

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

НУДЧЕНКО ОЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ

УДК: 616.12 – 005.4 – 06:616.127 – 008.6:616.89 – 008.46/.47

РОЛЬ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В РОЗВИТКУ  
КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ З ІХС

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертація на правах рукопису.

Робота виконана в Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Долженко Марина Миколаївна**, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, завідувач кафедри кардіології.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, **Міщенко Лариса Анатоліївна**, Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ, завідувач відділу гіпертонічної хвороби;

доктор медичних наук, професор **Барна Ольга Миколаївна**, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, завідувач кафедри загальної практики (сімейної медицини).

Захист дисертації відбудеться «12» травня 2021 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

Автореферат розісланий «9» квітня 2021 р.

**Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради**

**Деяк С. І.**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** На сьогодні проведені ряд досліджень по вивченню розповсюдженості і прогностичного значення ДД та КД як у пацієнтів з доведеною ІХС, так і у пацієнтів з іншою кардіологічною патологією, а також безсимптомних пацієнтів.

Помірна і важка ДД ЛШ асоційована з підвищенням ризику розвитку симптомної СН і смерті [Lancellotti P. et al., 2017]. У пацієнтів, в яких вдалося покращити діастолічну функцію лівого шлуночка відзначається зниження рівня смертності при порівнянні з пацієнтами, у яких вона не змінилась чи погіршилась [Helle-Valle T et al., 2005].

В дослідженні OASIS-6 автори оцінювали прогностичне значення систолічної і діастолічної функції лівого шлуночка у 528 пацієнтів з ГІМ з елевацією сегменту ST. Виявилось, що рестриктивний тип наповнення ЛШ навіть за наявності нормальної систолічної функції ЛШ (ФВ>45%) є потужним предиктором розвитку основних небажаних кардіальних подій – комбінації смерті, повторного ГІМ, СН, кардіогенного шоку і зупинки серця з вдалою реанімацією – ВР 4.38, 95% ДІ 1.52-12.60 – навіть після корекції результатів на показники ФВ, кінцево-діастолічного об'єму ЛШ та клінічні параметри [Dokainish H et al., 2014].

В дослідженні [Carmel M. Halley et al., 2011] було проаналізовано прогностичне значення діастолічної дисфункції у 36261 пацієнта з показником ФВ>55%. Період спостереження склав в середньому 6.2 роки. Після корекції на супутні фактори виявилось, що наявність діастолічної дисфункції за псевдонормальним та рестриктивним типом асоційована з підвищенням ризику смерті (ВР 1.58; 95% ДІ, 1.20-2.08; і ВР, 1.84; 95% ДІ 1.29-2.62, відповідно; P <.001)

В дослідженні CHARME [Persson H. et al., 2007] було показано, що наявність псевдонормального і рестриктивного типу діастолічної дисфункції у пацієнтів з ФВ>40% асоційована з погіршенням прогнозу.

Поряд з оцінкою типу діастолічної дисфункції проводились дослідження щодо прогностичного значення тиску наповнення лівого шлуночка на підставі усередненого показника відношення пікової діастолічної швидкості раннього трансмітрального потоку (Е) до ранньої діастолічної швидкості мітрального кільця на латеральному і септальному сегментах ( $e'$ ).

В декількох дослідженнях було показано, що показник  $e'$  та відношення  $E/e'$  є сильними предикторами небажаних подій після перенесеного ГІМ у пацієнтів з і без СН [Iwahashi N et al., 2012].

При оцінці австралійської ехокардіографічної бази NEDA [Playford D. et al. 2020] авторами були проаналізовані дані більше 400 тисяч осіб, яким щонайменше одного разу впродовж життя було проведено оцінку діастолічної функції. Виявилось, що у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ і ДД відмічається вищий ризик 5-річної серцево-судинної смерті у порівнянні з пацієнтами без ДД (ВШ 1,31, 95% ДІ 1,22-1,42; P<0,01).

Як відомо, наявність когнітивної дисфункції у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями може мати негативний вплив на перебіг останніх. В дослідженні [Yano Y et al., 2014] було показано, що когнітивна дисфункція є незалежним

маркером, асоційованим з підвищеним ризиком серцево-судинних подій у пацієнтів похилого віку з артеріальною гіпертензією.

Останнім часом приділяється увага взаємозв'язку стану когнітивної функції і показниками гемодинаміки – зокрема, діастолічної функції лівого шлуночку. Так, було показано, що наявність діастолічної дисфункції має додатковий вплив на вираженість когнітивних порушень у пацієнтів з помірним і важким зниженням систолічної функції лівого шлуночку [Mi-Seung Shin et al., 2017]. В дослідженні [Futami S. et al, 2020] автори прийшли до висновку, що на когнітивні порушення у пацієнтів похилого віку може впливати стан діастолічної функції ЛШ.

Таким чином, на сьогоднішній день показано, що у хворих серцево-судинного профілю – від пацієнтів з артеріальною гіпертензією до пацієнтів з ІХС і СН – часто виявляються порушення когнітивної функції, які мають негативний вплив як на перебіг серцево-судинних захворювань, так і на прогноз вцілому. Однак, точні механізми розвитку, а також зв'язок КД і ДД на сьогодні є недостатньо вивченими, що потребує проведення додаткових досліджень.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках наукової тематики кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика «Запобігання надсмертності хворих високого кардіоваскулярного ризику шляхом модифікації заходів первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань в Україні», № державної реєстрації РК0116U007635, термін виконання 2016-2021.

**Мета і завдання дослідження.** Мета дисертаційної роботи – встановити прогностичну роль ДД та її зв'язок з когнітивними порушеннями у пацієнтів з ІХС.

Задачі дослідження:

1. Визначити поширеність когнітивної дисфункції у хворих з доведеною ІХС.
2. Дослідити фактори, що впливають на розвиток ДД у хворих з ІХС і когнітивною дисфункцією на фоні супутньої ГХ і без неї.
3. Встановити роль діастолічної дисфункції у розвитку когнітивних порушень у хворих з ІХС.
4. Оцінити прогностичне значення ДД і КД у хворих з ІХС.
5. Проаналізувати ефективність призначення препарату етилметилгідроксипіридину сукцинату в покращенні стану ДФ і КФ.

*Об'єкт дослідження:* ІХС, в тому числі у поєднанні з ГХ.

*Предмет дослідження:* діастолічна функція ЛШ, ТНЛШ, когнітивна функція.

*Методи дослідження.* загально-клінічне обстеження, біохімічні (АлТ, АсТ, білірубін, креатинін, сечова кислота, глюкоза, глікований гемоглобін, ліпідограма, НУП), інструментальні (ЕхоКГ, дуплексне сканування екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій). Визначення стану когнітивної функції за допомогою валідизованих опитувальників і шкал. Визначення наявності і вираженості тривоги і депресії за допомогою валідизованих шкал. Спостереження протягом 24 місяців для відстежування кінцевих точок: смерть, ГІМ, НС, реваскуляризація коронарних артерій, інсульт, госпіталізація з приводу серцевої недостатності (СН), розвиток фібриляції передсердь. Статистичні методи досліджень.

**Наукова новизна отриманих результатів.** При оцінці показників КФ за шкалою MMSE виявилось, що лише 17,6% пацієнтів не має КД. У 51,9% пацієнтів спостерігаються ЛКП, деменція легкого ступеня була виявлена у 25%, а середнього ступеня— у 5,5% пацієнтів. За шкалою MoCA КД спостерігались у 83,6% пацієнтів.

За даними мультиваріантного регресійного аналізу було виявлено, що серед численних факторів після корекції на статистично незначущі, лише iMMЛШ ( $p=0,0003$ ) та стать пацієнта ( $p=0,02$ ) асоційовані з показником E/e'. При аналогічному аналізі зв'язку тих же показників зі станом ДФ єдиним статистично значущим показником виявився iMMЛШ ( $p=0,001$ ).

За результатами прямої множинної логістичної регресії було виявлено, що серед відомих факторів ризику розвитку КД лише показник ТНЛШ достовірно асоційований з загальною кількістю балів за шкалою MMSE (ВШ 1,28, 95% ДІ 1,11-1,47;  $p=0,0007$ ). Площа під кривою AUC склала 0,76, стандартна похибка – 0,05, 95% ДІ – 0,667-0,838. При цьому чутливість і специфічність показника E/e', більшого за 10,5, стосовно когнітивних порушень згідно шкали MMSE склали 56,2% і 87,2%, відповідно.

Встановлено, що пацієнти з ІХС та діастолічною дисфункцією мають гірший прогноз стосовно госпіталізацій з приводу СН і розвитку фібриляції передсердь; наявність ДД і КП підвищують ризик досягнення комбінованих серцево-судинних кінцевих точок.

Отримано дані про ефективність препарату етилметилгідроксипіридину сукцинату в покращенні стану ДФ і КФ.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати проведеного дослідження довели необхідність індивідуалізації діагностики і лікування в залежності від наявності і вираженості ДД і КП. Особам із ДД слід проводити оцінку когнітивних порушень. Пацієнтам з більш вираженою діастолічною дисфункцією слід більш жорстко контролювати показники внутрішньосерцевої гемодинаміки і показника тиску наповнення лівого шлуночка з метою попередження як погіршення когнітивної функції, так і підвищення ризику госпіталізацій з приводу СН і розвитку фібриляції передсердь, а також небажаних серцево-судинних подій. Рациональним є застосування препарату етилметилгідроксипіридину сукцинату з метою покращення ДФ і КФ.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дисертаційної роботи впроваджені в лікувально-діагностичний процес поліклініки Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, відділення кардіології та кардіологічної реабілітації КНП «Київська міська клінічна лікарня №4» КМДА, відділення кардіології ДУ ТМО МВС України по м. Києву.

**Особистий внесок здобувача.** Пошукачем самостійно проведений аналіз наукової літератури та патентно-інформаційний пошук, що стало підґрунтям для визначення напрямку дослідження. Пошукачем проводилося загальноклінічне обстеження та ехокардіографія (ЕхоКГ) з доплерівським дослідженням внутрішньосерцевої гемодинаміки, ультразвукове дослідження екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій, тестування за допомогою валідизованих шкал

оцінки когнітивної функції, а також шкал тривоги та депресії. Пошукачем була створена база даних, проведена математична обробка результатів, підготовка наукових даних до опублікування, зроблено оформлення дисертаційної роботи. Дисертантом не були використані ідеї і розробки співавторів публікацій. Дисертація є самостійною науковою працею пошукача.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дисертації доповідались на засіданні міжкафедрального семінару Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, проведеного відповідно до наказу НМАПО імені П. Л. Шупика № 33-1, 2021 рік. Результати дисертаційної роботи представлені у вигляді тез та доповіді на European Society of Cardiology Heart Failure Congress (Афіни, 2019), World Congress of Cardiology (Дубаї, 2018).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 8 друкованих праць, з них 6 статей у виданнях України, 1 – вітчизняному виданні, проіндексованому в базі даних Web of Science, 1 – в іноземному виданні, проіндексованому в базі даних Scopus, 1 теза в збірнику наукових конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 170 сторінках друкованого тексту і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та методів досліджень, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Дисертація проілюстрована 22 таблицями та 34 рисунками. Список використаних джерел складається зі 174 джерел, зокрема 17 – кирилицею і 157 – латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Клінічна характеристика хворих та методи дослідження.** В дослідження, проведене на базі кафедри кардіології НУОЗ України імені П.Л. Шупика було включено 110 пацієнтів з доведеною ІХС.

В дослідження включались пацієнти у віці від 40 до 80 років, що в період від 6 до 24 місяців до моменту включення мали госпіталізацію з приводу ПКВ, ГІМ з або без елевації сегменту ST, НС. Обов'язковим критерієм була наявність синусового ритму на ЕКГ. Критеріями невиключення були інфекційні захворювання, алкогольна залежність, наркоманія, наявність психічних розладів; протезовані клапани серця, в тому числі мітральний клапан, виражені ревматичні або дегенеративні зміни мітрального клапану; наявність в анамнезі чи при реєстрації ЕКГ фібриляції/тріпотіння передсердь; наявність в анамнезі перенесеного ГПМК; наявність блокади ніжок пучка Гіса, імплантованого ШВР. Серед загальної кількості обстежених пацієнтів 71,8% склали чоловіки, 28,2% – жінки. Середній вік хворих склав  $60,1 \pm 8,74$  роки. 6 пацієнтів (5,5%) були молодше 45 років, 53 пацієнти (48%) – у віці від 45 до 60 років, а 51 пацієнт (46,5%) – старше 60 років.

Після отримання добровільної згоди на участь в дослідженні, проводилось фізикальне обстеження, збір скарг і анамнезу. Біохімічний аналіз крові включав

показники ліпідограми, печінкові трансамінази, білірубін, креатинін, сечовину, натріуретичний пептид, глюкозу крові і глікований гемоглобін.

Для виключення наявності порушень ритму (фібриляція/тріпотіння передсердь) і провідності виконували ЕКГ на апараті Юкард-100.

Оцінку структурно-функціональних параметрів серця проводили за допомогою ехокардіографії на апараті «Contron Imagic Agile» (Франція). ЕхоКГ проводили за звичайною методикою стандартного протоколу дослідження хворих з ІХС. Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за даними трансмітрального діастолічного потоку в ІХД з визначенням співвідношення раннього та пізнього діастолічних піків (Е та А), часу сповільнення раннього діастолічного потоку Е (DT) та часу ізвольомічного розслаблення ЛШ (IVRT), індексованого об'єму ЛП, пікової швидкості трикуспідальної регургітації, співвідношення  $E/e'$  з визначенням типу (стадії) діастолічної дисфункції: I – порушення релаксації; II – псевдонормалізації; III – рестриктивного наповнення.

Дуплексне сканування екстракраніальних артерій за методикою згідно існуючих рекомендацій лінійним датчиком з базовою частотою 7,5-12 МГц. За необхідності використовували конвексний датчик. Оцінювали геометрію ходу, прохідність загальних (ЗСА), зовнішніх (ЗовСА), внутрішніх сонних (ВСА) та хребтових (ХА) артерій, наявність атеросклеротичного ураження дистального відділу брахіоцефального стовбура і проксимального сегменту правої підключичної артерії. Товщина комплексу “інтима-медіа” (КІМ) ЗСА розраховувалася як середнє значення трьох вимірів, які проводились на відстані 1-1,5 см проксимальніше біфуркації ЗСА по дальній стінці, в діастолу.

Оцінка когнітивних функцій проводилась за допомогою тестування за шкалами MMSE, MoCA, БЛД, проведення тесту Рея, trial-making тесту.

Для оцінки наявності тривоги і депресії використовували Госпітальну шкалу тривоги і депресії, шкалу депресії Бека, шкалу Гамільтона.

Після проведення ЕхоКГ всі пацієнти були розподілені на три групи. Першу групу склали 39 хворих на ІХС з показником  $E/e' < 10$ ,  $E/A \geq 0,8$ , індексованим об'ємом ЛП  $< 34$  мл/м<sup>2</sup> що відповідає нормальному ТНЛШ і нормальній діастолічній функції ЛШ. До другої групи увійшли 43 хворі на ІХС з показником  $E/e' < 10$  і  $E/A \leq 0,8$ , що відповідає низькому або нормальному ТНЛШ, ДД за типом порушення релаксації. До третьої групи увійшли 28 хворих на ІХС з показником  $E/e' > 10$ ,  $E/A > 0,8$ , індексованим об'ємом ЛП  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>, а також з показником  $E/e' > 10$ ,  $E/A > 2$  що відповідає невизначеному чи підвищеному ТНЛШ, ДД за типом псевдонормалізації або рестрикції.

Через 24 місяці проводилась оцінка досягнення пацієнтами кінцевих точок, що включали смерть, ГІМ, НС, процедуру реваскуляризації коронарних артерій, інсульт, розвиток ФП, госпіталізацію з приводу СН. Також проводився контроль прийому раніше призначених препаратів. Після оцінки кінцевих точок повторно були викликані 60 пацієнтів. Пацієнтам проводилась ЕхоКГ, анкетування за шкалою Гамільтона на наявність тривоги і депресії, оцінка КФ за шкалами MMSE та MoCA. 30 пацієнтів були рандомізовані в групу прийому препарату етилметилгідроксипіридину сукцинату в дозі 125 мг 3 рази на добу впродовж 2 місяців. 30 пацієнтів склали контрольну групу. За 6 місяців пацієнтам повторно

проводилась ЕхоКГ, анкетування за шкалою Гамільтона, MMSE і МоСА, а також опитування стосовно супутньої терапії, яку пацієнти продовжували приймати.

**Основні результати дослідження.** При оцінці показників КФ за шкалою MMSE виявилось, що лише 17,6% пацієнтів не має КД (кількість балів від 28 до 30). У 51,9% пацієнтів спостерігаються легкі КП (кількість балів від 24 до 27). Деменція легкого ступеня (19-23 бали) була виявлена у 25%, а середнього ступеня (11-18 балів) – у 5,5%.

За шкалою МоСА КД (при наявності менше 26 балів) спостерігалась у 83,6% пацієнтів.

Не мали ДД 36,7% чоловіків, ДД I типу спостерігалась у 40,5%, ДД за типом псевдонормалізації чи рестрикції – у 22,8%. Аналогічні показники серед жінок склали 32,2%, 35,5% і 32,3%, відповідно. При проведенні однофакторного аналізу виявилось, що стать пацієнта має достовірний вплив на показник  $E/e'$  ( $p=0,035$ ), але не на показник діастолічної функції ( $p>0,05$ ).

Середній вік в I групі склав  $57,9 \pm 8,7$  років, в II –  $61,4 \pm 8,9$ , в III –  $61,4 \pm 8,5$  років. Достовірної різниці між групами виявлено не було ( $p_{1,2}=0,07$ ;  $p_{1,3}=0,13$ ;  $p_{2,3}=0,89$ ). При цьому також не було виявлено достовірної кореляції між віком пацієнтів та станом ДФ і показником  $E/e'$ .

ГІМ в анамнезі мав 21 пацієнт (53,8%) I групи, 33 пацієнти (76,7%) II групи та 17 пацієнтів (60,7%) III групи. При цьому, відсоток пацієнтів з ГІМ в анамнезі був достовірно в II групі у порівнянні з I. Разом з тим, наявність ГІМ в анамнезі не корелювала з показниками діастолічної функції, а за даними однофакторного аналізу вплив на розвиток ДД і підвищення ТНЛШ виявився недостовірним ( $p<0,05$ ).

Середні показники індексу маси тіла (ІМТ) склали в I групі  $28,4 \pm 5,2$  кг/м<sup>2</sup>, в II –  $29,0 \pm 3,9$  кг/м<sup>2</sup>, в III –  $29,8 \pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup>. Однак, при аналізі відсотку пацієнтів з ожирінням показники в I, II та III групах склали 30,8%, 37,2% і 53,6%, відповідно. При цьому, різниця між I і III групами виявилась достовірною. Однак, за результатами однофакторного рангового дисперсного аналізу Крускала-Уоліса виявилось, що вплив ожиріння на розвиток діастолічної дисфункції є недостовірним ( $p=0,06$ ).

При аналізі взаємозв'язку наявності цукрового діабету за даними рівня глікованого гемоглобіну, кореляції рівня глікованого гемоглобіну і діастолічною функцією та ТНЛШ достовірних даних отримано не було.

В I групі не мали ГХ 13 пацієнтів (33,3%); у 20 пацієнтів (51,3%) відмічалась АГ 2 ступеня, у 15 пацієнтів (15,4%) відмічався 3 ступінь АГ. У другій і третій групах відповідні показники склали 8 (18,6%), 32 (74,4%), 3 (7%) та 4 (14,3%), 20 (71,4%) і 4 (14,3%) відповідно.

Згідно з результатами офісного вимірювання АТ рівні САТ і ДАТ в першій групі склали  $135,6 \pm 15,4$  мм рт. ст. і  $82,6 \pm 7,5$  мм рт. ст. Відповідні показники в II і III групах склали  $140,5 \pm 22,8$  і  $85,5 \pm 11,5$  та  $141,2 \pm 15,5$  і  $86,5 \pm 10,6$  мм рт. ст., відповідно. Різниця в рівнях САТ і ДАТ між групами виявилась недостовірною. При цьому, підвищений АТ при офісному вимірюванні відмічався у 25,6% пацієнтів I групи, 37,2% пацієнтів II групи та 35,7% пацієнтів III групи. Різниця в даних показниках між групами виявилась недостовірною. Також не було виявлено



зв'язку між розповсюдженістю ГХ і значеннями САТ і ДАТ з діастолічною функцією чи показником  $E/e'$ .

Було виявлено, достовірну різницю між I і II групами в розповсюдженості ГХ 2 ступеня 51,3% і 74,4%, відповідно; ( $p_{1,2} < 0,05$ ). За результатами однофакторного рангового дисперсного аналізу Крускала-Уоліса виявилось, що ступінь артеріальної гіпертензії не мав достовірного впливу ні на показник діастолічної функції, ні на показник  $E/e'$  ( $p=0,21$  та  $p=0,63$ , відповідно).

Не було виявлено достовірної різниці ні в середніх значеннях загального холестерину, ні окремо за фракціями ліпопротеїдів, в залежності від стану діастолічної функції.

При оцінці основних ехокардіографічних параметрів виявлено, що зі збільшенням вираженості ДД відмічається достовірне збільшення показників іММЛШ, діаметру та індексованого об'єму ЛП, КДІ та КСІ,  $E/e'$ . При цьому, якщо середній показник іММЛШ, діаметру ЛП і індексованого об'єму ЛП достовірно відрізняються між трьома групами, то середні показники іКДО та іКСО достовірно менші в I групі у порівнянні з II і III групами. Відповідні показники між II і III групами не відрізнялись. Показник іММЛШ достовірно корелював як зі станом ДФ ( $r=0,37$ ,  $p < 0,05$ ), так і з показником  $E/e'$  ( $r=0,41$ ,  $p < 0,05$ ).

За допомогою уніваріантного регресійного аналізу було встановлено, що показник іММЛШ був асоційований як зі станом ДФ ( $p < 0,0001$ ), так і показником  $E/e'$  ( $p=0,0003$ ).

Також було встановлено, що, згідно регресійного аналізу показник КДІ має достовірний вплив на показник діастолічної функції ( $p=0,007$ ), але не показник  $E/e'$ ; виявлено слабку, але достовірну, кореляцію між показником КДІ та показником діастолічної функції ( $r=0,22$ ,  $p < 0,05$ ). В свою чергу, показник КСІ достовірно впливав як на показник діастолічної функції ( $p < 0,05$ ), так і на показник  $E/e'$  ( $p=0,002$ ); відмічено слабку кореляцію з показником діастолічної функції ( $r=0,28$ ,  $p < 0,05$ ) та показником  $E/e'$  ( $r=0,21$ ,  $p < 0,05$ ).

Було виявлено, що в III групі показник ФВ ЛШ достовірно менший, ніж в I і II групах. При цьому відмічено зворотню кореляцію слабого ступеня між ФВ ЛШ і показником діастолічної функції ( $r=-0,25$ ,  $p < 0,05$ ), а також показником  $E/e'$  ( $r=-0,20$ ,  $p < 0,05$ ).

За результатами уніваріантного регресійного аналізу було виявлено, що зниження ФВ ЛШ асоційоване зі станом ДФ ( $p=0,006$ ). Достовірного зв'язку з показником  $E/e'$  виявлено не було.

За даними мультиваріантного регресійного аналізу було виявлено, що серед наступних показників – вік, стать, ступінь артеріальної гіпертензії, наявність ГІМ в анамнезі, наявність цукрового діабету за показником глікованого гемоглобіну, іММЛШ, ФВ ЛШ – після корекції на статистично незначущі, лише іММЛШ ( $p=0,0003$ ) та стать пацієнта ( $p=0,02$ ) асоційовані з показником  $E/e'$ . При аналогічному аналізі зв'язку тих же показників зі станом ДФ єдиним статистично значущим показником виявився іММЛШ ( $p=0,001$ ).

За результатами ультразвукового дослідження екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій виявилось, що потовщення комплексу інтима-медіа більше 0,9 мм відмічалось у 60,9% пацієнтів I групи, 65,4% пацієнтів II групи і 72,2% – III.

Різниця між групами в поширеності потовщення КІМ виявилась недостовірною ( $p > 0,05$ ). Ознаки стенозуючого атеросклерозу виявлялись у 72,7% пацієнтів I групи, 57,1% – II і 66,6% – III групи пацієнтів. Різниця між поширеністю стенозуючого атеросклерозу екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій також виявилась недостовірною ( $p > 0,05$ ).

В I групі пацієнтів багатосудинне ураження за даними КВГ було виявлено у 30% (6 з 20), в II – у 12,5% (4 з 32), в III – у 5,5% (1 з 18). Однак, виходячи з малих груп порівняння, різниця між поширеністю багатосудинного ураження коронарних артерій між групами виявилась недостовірною.

При оцінці показників когнітивної функції за шкалою MMSE по групах діастолічної функції виявилось, що в I групі у 28,9% пацієнтів не має когнітивних порушень (кількість балів від 28 до 30). У 55,3% пацієнтів спостерігаються легкі когнітивні порушення (кількість балів від 24 до 27). Деменція легкого ступеня (19-23 бали) була виявлена у 13,2%, а середнього ступеня (11-18 балів) – у 2,6% пацієнтів. У II групі нормальна когнітивна функція за шкалою MMSE була виявлена у 18,6%, легкі когнітивні порушення – у 60,5%, деменція легкого ступеня – у 16,3%, деменція середнього ступеня – у 4,7% пацієнтів. Відповідні показники в III групі склали 7,4%, 29,6%, 51,9% і 11,1% відповідно.

Середня кількість балів за шкалою MMSE зі збільшенням вираженості ДД зменшувалась і склала в I групі  $25,40 \pm 2,58$ , в II –  $24,95 \pm 2,69$ , III –  $22,30 \pm 3,17$ . При цьому, різниця між I і III та II і III групами виявилась достовірною ( $p_{1,3} < 0,0001$ ,  $p_{2,3} = 0,001$ ). Подібна ситуація відмічалась стосовно орієнтації у часі (середні показники в групах  $4,66 \pm 0,48$ ,  $4,61 \pm 0,76$  та  $4,19 \pm 0,83$ , відповідно;  $p_{1,3} = 0,026$ ,  $p_{2,3} = 0,021$ ), пам'яті ( $2,47 \pm 0,76$ ,  $2,37 \pm 0,69$  та  $1,93 \pm 0,87$ , відповідно;  $p_{1,3} = 0,014$ ,  $p_{2,3} = 0,046$ ) та виконання трьохетапної усної команди ( $2,63 \pm 0,71$ ,  $2,51 \pm 0,55$  та  $2,00 \pm 0,88$ , відповідно;  $p_{1,3} = 0,002$ ,  $p_{2,3} = 0,022$ ). Було виявлено достовірну різницю між I і III групами в показнику концентрації уваги ( $3,03 \pm 1,62$  і  $2,07 \pm 1,73$ , відповідно;  $p_{1,3} = 0,031$ ).

Також було виявлено кореляцію між вираженістю когнітивних порушень за шкалою MMSE і діастолічною дисфункцією. Так, між середнім показником за шкалою MMSE та типом діастолічної дисфункції було виявлено зворотню кореляцію середнього ступеня ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ), а з ТНЛШ, оціненим за допомогою показника  $E/e'$ , – зворотню кореляцію сильного ступеня ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,00001$ ).

При аналізі результатів оцінювання за шкалою MoCA виявилось, що когнітивні порушення (кількість балів менше 26) відмічаються у 83,6% пацієнтів. При цьому, в I групі відсоток пацієнтів з когнітивними порушеннями склав 66,7%, в II – 95,3%, в III – 89,2%. Різниця в розповсюдженості когнітивних порушень між групами виявилась достовірною ( $p_{1,2} < 0,0009$ ,  $p_{1,3} < 0,05$ ).

Середня кількість балів за шкалою MoCA при погіршенні діастолічної функції зменшувалась і склала  $23,47 \pm 3,41$  в I групі,  $22,09 \pm 3,48$  в II групі і  $19,85 \pm 5,19$  в III групі. При цьому різниця між середнім показником загальної кількості балів в I групі була достовірно більшою, ніж в II і III групах ( $p_{1,2} = 0,039$ ,  $p_{1,3} = 0,004$ ,  $p_{2,3} > 0,05$ ).

При оцінюванні наявності кореляції між вираженістю когнітивних порушень за шкалою MoCA і діастолічною дисфункцією було виявлено наступне: між

середнім показником за шкалою МоСА та типом діастолічної дисфункції відмічено зворотню кореляцію середнього ступеня ( $r=-0,30$ ;  $p=0,0018$ ), а з ТНЛШ – зворотню середнього сильного ступеня ( $r=-0,41$ ;  $p<0,05$ ).

Оцінювання за шкалою БЛД виявило тенденцію щодо зменшення середнього показника загальної кількості балів (що відповідає погіршенню когнітивної функції). Однак, різниця між групами виявилась недостовірною. При оцінці окремих параметрів було виявлено статистично достовірну різницю в середніх показниках оцінювання швидкості мовлення між групами – показники в III групі виявились достовірно меншими у порівнянні з відповідними значеннями в I і II групах ( $2,61\pm 0,76$ ,  $2,70\pm 0,67$  і  $2,08\pm 1,02$  і I, II і III групах, відповідно;  $p_{1,3}=0,043$ ,  $p_{2,3}=0,014$ ).

При оцінці ж кореляції між типом діастолічної дисфункції, ТНЛШ та загальною кількістю балів за шкалою БЛД було виявлено зворотню кореляцію слабого ступеня між показником за шкалою БЛД та ТНЛШ –  $r=-0,24$ ;  $p<0,05$ .

Достовірної кореляції між групами діастолічної дисфункції і показником за шкалою БЛД виявлено не було.

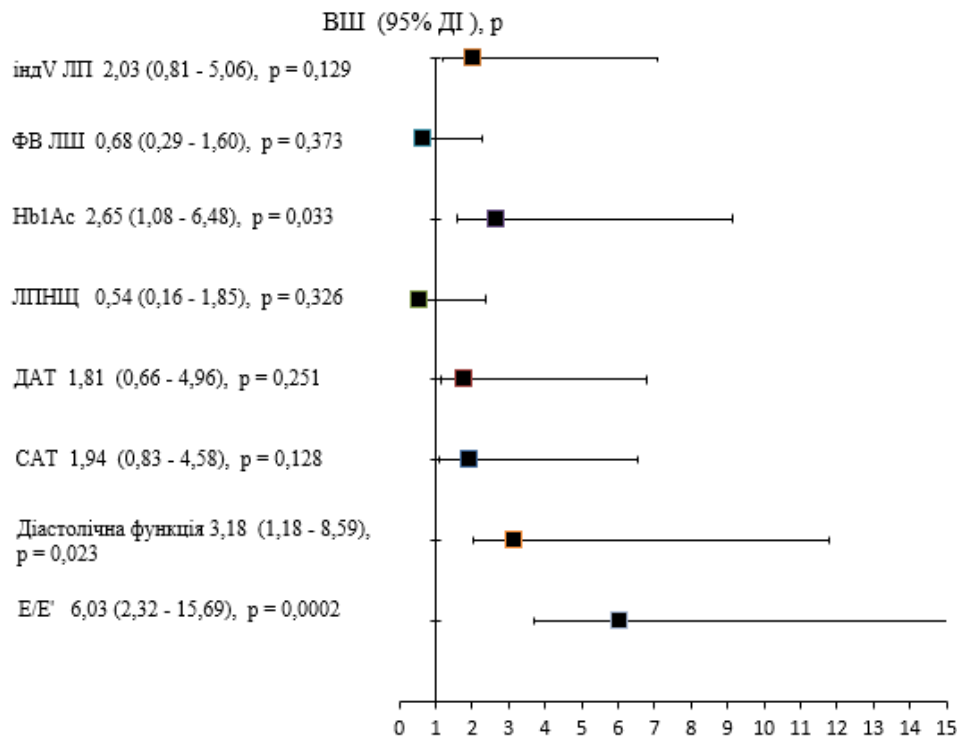
При проведенні trial-making тестів було виявлено тенденцію до збільшення середнього часу, необхідного для виконання тесту А, яка, однак, виявилась недостовірною. При оцінці результатів тесту В жодної тенденції виявлено не було.

За результатами даного дослідження виявлено, що з наступних показників – вік пацієнта, ступінь ГХ, стадія ГХ, стадія ХСН, ФВ ЛШ, ФК стенокардії, вік встановлення ССЗ, тривалість ССЗ, кількість років освіти, статус паління, САТ, ДАТ, рівень загального холестерину, рівень НbА1С, іММЛШ та індекс об'єму ЛП – з показником MMSE достовірно корелює статус паління, індексований об'єм ЛП та ІММЛШ ( $r=0,23$  – позитивна кореляція слабого ступеня,  $r=-0,25$  – зворотня кореляція слабого ступеня;  $r=-0,25$  – зворотня кореляція слабого ступеня, відповідно).

З показниками за шкалою МоСА з наведених показників достовірно корелювали показники індексу об'єму ЛП і ІММЛШ ( $r=-0,25$  – зворотня кореляція слабого ступеня;  $r=-0,18$  – зворотня кореляція слабого ступеня, відповідно). При оцінці зв'язку з результатами оцінювання за шкалою БЛД достовірно не корелював жоден з показників.

За результатами однофакторного рангового дисперсного аналізу Крускала-Уоліса виявилось, що показник стану діастолічної функції (норма, порушення релаксації, псевдонормалізація/рестрикція) достовірно пов'язаний із загальною кількістю балів за шкалою MMSE ( $p=0,0002$ ).

При аналізі факторів ризику виникнення когнітивної дисфункції згідно з показниками за шкалою MMSE (рис. 1) було виявлено наступне: вірогідність розвитку когнітивної дисфункції підвищувалась при збільшенні показника НbА1С (ВШ 2,65, 95% ДІ 1,08 - 6,48,  $p=0,033$ ), погіршенні стану діастолічної функції (ВШ 3,18, 95% ДІ 1,18 - 8,59,  $p = 0,023$ ) і збільшенні показника E/e' (ВШ 6,03, 95% ДІ 2,32 - 15,69,  $p = 0,0002$ ). Показано, що вірогідність розвитку когнітивної дисфункції, оціненої за шкалою МоСА, підвищувалась лише при погіршенні стану діастолічної функції (ВШ 2,86, 95% ДІ 1,18 – 6,94,  $p = 0,020$ ).

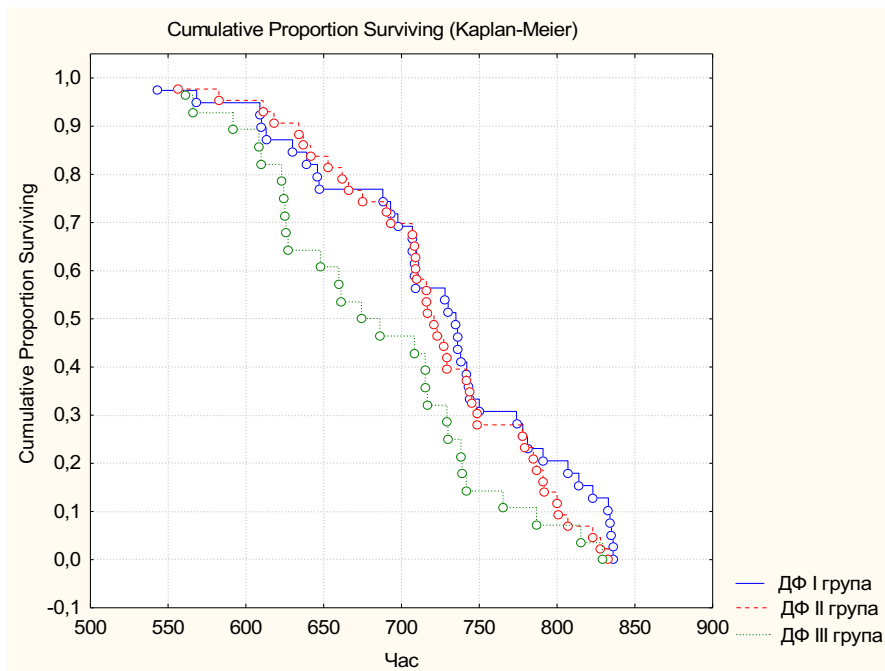


**Рис. 1.** Відношення шансів виникнення когнітивної дисфункції за шкалою MMSE для окремих показників.

За результатами прямої множинної логістичної регресії було виявлено, що серед показників – ТНЛШ (E/e'), вік пацієнта, ступінь ГХ, стадія ГХ, стадія СН, ФВ ЛШ, ФК стенокардії, вік встановлення ССЗ, тривалість ССЗ, кількість років освіти, статус паління, прийом статинів, САТ, ДАТ, рівень загального холестерину, рівень НьА1С, іММЛШ та індекс об'єму ЛП – після виключення статистично незначущих і неінформативних, лише показник ТНЛШ достовірно асоційований з загальною кількістю балів за шкалою MMSE (ВШ 1,28, 95% ДІ 1,11-1,47;  $p=0,0007$ ). Площа під кривою AUC склала 0,76, стандартна похибка – 0,05, 95% ДІ – 0,667-0,838. При цьому чутливість і специфічність показника E/e', більшого за 10,5, стосовно когнітивних порушень згідно шкали MMSE склали 56,2% і 87,2%, відповідно.

При оцінці прогнозу в залежності від групи ДД було виявлено статистично достовірне ( $\chi^2=9,9$ ,  $P=0,007$ ) розходження кривих Каплана-Мейєра стосовно ФП ( $P_{1,2}=0,55$ ,  $P_{1,3}=0,016$ ,  $P_{2,3}=0,002$ , відповідно). Також виявлено статистично достовірне ( $\chi^2=7,8$ ,  $P=0,02$ ) розходження кривих Каплана-Мейєра стосовно госпіталізацій з приводу СН ( $P_{1,2}=0,55$ ,  $P_{1,3}=0,07$ ,  $P_{2,3}=0,006$ , відповідно).

При аналізі досягнення комбінованих кінцевих точок виявлено достовірне розходження кривих Каплана-Мейєра між II і III групами стосовно комбінації смерті, ГІМ, НС, процедури ревазуляризації коронарних артерій ( $p = 0,04$ , Gehan's Wilcoxon Test), комбінації смерті, ГІМ, НС, ревазуляризації коронарних артерій, інсульту ( $p = 0,0059$ , Gehan's Wilcoxon Test). У випадку кінцевої точки – комбінації смерті, ГІМ, інсульту – виявлено достовірне розходження кривої III групи ДФ і I та II груп ( $p = 0,03$ , Gehan's Wilcoxon Test) (рис 2).



**Рис. 2.** Крива Каплана-Мейера при аналізі комбінованої кінцевої точки смерть, ГІМ, інсульт в залежності від групи ДД.

Наступним кроком стала оцінка досягнення комбінованих кінцевих точок в залежності від КД. Виявилось, що при порівнянні групи без КД і ЛКП з групою легкої деменції і деменції середнього ступеня за шкалою MMSE відмічається розходження кривих Каплана-Мейера стосовно всіх комбінованих точок ( $p < 0,05$ ).

Виявлено достовірне більш виражене зменшення відсотку пацієнтів, що приймали бета-блокатори і антитромбоцитарну терапію наприкінці періоду спостереження в групі легкого когнітивного зниження і деменції легкого і середнього ступеня у порівнянні з пацієнтами без когнітивних порушень відповідно до шкали MMSE. Стосовно статинотерапії – найбільш негативна динаміка спостерігалась в групі легкого когнітивного зниження.

При оцінці ефективності прийому етилметилгідроксипіридину сукцинату встановлено, що наприкінці періоду спостереження загальна кількість балів за субшкалою тривоги Гамільтона була достовірно нижче в групі лікування ( $p < 0,05$ ). Стосовно показників депресії за шкалою Гамільтона достовірних відмінностей виявлено не було. За шкалою Бека відзначалася достовірно менша кількість пацієнтів з депресією різного ступеня вираженості в групі лікування, ніж в групі контролю (33,3% в порівнянні з 63,3%, відповідно;  $p = 0,02$ ).

При оцінці впливу прийому препарату на показники центральної гемодинаміки було встановлено, що в групі етилметилгідроксипіридину сукцинату спостерігалось достовірне зниження показника  $E/e'$  - з  $10,3 \pm 4,05$  до  $6,1 \pm 3,08$  ( $p = 0,001$ ).

Аналізуючи вплив прийому етилметилгідроксипіридину сукцинату на стан КФ було виявлено, що відмічається достовірне збільшення середньої кількості балів за шкалою MMSE в групі лікування (з  $24,60 \pm 2,38$  до  $25,95 \pm 2,49$ ,  $p_{1,2} < 0,05$ ). При цьому, наприкінці періоду спостереження середня кількість балів в групі лікування була достовірно вище, ніж в контрольній ( $25,95 \pm 2,49$  і  $23,97 \pm 3,17$ ,  $p_{2,4} < 0,05$ )

## ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота вирішує актуальне завдання сучасної кардіології щодо ефективності підходів до діагностики та лікування пацієнтів з ІХС та супутньою діастолічною дисфункцією і когнітивними порушеннями.

1. При оцінці показників когнітивної функції за шкалою MMSE виявилось, що лише 17,6% пацієнтів з ІХС не має когнітивних порушень (кількість балів від 28 до 30). У 51,9% пацієнтів спостерігаються легкі когнітивні порушення (кількість балів від 24 до 27). Деменція легкого ступеня (19-23 бали) була виявлена у 25%, а середнього ступеня (11-18 балів) – у 5,5% пацієнтів. За шкалою MoCA когнітивна дисфункція (при наявності менше 26 балів) спостерігалась у 83,6% пацієнтів.

2. За даними мультиваріантного регресійного аналізу було виявлено, що серед наступних показників – вік, стать, ступінь артеріальної гіпертензії, наявність ГІМ в анамнезі, наявність цукрового діабету за показником глікованого гемоглобіну, iММЛШ, ФВ ЛШ – після корекції на статистично незначущі, лише iММЛШ ( $p=0,0003$ ) та стать пацієнта ( $p=0,02$ ) були асоційовані з показником  $E/e'$ . При аналогічному аналізі зв'язку тих же показників зі станом діастолічної функції єдиним статистично значущим показником виявився iММЛШ ( $p=0,001$ ).

3. Було виявлено, що вірогідність розвитку когнітивної дисфункції (оціненої за шкалою MMSE) підвищувалась при збільшенні показника Hb1AC (ВШ 2,65, 95% ДІ 1,08 - 6,48,  $p=0,033$ ), погіршенні стану діастолічної функції (ВШ 3,18, 95% ДІ 1,18 - 8,59,  $p = 0,023$ ) і збільшенні показника  $E/e'$  (ВШ 6,03, 95% ДІ 2,32 - 15,69,  $p = 0,0002$ ). Вірогідність розвитку когнітивної дисфункції, оціненої за шкалою MoCA, підвищувалась лише при погіршенні стану діастолічної функції (ВШ 2,86, 95% ДІ 1,18 – 6,94,  $p = 0,020$ ). ТНЛШ був незалежно асоційований з загальною кількістю балів за шкалою MMSE (ВШ 1,28, 95% ДІ 1,11-1,47;  $p=0,0007$ ). Площа під кривою AUC склала 0,76, стандартна похибка – 0,05, 95% ДІ – 0,667-0,838. При цьому чутливість і специфічність показника  $E/e'$ , більшого за 10,5, стосовно когнітивних порушень згідно шкали MMSE склали 56,2% і 87,2%, відповідно.

4. Було виявлено статистично достовірне ( $\chi^2=9,9$ ,  $P=0,007$ ) розходження кривих Каплана-Мейєра стосовно ФП ( $P_{1,2}=0,55$ ,  $P_{1,3}=0,016$ ,  $P_{2,3}=0,002$  відповідно), госпіталізації з приводу СН ( $\chi^2=7,8$ ,  $P=0,02$ ;  $P_{1,2}=0,55$ ,  $P_{1,3}=0,07$ ,  $P_{2,3}=0,006$  відповідно), а також комбінованих серцево-судинних точок. У пацієнтів з деменцією легкого та середнього ступеня у порівнянні з пацієнтами без когнітивної дисфункції чи з легкими когнітивними порушеннями відмічається достовірно гірший прогноз стосовно комбінованих кінцевих серцево-судинних точок ( $p<0,05$ ).

5. Адитивна терапія етилметилгідроксипіридину сукцинатом у пацієнтів з ІХС сприяла зниженню тривожно-депресивних проявів, покращенню когнітивної функції за шкалою MMSE, а також зниженню ТНЛШ.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих з діастолічною дисфункцією за типом псевдонормалізації і рестрикції рекомендовано проведення скринінгу на наявність когнітивних

порушень за валідованими шкалами MMSE і MoCA.

2. У пацієнтів з діастолічною дисфункцією за типом псевдонормалізації і рестрикції, а також пацієнтів навіть з легкими когнітивними порушеннями рекомендований більш жорсткий контроль прийому препаратів, що впливають на прогноз при ІХС, а також попереджують розвиток і прогресування СН.
3. Пацієнтам з діастолічною дисфункцією та когнітивними порушеннями рекомендовано прийом етилметилгідроксипіридину сукцинату для покращення діастолічної і когнітивної функції, а також зменшенню тривожно-депресивних проявів.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Долженко М.М., Нудченко О.О. Розповсюдженість когнітивних порушень у хворих з ІХС за результатами дослідження української когорти Euroaspire V. Зб. наук. прац. співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. 2018;30:150-158. (Автор самостійно обстежив хворих, статистично проаналізував отримані дані, узагальнив результати дослідження, підготував статтю до друку)
2. Долженко М.Н., Нудченко А.О., Фарадж К.С., Вивсянник І.В. Эффекты терапии этилметилгидроксипиридина сукцината при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца в исследовании EUROASPIRE V: госпитальная линия. Семейная медицина. 2019;1(81):64-70. (Автор самостійно обстежив хворих, статистично проаналізував отримані дані, узагальнив результати дослідження, підготував статтю до друку)
3. Нудченко О.О., Долженко М.М. Клініко-гемодинамічні предиктори когнітивної дисфункції в пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Український кардіологічний журнал. 2019;26(6):39–52. (Автор самостійно обстежив хворих, статистично проаналізував отримані дані, узагальнив результати дослідження, підготував статтю до друку)
4. Нудченко О.О., Долженко М.М. Когнітивні порушення у хворих з ішемічною хворобою серця та діастолічною дисфункцією. Ліки України Плюс. 2019;1(37): 17-20. (Автор самостійно обстежив хворих, статистично проаналізував отримані дані, узагальнив результати дослідження, підготував статтю до друку)
5. Нудченко О.О., Яковенко Л.І. Фактори ризику розвитку діастолічної дисфункції у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Ліки України Плюс. 2020;1(40): 32-37. (Автор самостійно обстежив хворих, статистично проаналізував отримані дані, узагальнив результати дослідження, підготував статтю до друку)
6. De Backer G., Jankowski P., Kotseva K. et al., Nudchenko O. та інші. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. Atherosclerosis. 2019;285:135-146. (Автор самостійно обстежував хворих українського сайту дослідження з передачею даних для публікації)
7. Нудченко О.О., Конопляник Л.І., Кожухарьова Н.А., Долженко М.М. Вплив діастолічної дисфункції на когнітивні порушення та прогноз у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Запорізький медичний журнал. 2021;1(124):4-11. (Автор самостійно обстежив хворих, статистично проаналізував отримані дані,

узагальнив результати дослідження, підготував статтю до друку)

8. Nudchenko O., Vivsyanik I., Yakovenko L., Faradzh C., Dolzhenko M. Relationship between diastolic dysfunction and cognitive impairment in patients with CAD and HFpEF. EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE. 2019;21:506-506. (Автор самостійно обстежив хворих, статистично проаналізував отримані дані, узагальнив результати дослідження, сформулював текст тез та підготував стендову доповідь)

## АНОТАЦІЯ

**Нудченко О.О. Роль діастолічної дисфункції в розвитку когнітивних порушень у хворих з ІХС.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування пацієнтів з ІХС і супутніми ДД і КП.

Виявлено широке розповсюдження когнітивних порушень у пацієнтів з ІХС. Встановлено, що з розвитком ДД асоційовані показники іММЛШ, ФВ ЛШ, а також жіноча стать. З КД незалежно асоційовані стан ДФ і ТНЛШ. Також з розвитком КД пов'язані іММЛШ та рівень глікованого гемоглобіну. Виявлено, що у пацієнтів з II і III типом ДД, а також деменцією легкого і середнього ступеня відмічається гірший прогноз. Отримано дані щодо ефективності прийому препарату етилметилгідроксипіридину сукцинату в покращенні ДФ лівого шлуночка, показників КФ, а також – зменшення тривожно-депресивних проявів.

*Ключові слова:* діастолічна дисфункція, когнітивна дисфункція, ТНЛШ, ішемічна хвороба серця, етилметилгідроксипіридину сукцинат.

## SUMMARY

**Nudchenko O.O. The role of diastolic dysfunction in the development of cognitive impairment in patients with coronary heart disease.** - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the Candidate of Medical Sciences on a specialty 14.01.11 - cardiology - State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2021.

The scope of the dissertation was to determine the prevalence of cognitive dysfunction in patients with proven coronary heart disease, analysis of factors influencing the development of diastolic dysfunction in patients with coronary heart disease, establishing the role of left ventricle diastolic dysfunction in cognitive impairment in patients with coronary heart disease, and assessment of prognostic role of diastolic dysfunction and cognitive impairment in patients with coronary heart disease.



At the Department of Cardiology of NUH named after PL Shupyk conducted a survey and dynamic observation of 110 patients who were hospitalized in 2014-2016 years due to coronary heart disease.

After establishing compliance with the inclusion/exclusion criteria, depending on the results of echocardiographic examination, according to existing recommendations, patients were divided into 3 groups: the first group consisted of 39 patients with normal LV diastolic function; the second group included 43 patients with DD by type of impaired relaxation; the third group included 28 with DD by type of pseudonormalization or restriction.

All patients were examined using general clinical, instrumental methods and biochemical assays. Determinations of basic anthropometric data and questionnaires were carried out. Additional research methods included: echocardiography, ultrasound examination of the extracranial parts of the brachiocephalic arteries, general blood tests, biochemical parameters - lipid profile, urinary albumin-creatinine ratio. All patients underwent determination of the state of cognitive function, according to standardized questionnaires and scales, as well as scales to determine the presence and severity of depression and anxiety.

When assessing cognitive function on the MMSE scale, it was found that only 17.6% of patients do not have cognitive impairment (score 28 to 30). Mild cognitive impairment was observed in 51.9% of patients (score from 24 to 27). Mild dementia (19-23 points) was detected in 25%, and moderate (11-18 points) - in 5.5%. On the MoCA scale, cognitive impairment (less than 26 points) was observed in 83,6% of patients.

The LVMI was significantly correlated with both the indicator of diastolic function ( $r = 0.37$ ,  $p < 0.05$ ) and with the indicator  $E/e'$  ( $r = 0.41$ ,  $p < 0.05$ ). There was an inverse correlation between LV EF and diastolic function ( $r = -0.25$ ,  $p < 0.05$ ), as well as  $E/e'$  ( $r = -0.20$ ,  $p < 0.05$ ). According to multivariate regression analysis, it was found that among the following factors – age, sex, hypertension severity, history of AMI, the presence of diabetes mellitus according to glycated hemoglobin levels, LVMI, LV EF - after correction for statistically insignificant, only LVMI ( $p = 0.0003$ ) and the patient's sex ( $p = 0.02$ ) were associated with  $E/e'$ . In a similar analysis of the relationship of the same factors and diastolic function state, the only statistically significant indicator was LVMI ( $p = 0.001$ ).

The analysis of risk factors for cognitive dysfunction according to the MMSE scale revealed the following: the probability of developing cognitive dysfunction increased with increasing Hb1AC (OR 2.65, 95% CI 1.08 - 6.48,  $p = 0.033$ ), worsening of diastolic function (OR 3.18, 95% CI 1.18 - 8.59,  $p = 0.023$ ) and an increase in  $E/e'$  (OR 6.03, 95% CI 2.32 - 15.69,  $p = 0.0002$ ). It is shown that the probability of developing cognitive dysfunction, assessed on the MoCA scale, increased only with the worsening of diastolic function (OR 2.86, 95% CI 1.18 - 6.94,  $p = 0.020$ ). Among the numerous risk factors for the development of cognitive impairment after excluding statistically insignificant and uninformative, only the LVFP indicator was reliably associated with the total number of points on the MMSE scale (OR 1.28, 95% CI 1.11-1.47;  $p = 0.0007$ ). At the same time, the sensitivity and specificity of the  $E/e'$  index, greater than 10.5, in relation to cognitive

impairments according to the MMSE scale were 56.2% and 87.2%, respectively.

In the analysis of all endpoints depending on the DD group, a statistically significant ( $\chi^2 = 9.9$ ,  $P = 0.007$ ) difference of Kaplan-Meier curves with respect to AF was revealed ( $P_{1,2} = 0.55$ ,  $P_{1,3} = 0.016$ ,  $P_{2,3} = 0.002$ , respectively), hospitalization for HF ( $\chi^2 = 7.8$ ,  $P = 0.02$ ;  $P_{1,2} = 0.55$ ,  $P_{1,3} = 0.07$ ,  $P_{2,3} = 0.006$ , respectively), and combined cardiovascular points. Patients with mild to moderate dementia had a significantly worse prognosis in terms of combined cardiovascular endpoints compared to patients without cognitive impairment or MCI ( $p < 0.05$ ).

It was noted, that ethylmethylhydroxypyridine succinate prescription in patients with coronary heart disease, DD and CI is associated with improvement in LV diastolic function, improvement of cognitive function according to the MMSE scale, as well as a decrease of anxiety and depression symptoms.

Key words: diastolic dysfunction, LVFP, cognitive impairment, coronary artery disease, hypertension

### **АННОТАЦИЯ**

**Нудченко А.О. Роль диастолической дисфункции в развитии когнитивных нарушений у пациентов с ИБС.** - Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - кардиология. Государственное Учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2021.

Диссертационная работа посвящена повышению эффективности диагностики и лечения пациентов с ИБС и сопутствующими ДД и КН.

Выявлено широкое распространение когнитивных нарушений у пациентов с ИБС. Установлено, что с развитием ДД ассоциированы показатели ИММЛЖ, ФВ ЛЖ, женский пол. С КД независимо ассоциировано состояние ДФ и ДНЛЖ. Также с развитием КД связаны ИММЛЖ и уровень гликированного гемоглобина. Выявлено, что у пациентов с II и III типом ДД, а также деменцией легкой и средней степени отмечается худший прогноз. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината способствует улучшению ДФ, показателей КФ, а также – уменьшению тревожно-депрессивных проявлений.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, когнитивная дисфункция, ДНЛЖ, ишемическая болезнь сердца, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДД – діастолічна дисфункція

ДФ – діастолічна функція

ЕхоКГ – ехокардіографія

ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІХС – ішемічна хвороба серця  
КД – когнітивна дисфункція  
КП – когнітивні порушення  
КФ – когнітивна функція  
ЛКП – легкі когнітивні порушення  
НС – нестабільна стенокардія  
ПКВ – перкутанне коронарне втручання  
СН – серцева недостатність  
ССЗ – серцево-судинні захворювання  
ТЛП – тиск у лівому передсерді  
ТНЛШ – тиск наповнення лівого шлуночка  
ТР – трикуспідальна регургітація  
ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка  
ФП – фібриляція передсердь  
ЦД – цукровий діабет  
MMSE – Mini-mental state examination  
MoCA – Montreal cognitive assessment scale





Підписано до друку 08.04.21  
Ум. друк. арк. 0,9  
Наклад 120 прим.

Формат 60x90 1/16  
Обл.-вид.арк. 0,9  
Зам. № 00015

Віддруковано: Оперативна поліграфія КПІ ПРИНТ,  
м. Київ, вул. Тургенєвська, 16,  
тел. 096 159 49 42



