна не продемонструвала достовірної прогностичної значущості як у відношенні настання смерті, так і комбінованої критичної події (смертність/госпіталізація) у хворих з ХСН ($p=0,113$ та $p=0,401$ відповідно). У той же час хворобо-специфічна анкета відділу СН показала достовірну інформативність відносно прогнозування довготривалої виживаності та настання комбінованої критичної події ($p=0,046$ та $p=0,024$ відповідно).

Отже, обидві застосовані нами анкети дозволили підтвердити дані про зв'язок когнітивних порушень з незадовільною прихильністю до лікування у хворих з ХСН [10]. Погіршення пам'яті, уваги, виконавчої функції і швидкості психомоторних реакцій можуть впливати на здатність пацієнтів з ХСН контролювати захворювання, вчасно розпізнавати симптоми декомпенсації, дотримуватися конкретних, часто складних терапевтичних режимів [167]. Ушкодження головного мозку, що можуть виникати у пацієнтів з ХСН з різних причин, зменшують здатність до сприйняття, інтерпретації та обробки інформації, погіршуючи тим самим прихильність до лікування.

Не зважаючи на те, що депресія розглядається як додатковий чинник зниження фізичної, психічної і соціальної активності у серцево-судинних пацієнтів, у нашому дослідженні зв'язку між вираженістю тривожних та депресивних проявів за шкалою HADS та прихильністю до лікування виявлено не було; це можна пояснити тим, що у переважної більшості наших досліджуваних сума балів тривоги та депресії не досягала клінічно значущого рівня (11 балів та вище).

Використання опитувальника Моріскі-Гріна не показало достовірної прогностичної інформативності щодо виживаності та настання комбінованої критичної події, у той час як хворобо-специфічна анкета відділу СН продемонструвала статистично значущу інформативність щодо прогнозування настання зазначених вище подій. Встановлення у нашому дослідженні взаємозв'язку між КД та прихильністю до лікування у пацієнтів з ХСН, а також зв'язку останньої з довготерміновим клінічним прогнозом може слугувати базисом для пошуку відповідних підходів, спрямованих на подолання когнітивних розладів у даної категорії пацієнтів.

Незважаючи на стандартне лікування ХСН, що включає в себе препарати, здатні покращувати ЕФ (інгібітори АПФ, БРА, карведилол, небіволол), у таких пацієнтів навіть на фоні прийому вищенаведених лікарських засобів ЕД залишається порушеною [9]. У даному контексті вбачається актуальним пошук нових підходів щодо корекції порушеної ЕФ.

Активація NO-продукуючої функції ендотелію шляхом стимуляції ендотеліальних мускаринових рецепторів є одним з таких нових підходів. В проведених дослідженнях було встановлено, що відомий серцево-судинний засіб мельдоній здатний збільшувати активність eNOS, стимулюючи мускаринові рецептори складними ефірами ГББ [262]. Даний ефект реалізується шляхом блокування мельдонієм синтезу карнітину з ГББ, що призводить до зростання концентрації останнього. Однак, цей процес відбувається доволі повільно (протягом 7-10 днів) [263]. З метою усунення цього недоліку запропонована комбінація мельдонію з екзогенним ГББ, яка забезпечує швидке підвищення концентрації ГББ [266]. Варто відмітити, що ГББ-залежний ефект стимуляції синтезу ендотелієм NO виникає швидко, тобто практично відразу після початку застосування препарату, на відміну від вищезгаданого «класичного» механізму дії мельдонію, який реалізується поступово в процесі його регулярного прийому.

У виконаних раніше пілотних дослідженнях було показано, що у пацієнтів із дуже високим серцево-судинним ризиком (ІХС зі стенокардією, перенесеним ІМ, супутніми АГ, ЦД) та істотними порушеннями ендотеліальної функції

застосування в фіксованій комбінації мельдонію 360 мг і ГББ 120 мг за даними тесту з реактивною гіперемією супроводжується швидким і вираженим (на 80% від вихідного впродовж першої години) збільшенням ЕЗВД, у тому числі трансформації останньої з прогностично вкрай несприятливої — парадоксальної на адекватну [265; 266].

Враховуючи значення послаблення холінергічних впливів і порушення функції ендотелію у формуванні когнітивних порушень (див. вище) нами було вирішено з'ясувати, якою мірою терапевтичний вплив на зазначені ланки патогенезу останніх може виявитися корисним у їх подоланні в пацієнтів із ХСН. Таким чином, метою даного етапу роботи стала оцінка можливого впливу інноваційної комбінованої лікарської форми у вигляді поєднання мельдонію та ГББ - препарату Капikor на ендотеліальну функцію, якість життя та деякі параметри КФ у пацієнтів з ХСН.

З зазначеною вище метою нами було обстежено 24 пацієнти зі стабільною ХСН і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка ($<40\%$) ($Me = 26,0$) у віці від 43 до 74 років ($Me=60,0$). Серед досліджуваних домінували чоловіки (22 особи). Всі пацієнти мали КД ($MMSE \leq 26$ балів). Варто зазначити, що особи з дементними когнітивними порушеннями ($MMSE < 24$ балів) та з незадовільною прихильністю до лікування не включались у дане дослідження. Капikor призначався у дозі 2 капсули 3 рази на день (кожні 8 годин) протягом чотирьох тижнів на фоні стандартної терапії ХСН (табл.2.5). Кожен з пацієнтів продовжував отримувати зазначене базове лікування без змін дозування та режиму прийому препаратів.

В ході чотирьох тижнів лікування препаратом Капikor достовірного впливу на ЧСС та рівень офісного АТ виявлено не було. За результатами аналізу шкали HADS не виявлено достовірної різниці у рівні депресивних проявів до та після лікування, хоча сума балів за шкалою тривоги продемонструвала (статистично не достовірну) тенденцію до зниження ($p=0,095$).

Поряд з цим, досліджувані продемонстрували суттєве статистично достовірне покращення КФ за даними тесту MMSE ($p < 0,001$) та проби Шульте

($p < 0,001$). Це також супроводжувалось статистично значущим поліпшенням якості життя за шкалою MLHFQ ($p = 0,002$). Зазначені ефекти асоціювались зі значним зростанням магнітуди ЕЗВД ПА ($p < 0,001$). Отриманий сприятливий ефект зазначеної комбінації на стан КФ вбачається можливим трактувати як наслідок раніше описаного холінергічного ефекту ГББ, результатом чого є як покращення процесів нейротрансмісії, так і поліпшення ендотелій-залежної регуляції церебрального кровотоку. Крім того, дані, які свідчать про суттєве покращення порушеної ЕФ у наших пацієнтів зі зниженою ФВ лівого шлуночка, можуть мати значення з позиції вивчення в майбутньому можливого впливу комбінації мельдонію з ГББ на клінічний прогноз ХСН, оскільки довготермінове виживання таких хворих прямо корелює зі ступенем збереження в них ПЗВД. Обмеженнями виконаного нами пілотного дослідження є його неплацебоконтрольований характер та відносно невелика кількість пацієнтів, що обґрунтовує доцільність проведення у подальшому відповідно спланованих випробувань даного підходу на більшій вибірці пацієнтів.

Зважаючи на встановлену роль ПЗВД у регуляції периферичного кровоплину та функцію скелетних м'язів у пацієнтів з ХСН, перспективним виглядає планування у подальшому пілотного дослідження з вивчення впливу препарату Капідор на функціональний стан периферичної мускулатури та фізичну складову якості життя у пацієнтів з ХСН.

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 предикторами КД у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛЖ є вік, тривалість ГХ, 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 анкетой 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-бутиробетаїном, 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 хворобоспецифічна 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-бутиробетаїном (60 мг) з метою покращення їх КФ, якості життя та стану ендотеліальної функції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Cowie MR, Fox KF, Wood DA, Metcalfe C, Thompson SG, Coats AJS, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Hospitalization of patients with heart failure. A population-based study. *European Heart Journal*. June 2002; 23(11):877–85. Режим доступу: <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2973>
2. Chong VH, Singh J, Parry H, Saunders J, Chowdhury F, Mancini DM, Lang CC. Management of noncardiac comorbidities in chronic heart failure. *Cardiovasc Ther*. Oct 2015;33(5):300-315. doi: 10.1111/1755-5922.12141
3. Морозова ТЕ, Рыкова СМ. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения. *Consilium medicum*. 2010; 12(9):12-6.
4. Jankowska-Polańska B, Kuśnierz M, Jaroch J, Uchmanowicz I. Impact of cognitive function on compliance with treatment in heart failure. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(2):392-414. DOI: 10.5281/zenodo.400294
5. Borson S. Cognition, aging, and disabilities: conceptual issues. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2010;21 (2):375–82.
6. Стуров НВ, Манякин ИС, Басова Е.А. Сосудистая энцефалопатия при артериальной гипертензии как сочетание когнитивных нарушений и органического поражения головного мозга. *Трудный пациент*. 2011; 9(1): 26-9.
7. Čelutkienė J, Vaitkevičius A, Jakštienė S, Jatusis D. Expert Opinion-Cognitive Decline in Heart Failure: More Attention is Needed. *Card Fail Rev*. 2016; 2(2): 106–9. doi: 10.15420/cfr.2016:19:2
8. Polidori MC, Mariani E, Mecocci P, Nelles G. Congestive heart failure and Alzheimer's disease. *Neurol Res*. 2006 Sep; 28(6):588-94.
9. Воронков ЛГ, Солонович АС. Когнітивна дисфункція при хронічній серцевій недостатності: механізми, наслідки, можливості корекції. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017; 2: 39-46.
10. Hajduk AM. Cognitive impairment and self-care in heart failure. *Clinical Epidemiology*. 2013; 5: 405-15.
11. Воронков ЛГ, Паращенко ЛП. Качество жизни при сердечной недостаточности: актуальные аспекты. *Серцева недостатність*. 2010; 2: 12-6.

12. Sohani ZN, Samaan Z. Does depression impact cognitive impairment in patients with heart failure? *Card Research and Practice*. 2012: 524325.
13. Martje HL, van der Wal MH, Jaarsma T, Dirk J. van Veldhuisen. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? *The European Journal of Heart Failure*. 2005; 7(1): 5 –17.
14. Tan LB, Williams SG, Tan DK et al. ESC Pocket Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. 2016 – 56 p.
15. Tan LB, Williams SG, Tan DK, Cohen-Solal A. So many definitions of heart failure: are they all universally valid? A critical appraisal. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010; 8: 217–228. doi: 10.1586/erc.09.187.
16. Ponikowski P, Anker SD, Habib KF et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure*. 2014; 1:4–25. doi: 10.1002/ehf2.12005.
17. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N. Engl. J. Med* . 2002; 347:1397–402.
18. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; 93 (9):1137–46.
19. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133: e38–e360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350
20. Ceia F, Fonseca C, Mota T et al. EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:531–9.
21. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA et al. Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. *Int J Cardiol*. 2011; 151: 40–5.
22. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J et al. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clin Res Cardiol*. 2015; 104: 688–96. doi: 10.1007/s00392-015-0841-4.
23. Sakata Y, Shimokawa H. Epidemiology of heart failure in Asia. *Circ J*. 2013; 77: 2209–17.

24. Фомин ИВ. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: сегодня мы знаем и что должны делать. Рос. кардиологический журнал. 2016; (8):7-13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>
25. Горбась ІМ, Воронков ЛГ. Епідеміологічні аспекти хронічної серцевої недостатності у дорослого населення України. Укр. кардіол. журн. 2008; (4): 8-12.
26. Воронков ЛГ – від імені колективу дослідників UNIVERS. Пацієнти із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS. І. Клініко-демографічні та інструментальні дані. Серцева недостатність. 2012; (1):8-13.
27. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ. Economics of chronic heart failure. Eur. J. Heart Fail. 2001;(3):283–91.
28. Bundkirchen A, Schwinger RGH. Epidemiology and economic burden of chronic heart failure. European Heart Journal. 2004 Aug; 6 (Suppl.1): D57–D60. <https://doi.org/10.1016/j.ehjsup.2004.05.015>
29. O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. J. Heart Lung Transplant. 1994;(13): S107–S111.
30. The Study Group of Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J. 2003;(24):442–63.
31. Hawkins NM, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. Eur. J. Heart Fail. 2009;(11):130–39.
32. Ziaieian, B, Fonarow GC. (2016). Epidemiology and aetiology of heart failure. NatureReviews. Cardiology.2016;13(6):368-78. <http://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.25>
33. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol. 1993 Oct;22(4 Suppl A):6A-13A.
34. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure Heart 2000; (83): 596-602.
35. Lip GYH, Gibbs CR, Beevers DG. Aetiology. BMJ: British Medical Journal. 2000 Jan;(320): 104. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7227.104>

36. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J.* 1991;(121):1852-3.
37. Cambou JP, Richard JL, Arveiler D, Nuttens MC, Ruidavets JB, Bingham A, Salomez JL, Schaffer P, Douste-Blazy P. Primary results of the MONICA project. *Rev Prat.* 1990 Oct 21; 40(24):2247-60.
38. Essop MR, Nkomo VT. Rheumatic and nonrheumatic valvular heart disease: epidemiology, management, and prevention in Africa. *Circulation.* 2005; (112):3584–91.
39. Carapetis JR. Rheumatic heart disease in developing countries. *N. Engl. J. Med.* 2007; (357): 439–441.
40. Marijon E, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N. Engl. J. Med.* 2007; (357): 470–76.
41. Sliwa K, Damasceno A, Mayosi BM. Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. *Circulation.* 2005; (112): 3577–83.
42. Cooper LT, Keren A, Sliwa K, Matsumori A, Mensah GA. The global burden myocarditis. *Glob. Heart.* 2014; (9):121–9.
43. Cubero JS, Alonso-Pulpón LR, Moral RP, Melchor LS. Heart Failure: Etiology and Approach to Diagnosis. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57(3): 250-259. DOI: 10.1016/S1885-5857(06)60143-6
44. Braunwald E. The pathogenesis of heart failure: then and now. *Medicine.* 1991;70(1):68-79.
45. Гуревич МА. Хроническая сердечная недостаточность. М.: МИА, 2005. 280 с.
46. Визир ВА, Березин АЕ. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности. *Терапевт. арх.* 2000; (4): 77 -80.
47. Калюжин ВВ, Тепляков АТ, Вечерский ЮЮ, Рязанцева НВ, Хлапов АП. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2007;(4): 71-8.
48. Тепляков АТ. Хроническая сердечная недостаточность: новые аспекты патогенеза, диагностики и вторичная профилактика. Коронарная и сердечная недостаточность: коллективная монография, посвященная 25-летию НИИ

кардиологии Томского научного центра СО РАМН. Под общ. ред. Р.С. Карпова. Томск: STT.2005. Гл 4:218—68.

49. Обрезан АГ, Куликов НВ. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. Российский кардиологический журнал. 2017;9 (149): 83–92.

50. Zhang D, Muelleman RL, Li YL. Angiotensin II-superoxide-NFκB signaling and aortic baroreceptor dysfunction in chronic heart failure. *Front Neurosci*. 2015 Oct 16; (9): 382. doi: 10.3389/fnins.2015.00382

51. Cannavo A, Liccardo D, Eguchi A, et al. Myocardial pathology induced by aldosterone is dependent on non-canonical activities of G protein-coupled receptor kinases. *Nat Commun*. 2016 Mar 2; (7): 10877. doi: 10.1038/ncomms10877.

52. Koenig JB, Jaffe IZ. Direct role for smooth muscle cell mineralocorticoid receptors in vascular remodeling: novel mechanisms and clinical implications. *Curr Hypertens Rep*. 2014; (16): 427. doi: 10.1007/s11906-014-0427-y.

53. Губарева ИВ. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: нейрогуморальные, гемодинамические предикторы ремоделирования сердца и формирования диастолической дисфункции. Автореф. диссер. д.м.н. 2016; 47 с.

54. Fukuda H, Suwa H, Nakano A, et al. Non-linear Equation using Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels to Predict Cardiovascular Outcomes in Patients with Heart Failure. *Sci Rep*. 2016 Nov 15; (6): 37073. doi: 10.1038/srep37073.

55. William W, Parmley MD. Pathophysiology and current therapy of chronic heart failure. *JACC*. 1989;13 (4):771-85.

56. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res*. 2015; Mar 13; 116 (6): 960-75. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587

57. Ferguson DW, Berg WJ, Roach PJ, Oren RM, Mark AL. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *Am J Cardiol*. 1992 Feb 15;69(5):523-31.

58. Сторжаков ГИ, Утешев ДБ. Роль апоптоза в развитии атеросклероза,

ишемии миокарда и сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность. 2000;(4):131—4.

59. Ong GS, Young MJ. Mineralocorticoid regulation of cell function: the role of rapid signalling and gene transcription pathways. *J Mol Endocrinol*. 2017 Jan; 58 (1): R33-R57. DOI: 10.1530/JME-15-0318.

60. Kokoz YM, Evdokimovskii EV, Maltsev AV, et al. Sarcolemmal α 2-adrenoceptors control protective cardiomyocyte-delimited sympathoadrenal response. *J Mol Cell Cardiol*. 2016; Nov; (100): 9-20. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.09.006

61. Краснова ОА, Иванов СГ, Ситникова МЮ. Взаимосвязь гена ангиотензиногена M235T с клинико-функциональными показателями и 5-летним прогнозом у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2010;3 (59):48-56.

62. Wuyts B, Delanghe J, De Buyzere M. Angiotensin I-converting enzyme insertion polymorphism: clinical implications. *Acta Clin Belg*. 1997; 52 (6): 338-49.

63. Kohno M, Yokokawa K, Minami M, et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and regression of left ventricular hypertrophy in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med*. 1999; (106): 544-9.

64. Clarkson PB, Prasad N, MacLeod C, et al. Influence of the angiotensin converting enzyme I/D gene polymorphism on left ventricular diastolic filling in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1997; (15): 995-1000.

65. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128:1810.

66. Коваленко ВМ, редактор. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Київ: МОПІОН; 2007.128 с.

67. Boback Z, Fonarow GC. The Prevention of Hospital Readmissions in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016 Jan-Feb; 58(4): 379–85.

68. Беленков ЮН, Мареев ВЮ. Лечение сердечной недостаточности в 21 веке:

достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. Кардиология. 2008;(2):6–16.

69. Ефремова ОА, Камышникова ЛА. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности. Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2009; 12(67): 11.

70. Воронков ЛГ, Амосова КМ, Багрій АЕ, Дзяк ГВ, редактори. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. Київ: МОРІОН; 2016. 52 с.

71. Somerfield M, Padberg JJ, Pfister D, et al. ASCO Clinical Practice Guidelines: Progress, Pitfalls, and Prospects. J Clin Oncol. 2000;4(4): 881-6.

72. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005 Jun; 26(11): 1115-40.

73. Douglas D, Benjamin E, Schocken MA, et al. Prevention of Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. Circulation. 2008;(117):2544–65.

74. Шевченко ОП, Шевченко АО. Ингибиторы АПФ у больных сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2008; 5 (73):76-83.

75. CONSENSUS trial group. Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. Am J Cardiol. 1992; (69):103–10.

76. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991; (325):293–302.

77. Hall AS, Winter C, Bogle SM, Mackintosh AF, Murray GD, Ball SG. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study: rationale, design, organization, and outcome definitions. J Cardiovasc Pharmacol. 1991;18 (Suppl 2):S105-9.

78. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of

ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence heart failure. *Lancet* 1993; (342):8875: 821-28.

79. Pfeffer MA, Braunwald E, Moy LA, et al. on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992; (327): 669-77.

80. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-76.

81. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; (273):1450–56.

82. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M. et al. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ*. 2008;(178):1303–11.

83. Uretsky BF, Shaver JA, Liang CS et al. Modulation of hemodynamic effects with a converting enzyme inhibitor: acute hemodynamic dose-response relationship of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, with observations on long-term clinical, functional and biochemical responses. *Am Heart J*. 1988; (116):480–8.

84. Lopez-Sendon J. et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Eur.Heart J*. 2004; (25):1454–70.

85. Сидоренко БА, Преображенский ДВ. Бета–адреноблокаторы. Москва: ИНФОРМАТИК; 1996:3—95.

86. Терещенко СН. Бета–адреноблокаторы: возможности расширения показаний к применению. *Consilium Medicum*. 2005;7(5): 22—30.

87. Гуревич МА. Бета–адреноблокаторы в терапии сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2009;(1):77—86.

88. Frishman WH, Sonnenblick EH, Sica DA, eds. Alpha– and beta–adrenergic blocking drugs. In: *Cardiovascular Pharmacotherapeutics*. 2nd ed. New York: McGraw Hill; 2003:67–97.

89. Kveiborg B, Major-Petersen A, Christiansen B, Torp-Pedersen C. Carvedilol in the treatment of chronic heart failure: lessons from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(1):31-7.

90. Стуров НВ, Ляпунова ТВ. Бета-адреноблокаторы при хронической сердечной недостаточности - фокус на бисопролол. *Трудный пациент.* 2012;(5). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/beta-adrenoblokatory-pri-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-fokus-na-bisoprolol> (дата звернения: 26.09.2018).

91. Агеев ФТ. Роль карведилола в лечении больных с тяжёлой ХСН. Результаты исследования COPENICUS. *Сердечная недостаточность.* 2002; 1(11): 28 – 9.

92. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. 1999; (353): 9–13.

93. Гиляревский СР, Голшмид МВ, Кузьмина ИМ. Роль антагонистов рецепторов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы. *Рус. мед. журн.* 2014;(23):1689–93.

94. Карабаева АЖ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Кардиоваскулярные эффекты альдостерона. *Нефрология.* 2008;12(2):36–8.

95. Атрощенко ЕС. Роль альдостерона в патогенезе хронической сердечной недостаточности и эффективность применения его антагонистов. *Медицинские новости.* 2012;(8): 4–8.

96. Guichard JL, Clark D, Calhoun DA, Ahmed MI. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;(9): 321–31.

97. Подзолков ВИ, Драгомирецкая НА. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(2):263–69

98. Верткин АЛ, Абдуллаева АУ, Кнорринг ГЮ. Терапия хронической сердечной недостаточности: возможности эплеренона. *Consilium Medicum.* 2017;(1):73–80.

99. Карпов ЮА, Сорокин ЕВ. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

при хронической сердечной недостаточности: показания к назначению и выбор препарата в свете современных знаний. Атмосфера. Новости кардиологии. 2015;(1): 21–6.

100. Мареев ВЮ. Роль антагонистов альдостерона при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиогазета. 2014;(3):131-9.

101. Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Circulation* 2000;(102):2700—6.

102. Кожухов СН, Пархоменко АН. Научные доказательства эффективности эплеренона у больных с дисфункцией левого желудочка: от инфаркта миокарда к сердечной недостаточности. УКЖ. 2015; (1): 105-11.

103. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003;(348):1309–21.

104. Pitt B, White H, Nicolau J, et al. EPHEsus Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;(46): 425–31.

105. Albert NM, Yancy CW, Liang L, et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. *JAMA.* 2009;(21): 1658–65.

106. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N. Engl. J. Med.* 2011;(364):11–21.

107. Pitt B, Zannad F. Eplerenone: is it time to add this drug to current heart failure therapy? *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2012;(3):5–9.

108. Бронская ГМ, Коршак ТА, Казакевич ДВ. Клинико-фармакологическая характеристика блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности. Проблемы здоровья и

экологии.2009;3(21). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-farmakologicheskaya-harakteristika-blokatorov-retseptorov-angiotenzina-ii-v-lechenii-arterialnoy-gipertenzii-i-hronicheskoy> (дата звернения: 03.07.2018).

109. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997; Mar; 15(349:9054): 747-52.

110. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000; May; 6(355:9215): 1582-7.

111. Carson P, Tognoni G, Cohn JN. Effect of Valsartan on hospitalization: results from Val-HeFT. *J Card Fail*. 2003 Jun;9(3):164-71.

112. Grander CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function and intolerant to ACE inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;(362): 772-6.

113. Матюшин ГВ. Органопротективные возможности антагонистов рецепторов ангиотензина в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирское медицинское обозрение*.2008;(4): 47-53.

114. Гуревич МА, Архипова ЛВ, Бувальцев ВИ. Диуретики в лечении хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2008; 3 (71):13-25.

115. Patterson J, Adams K, Applefeld M, et al. Oral torasemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torasemide Investigators Group. *Pharmacotherapy*. 1994; 14(5):514–21.

116. Zuccala G, Cattel C, Manes-Gravina E, et al. Left ventricular dysfunction: a clue to cognitive impairment in older patients with heart failure. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1997; (63): 509-12.

117. Bennett SJ, Sauve MJ. Cognitive deficits in patients with heart failure: A review of the literature. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2003; 18 (3): 219-42.

118. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике.

Неврологический журнал. 2006; (Прил.1): 4-12.

119. Vogels RLC, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *European Journal of Heart Failure*. 2007; 9(5): 440-9.

120. Drexler H, Hornig B, Landmesser U. Alterations in the peripheral circulation in heart failure. *Heart Failure: Companion to Braunwald's heart disease*. Ed. Mann DL. 2004; (2nd ed): 279-90.

121. Рачин АП, Выговская СН, Нувахова МБ, Дорогинина АЮ. Хроническая ишемия головного мозга: от правильной диагностики к адекватной терапии. *РМЖ*. 2015;(12): 694-8.

122. Bauer LC, Johnson JK, Pozehl BJ. Cognition in heart failure: an overview of the concepts and their measures. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2011; 23 (11):577-85.

123. Барулин АЕ, Курушина ОВ. Когнитивная дисфункция и хроническая ишемия мозга: опыт клинического применения препарата Тиоцетам. *Нервные болезни*. 2016;(3). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kognitivnaya-disfunktsiya-i-hronicheskaya-ishemiya-mozga-opyt-klinicheskogo-primeneniya-preparata-tiotsetam> (дата звернения: 05.09.2018).

124. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L, et al. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*. 2004; (256): 240-246. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x

125. Яхно НН, Лавров АЮ, Завалишина ИА, редакторы. Изменения центральной нервной системы при старении. *Нейродегенеративные болезни и старение (руководство для врачей)*. М; 2001. 261 С.

126. Шмырев ВИ, Ардашев ВН, Бояринцев ВВ. Кардионеврология: единство и общность стратегических целей в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Кремл. медицина. Клинический вестник*. 2013;(3): 47-52.

127. Бильченко АВ, Матюха ЛФ. Когнитивные нарушения и деменция у пациентов с артериальной гипертензией. *Український медичний часопис*. 2014;(

6): 71-5.

128. Деревнина ЕС, Персашвили ДГ, Шварц ЮГ. Когнитивные расстройства у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные проблемы науки и образования. 2012;(5):10-4.

129. Левин ОС. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы. Consilium Medicum. 2009; 11 (2): 55-61.

130. Alonso A, Arenas de Larriva AP. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline And Dementia. Eur Cardiol. 2016;11(1):49-53.

131. Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. Neurology. 2013;81(2):119-25.

132. Dardiotis E, Giamouzis G, Mastrogiannis D, et al. Cognitive impairment in heart failure. Cardiology Research and Practice. 2012; (20): 22-31.

133. Leto L, Feola M. Cognitive impairment in heart failure patients. J Geriatr Cardiol. 2014;11(4):316-28.

134. Qiu C, Winblad B, Marengoni A, et al. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease. Arch Intern Med. 2006;(166): 1003–8.

135. Pressler SJ, Kim JS, Riley P, et al. Memory dysfunction, psychomotor slowing and decreased executive function predict mortality in patients with heart failure and low ejection fraction. J Card Fail. 2010;(16):750–60.

136. Vogels RLC, Oosterman JM, Van Harten B, et al. Profile of cognitive impairment in chronic heart failure. Journal of the American Geriatrics Society. 2007; 55(11):1764–70.

137. Bauer LC, Johnson JK, Pozehl BJ. Cognition in heart failure: an overview of the concepts and their measures. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners. 2011; 23(11): 577–85.

138. Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, et al. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. Eur. Heart J. 2001; (22): 1069-79.

139. Floras IS. Alterations in the sympathetic nervous systems in heart failure. In: Heart Failure: Companion to Braunwald's heart disease. Ed. Mann DL. 2004; (2nd ed):

254-78.

140. Hjelm C, Dahl A, Brostrom A, et al. The influence of heart failure on longitudinal changes in cognition among individuals 80 years of age and older. *J Clin Nurs*. 2011; (21): 994–1003.

141. Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, et al. Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation*. 1996; (93): 1667-76.

142. Скоромец АА. Нейромедиаторы при старении головного мозга: ключ к пониманию нарушений памяти и внимания. М.;2005: 16 с.

143. Hardy J. A hundred years of Alzheimer's disease research. *Neuron*. 2006; (52): 3-13.

144. Захаров ВВ, Яхно НН. Нарушения памяти. М.: ГеотарМед; 2003: 150 с.

145. Захаров ВВ, Дамулин ИВ, Яхно НН. Медикаментозная терапия деменции. *Клин. фармакология и терапия*. 1994; (3): 69-75.

146. Haense C, Kalbe E, Herholz K, Hohmann C, Neumaier B, Kraiss R, et al. Cholinergic system function and cognition in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2012 May;33(5): 867-77.

147. Kaltsatou A, Fotiou D, Tsiptsios D, Orolagos A. Cognitive impairment as a central cholinergic deficit in patients with Myasthenia Gravis. *BBA Clin*. 2015 Apr 23;(3): 299-303.doi:10.1016/j.bbacli.2015.04.003

148. Thomas JA, James A. et al. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *American Journal of Cardiology*. 1978; 41(2): 233 – 43.

149. Braunwald E. The autonomic nervous system in heart failure. Braunwald E (2 ed) *The myocardium: failure and infarction*. HP Publishing, New York. 1977: 59–69.

150. Minami M, Masaru U, Yasuda H, Yamazaki N, Kojima S, Nishijima H, et al. Plasma norepinephrine concentration and plasma dopamine-beta-hydroxylase activity in patients with congestive heart failure. *Circulation*/ 1983; 67(6): 1324-9.

151. Jefferson AL, Himali JJ, Beiser AS, et al. Cardiac index is associated with brain aging. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010; (122): 690-7.

152. Bornstein RA, Starling RC, Myerowitz PD, et al. Neuropsychological function in patients with end-stage heart failure before and after cardiac transplantation. *Acta*

Neurol. Scand. 1995; (91): 260-5.

153. Roman DD, Kubo SH, Ormaza S, et al. Memory improvement following cardiac transplantation. J. Clin. Exp Neuropsychol. 1997; (19): 962-7.

154. Georgiadis D, Sievert M, Cencetti S, et al. Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure. Eur. Heart J. 2000; (21): 407-13.

155. Gaviria M, Pliskin N, Kney A. Cognitive Impairment in Patients With Advanced Heart Failure and Its Implications on Decision-Making Capacity. Congestive Heart Failure. 1997; (17): 175-9. doi:[10.1111/j.1751-7133.2011.00242.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2011.00242.x)

156. Zuccala G, Onder G, Pedone C, et al. Hypotension and cognitive impairment: selective association in patients with heart failure. Neurology. 2001; (57): 1986-92.

157. Munzel T, Gori T, Kearney IF Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. Europ. Heart J. 2015; (36): 2555-64.

158. Дамулин ИВ, Антоненко ЛМ. Когнитивные расстройства при дисметаболических и сосудистых поражениях головного мозга [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.mcxicor.ru/neurology/pdf/met20081.pdf.

159. Michael JA. Metabolic Encephalopathies. Neurol. Clin. 2011 Nov; 29(4): 837-82.

160. Dupont M, Mullens W, Tang WH. Impact of systemic venous congestion in heart failure. Curr Heart Fail Rep. 2011 Dec;8(4):233-41. doi: 10.1007/s11897-011-0071-7.

161. Heng et al. Characterization of the cardiac venous system in heart failure patients using 256-slice CT. Ma. International Journal of Cardiology. 2016; (203): 447 – 8.

162. Festa JR, Jia X, Cheung K, et al. Association of Low Ejection Fraction With Impaired Verbal Memory in Older Patients With Heart Failure. Arch Neurol. 2011; 68(8):1021–1026. doi:10.1001/archneurol.2011.163

163. Pierson DJ. Pathophysiology and clinical effects of chronic hypoxia. Respiratory care. 2000 Jan; 45(1): 39-53.

164. Pizzi C, Manzoli L, Mancini S, Costa GM. Analysis of potential predictors of

depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function. *Europ. Heart J.* 2008; (29): 1109-16.

165. Pasic J, Levy WC, Sullivan MD. Cytokines in depression and heart failure. *J. Pasic, Psychosomatic Medicine.* 2003; 65 (2):181-193.

166. Vaccarino V, Kasl SV, Abramson J, et al. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2000; 38 (1): 199-205.

167. Hawkins LA, Kilian S, Firek A, et al. Cognitive impairment and medication adherence in outpatients with heart failure. *Heart Lung.* 2012; (41):572–82.

168. Beker J, Belachew T, Mekonin A, Hailu E. Predictors of adherence to self-care behaviour among patients with chronic heart failure attending Jimma University Specialized Hospital Chronic Follow up Clinic, South West Ethiopia. *J Cardiovasc Dis Diagn.* 2014; (2):180-5.

169. Riegel B, Lee CS, Dickson VV, Carlson B. An update on the self-care of heart failure index. *J Cardiovasc Nurs.* 2009; 24(6): 485-97.

170. Cameron J, Worrall-Carter L, Page K, Riegel B, Lo SK, Stewart S. Does cognitive impairment predict poor self-care in patients with heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2010 May;12(5): 508-515. doi: 10.1093/eurjhf/hfq042. Epub 2010 Mar 30.

171. Beyhaghi H, Reeve BB, Rodgers JE, Stearns SC. Psychometric Properties of the Four-Item Morisky Green Levine Medication Adherence Scale among Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) Participants. *Value Health* 2016; 19(8):996–1001.

172. Лукина ЮВ, Марцевич СЮ, Кутишенко НП. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016;12(1): 63-5.

173. Val Jiménez A, Amorós Ballester G, Martínez Visa P, Fernández Ferré ML, León Sanromà M. Descriptive study of patient compliance in pharmacologic antihypertensive treatment and validation of the Morisky and Green test. *Aten Primaria.* 1993; Nov 15;12(8): 491-7.

174. Drexler H. Endothelium as a therapeutic target in heart failure. *Circulation.* 1998; (98): 2652-5.

175. Shantsila E, Wrigley BJ, Blann AD, Gill PS, Lip GY. A contemporary view on endothelial function in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012 Aug;14(8):873-81
176. Vane J, Enggard E, Batting R. Regulatory function of the vascular endothelium. *N. Engl. J. Med.* 1999; (323): 27-36.
177. Петрищева ИН, редактор. Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Санкт-Петербург; 2003. 184 с.
178. Onder RM, Barutcuoglu B. *The Endotelium.* Milano; 2006: 149 p.
179. Carnici GG, Savarese G, Akmedov A, et al. Molecular mechanism of endo-thelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease. *Europ. Heart. J.* 2015; (36): 3392-403.
180. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation.* 2005; (111): 363-8.
181. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (10): 997-1002.
182. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2013; (34): 3175-81.
183. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation.* 2009; (120): 502-9.
184. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания. *Укр. кардіол. журнал.* 2013; (Додаток 4): 165-6.
185. Berrazueta JR, Guera-Ruiz A, Garsia-Unzueta MT, et al. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure. *Eur. J. Heart Failure,* 2010; (12): 477-83.
186. Fisher D, Rossa S, Landmesser U, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased evidence of hospitalization, cardi transplantation, or death. *Europ. Heart J.* 2005; (26): 65-9.

187. Miyahara K, Kawamoto T, Sase K, et al. Cloning and structural characterization of the human endothelial nitric-oxide-synthase gene. *Eur. J. Biochem.* 1994; 223 (3): 719-26.
188. Dulak J, Jozkowicz A, Dembinska-Kiec A. Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; (20): 659-66.
189. Cooce J, Losordo D. Nitric oxide and angiogenesis. 2002;(105):81-96.
190. Shantsila E, Wrigley BJ, Blann AD, et al. A contemporary view on endothelial function in heart failure. *Eur. J. Heart Failure*, 2012; (14): 873-81.
191. Буквальцев ВИ, Камышова ТВ, Спасская МБ. Дисфункция эндотелия как интегральный фактор риска атеросклероза и возможности ее коррекции. *Клиническая фармакология*. 2002; 11(5): 30-2.
192. Mann DL. Activation of inflammatory mediators in heart failure. In: *Heart Failure: Companion to Braunwald's heart disease*. Ed. Mann D.L. 2nd ed; 2004:163-84.
193. Rikesh M, Rajani L, Quick S, Silvie R. Ruigrok J, Graham D et al. Reversal of endothelial dysfunction reduces white matter vulnerability in cerebral small vessel disease in rats. *Science Translational Medicine*. 2018; 04 Jul: 10 (448): 950-7.
194. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012;5(1):9-19.
195. Нагорная НВ, Четверик НА. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки. *ЗР*. 2010; (2): 28-34.
196. Владимиров ЮА. Свободные радикалы и антиоксиданты. *Вестник РАМН* 1998; (7): 43–51.
197. Беленков ЮН, Привалова ЕВ, Данилогорская ЮА, Железных ЕА, Князева ЛВ, Сергеева ЕА. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009; (1): 4-9.
198. Антипенко ЕА, Густов АВ. Изменение резистентности к гипоксии в условиях хронической ишемии головного мозга. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008;(1): 34-41.
199. Солкин АА, Белявский НН, Кузнецов ВИ, Николаева АГ. Основные

механизмы формирования защиты головного мозга при адаптации к гипоксии. Вестник ВГМУ. 2012; (1). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-mehanizmy-formirovaniya-zaschity-golovnogo-mozga-pri-adaptatsii-k-gipoksii> (дата звернення: 06.09.2018).

200. Anderson CA, Arciniegas DB. Cognitive sequelae of hypoxic-ischemic brain injury: a review. *NeuroRehabilitation*. 2010; 26(1): 47-63.

201. Burke DT, Shah MK. Rehabilitation outcomes of cardiac and non-cardiac anoxic brain injury: a single institution experience. *Brain Inj*. 2005; 19(9): 675-80.

202. Busl KM, Greer DM. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation*. 2010; 26(1): 5-13.

203. Zuccalla G, Onder G, Marzetti E? et al. Use of angiotensin converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure/ *European Heart Journal*. 2005; 26(3): 226–33.

204. Laudisio AE, Marzetti F, Pagano A, Cocchi R, Bernabei L, Zuccalla G. Digoxin and cognitive performance in patients with heart failure: a cohort, pharmacoepidemiological survey. *Drugs and Aging*. 2009; 26 (2): 103–12.

205. Almeida OP, Tamai S. Clinical treatment reverses attentional deficits in congestive heart failure. *BMC Geriatrics*. 2001; (1): article 2.

206. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, Blaha MJ, Martin SS. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc*. 2013 Nov; 88(11): 1213-21. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.07.013. Epub 2013 Oct 1.

207. Steenland K, Zhao L, Goldstein FC, Levey AI. Statins and cognitive decline in older adults with normal cognition or mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Sep;61(9):1449-55. doi: 10.1111/jgs.12414. Epub 2013 Sep 3.

208. Macedo AF, Taylor FC, Casas JP, Adler A, Prieto-Merino D, Ebrahim S. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2014 Mar 22;(12): 51. doi: 10.1186/1741-7015-12-51.

209. Kozdag G, Işeri P, Gökçe G, et al. Treatment with enhanced external

counterpulsation improve cognitive functions in chronic heart failure patients. Arch Turk Soc Cardiol. 2013; (41):418–28.

210. Garnero S, Pomero A, Vallauri P, Leto L, Testa M, Feola M. The implantable cardioverter defibrillator in congestive heart failure patients in primary prevention: assessment of neuropsychological impact. Minerva Cardioangiol. 2014 Aug; 62(4): 321-6.

211. Tanne D, Freimark D, Poreh A, et al. Cognitive functions in severe congestive heart failure before and after an exercise training program. Int J Cardiol. 2005; (103):145-9.

212. Захаров ВВ. Диагностика и лечение умеренных когнитивных нарушений/ Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009; (2): 14–9.

213. Захаров ВВ, Сосина ВБ. Возможности антигипоксантов в лечении умеренных когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. Лечащий Врач. 2010; (3): 87 – 91.

214. Вахнина НВ. Современная терапия когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; (4): 54-61.

215. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. Lancet. 2000; (355): 1575-81.

216. Ignaro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third generation beta-blocker. Blood Pressure. 2004; 13 (Suppl.1): 2-16.

217. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 2001; (344): 1651-8.

218. Воронков ЛГ, Шкурят ІА, Бесага ЄМ. Ендотелій-залежна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Укр. Кардіол. Журнал. 2005; 6: 86-9.

219. Campeau L. Grading of angina pectoris. Circulation 1976; (54):5223.

220. Камышников ВС. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям

и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ; 2009. 896 с.

221. Комов ВП, Шведов ВН. Биохимия: учебник для вузов. М: Дрофа; 2004. 684 с.

222. Кишкун АА. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 760 с.

223. Гунський ЮІ. Біоорганічна хімія: підручник для вищих медичних та фармацевтичних закладів освіти. Вінниця: Нова книга; 2005. 464 с.

224. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. N. Engl. J. Med. 2006; (354): 2473–83. DOI: 10.1056/nejmra054415

225. Овчинников ЮА. Биоорганическая химия. М.: Просвещение; 1987. 816 с.

226. Assay protocol and checklist for the quantitative determination of NT-proBNP in human serum – Biomedica.

227. Сенникова ЮА. Иммунологические методы исследования. Учебное пособие для студентов 6 курса лечебного и педиатрического факультетов. Новосибирск; 2011. 186 с.

228. Ярилин АА. Основы иммунологии. - М.: Медицина; 1999. 607 с.

229. Юдаева НА, редактор. Биохимия гормонов и гормональной регуляции. М; 1976. 93 с.

230. Долгов ВВ. Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов. Метаболический синдром, сахарный диабет. М; 2006. 246 с.

231. Matthews DR. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985; 28 (7): 412-9.

232. Козлова ВА, Сенникова СВ, редакторы. Система цитокинов: Теоретические и клинические аспекты. Новосибирск: Наука; 2004. 324 с.

233. Ярилин АА. Основы иммунологии. М.: Медицина; 1999. 607 с.

234. Papanicolaou DA, Walder RL, Manolagos SK, Krusos DP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. Ann. Intern. Med. 1998; (128): 127–37.

235. Инструкция по применению набора реагентов для количественного

определения человеческого интерлейкина-6 в биологических жидкостях человека и культуральных средах. ЗАО «Вектор-Бест». Новосибирск, 20.05.08.- 23 с.

236. Орлов ВН. Руководство по электрокардиографии. 7-е издание. М.: МИА; 2010. 560 с.

237. Долженко ММ, Поташев СВ. Ехокардіографія у хворих на серцеву недостатність. Заславський; 2011. 160 с.

238. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. 5-е издание. Видар-М; 1999. 416 с.

239. Grady CL. Functional brain imaging and age-related changes in cognition. *Biological Psychology*. 2000; (54):259-81.

240. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration *Lancet Neurol*. 2013 Aug; 12(8): 822–38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8

241. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis/ *Lancet*. 1992; (340): 1111–5

242. Ефремова ЕВ, Мензоров МВ, Сабитов ИА. Приверженность к лечению больных хронической сердечной недостаточностью в условиях коморбидности. *Клиническая медицина*. 2015; (9): 20-4.

243. Луцак ОО, Паращенко ЛП, Бабич ПМ, Воронков ЛГ. Прогностична значущість показника суми балів Міннесотської анкети якості життя та його змін під час лікування у хворих на хронічну серцеву недостатність щодо їх 6-ти та 12-ти місячного виживання. *Вісник ХНУ імені В. Н. Каразіна*. 2012\$ (998): 39-44.

244. Гиляревский СР, Орлов ВА, Бенделиани НГ. Изучение качества жизни с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы. *Рос. кардиол. журн*. 2001; (3): 58—72.

245. Перепеч НБ, Кутузова АЭ, Недошивин АО. *Клиническая медицина*. 2000; (12): 31-3.

246. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983; 67 (6): 361–70.

247. Bjelland I. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002; 52 (2): 69–77.
248. Миронова ЕЕ. Сборник психологических тестов. Часть II: Пособие. Мн: Женский институт ЭНВИЛА; 2006. 146 с.
249. Захаров ВВ. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения. *Consilium medicum*. 2010; 13(2):82-90.
250. Лурия АР. Основы нейропсихологии. М.: Изд-во МГУ; 2013. 384 с.
251. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистика в науке и бизнесе: Комплекс прикладных программ на CD для Microsoft Excel: Практ. Руководство. Киев: МОРИОН; 2002. 640 с.
252. Бююль А, Цёфель П. SPSS: Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: Пер. с нем. СПб: ДиаСофтЮП; 2005. 608 с.
253. 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.
254. 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.
255. Solonovych A. Cognitively impaired versus cognitively non-impaired chronic heart failure patients: which distinctions. *Europ. J. Heart Failure*. 2018; 20(Suppl. S1, P1115):280.
256. 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.
257. Воронков ЛГ, Солонович АС, Ляшенко АВ, Ревенько ІЛ, Мхітарян 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):52-9.

258. Солонович АС, Ляшенко АВ, Мхитарян ЛС, Гавриленко ТИ, Ревенько ИЛ, Воронков ЛГ. Предикторы когнитивной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Український терапевтичний журнал*. 2018;(2): 52-9.

259. 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.

260. 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.

261. 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.

262. 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-бутиробетайну. *Серце і судини*. 2018;(4):62-7.

263. Kalvinsh I, Gutcaits A, Bagdoniene L. et al. Hypothetical gamma-butyro-betaine esterase-dependent signal transduction system: possible link to mildronate action. *Medical Hypotheses and Research*. 2006;3 (3):803-12.

264. Dambrova M, Liepinsh E, Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. *Trends Cardiovasc. Med*. 2002; 12 (6): 275-9.

265. Воронков ЛГ, Мазур ІД, Ільницька МР, Вайда ЛС. Корекція дисфункції ендотелію як актуальний напрямок превентивної судинної медицини. Кровообіг та гемостаз. 2015;1 (2):5-6.

266. Сьяксте НИ, Дзинтаре МЯ, Калвиньш ИЯ. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора Капикора — оригинального регулятора эндотелиальной функции. *Медичні перспективи*. 2012; XVII(2):1-7.

267. 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):163-4.

268. 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.

269. 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):30-5.

270. Chen LY, Agarwal SK, Norby FL, et al. Persistent but not paroxysmal atrial fibrillation is independently associated with lower cognitive function: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016; 67 (11): 1379–1380. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.064.

271. Marzona I, O'Donnell M, Teo K., et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ*. 2012; 184 (6): 329–36.

272. Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Neurology*. 2013; (81): 119–25.

273. Khalid A, Bhatti SK, AlAmoodi M. Clinical factors associated with left ventricular ejection fraction disparity in patients with left ventricular dysfunction undergoing multimodality imaging. *Missouri Medicine*. 2012; 109 (6): 489–92.

274. Vogels RL, Oosterman JM, van Harten B, et al. Neuroimaging and correlates of cognitive function among patients with heart failure/ Dement. *Geriatr. Cogn. Disord.*

2007; (24): 418–23.

275. Гуревич МА. Нарушения сердечного ритма и их коррекция при хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал 2005; (3): 5 - 10.

276. Davis TP, Alexander J, Lesch M. Electrocardiographic changes associated with acute cerebrovascular disease: a clinical review. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1993; 36(3): 245–60.

277. Mikolich JR, Jacobs WC, Fletcher GF. Cardiac arrhythmias in patients with acute cerebrovascular accidents. *JAMA.* 1981; (246): 1314–7.

278. Razvan TD, Fornage M, Virani SS, Nambi V, Hoogeveen RC, Boerwinkle E, et al. Cardiovascular Biomarkers and Subclinical Brain Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke.* 2013 Jul; 44(7): 1803–8.

279. Thure Filskov Overvad^{1,2}; Peter Brønnum Nielsen¹; Torben Bjerregaard Larsen^{1,2}; Peter Søgaard². Left atrial size and risk of stroke in patients in sinus rhythm. April 2016. *Thrombosis and Haemostasis* 116(2) DOI: 10.1160/TH15-12-0923

280. Debette S, Bauters C, Leys D, et al. Prevalence and determinants of cognitive impairment in chronic heart failure patients. *Congest Heart Fail.* 2007; (13): 205–8. DOI: 10.1111/j.1527-5299.2007.06612.x

281. Кобалава ЖД, Толкачева ВИ, Котовская ЮВ. Цереброваскулярные осложнения артериальной гипертензии. Качество жизни. Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертензия. 2007; 3 (101): 17–21.

282. Baldasseroni S, Mossello E, Romboli B, et al. Relationship between cognitive function and 6-minute walking test in older outpatients with chronic heart failure. *Aging Clin Exp Res.* 2010; (22): 308–13. DOI: 10.1007/bf03324936.

283. Gruhn N, Larsen FS, Boesgaard S, et al. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke.* 2011; 32 (11): 2530–3. DOI: 10.1161/hs1101.098360.

284. Gure TR, Blaum CS, Giordani B, et al. Prevalence of cognitive impairment in older adults with heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Sep; 60(9): 1724-9. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.05.1723

285. Van den Hurk K, Reijmer YD, ven den Berg E, et al. Heart failure and cognitive function in the general population: the Hoorn Study. *Eur J Heart Fail.* 2011;(13):1362–9.
286. Погосова ГВ. Депрессия: новый фактор риска ИБС и предиктор коронарной смерти. *Кардиология.* 2002; (4): 86—90.
287. Галяутдинов ГС, Лонкин МА. Когнитивные нарушения при хронической сердечной недостаточности. *Вестник современной клинической медицины.* 2015; 8 (1): 69-77.
288. Alosco ML, Spitznagel MB, Raz N, et al. The interactive effects of cerebral perfusion and depression on cognitive function in older adults with heart failure. *Psychosom Med.* 2013;(75):632–9.
289. Doehner W, Ural D, Haeusler KG, Čelutkienė J, Bestetti R, Cavusoglu Y, et al. Heart and brain interaction in patients with heart failure: overview and proposal for a taxonomy. A position paper from the Study Group on Heart and Brain Interaction of the Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2018 Feb; 20(2):199-215. doi: 10.1002/ejhf.1100. Epub 2017 Dec 27
290. Kurella M, Yaffe K, Shlipak MG, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in menopausal women. *Am J Kidney Dis.* 2005; (45): 66-76. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.08.044.
291. Tamura MK, Wadley V, Yaffe K, et al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis.* 2008; (52): 227-34. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.05.004
292. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO. et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: The Cardiovascular Health Cognition study. *J Am Soc Nephrol.* 2004; (15):1904–11.
293. Лапшина ЛА, Золотайкина ВИ. Оксидативный стресс при острой сердечной недостаточности и роль антиоксиданта кверцетина в его коррекции. *Международный Медицинский журнал.* 2009;(3): 45-51.
294. Матеріали Європейського конгресу по серцевій недостатності та Всесвітнього конгресу по гострій серцевій недостатності (29 квітня – 2 травня, г.

Париж, Франція). <http://health-ua.com/article/30827-evropejskij-kongress-po-serdechnoj-nedostatochnosti-i-vsemirnyj-kongress-po>.

295. Virit O, Selek S. High ceruloplasmin levels are associated with obsessive compulsive disorder: a case control study. *Behav Brain Funct.* 2008; Nov; (18): 44-52.

296. Wolf TL. Plasma copper, iron, ceruloplasmin and ferroxidase activity in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006 Sep.; 86 (1-3): 167-71.

297. Zou Y, et al. Extracellular superoxide dismutase is important for hippocampal neurogenesis and preservation of cognitive functions after irradiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109(52): 21522-7. DOI: 10.1073/pnas.1216913110

298. Беленичев ИФ, Сидорова ИВ. Тиоцетам - новый церебропротекторный и ноотропный препарат. *Новости медицины и фармации.* 2004; (13): 3-4.

299. Иванов СГ, Ситникова МЮ, Шляхто ЕВ. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции. *Кардиология СНГ.* 2006;(4): 267–70.

300. Singh N. Oxidative stress and heart failure. *Mol. Cell. Biochem.* 1995; (147): 77–81.

301. Куценко ЛА, Кайдашев ИП. Место церулоплазмينا среди белков острой фазы как маркера системного воспаления. *Лаб. діагностика.* 2011; 3 (57): 59-68.

302. Ващенко ВН, Ващенко ТН. Биология и фармакология церулоплазмينا: от эксперимента до лекарственной терапии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2008; 6 (1): 31-42.

303. Agarwal R, Kushwaha S, Tripathi CB. Serum copper in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Journal of Clinical Biochemistry.* 2008; 23 (4): 369-74.

304. Мжельская ТИ. Биологические функции церулоплазмينا и их дефицит при мутациях генов, регулирующих обмен меди и железа (обзор). *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2000; 130 (8): 124–33.

305. Sqitti R, Cesaretti S. Ceruloplasmin implication in copper mediated toxicity of Alzheimer's disease. *The 8th International conference of Alzheimer's disease and related disorders, Stockholm, Sweden, 2002:* 1458.

306. Park JH, Lee DW, Park KS. Elevated serum copper and ceruloplasmin levels in

Alzheimers disease. *Asia Pac Psychiatry*. 2014; 6(1): 38-45. doi:10.1111/appy.12077.

307. Leo WJ, Klomp J, Gitlin L. Expression of the ceruloplasmin gene in the human retina and brain: implications for a pathogenic model in aceruloplasminemia. Oxford University Press. *Human Molecular Genetics*. 1996; 5(12):1989–96.

308. Wee NJ, Stevens H, Hardeman JA, et al. Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naïve patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2004; (161):2201–6. doi: 10.1176/appi.ajp.161.12.2201.

309. Loeffler AA, LeWitt PL, Juneau PL. et al. Increased regional brain concentrations of ceruloplasmin in neurodegenerative disorders. *Brain Res*. 1996;738(2): 265-74.

310. Гавриленко ТИ, Рыжкова НА, Пархоменко АН. Миелопероксидаза и ее роль в развитии ишемической болезни сердца. *Український кардіологічний журнал*. 2014; (4):119-26.

311. Григорьева ДВ, Горудко ИВ, Костевич ВА. Активность миелопероксидазы в плазме крови как критерий эффективности лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Биомедицинская химия*. 2016; 62 (3):318-24.

312. Вraith KB, Мун И, Паик Н, Браун Т, Раббани Л. Корреляционная связь между выраженностью лейкоареоза, уровнем воспалительных биомаркеров и повышением риска развития сосудистых заболеваний. *Stroke*. 2010;1(15):24-32.

313. Jünger J, Schellberg D, Müller-Tasch T. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2005; 7(2): 261—7.

Додаток А

Список публікацій здобувача

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.
2. Воронков ЛГ, Солонович АС, Ляшенко АВ, Ревенько ІЛ, Мхітарян 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.
3. Солонович АС, Ляшенко АВ, Мхітарян 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.
4. Воронков ЛГ, Солонович АС, Ляшенко АВ, Ревенько ІЛ, Якушко ЛВ, Паращенко 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.
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.
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.
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-бутиробетайну. *Ліки України*. 2018;(4):30-35.

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.
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.
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.
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.
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.
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.

Додаток Б

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.).

Додаток В

Акти впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. головного лікаря КМКЛ №4

Аксютін Г.В.

« 06 » « 12 » 2018р



Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: рекомендації з оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ впродовж 12 місяців.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5); Воронков Л. Г., Солонович А. С.

3. Джерело інформації.

Стаття –Prognostic value of cognitive tests and their combination in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. Voronkov L., Solonovych A., Liashenko A., Revenko I. Eureka. 2018; 6: 36-45.

5. Термін впровадження:

листопад 2018 р. – квітень 2019 р.

6. Загальна кількість спостережень: 47 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації: зменшення частоти випадків потреби у стаціонарному лікуванні з приводу декомпенсації кровообігу пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на 15%.

Відповідальна за впровадження,
завідуюча кардіологічним відділенням

Лащевська О.І.

06.12.2018 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар ДУ «Національний інститут
серцево-судинної хірургії
ім. М. М. Амосова» НАМН України»
к. мед.н. Сіромаха С. О.

«26» грудня 2018 р.

Акт впровадження

- 1. Пропозиція для впровадження:** призначення фіксованої лікарської комбінації мельдонію (180 мг) з гамма-бутиробетайном (60 мг) гемодинамічно стабільним пацієнтам з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, що мають помірні когнітивні порушення (MMSE 24-26 балів) з метою покращення їх когнітивної функції та якості життя.
- 2. Ким запропоновано, адреса, автори:** відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5); Воронков Л. Г., Солонович А. С.
- 3. Джерело інформації.**
Стаття – 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-бутиробетайну. Серце і судини. 2018;(4):37-42.
- 4. Установа, відділення, де впроваджена наукова розробка:** клінічні відділення ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова» НАМН України.
- 5. Термін впровадження:** грудень 2018 р. – лютий 2019 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 27 випадків.
- 7. Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації:** покращення стану когнітивної функції та якості життя пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка дозволило на 12 % зменшити частоту випадків потреби у стаціонарному лікуванні з приводу декомпенсації кровообігу.

Відповідальний за впровадження
Заступник директора ДУ «Національний
інститут серцево-судинної хірургії
ім. М. М. Амосова» НАМН України, д.мед.н., ст.н.с.

«26» грудня 2018 р.



Руденко К. В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ»
генерал-майор м/с А.П.КАЗМІРЧУК

«10» грудня 2018 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** рекомендації з оптимізації диспансерного нагляду пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ в залежності від стану їх когнітивної функції з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН впродовж 12 місяців.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5); Воронков Л. Г., Солонович А. С.
3. **Джерело інформації.**
Стаття –Prognostic value of cognitive tests and their combination in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. Voronkov L., Solonovych A., Liashenko A., Revenko I. Eureka. 2018; 6: 36-45.
4. **Установа, відділення, де впроваджена наукова розробка:** відділення кардіології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
5. **Термін впровадження:**
грудень 2018 р. – лютий 2019 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 39 випадків.
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації:** зменшення частоти випадків потреби у стаціонарному лікуванні з приводу декомпенсації кровообігу пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на 10 %.

Відповідальний за впровадження
начальник відділення кардіології п-к м/с



М.В. НАУМЕНКО

«10» грудня 2018 р.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”



Перший проректор
Національної медичної академії
післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика
член-кор НАМН України
д.мед.н. Вдовиченко Ю.П.

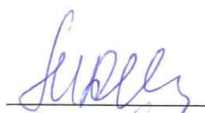
2018 р.

**Акт впровадження
в навчальний процес кафедри кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика**

результатів, що отримані при виконанні в ДУ «ННЦ Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України дисертаційної роботи «ПРЕДИКТОРИ, КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СТАНУ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ТА ОБГРУНТУВАННЯ ЇЇ КОРЕКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА» (науковий керівник: Воронков Леонід Георгійович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу серцевої недостатності, виконавець: м.н.с. Солонович А. С.), впроваджені в лекції та семінарські заняття кафедри кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика на циклі «Спеціалізація з кардіології».

№ п/п	Назва наукового досягнення, автор, рік, місце та вид видання	Форма впровад- ження	Дата впровад- ження
1.	Матеріали статті: Воронков ЛГ, Солонович АС, Ляшенко АВ, Ревенько ІЛ, Мхітарян 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.	Лек. Сем.	13.11.18 13.11.18.

Завідувач кафедри кардіології
НМАПО ім. П.Л.Шупика
професор, д.мед.н.

 М.М. Долженко

Куратор циклу,
асистент.

 Л.С. Лобач

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска»

НАМН України

д.м.н., проф. Воронков Л.Г.



Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** рекомендації по додатковому призначенню фіксованої лікарської комбінації мельдонію (180 мг) з гамма-бутиробетаїном (60 мг) гемодинамічно стабільним пацієнтам з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, що мають помірні когнітивні порушення (MMSE 24-26 балів) з метою покращення їх когнітивної функції та якості життя.

2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Воронков Л.Г., Солонович А.С.

3. **Джерело інформації.**

Стаття – Л. Г. Воронков, А. С. Солонович, Г.Є. Дудник, А. В. Ляшенко. Динаміка стану когнітивної функції, якості життя та ендотелій-залежної вазодилататорної 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. с. 30-35.

Де впроваджено: консультативна поліклініка ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»

5. **Термін впровадження:**

липень 2018 р. – січень 2019 р.

6. **Загальна кількість спостережень:** 57 випадків

7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації** покращення стандартизованих показників когнітивної функції (сума балів за шкалою MMSE, час виконання проби Шульте) та покращенням стану якості життя у вигляді достовірного зниження суми балів за MLHFQ.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря з поліклінічної роботи
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

« 19 » 09. 2018 р.

к.м.н. Циж О.В.