

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

НУДЧЕНКО ОЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ

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

ДИСЕРТАЦІЯ

**РОЛЬ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В РОЗВИТКУ КОГНІТИВНИХ
ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ З ІХС**

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.

 О.О. Нудченко

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор,
заслужений лікар України
М. М. Долженко

Київ – 2021 рік

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. Виконана на базі Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ; ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ, 2021.

Науковою задачею дисертаційної роботи було визначення поширеності когнітивної дисфункції у хворих з доведеною ІХС, аналіз факторів, що мають вплив на розвиток діастолічної дисфункції у хворих з ІХС, встановлення ролі діастолічної дисфункції у розвитку когнітивних порушень у хворих з ІХС, а також оцінка прогностичного значення діастолічної дисфункції і когнітивних порушень у хворих з ІХС.

На кафедрі кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика було проведене обстеження та динамічне спостереження за 110 хворими, які проходили лікування у 2014-2016 рр. з приводу ІХС.

Після встановлення відповідності критеріям включення/виключення залежно від результатів ехокардіографічного дослідження, проводили розподіл хворих на групи: першу групу склали 39 хворих на ІХС з показником $E/e' < 10$, $E/A \geq 0,8$, індексованим об'ємом ЛП < 34 мл/м² 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/м², що відповідає невизначеному чи підвищеному ТНЛШ, ДД за типом псевдонормалізації, а також пацієнти з показником $E/e' > 10$, $E/A > 2$, індексованим об'ємом ЛП > 34 мл/м², що відповідає підвищеному ТНЛШ і ДД за

типом рестрикції. Всі пацієнти були обстежені з використанням загальноклінічних, інструментальних методів та біохімічної діагностики. Додаткові методи дослідження включали: ехокардіографію, ультразвукове дослідження екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій, загальні аналізи крові, біохімічні показники – ліпідний профіль, відношення альбумін-креатинін сечі; у 40 пацієнтів було проведено визначення рівня натрійуретичного пептиду (НУП). Всі хворі проходили визначення стану когнітивної функції і наявності тривоги і депресії згідно стандартизованих опитувальників і шкал.

При оцінці показників когнітивної функції за шкалою MMSE виявилось, що лише 17,6% пацієнтів 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%. За шкалою MoCA когнітивні порушення (при наявності менше 26 балів) спостерігались у 83,6% пацієнтів.

Виявилось, що 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 ($p>0,05$). За даними мультиваріантного регресійного аналізу було виявлено, що серед численних факторів, після корекції на статистично незначущі, лише iММЛШ ($p=0,0003$) та стать пацієнта ($p=0,02$) достовірно асоційовані з показником E/e' . При аналогічному аналізі зв'язку тих же показників зі станом ДФ єдиним статистично значущим показником виявився iММЛШ ($p=0,001$).

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 ($p_{1,3}<0,0001$, $p_{2,3}=0,001$). Між середнім показником за шкалою MMSE та типом діастолічної дисфункції було виявлено від'ємну кореляцію середнього ступеня ($r=-0,35$; $p<0,05$), а з ТНЛШ, оціненим за допомогою показника E/e' , – від'ємну кореляцію

сильного ступеня ($r=-0,50$; $p<0,00001$). Середня кількість балів за шкалою MoCA при погіршенні діастолічної функції зменшувалась, при цьому в I групі вона була достовірно більшою, ніж в II і III групах ($p_{1,2}=0,039$, $p_{1,3}=0,004$, $p_{2,3}>0,05$). Між середнім показником за шкалою MoCA та типом діастолічної дисфункції відмічено від'ємну кореляцію середнього ступеня ($r=-0,30$; $p=0,0018$), а з ТНЛШ – від'ємну середнього сильного ступеня ($r=-0,41$; $p<0,05$). При аналізі факторів ризику виникнення когнітивної дисфункції згідно з показниками за шкалою MMSE було виявлено, що вірогідність розвитку когнітивної дисфункції 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, $p=0,0002$).

За результатами прямої множинної логістичної регресії було виявлено, що серед численних показників, після виключення статистично незначущих і неінформативних, лише показник ТНЛШ був 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.

Відсоток пацієнтів, що досягли кінцевої точки, достовірно відрізнявся стосовно випадків погіршення перебігу СН – різниця між II і III групами виявилась достовірною ($\chi^2=6,34$, $p=0,012$). Також, достовірно більша кількість випадків ФП зафіксована в III групі у порівнянні як з I ($\chi^2=7,05$, $p=0,008$), так і з II ($\chi^2=8,02$, $p=0,005$). При аналізі усіх кінцевих точок 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). Виявлено достовірне розходження кривих Каплана-Мейєра між II і III групами ДД стосовно комбінації смерті, ГІМ, НС, процедури

реваскуляризації коронарних артерій ($p = 0,04$, Gehan's Wilcoxon Test), комбінації смерті, ГІМ, НС, реваскуляризації 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). Стосовно всіх комбінованих кінцевих точок було відмічено розходження кривих групи відсутності КД чи ЛКП і групи пацієнтів з деменцією легкого або середнього ступенів ($p < 0,05$).

Виявлено достовірне більш виражене зменшення відсотку пацієнтів, що приймали бета-блокатори і антитромбоцитарну терапію наприкінці періоду спостереження в групі ЛКП 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 препарату етилметилгідроксипіридину сукцинату встановлено, що наприкінці періоду спостереження загальна кількість балів за субшкалою тривоги Гамільтона була достовірно нижче в групі лікування ($p < 0,05$). Те ж стосувалось і оцінювання за шкалою депресії Бека ($8,1 \pm 5,8$ в порівнянні з $12,1 \pm 7,0$; $p = 0,04$).

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 $23,97 \pm 3,17$, $p_{2,4} < 0,05$).

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. Made on the basis of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health, Kyiv; 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 scientific task of the dissertation was to determine the prevalence of cognitive dysfunction in patients with proven coronary artery disease, analysis of factors influencing the development of diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease, establishing the role of diastolic dysfunction in cognitive impairment, and assessment of prognostic value of diastolic dysfunction and cognitive impairment in patients with coronary artery disease.

At the Department of Cardiology of the P.L. Shupyk National University of Health of Ukraine conducted a survey and dynamic monitoring of 110 patients who were hospitalized in 2014-2016 for coronary heart disease.

After establishing compliance with the inclusion/exclusion criteria depending on the results of echocardiographic examination, according to existing recommendations, depending on the E/e' , which reflects LVFP, as well as E/A indicators, patients were divided into groups: the first group consisted of 39 patients with coronary artery disease with $E/e' < 10$, $E/A \geq 0.8$, indexed LA volume $< 34 \text{ ml/m}^2$ corresponding to normal LVFP and normal LV diastolic function; the second group included 43 patients with coronary artery disease with $E/e' < 10$ and $E/A \leq 0.8$, which corresponds to low or normal LVFP, DD by type of impaired relaxation; the third group included 28 patients with coronary heart disease with an $E/e' > 10$, $E/A > 0.8$, indexed LP volume $> 34 \text{ ml/m}^2$, which corresponds to indeterminate or elevated LVFP, DD by type of pseudonormalization and patients with $E/e' > 10$, $E/A > 2$, indexed LP volume $>$

34 ml/m² which corresponds to elevated LVFP and DD by type of restriction. All patients were examined using general clinical, instrumental methods and biochemical diagnostics.

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; brain natriuretic peptide (BNP) levels were determined in 40 patients. 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 didn't 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% of patients. On the MoCA scale, cognitive impairment (less than 26 points) was observed in 83,6% of patients.

It turned out that 36,7% of men did not have DD, type I DD was observed in 40,5%, DD by type of pseudonormalization or restriction - in 22,8%. Corresponded values among women were 32,2%, 35,5% and 32,3%, respectively. One-factor analysis revealed that the patient's sex is associated with E/e' ($p = 0,035$), but not on diastolic function ($p > 0,05$). According to the multivariate regression analysis, it was found that among numerous indicators, after correction for statistically insignificant, only LVMI ($p = 0,0003$) and the sex of the patient ($p = 0,02$) were significantly associated with E/e'. In a similar analysis of the effect of the same indicators on the diastolic function, the only statistically significant indicator was LVMI ($p = 0,001$).

The average number of points on the MMSE scale with increasing severity of DD decreased and amounted $25,40 \pm 2,58$ in group I, $24,95 \pm 2,69$ - in group II, and $22,30 \pm 3,17$ - in group III. At the same time, the difference between groups I and III and groups II and III was significant ($p_{1,3} < 0,0001$, $p_{2,3} = 0,001$). A negative correlation of moderate degree ($r = -0,35$; $p < 0,05$) was found between the mean value on the MMSE scale and the type of diastolic dysfunction, and a negative strong

correlation was found with LVFP, evaluated by the E / e' index ($r = -0,50$; $p < 0,00001$). The average number of points on the MoCA scale with worsening of diastolic function decreased and amounted to $23,47 \pm 3,41$ in group I, $22,09 \pm 3,48$ in group II and $19,85 \pm 5,19$ in group III. The difference between the average number of points in group I was significantly greater than in groups II and III ($p_{1,2} = 0,039$, $p_{1,3} = 0,004$, $p_{2,3} > 0,05$). Between the average indicator on the MoCA scale and the type of diastolic dysfunction there was a negative correlation of medium degree ($r = -0,30$; $p = 0,0018$), and with LVFP - a negative correlation of moderate degree ($r = -0,41$; $p < 0,05$). When analyzing the risk factors for cognitive dysfunction according to the MMSE scale, it was found that 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' (CI 6,03, 95% CI 2,32 – 15,69, $p = 0,0002$).

According to the results of direct multiple logistic regression, it was found that among numerous parameters, after excluding statistically insignificant and uninformative, only LVFP was significantly associated with total number of points on the MMSE scale (HS 1,28, 95% CI 1,11-1,47; $p = 0,0007$). The area under the AUC curve was 0,76, the standard error was 0,05, and the 95% CI was 0,667-0,838. 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.

The percentage of patients who reached the end point differed significantly with regard to cases of worsening of the HF course - the difference between groups II and III was significant ($\chi^2 = 6,34$, $p = 0,012$). Also, a significantly higher number of AF cases was recorded in group III compared with both I ($\chi^2 = 7,05$, $p = 0,008$) and II ($\chi^2 = 8,02$, $p = 0,005$). When analyzing 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). There was also a statistically significant ($\chi^2 = 7,8$, $P = 0,02$) difference between the Kaplan-Meier curves with respect to hospitalizations for HF ($P_{1,2} = 0,55$, $P_{1,3} = 0,07$, $P_{2,3} = 0,006$, in accordance). There was a significant difference between Kaplan-

Meyer curves between groups II and III of DD in relation to the combination of death, AMI, unstable angina, coronary artery revascularization procedure ($p = 0,04$, Gehan's Wilcoxon Test), combination of death, AMI, unstable angina, coronary artery revascularization, stroke ($p = 0,0059$, Gehan's Wilcoxon Test). In the case of the endpoint - a combination of death, AMI, stroke - a significant difference between the curve of group III DF and groups I and II ($p = 0,03$, Gehan's Wilcoxon Test) were observed. For all combined endpoints, there was a difference between the curves of the group of absence of CI or MCI and the group of patients with mild or moderate dementia ($p < 0,05$).

There was a significant more pronounced decrease in the percentage of patients receiving beta-blockers and antiplatelet therapy at the end of the observation period in the group of mild cognitive decline and mild to moderate dementia compared with patients without cognitive impairment according to the MMSE scale. Regarding statin therapy - the most negative dynamics was observed in the group of mild cognitive impairment. When evaluating the effectiveness of ethylmethylhydroxypyridine succinate, it was found that at the end of the observation period, the total number of points on the Hamilton anxiety subscale was significantly lower in the treatment group ($p < 0,05$). The same results were obtained relatively Beck depression scale ($8,1 \pm 5,8$ compared with $12,1 \pm 7,0$; $p = 0,04$).

When assessing the effect of the drug on the central hemodynamic parameters, it was found that in the group of ethylmethylhydroxypyridine succinate there was a significant decrease in E/e' - from $10,3 \pm 4,05$ to $6,1 \pm 3,08$ ($p = 0,001$).

Analyzing the effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate on the state of cognitive function, it was found that there was a significant increase in the average number of points on the MMSE scale in the treatment group (from $24,60 \pm 2,38$ to $25,95 \pm 2,49$, $p_{1,2} < 0,05$). At the end of the observation period, the average number of points in the treatment group was significantly higher than in the control group ($25,95 \pm 2,49$ and $23,97 \pm 3,17$, $p_{2,4} < 0,05$).

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

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 И.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, надіслав данні для аналізу)
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)

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	14
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	23
1.1 Розповсюдженість, діагностика і значення ДД у хворих з ІХС.....	23
1.2 Когнітивна дисфункція у хворих серцево-судинного профілю.....	40
1.3 Взаємозв'язок між когнітивними порушеннями і ДД.....	48
1.4 Методи корекції когнітивних порушень.....	49
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	51
2.1 Характеристика хворих, включених в дослідження	51
2.2 Методи обстеження	69
2.3 Статистичний аналіз результатів дослідження	77
2.4 Методи лікування	78
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ІХС І КОГНІТИВНУ ДИСФУНКЦІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТИПУ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ. ПРЕДИКТОРИ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ.....	79
РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ПРЕДИКТОРИ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС.....	90
РОЗДІЛ 5. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДІАСТОЛІЧНОЇ І КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС, А ТАКОЖ ЇХ ВПЛИВ НА ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО ЛІКУВАННЯ	107
РОЗДІЛ 6. ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ ЕТИЛМЕТИЛГІДРОКСИПРИДИНОМ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС.....	115
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	124

ВИСНОВКИ	141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	143
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	144
ДОДАТКИ	164

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АКШ	– аортокоронарне шунтування
А-ЛКП	– амнестичні легкі когнітивні порушення
АПФ	– ангіотензин-перетворюючий фермент
АТ	– артеріальний тиск
БАБ	– бета-адреноблокатори
БЛД	– батарея лобної дисфункції
ББК	– блокатори кальцієвих каналів
БРА	– блокатори рецепторів ангіотензину
ГІМ	– гострий інфаркт міокарда
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДД	– діастолічна дисфункція
ДФ	– діастолічна функція
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕхоКГ	– ехокардіографія
ЗХ	– загальний холестерин
ІА	– індекс атерогенності
ІАПФ	– інгібітори ангіотензин–перетворюючого ферменту
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	– індекс маси тіла
ІХД	– імпульсно-хвильова доплерографія
ІХС	– ішемічна хвороба серця
іVЛП	– індексований об’єм лівого передсердя
КА	– коронарна артерія
КВГ	– коронаровентрикулографія
КВР	– кардіоваскулярний ризик
КД	– когнітивна дисфункція
КДІ	– індекс кінцево-діастолічного об’єму

КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КСІ	– індекс кінцево-сistolічного об'єму
КСО	– кінцево-сistolічний об'єм
КП	– когнітивні порушення
КФ	– когнітивна функція
ЛКП	– легкі когнітивні порушення
ЛП	– ліве передсердя
ЛПВЩ	– ліпопротейни високої щільності
ЛПДНЩ	– ліпопротейни дуже низької щільності
ЛПНЩ	– ліпопротейни низької щільності
ЛШ	– лівий шлуночок
ММЛШ	– маса міокарду лівого шлуночка
МШП	– міжшлуночкова перегородка
НКР	– нейро-когнітивні розлади
НС	– нестабільна стенокардія
ОГ ЛКА	– огинаюча гілка лівої коронарної артерії
ПК	– постінфарктний кардіосклероз
ПКА	– права коронарна артерія
ПКВ	– перкутанне коронарне втручання
ПМШГ ЛКА	– передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії
ПП	– праве передсердя
ПШ	– правий шлуночок
РААС	– ренін-ангіотензін-альдостеронова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СН	– серцева недостатність
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТГ	– тригліцериди
ТД	– тканинна доплерографія
ТЗЛК	– тиск заклинювання легеневих капілярів

ТЛП	– тиск у лівому передсерді
ТНЛШ	– тиск наповнення лівого шлуночка
ТР	– трикуспідальна регургітація
УО	– ударний об'єм
ФВ ЛШ	– фракція викиду лівого шлуночка
ФК	– функціональний клас
ФП	– фібриляція передсердь
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
AccT	– acceleration time
ADL	– activities of daily living
DT	– час сповільнення ранньо-діастолічного потоку
IVRT	– час ізовольомічної релаксації лівого шлуночка
MCI	– mild cognitive impairment
MMSE	– Mini-mental state examination
MoCA	– Montreal cognitive assessment

ВСТУП

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 CHARMES [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 (E) 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, ліпидограма, 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 iММЛШ ($p=0,0003$) 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 iММЛШ ($p=0,001$).

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 етилметилгідроксипірідину 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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Розповсюдженість, діагностика і значення ДД у хворих з ІХС.

Незважаючи на значні досягнення у вивченні питань етіології, патогенезу, профілактики і лікування, серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною захворюваності, смертності і інвалідизації населення у всьому світі. За даними ВООЗ до 2030 року щорічно від серцево-судинних захворювань помиратиме до 25 млн осіб. За даними [1] в Україні захворювання системи кровообігу є причиною смерті в 68% випадків. В Україні налічується трохи менше 8 мільйонів хворих на ІХС [2]. За даними [3] ІХС є причиною щорічної смерті 1.8 млн осіб, а в загальній структурі причин смерті складає 20%, хоча відповідні показники в різних європейських країнах досить відрізняються. Станом на 2017 рік [2] смертність від ІХС в Україні склала 624,6 на 100 тис. населення.

Однією з провідних причин смерті серед серцево-судинних захворювань є гострий інфаркт міокарду (ГІМ). За останні роки досягнуто значних успіхів у лікуванні ГІМ, насамперед завдяки реваскуляризації інфаркт-залежних коронарних артерій шляхом проведення перкутанного коронарного втручання (ПКВ) чи операції аортокоронарного шунтування (АКШ). Згідно з останніми рекомендаціями ЄТК [4] саме ПКВ зі стентуванням коронарних артерій є процедурою вибору при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST. Наряду з цим розроблені і вдосконалені медикаментозні методи лікування ГІМ, такі як антитромбоцитарна терапія, раннє застосування високоінтенсивної статинотерапії, бета-блокаторів, інгібіторів АПФ та інше. Але не зважаючи на це, за даними європейських реєстрів госпітальна смертність від ГІМ з елевацією сегменту ST коливається від 4 до 12%. При цьому 1-річна смертність за даними ангіографічних реєстрів складає 10% [5,6]. За статистичними даними станом на 2017 рік смертність від ГІМ в Україні склала 22,8 на 100 тис. населення.

На сьогоднішній день велика увага приділяється вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань. Так, пацієнти, що перенесли ГІМ потребують модифікації способу життя – відмови від паління, дотримання здорової дієти, регулярних дозованих фізичних навантажень, а також систематичного прийому медикаментозної терапії [7]. Але на сьогоднішній день існує дві проблеми стосовно профілактичних заходів. Так, за результатами дослідження EUROASPIRE IV, в якому брали участь пацієнти з доведеною ІХС (ГІМ чи нестабільна стенокардія, ПКВ чи операція АКШ), виявилось, що в Україні з метою вторинної профілактики статинотерапія призначалась лише 79% пацієнтів, а аспірин – 85%. При цьому цільових значень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) – <1.8 ммоль/л на час проведення дослідження – досягали лише 15% пацієнтів [8]. З іншого боку, існує проблема прихильності пацієнтів до лікування. За даними іншого дослідження [9], прихильність пацієнтів високого серцево-судинного ризику до лікування залишається низькою. Так, вже через місяць після перенесеного ГІМ 25-30% пацієнтів припиняють прийом як мінімум одного призначеного препарату, а з часом прихильність до лікування продовжує знижуватись. Через рік після перенесеної серцево-судинної катастрофи лише 50% пацієнтів продовжують систематичний прийом статинів, бета-адреноблокаторів та антигіпертензивних препаратів. Причинами низької прихильності до лікування вважають надання недостатньої інформації пацієнту, велику кількість необхідних препаратів, особливо за наявності коморбідних станів, соціо-економічні фактори, а також когнітивні порушення [9,10].

Незважаючи на те, що у пацієнтів після перенесеного ГІМ основна увага приділяється систолічній функції лівого шлуночка, в останні роки розглядається роль діастолічної дисфункції (ДД) в якості прогностичного маркеру.

Оцінка діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) є більш складною, ніж систолічної функції, і потребує комплексного підходу. Нещодавно було досягнуто важливого консенсусу щодо використання ехокардіографії для оцінки діастолічної функції [11], і два великих багатоцентрових дослідження з

використанням вимірювання інвазивного тиску як еталонного методу підтвердили обґрунтованість нових рекомендацій як засобу діагностики серцевої недостатності (СН) зі збереженою фракцією викиду (ЗБФВЛШ) [12, 13]. Відповідні рекомендації з оцінки діастолічної функції ЛШ були затверджені і Українською асоціацією кардіологів і Українською асоціацією фахівців з ехокардіографії [14].

Вперше вивчення діастолічної функції ЛШ за допомогою трансторакальної доплерівської ехокардіографії було опубліковано 35 років тому Кітабатаке та ін. [15, 16] в медичній школі університету Осаки. Автори використовували імпульсно-хвильовий режим доплерографії для вимірювання швидкості трансмітрального потоку. Вони показали, що нормальне співвідношення кривих наповнення ЛШ – з переважаючою піковою швидкістю раннього діастолічного наповнення (E) і меншою швидкістю пізнього діастолічного наповнення, викликаного скороченням ЛП (A), може змінюватись при АГ та інших специфічних захворюваннях серця. При ГХ та при ГІМ спостерігалось обернення E/A та збільшення часу сповільнення раннього діастолічного наповнення. Це дослідження витримало випробування часом, оскільки ці шаблони наповнення як і раніше використовуються як одні з основних діагностичних критеріїв ДД.

Гемодинамічні процеси під час діастоли ЛШ і їх ультразвукове відображення.

Під час ізовольомічного розслаблення тиск в ЛШ швидко знижується. При зменшенні тиску в ЛШ менше за відповідний тиск у ЛП виникає градієнт тиску між лівими відділами серця, відкривається мітральний клапан і ЛШ швидко наповнюється кров'ю. При цьому, при імпульсно-хвильовій доплерографії (ІХД) трансмітрального кровотоку реєструється хвиля E . Під час діастази тиск у ЛП і ЛШ майже вирівнюється, а трансмітральний кровоток значно зменшується і навіть припиняється. Нерідко у пацієнтів з діастолічною дисфункцією під час середини діастоли можна зареєструвати хвилю L . Причина появи L -хвилі до кінця не відома, але її пов'язують з підвищеним діастолічним тиском в ЛШ і

порушеним процесом розслаблення міокарду. Нарешті, в систолу передсердь в пізню діастолу до ЛПШ потрапляє додатковий об'єм крові. Цьому компоненту трансмітрального кровотоку на спектрограмі в режимі ІХД відповідає хвиля А.

Отже, рушійною силою діастолічного кровотоку виступає трансмітральний градієнт тиску: швидкість кровотоку зростає при наявності позитивного градієнту між ЛП і ЛШ, та досягає максимуму коли трансмітральний градієнт стає рівним нулю. Надалі градієнт тиску стає від'ємним, що призводить до сповільнення трансмітрального кровотоку. Після завершення хвилі Е трансмітральний кровоток продовжується в діастазу. При цьому, за відсутності градієнту тисків між ЛП і ЛШ це частково може бути пояснене додатковим притоком крові в ЛП з легеневих вен [33].

Кровоток в легеневих венах зазвичай трьохфазний. При імпульсно-хвильовій доплерографії реєструється двокомпонентна систолічна хвиля (S), діастолічна хвиля (D), та хвиля зворотнього кровотоку, пов'язаного зі скороченням ЛП (AR). Перший компонент систолічної потоку S1 зазвичай прихований чи поєднаний з хвилею S2, за виключенням випадків уповільненого атріво-вентрикулярного проведення чи подовженого часу ізовольомічного скорочення ЛШ. Було показано [17], що хвиля S1 пов'язана з раннім систолічним падінням тиску в ЛП і відповідає наповненню передсердя шляхом всмоктування. Хвиля ж S2 в основному зумовлена пульсовим тиском правого шлуночка (ПШ), що сприяє проштовхуванню крові вперед [17]. Таким чином, вираженість хвиль S зумовлена систолічною функцією ЛШ, ПШ та ЛП. Мітральна регургітація, що часто спостерігається при СН, підвищує тиск в ЛП і спричиняє зменшення вираженості хвилі S шляхом зменшення градієнту між ЛП і легеневими венами. Таким чином, той факт, що зменшення відношення S/D виступає предиктором серцево-судинних подій, може відображати зниження систолічної функції правих чи лівих відділів серця, функції ЛП і мітральну регургітацію, воно виступає відносно неспецифічним маркером дисфункції серця.

Хвиля D кровотоку в легеневих венах співпадає з трансмітральною хвилею Е, таким чином її вираженість залежить від тих же факторів, що

впливають на раннє діастолічне наповнення ЛШ. У здорових осіб хвиля S зазвичай переважає за амплітудою хвилю D. При вираженій ДД, що характеризується збільшенням пікової швидкості раннього діастолічного кровотоку, природньо зростає швидкість діастолічного кровотоку і падає швидкість систолічного кровотоку в легневих венах. Таким чином, у пацієнтів з серцевою недостатністю і підвищеним тиском наповнення лівого шлуночка (ТНЛШ) відношення S/D зазвичай менше 1. Так, наприклад, співвідношення S/D менше 1 характерне для амілоїдозу серця – растриктивній кардіоміопатії – при якій спостерігається виражене порушення діастолічної функції. У молодих осіб з нормальним розслабленням ЛШ може спостерігатися значення відношення S/D менше 1. Але, на відміну від пацієнтів з вираженою ДД, в даному випадку не буде вираженої хвилі AR. При зростанні діастолічного тиску ЛШ, що призводить до зменшення його податливості, скорочення передсердь проштовхує порцію крові назад у більш податливі легневі вени, що супроводжується збільшенням пікової швидкості і тривалості хвилі AR.

Терміни переднавантаження ЛШ і ТНЛШ при оцінці функції серця часто взаємозамінні, і в багатьох клінічних ситуаціях зміни цих параметрів збігаються. Переднавантаження відображає те, як сильно розтягується міокард перед скороченням і пов'язане з законом Франка-Старлінга і довжиною саркомера. Термін ТНЛШ означає тиск, з яким заповнюється ЛШ і використовується по-різному, в залежності від того, який тиск для оцінки є доступним. Як середній тиск ЛП, так і кінцево-діастолічний тиск ЛШ, використовуються в якості відображення ТНЛШ, однак останній термін має перевагу при оцінці механічної функції ЛШ.

Пряме вимірювання тиску в ЛП рідко може бути проведене, але може бути визначене як тиск заклинювання легневих капілярів (ТЗЛК), що оцінюється при катетеризації правих відділів серця [20].

Існує декілька станів, при яких кінцево-діастолічний тиск ЛШ і середній тиск ЛП не відображають переднавантаження. По-перше, це пацієнти, що знаходяться на механічній вентиляції легень в режимі позитивного тиску

наприкінці видиху. У таких пацієнтів відмічається зменшення кінцево-діастолічного об'єму (КДО) ЛШ, однак кінцево-діастолічний тиск ЛШ підвищений внаслідок екстракардіального тиску (перикардіального) [21, 22]. Іншим прикладом розбіжності між кінцево-діастолічним тиском ЛШ і переднавантаженням може бути у пацієнтів з СН, які отримують внутрішньовенні вазодилататори. В цьому випадку може спостерігатись значне зменшення діастолічного тиску ЛШ з невеликим чи зовсім відсутнім зменшенням його КДО [23].

Фундаментальні механізми розвитку ДД включають порушення розслаблення, зниження сил відновлення і підвищення діастолічної жорсткості, а також, в якості компенсаторного механізму для підтримання серцевого викиду, – підвищення тиску в ЛП. Останнє забезпечується, по-перше, веноконстрикцією з переміщенням крові до центральної циркуляції, а також затримкою рідини нирками. Перший механізм є реакцією швидкої відповіді, останній – сповільненою. На перших стадіях розвитку ДД ТНЛШ може бути нормальним в спокої і підвищуватися лише при фізичних навантаженнях [32].

Для нормальної діастолічної функції характерне швидке розслаблення міокарду ЛШ і виражені сили відновлення, що призводить до низького чи навіть негативного мінімального діастолічного тиску ЛШ. При цьому трансмітральний градієнт є високим з переважанням ранньодіастолічного наповнення ЛШ. Розслаблення міокарду ЛШ пов'язане з повторним захватом кальцію з цитозолу. Сили відновлення відображають систолічну функцію ЛШ і виникають при скороченні шлуночка до об'ємів, менших за розслаблений стан, аналогічно до тенісного м'ячика, що повертається до своєї звичайної округлої форми після припинення стискання. При нормальному швидкому розслабленні сили відновлення спричиняють негативний мінімальний тиск наповнення і сприяють трансмітральному кровотоку в ЛШ шляхом всмоктування.

Розслаблення і сили відновлення можуть бути оцінені шляхом визначення показника e' [24-27]. Розслаблення і сили відновлення проявляються одночасно, тому немає необхідності вимірювати кожен компонент окремо.

Експериментальні дані показали, що в нормі ЛШ здатен створювати від'ємний діастолічний тиск, завдяки якому кров засмоктується у шлуночок. Даний механізм порушений чи взагалі відсутній при серцевій недостатності, що було продемонстровано в дослідженні на собаках [29]. Так, при фізичних навантаженнях в нормі виникав значний від'ємний тиск в ЛШ, що призводило до збільшення раннього діастолічного наповнення ЛШ без підвищення тиску у ЛП. У разі СН подібного не спостерігалось. Ймовірно, такий саме механізм наповнення має місце і у людей [30, 31].

Взаємодія між КДО ЛШ, силами відновлення і діастолічним наповненням демонструє тісний зв'язок між систолічною і діастолічною функцією ЛШ.

Діастолічна податливість ЛШ є змішаним параметром і залежить не лише від податливості міокарду ЛШ, але і від еластичних властивостей інших структур – перикарду і легень, а також діастолічного тиску ПШ. Позаяк залежність тиск-об'єм ЛШ є криволінійною, податливість камери є функцією змінного діастолічного тиску. Наприклад, підвищення діастолічного тиску ЛШ внаслідок перевантаження об'ємом призведе до зменшення податливості камери ЛШ, який сам по собі є нормальним. Таким чином, зниження податливості камери серця зовсім не обов'язково означає зміну еластичних властивостей міокарду.

Епідеміологічні дані свідчать про те, що існує латентна фаза, під час якої діастолічна дисфункція лівого шлуночка присутня і прогресує ще до появи ознак СН [34]. Безсимптомна легка ДД відмічається у 21%, а помірна і важка – у 7% популяції [35].

Було запропоновано ряд механізмів розвитку діастолічної дисфункції. Зокрема, з розвитком діастолічної дисфункції асоційований оксидативний стрес кардіоміоцитів [36]. Підвищений рівень активних форм кисню може пояснювати деякі зміни в білках-переносниках кальцію і підвищену чутливість до кальцію міофіламентів при ДД [37, 38]. Інша макромолекула – тітін – визнана детермінантою діастолічного розслаблення [39]. До розвитку діастолічної дисфункції також можуть призводити зміни колагену.

Наявність артеріальної гіпертензії і процеси старіння асоційовані з діастолічною дисфункцією і супроводжуються процесами фіброзу. З іншого боку, фіброз пов'язаний з підвищеним оксидантним стресом і цитокінами. Кардіальний фіброз супроводжується підвищенням рівня трансформуючого фактору росту- β та фактору росту сполучної тканини. Порушення в процесах деградації колагену також можуть бути пов'язані з розвитком ДД. Зміни матриксних металопротеїназ, що сприяють деградації колагену, а також тканинових інгібіторів матриксних металопротеїназ призводять до ремоделювання ЛШ [40]. Нокаут гену матриксної металопротеїнази-9 призводить до підвищення рівня міокардіального колагену і жорсткості ЛШ. В свою чергу, підвищення рівня активності матриксної металопротеїнази-1 асоційоване з надлишковим відкладенням колагену і розвитком діастолічної дисфункції [41]. Відомо, що мутації кардіального міозин-зв'язуючого протеїна C також можуть спричиняти розвиток діастолічної дисфункції.

Диференціація між нормальною та аномальною діастолічною функцією ускладнюється перехрестом значень доплерівських параметрів у здорових осіб та осіб з діастолічною дисфункцією (ДД). Крім того, нормальне старіння пов'язане з рядом змін серцево-судинної системи, наприклад, розслаблення ЛШ, що може призвести до розвитку ДД. Виходячи з того, що показники наповнення тиску ЛШ у літніх людей нагадують показники, які спостерігаються при помірній ДД у молодих пацієнтів (40-60 років), при оцінці параметрів діастолічної функції необхідно враховувати вік хворих [42-56]. Механізми розвитку ДД у здорових літніх людей частково можуть бути пояснені підвищеною жорсткістю ЛШ в порівнянні з більш молодими людьми [54]. Ймовірно, має місце також уповільнення релаксації міокарду у літніх людей, що може призводити до зміни доплерівських показників – зменшення відношення E/A при трансмітральній доплерографії і швидкості e' , але дані про взаємозв'язок між старінням та релаксацією ЛШ не є абсолютно узгодженими у всіх дослідженнях [55].

Крім того, очевидно, здорові люди похилого віку можуть мати недіагностоване захворювання коронарних артерій або інші субклінічні ураження, що призводитиме до ширших значень нормального діапазону. Проте, деякі індекси менше залежать від віку, зокрема: E/e' , що дуже рідко складає 14 і більше у здорових осіб [43], зміни швидкості діастолічного трансмітрального потоку на пробі Вальсальви, різниця в тривалості між швидкістю $Ar-A$. Проба Вальсальви може допомогти в диференціації нормального наповнення ЛШ від псевдонормального наповнення (а також є цей тип наповнення ЛШ зворотнім чином), оскільки зменшення співвідношення $E/A \geq 50\%$, не викликаних злиттям E та A , є високоспецифічною ознакою підвищення тиску наповнення ЛШ та вказує на наявність діастолічної дисфункції. Методика проведення проби Вальсальви є стандартизованою та забезпечується шляхом отримання безперервного запису трансмітрального діастолічного потоку з використанням режиму ІХД протягом 10 секунд під час ІІ фази проби [57, 58]. Аналогічним чином, зростання тривалості потоку Ar в легневих венах порівняно з тривалістю трансмітральної хвилі A ($Ar-A$) вказує на підвищений кінцево-діастолічний тиск ЛШ та діастолічну дисфункцію. Підвищений систолічний тиск в легеневій артерії (СистТЛА), за відсутності патології легневих судин, може ідентифікувати пацієнтів з підвищеним тиском наповнення ЛШ незалежно від віку.

У багатьох пацієнтів в диференціації нормальної та порушеної діастолічної функції можуть допомогти параметри ЛШ і структурні зміни ЛП [57]. Дилатація ЛП, за відсутності хронічної передсердної аритмії, яка часто є маркером довготривалого або хронічного підвищення тиску ЛП, патологічної гіпертрофії ЛШ, зазвичай асоціюється з підвищеною жорсткістю ЛШ та ДД [57]. Крім того, у пацієнтів з серцевою недостатністю зі збереженою ФВ (ЗбФВ) часто порушується глобальна поздовжня скоротливість ЛШ, а, отже, її оцінка може використовуватись для диференціації між нормальною і аномальною функцією міокарда [59].

Таким чином, слід оцінювати наступні чотири параметри для визначення нормальної чи порушеної діастолічної функції ЛШ. Наявність декількох

аномальних результатів, а також значення параметрів з високою специфічністю при захворюванні міокарда дає можливість знизити відсоток хибнопозитивних діагнозів ДД. Чотири рекомендовані змінні і їх аномальні значення -

1. e' (септальне $e' < 7$ см/с, латеральне $e' < 10$ см/с),
2. середнє співвідношення $E/e' > 14$,
3. індекс максимального об'єму ЛП > 34 мл/м²,
4. пікова швидкість трикуспідальної регургітації (TR) $> 2,8$ м/с.

На підставі колективного експертного висновку робочої групи, середнє співвідношення E/e' є рекомендованим для спрощення оцінки отриманих параметрів. Хоча можна отримати співвідношення E/e' септального або латерального сегментів, середнє відношення $E/e' > 14$ рекомендовано для використання та узгоджується з недавнім дослідженням у здорових суб'єктів [43]. Щоправда, іноді доступна лише латеральна e' або септальна швидкість e' . У таких випадках, клінічно виправдано вважати патологічним співвідношення $E/e' > 13$ на латеральному або $E/e' > 15$ на септальному сегментах. Останнє виправдано до застосування у лабораторіях, які визначають лише септальні або латеральні швидкості. За умов отримання спірних показників, слід враховувати відповідні вікові значення, якщо вони доступні.

Максимальний індекс об'єму ЛП не рекомендується визначати в передньо-задньому розмірі в М-режимі, оскільки дилатація ЛП може відбуватися лише в медіально-латеральному і верхньо-нижньому напрямках, що призводить до збільшення об'єму ЛП, в той час як передньо-задній розмір залишається нормальним. Зокрема, для пацієнтів похилого віку характерним є збільшення об'єму лівого передсердя не за рахунок збільшення передньо-заднього розміру, в тому числі і за рахунок розтягнення мітрального кільця, що може бути зумовленим підвищенням ТНЛШ, наявністю ФП чи первинною або вторинною мітральною регургітацією, а передусім за рахунок поздовжнього розміру ЛП. В такому випадку, при нормальних значеннях передньо-заднього розміру, об'єм ЛП буде збільшений, а індексований об'єм ЛП перевищувати нормативні значення.

Діастолічна функція ЛШ є нормальною, якщо більше половини доступних параметрів не відповідають пороговим значенням для визначення порушення нормальної функції. ДД ЛШ трактується як наявна, якщо більше половини доступних параметрів не відповідають значенням діапазону норми. Дослідження не є остаточним, якщо половина параметрів не відповідає пороговим значенням (рис. 1.1).

Додатковими методами є оцінка швидкості потоків в легеневих венах і як спосіб виявлення слабого зниження систолічної функції- оцінка глобального повздовжнього стрейну (ГПС) за даними спекл-трекінг ЕхоКГ.

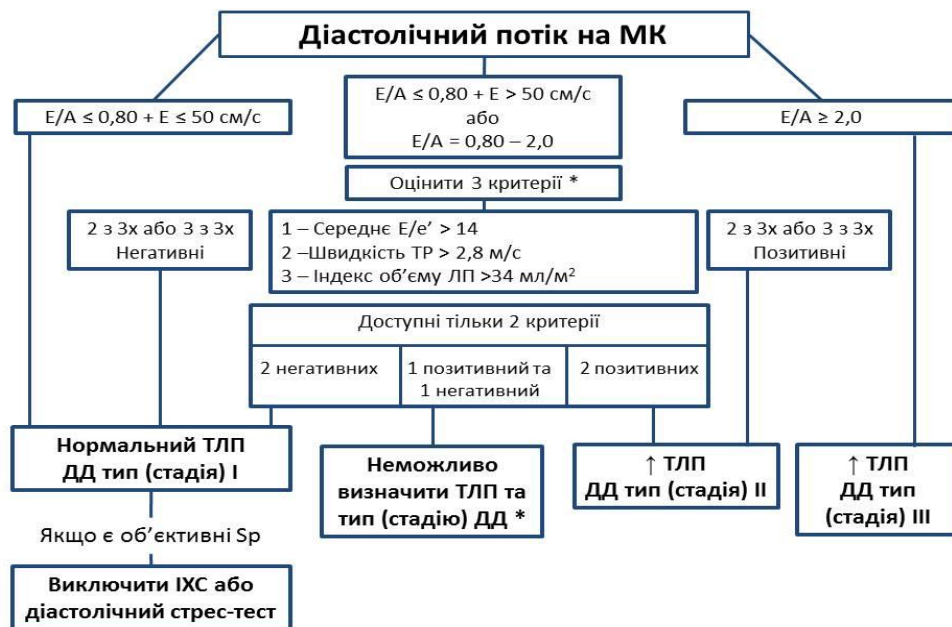


Рисунок 1.1. Алгоритм оцінки тиску наповнення ЛШ та класифікація діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ (ЗнФВ) та у пацієнтів з патологією міокарда та ЗбФВ після врахування клінічних та інших 2D-даних ЕхоКГ [14].

Основна мета оцінки діастолічної функції у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ полягає в оцінці тиску наповнення ЛШ. Як і у деяких інших групах пацієнтів, важливим є пошук узгодженості між різними параметрами. За умов використання такого комплексного підходу у більшості пацієнтів можна достовірно оцінити тиск наповнення ЛШ [60,61].

Підхід починається з оцінки швидкостей трансмітрального діастолічного потоку і застосовується за відсутності фібриляції передсердь (ФП), вираженої патології мітрального клапана (у крайньому випадку незначної кальцифікації мітрального кільця, будь-якого мітрального стенозу або мітральної регургітації більше, ніж важкого ступеня, пластики мітрального клапану або протезованого мітрального клапану), допоміжного пристрою ЛШ, БЛНПГ, шлуночкових аритмій [14].

Підхід починається з оцінки швидкостей трансмітрального діастолічного потоку і застосовується за відсутності фібриляції передсердь (ФП), вираженої патології мітрального клапана (у крайньому випадку незначної кальцифікації мітрального кільця, будь-якого мітрального стенозу або мітральної регургітації більше, ніж важкого ступеня, пластики мітрального клапану або протезованого мітрального клапану), допоміжного пристрою ЛШ, БЛНПГ, шлуночкових аритмій [14].

При співвідношенні $E/A \leq 0,8$ в поєднанні з піковою швидкістю $E \leq 50$ см/сек, тиск у ЛП є або нормальним, або низьким, що відповідає діастолічній дисфункції I ступеня. При $E/A > 2$, підвищеному тиску у ЛП, це повинно трактуватись як III тип діастолічної дисфункції. У таких пацієнтів DT зазвичай є вкороченим (<160 мс), але у деяких з них він може перевищувати 160 мсек за наявності швидкості $E > 120$ см / сек, за рахунок більш тривалого часу, необхідного для уповільнення вищої швидкості E. За таких умов, для класифікації класу ДД робочою групою рекомендовано використовувати лише співвідношення E/A. Слід зазначити, що у молодих людей (<40 років), співвідношення $E/A > 2$ може бути варіантом норми [42] і тому у цієї вікової групи слід шукати інші ознаки ДД. Важливо відзначити, що здорові суб'єкти мають нормальні швидкості e', виявлення яких може бути використане для підтвердження нормальної діастолічної функції. Коли графіка трансмітрального потоку демонструє $E/A \geq 0,8$ і пікову швидкість $E > 50$ см / с, або якщо співвідношення E/A становить $> 0,8$, але <2 , необхідно оцінювати додаткові параметри для точної оцінки ДД ЛШ [14].

Пікова швидкість $TR > 2,8$ м / с підтверджує присутність підвищеного тиску наповнення ЛШ, і той же висновок можна зробити при збільшенні співвідношення E/e' . У пацієнтів, у яких один з трьох основних критеріїв недоступний, співвідношення систолічної та діастолічної швидкостей в легеневих венах чи співвідношення інтегралів часу систолічної швидкості до діастолічної < 1 підтверджує наявність підвищеного тиску наповнення ЛШ. У здорових молодих людей (< 40 років), співвідношення потоків в легеневих венах S / D може бути < 1 , але нормальні ранньодіастолічна швидкість руху мітрального кільця e' та індекс максимального об'єму ЛП обумовлюють відсутність плутанини щодо інтерпретації результатів. Важливо відзначити, що серед вищезазначених параметрів, пікова швидкість потоку TR за допомогою ПХД дає можливість прямої оцінки СистТЛА в поєднанні з тиском в правому передсерді. В даному випадку, підвищений СистТЛА вказує на підвищений тиск у ЛП, оскільки достатньо є нетиповим поєднання первинного захворювання легеневої артерії зі зниженою ФВ ЛШ [14].

Якщо для інтерпретації доступні всі три параметри, але один з трьох не відповідає нормальному значенню, тоді тиск ЛП є нормальним, а ДД відповідає I ступеню. Якщо доступні два з трьох або всі три параметри не відповідають нормальному діапазону значень, то тиск ЛП трактується як підвищений та діастолічна дисфункція відповідає II ступеню. Якщо для оцінки доступний тільки один параметр, тиск ЛП і ступінь діастолічної дисфункції визначити неможливо, аналогічно як за наявності розбіжностей між двома доступними параметрами. Оцінка тиску наповнення ЛШ є важливою для пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ, оскільки вона може надати інформацію про якість лікування [62].

У пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ оцінка діастолічної функції включає таку ж саму початкову оцінку клінічного стану, а також параметри двомірної та кольорової доплерівської ЕхоКГ: ФВ ЛШ, сегментарні порушення руху стінки, гіпертрофія ЛШ, максимальний індекс об'єму ЛП та оцінка ступеня вираженості патології мітрального клапана. Морфологічні та функціональні параметри серця

повинні використовуватися для оцінки діастолічної функції у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ. Зокрема, збільшене ЛП, яке явно більше правого в оптимально виведеній позиції АС4, вказує на хронічно підвищений тиск наповнення ЛШ, за умови, що такі стани, як анемія, передсердні аритмії та патологія мітрального клапану були виключені. Спортсмени можуть також мати збільшені передсердя без підвищеного тиску наповнення. Однак, нормальний індекс об'єму ЛП не виключає наявності діастолічної дисфункції, якщо інші результати узгоджуються з її наявністю. Зокрема, нормальний об'єм ЛП часто має місце у пацієнтів на ранній стадії діастолічної дисфункції та в ситуаціях з різким зростанням тиску наповнення ЛШ. Для гіпертрофії ЛШ (що найбільш точно підтверджується за даними індексу маси міокарду ЛШ (iММЛШ), який перевищує гендерно-специфічний нормальний діапазон [63], виявлення патологічної гіпертрофії ЛШ відповідає ДД.

Аналогічно до пацієнтів зі ЗнФВ ЛШ, при збереженій ФВ ЛШ, ймовірно, наявність відношення $E/A \leq 0,8$ поряд з піковою швидкістю $E \leq 50$ см/сек у пацієнтів з органічною патологією серця і нормальною ФВ ЛШ. У такому випадку маємо на увазі наявність діастолічної дисфункції класу I. У пацієнтів з $E/A \geq 0,8$ разом з піковою швидкістю $E > 50$ см / с або співвідношення $E / A > 0,8$, але < 2 , необхідно розглянути додаткові параметри. Як і у пацієнтів зі ЗнФВЛШ, вони включають максимальний індекс об'єму ЛП, максимальну швидкість потоку ТР і середнє E/e' . Важливо відзначити, що визначення всіх трьох показників показано для ідентифікації пацієнтів зі ЗбФВ ЛШ [63-65]. Пороговим значенням, яке вказує на підвищений тиск ЛП слід вважати середнє $E/e' > 14$, максимальний індекс об'єму ЛП > 34 мл/м² і швидкість потоку ТР $> 2,8$ м/с. Оскільки співвідношення потоків в легеневих венах S/D часто становить < 1 у здорових молодих індивідуумів, цей показник має мало значення у пацієнтів з нормальним значенням ФВ ЛШ.

У випадку, коли два з трьох або всі три параметри відповідають пограничному значенню, середній тиск ЛП є підвищеним, що відповідає II ступеню діастолічної дисфункції. І навпаки, якщо два з трьох або всі три

показники не відповідають граничним значенням норми, тоді тиск ЛП слід трактувати як нормальний, а діастолічна дисфункція відповідає I типу. Якщо один з двох доступних параметрів дає протилежну інформацію, або якщо лише один параметр має задовільну якість для аналізу, не слід вказувати ні про тиск ЛП, ні про клас діастолічної дисфункції.

За наявності співвідношення $E/A > 2$, ДД відповідає III ступеню.

У табл. 1.1 наведено короткий виклад очікуваних результатів для різних типів ДД [14].

Таблиця 1.1. Розслаблення ЛШ, ТНЛШ та 2D- та доплерівські показники відповідно до стадії діастолічної дисфункції [14].

	Нормальна	Ст. I	Ст. II	Ст. III
Розслаблення ЛШ	Нормальне	Порушене	Порушене	Порушене
ТЛП	Нормальний	Низький або нормальний	Підвищений	Підвищений
Е/А на МК	≥ 0.8	≤ 0.8	> 0.8 але < 2	> 2
Усереднене Е/е'	< 10	< 10	10–14	> 14
Пікова швидкість ТР (м/с)	$< 2,8$	$< 2,8$	$> 2,8$	$> 2,8$
іОЛП (мл/м ²)	Нормальний	Нормальний або збільшений	Збільшений	Збільшений

На сьогодні проведені ряд досліджень по вивченню розповсюдженості і прогностичного значення ДД 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 [13]. 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 [24].

На сьогодні проведені ряд досліджень по вивченню розповсюдженості і прогностичного значення ДД 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 [13]. 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 [24].

В мета-аналізі [66] автори проаналізували дані 12 досліджень пацієнтів, що перенесли ГІМ. Виявилось, що наявність діастолічної дисфункції за типом рестриктивного наповнення асоційоване з 10-разовим збільшенням ризику розвитку СН (ВР 10.10 [7.02–14.51]).

Раніше було показано, що ранній розвиток СН є передвісником підвищення внутрішньогоспітальної [67-69] і 1-річної смертності [67,70,71]. А в дослідженні CARE [72] було виявлено, що у 6.3% пацієнтів, які не мали СН, через 3 і більше місяців після ГІМ розвивається серцева недостатність, і її розвиток асоційований з 10-разовим збільшенням 5-річної смертності.

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 – комбінація 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 [73].

В метааналізі [74] автори проаналізували результати 7 досліджень – 5 у пацієнтів з СН, 2 – у пацієнтів з ІХС. Загальна кількість учасників склала 887 пацієнтів. Виявилось, що наявність псевдонормального типу наповнення лівого шлуночка асоційована з 4-разовим підвищенням ризику смерті у порівнянні з нормальною діастолічною функцією або порушенням релаксації. (ВШ 4.46; 95% ДІ 2.87-6.92). При цьому відзначається, що ризик смерті в групі діастолічної

дисфункції за псевдонормальним типом був таким же, як і в групі рестриктивного наповнення (ВШ 1.16; 95% ДІ 0.78-1.74).

В дослідженні [75] 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 [76] було показано, що наявність псевдонормального і рестриктивного типу діастолічної дисфункції у пацієнтів з ФВ>40% асоційована з погіршенням прогнозу.

В дослідженні [77] автори оцінювали показники тканинної доплерографії на 1-3 день після розвитку ГІМ, з приводу якого було проведене ПКВ зі стентуванням. Середній період спостереження склав 25 місяців. Первинною кінцевою точкою дослідження була комбінація смерті, СН і повторного ГІМ. Виявилось, що у пацієнтів з низькою глобальною систолічною функцією (s') чи низькою глобальною діастолічною функцією (e') більше ніж в два рази підвищений ризик досягнення первинної кінцевої точки у порівнянні з пацієнтами з високою глобальною систолічною функцією (ВР, 2.60; 95% ДІ, 1.64–4.13; $P < .001$) чи високою глобальною діастолічною функцією (ВР, 2.26; 95% ДІ, 1.44–3.55; $P < .001$), відповідно. Після корекції результатів на вік, стать, пікові значення тропоніну І, перенесений раніше ГІМ, ФВ ЛШ, індекс маси міокарду ЛШ і розміри ЛШ, пацієнти з низькими показниками s' чи e' мали достовірно вищий ризик, ніж пацієнти з високими показниками s' чи e' (ВР, 1.69; 95% ДІ, 1.02–2.81; $P = .043$).

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 [78, 79, 80, 82].

В дослідженні [81] автори оцінювали ТНЛШ в середньому на 1.6 дня після госпіталізації з приводу ГІМ. Період спостереження в подальшому склав 13 місяців. Виявилось, що показник E/e' є сильним предиктором виживаності після ГІМ. А його значення >15 є більш точним предиктором, ніж інші ехокардіографічні параметри. В дослідженні [82] автори оцінювали ТНЛШ в у 301 пацієнта в перші два тижні після розвитку ГІМ з елевацією сегменту ST. Всім пацієнтам в перші 12 годин від початку симптомів було проведено ПКВ зі стентуванням. Період спостереження склав 51.7 ± 19.0 місяців. Первинною кінцевою точкою була кардіальна смерть чи госпіталізація з приводу СН. За результатами виявилось, що значення показника $E/e' > 15$ є найбільш точним предиктором досягнення кінцевої точки (ВР 3.702; 95% ДІ, 1.895–7.391; $P = .0001$).

1.2 Когнітивна дисфункція у хворих серцево-судинного профілю.

В останнє десятиліття великі зусилля у сфері вивчення старіння та деменції були присвячені ранній клінічній діагностиці дементних розладів з метою виявлення ознак і симптомів, які можуть бути використані як надійні прогностичні маркери розвитку захворювання. Така ідентифікація, як і в інших галузях медицини, дозволила б здійснити дослідження з метою визначення, чи є взагалі, і які саме втручання на ранніх стадіях можуть змінити патогенез розладів [83]. Було запропоновано декілька термінів для визначення проміжної стадії між здоровим старінням з незначними когнітивними змінами та деменцією [84-87].

З цих клінічних термінів на сьогоднішній день найбільш вдалим і розповсюдженим є «легке когнітивне порушення» (ЛКП). ЛКП було введено як клінічний термін понад 20 років тому, і з тих пір групи людей з цим діагнозом інтенсивно досліджували з багатьох точок зору, включаючи клінічні, візуалізаційні, генетичні, патологічні та епідеміологічні дослідження [88].

Поточна суть ЛКП має на меті визначити проміжний етап когнітивних порушень, що часто, але не завжди, мають місце як перехідний етап від когнітивних змін під час природнього старіння до тих, які зазвичай виявляються при деменції. Термін ЛКП був введений наприкінці 1980-х рр. Рейсбергом та його колегами для характеристики осіб, які перебували на цьому проміжному етапі. Petersen et al. [89] в 1999 році далі розробили концепцію, запропонувавши критерії, засновані на спостережному дослідженні старіння. Спочатку її розвитку сприяло усвідомлення існування сірої зони когнітивних розладів, яка не була зафіксована ніяким клінічним визначенням, а також – підвищенням обізнаності про дані порушення як важливу сферу громадського здоров'я. Крім того, необхідні були діагностичні пошуки поза питанням наявності або відсутності деменції, що могло б дозволити встановити діагноз на ранніх стадіях і проводити вторинну профілактику.

Подальший розвиток відбувся через декілька років у зв'язку з проведенням Ключового симпозіуму з цієї теми в 2003 році, що призвело до публікації міжнародних критеріїв для ЛКП та розширення положень попередніх версій, які були зосереджені лише на погіршенні пам'яті [90, 91]. У зв'язку з накопиченням нових даних виникла необхідність в перегляді початкового визначення легких когнітивних порушень. Згідно з міжнародними критеріями, ЛКП стали набагато ширшою проблемою, з різноманітними видами і етіологією.

З моменту публікації міжнародних критеріїв численні дослідження використовували нове визначення ЛКП для виявлення осіб на ранніх стадіях когнітивних порушень; ці критерії забезпечили додаткові клінічні ознаки та генетичні фактори, а також дозволили визначити предиктори прогресування та небажаних наслідків [92, 93]. Протягом багатьох років були проведені тисячі досліджень, включаючи рандомізовані контрольовані дослідження різних препаратів, переважно орієнтованих на ЛКП в розрізі хвороби Альцгеймера [94-97]. Клінічні дослідження в цій галузі також вплинули на розробку нових клінічних критеріїв для практикуючих лікарів [98].

Незважаючи на те, скільки уваги приділяється даній проблемі, залишається значна кількість невирішених питань щодо ЛКП. Неодноразово обговорювався той факт, що ЛКП є неоднорідною і динамічною групою порушень, що є справді так, особливо якщо у пацієнта дані порушення розглядаються лише як стан, що передує деменції при хворобі Альцгеймера. Виходячи з того, що існуючі критерії набагато ширші, природнім є і неоднорідність патології, а ефективність прогнозування – стає нижчою, особливо якщо специфічні підтипи ЛКП не враховуються.

Вперше клінічні критерії ЛКП були запропоновані групою дослідників з клініки Мейо наприкінці 1990-х років [99]. Критерії були отримані з клінічного спостереження за симптомами та когнітивною функцією у пацієнтів тривалого дослідження, метою якого була оцінка процесів старіння та розвитку деменції в суспільстві. Хоча це дослідження було розроблено для характеристики нормального старіння та деменції, стало очевидним, що значна група пацієнтів була "проміжною", і, таким чином, було запроваджено концепцію ЛКП, щоб краще ідентифікувати порушення у даних осіб. Вихідні критерії клініки Мейо включали наявність скарг на порушення пам'яті, підтверджених об'єктивними показниками тестів епізодичної пам'яті, у осіб, які не мали деменції. Крім того, для виставлення діагнозу ЛКП у пацієнтів мала бути збереженою загальна когнітивна функція, а також здатність самотійно обслуговувати себе в повсякденному житті. Це перше визначення ЛКП було чітко сфокусоване на проблемах пам'яті, які розглядалися як попередні ознаки початкового розвитку AD (а також і з метою раннього виявлення, як у випадку інших клінічних розладів). При цьому дозволялась наявність легкого зниження у інших, крім пам'яті, когнітивних сферах але ізольовані порушення когнітивних функцій, не пов'язаних з пам'яттю, не враховувались. Коли ці критерії були оцінені іншими дослідниками та в інших умовах, стало зрозуміло, що не всі форми ЛКП переходять в AD. Окрім цього, ЛКП не обов'язково мало бути початковим етапом розвитку хвороби Альцгеймера. Таким чином, постала необхідність більш розширеного визначення ЛКП.

Щоб досягти угоди щодо визначення ЛКП, у 2003 році була проведена міжнародна консенсусна конференція. Обговорення на першому Ключовому симпозіумі з ЛКП призвело до формулювання переглянутих основних критеріїв для цієї патології [90]. Розширені критерії клініки Мейо для ЛКП більше не зосереджується виключно на погіршенні пам'яті, але поширюються, і на погіршення в інших сферах когнітивного функціонування [91].

Американська психіатрична асоціація нещодавно опублікувала нові критерії деменції у п'ятому випуску Діагностичної та статистичної настанови з психічних розладів (DSM-5), який виділяє предементну стадію когнітивних розладів. Стан, який має багато спільного з ЛКП, називають легким нейрокогнітивним розладом (НКР) [98]. Легкі НКР мають ознаки когнітивних розладів, які не являють собою процеси нормального старіння, але і не представляють деменцію. Крім того, легкі НКР стосуються початкових фаз когнітивних розладів і передують значному НКР, який тотожний попередньому діагнозу деменції. Критерії легкого НКР дуже нагадують розширені критерії ЛКП:

1. скарги пацієнта чи особи, що перебуває поруч, або спостереження клініциста;
2. когнітивні розлади в одному або більше когнітивних областей, бажано щодо відповідних нормативних даних для цієї особи;
3. збереження функціональної незалежності;
4. відсутність деменції [97].

Відповідно до поточних визначень [90, 91, 98, 99], для діагностування МСІ необхідні клінічні дані, що свідчать про зміну когнітивних здібностей. Цю інформацію, як правило, отримують за допомогою запитань, які задаються досліджуваній людині або близьким родичам. Суб'єктивна пізнавальна скарга після цього повинна бути підтверджена об'єктивними когнітивними оцінками, такими як нейропсихологічні тестові шкали. Об'єктивні когнітивні порушення визначаються як погані показники за однією чи декількома пізнавальними оцінками, що свідчить про дефіцит в одній або кількох когнітивних областях або

доменах. Не існує золотого стандарту для визначення того, яку нейро-когнітивну шкалу використовувати, але важливо, щоб були оцінені усі основні когнітивні зони. Як правило, враховуються виконавчі функції, увага, мова, пам'ять та навички просторово-зорової орієнтації. Що стосується оцінки когнітивних скарг та об'єктивних когнітивних порушень, то клінічний діагноз ЛКП перетинається з діагнозом деменції. Надалі ці два синдроми відрізняються в тому, що при ЛКП, збережена незалежна функціональна здатність. Це, як правило, досліджується шляхом ретельного інтерв'ю з особою, з іншими родичами щодо рівнем повсякденної активності (ADL) та шкалами оцінки рівня повсякденної активності (IADL). Дуже легкі проблеми згідно шкал ADL, як правило, відповідають ЛКП, однак базовий ADL повинен бути збережений. Нарешті, особи, які як і раніше функціонально незалежні, також будуть класифіковані як "не дементні", що є ще однією з передумов для виставлення діагнозу MCI.

Для оцінки ступеня вираженості когнітивних порушень і встановлення синдромального діагнозу використовують шкалу оцінки психічного статусу (MMSE), монреальську шкалу (MoCA), батарею лобної дисфункції (Frontal assessment battery – Fab) та інші. За результатами цих шкал можна диференційовано оцінювати окремі когнітивні функції: мову, динамічний праксис, концентрацію уваги, орієнтацію в часі і просторі і т.д. [100].

Протягом останніх років було проведено багато досліджень з метою оцінки поширеності ЛКП у загальній популяції. Спочатку частота ЛКП у популяції була недооцінена, так само як і рівень захворюваності серед осіб з нормальною когнітивною функцією. Дійсно, на першому етапі епідеміологічних досліджень ЛКП були прийняті оригінальні критерії ЛКП клініки Мейо, які обмежувались ізольованими порушеннями пам'яті. У більш пізніх дослідженнях використані розширені критерії ЛКП, що дає значно більші рівні розповсюдженості і захворюваності. З основних популяційних досліджень з використанням розширеного критерію клініки Мейо [101-105, 94, 106-115] середня поширеність ЛКП становить 18,9%, що майже втричі перевищує

поширеність а-ЛКП на рівні 7%, що була визначена в основних дослідженнях, представлених у нещодавньому огляді [115].

Таблиця 1.2. Оцінка поширеності ЛКП, визначеної на основі розширених критеріїв клініки Меїо у великих популяційних дослідженнях.

Дослідження	Країна	Посилання	n	Вік (роки)	Поширеність %
CHS	США	Lopez <i>et al.</i>	1690	≥75	22.0
EPESI	США	Purser <i>et al.</i>	3673	≥65	24.7
LEILA 75+	Німеччина	Busse <i>et al.</i>	980	75–79	19.3
Kolkata	Індія	Das <i>et al.</i>	745	≥50	14.9
ILSA	Італія	Di Carlo <i>et al.</i>	2830	65–84	16.1
KP	Швеція	Palmer <i>et al.</i>	379	≥75	11.1
3C	Франція	Artero <i>et al.</i>	6892	≥65	42.0
Manhattan	США	Manly <i>et al.</i>	2364	≥65	21.8
ADAMS	США	Plassman <i>et al.</i>	856	≥71	22.2
Mayo	США	Petersen <i>et al.</i>	1969	70–89	14.8
CSBA	Італія	Ravaglia <i>et al.</i>	1016	≥65	7.7
Tone Town	Японія	Sasaki <i>et al.</i>	1888	≥65	18.9
MYHAT	США	Ganguli <i>et al.</i>	2036	≥65	16.6
HNR	Німеччина	Dlugaj <i>et al.</i>	4145	50–80	7.8
South Korea	Корея	Kim <i>et al.</i>	1673	≥65	24.1
MemoVie	Люксембург	Perquin <i>et al.</i>	1377	65–70	20.0

Аналогічним чином, середні показники захворюваності з використанням розширеного критерію ЛКП складають 47,9 (діапазон 21,5-71,3) на 1000 чоловік-років, що більш ніж втричі перевищує значення 15,2 (діапазон 8,5-25,9) на 1000 чоловік-років, отримане шляхом усереднення показників захворюваності а-ЛКП з основних досліджень в популяції [116].

Вивчення можливих факторів, які можуть сприяти або спрогнозувати розвиток ЛКП та його різних підтипів, порівняно нове, і більша частина доступної інформації була отримана протягом останніх 10 років. Також часто

незрозуміло, чи визначені чинники є справжніми чинниками розвитку ЛКП або просто є предикторами його виникнення, включаючи зворотну причину зв'язку [83].

Як і очікувалося, основні фактори ризику, пов'язані з когнітивним зниженням та деменцією, є старший вік та низький рівень освіти, також неодноразово асоціювалися з ЛКП [17]. Проте, немає остаточної думки щодо ступеня цього зв'язку. Ймовірно, це пов'язано з тим, що нейропсихологічні тести, що використовуються для оцінки ЛКП, зазвичай коригуються за віком та рівнем освіти. Також немає одностайної думки щодо впливу статі на виникнення ЛКП; однак, деякі недавні результати вказують на можливу асоціацію з чоловічою статтю [118, 119]. Асоціація між ЛКП та добре відомим алелем $\epsilon 4$ гену $ApoE$ широко досліджувалась, і результати загалом відповідали результатам для деменції та хвороби Альцгеймера [120-122]. Проте сильна генетична база ЛКП не підтверджується дослідженнями конкордантності серед близнюків, які не показали різниці між монозиготними та дизиготними близнюками [123]. Нейро-психіатричні симптоми є розповсюдженими у осіб з ЛКП, і зокрема, депресія була широко вивчена як можливий фактор ризику/предиктор ЛКП [124-126]. Що стосується впливу навколишнього середовища/способу життя, то в даний час фізична активність вважається ключовим чинником запобігання як ЛКП [127], так і щодо деменції та когнітивного зниження, хоча ступінь профілактичного потенціалу невідома, і поки що проводиться малопрспективних досліджень фізичної активності та когнітивного функціонування. Більш того, ретельний огляд наявних даних доказової медицини свідчить про те, що постійна фізична активність, соціальна та пізнавальна діяльність може сприяти відтермінуванню або запобіганню ЛКП [128, 129], і, отже, проспективні дослідження для вивчення сукупного ефекту, а також індивідуальний внесок кожного з цих факторів є обґрунтованими.

Останнім часом проводяться дослідження з оцінки наявності когнітивних порушень у хворих серцево-судинного профілю. Так, було проаналізовано розвиток і динаміку когнітивної дисфункції у хворих після операції аорто-

коронарного шунтування [130], за результатами якої виявили погіршення когнітивної функції, а саме – пам'яті, в перший рік після проведення операції АКШ порівняно з групою контролю. К 6-му року спостереження показники в досліджуваних групах вирівнювались. В дослідженні пацієнтів з ІХС і серцевою недостатністю [131] автори виявили значне зниження когнітивної функції у пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка менше 30%. Розвиток когнітивної дисфункції у такої категорії пацієнтів пояснюється низьким серцевим викидом і хронічною гіперперфузією головного мозку. Раніше повідомлялося про зниження когнітивної функції у пацієнтів з фібриляцією передсердь, хоча результати досліджень були неоднорідні, і більшість досліджень були невеликими. При цьому причину когнітивної дисфункції деякі автори вбачають в розвитку “німих” інсультів при тривалому перебігу аритмії. Однак в дослідженні [132] було продемонстровано зниження когнітивної функції у пацієнтів з хронічною ІХС на фоні відсутності виражених змін головного мозку при проведенні магнітно-резонансної томографії. В дослідженні [133] автори виявили, що у пацієнтів з ІХС розповсюдженість і ступінь стенозу коронарних артерій корелює зі зменшенням об'єму сірої речовини головного мозку і когнітивною дисфункцією, в даному випадку – помірним зниженням когнітивної функції. Щоправда дана кореляція між вираженістю атеросклерозу коронарних артерій і зменшенням об'ємів сірої речовини не підтверджувалась у пацієнтів з нормальною когнітивною функцією. Також було проведено дослідження щодо оцінки динаміки когнітивних порушень у пацієнтів з нещодавно перенесеним гострим інфарктом міокарду чи інсультом [134], однак визначення когнітивної функції проводилось виключно шляхом заповнення опитувальника, і не проводилась кореляція між клінічними, лабораторними і інструментальними результатами досліджень і станом когнітивної функції.

На сьогоднішній день достеменно відомо про взаємозв'язок між наявністю артеріальної гіпертензії (що має місце у переважній більшості хворих на ІХС) і когнітивною дисфункцією. В науковому положенні Американської асоціації серця 2016 року щодо впливу артеріальної гіпертензії на когнітивну

функцію зазначається, що підвищений рівень артеріального тиску в середньому віці асоційований з погіршенням когнітивних функцій як в найближчому, так і віддаленому періоді. Серед механізмів розвитку когнітивної дисфункції при артеріальній гіпертензії розглядають ремоделювання судин з ендотеліальною дисфункцією, ураження гемато-енцефалічного бар'єру, розвиток хвороби дрібних судин головного мозку, оксидативний стрес [135].

В дослідженні [136] було продемонстровано, що у пацієнтів з хронічною ІХС стан когнітивної функції корелює з плазменною концентрацією рівня ейкозапентаєнової кислоти. При цьому низькі рівні останньої були асоційовані з гіршою когнітивною функцією незалежно від рівня фракції викиду лівого шлуночка.

Іншим можливим механізмом розвитку когнітивної дисфункції у пацієнтів з атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням є атеросклеротичні ураження сонних артерій. Так, в дослідженні [137] було показано, що наявність ураження сонних артерій впливає на церебральну гемодинаміку, корелює з погіршенням церебро-васкулярної реактивності, що в подальшому призводить до когнітивних порушень. В дослідженні [138] було показано, що наявність атеросклеротичних уражень екстракраніальних відділів сонних артерій призводить до підвищення ризику розвитку деменції.

В патогенезі когнітивної дисфункції у хворих на ІХС розглядається також роль тромбоцит-активуючих факторів. У дослідженні [139] було продемонстровано, що вони асоційовані з епізодами хронічної депресії і розвитком нейродегенеративних змін з подальшою когнітивною дисфункцією.

1.3 Взаємозв'язок між когнітивними порушеннями і ДД

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 [140]. Серед можливих механізмів розвитку когнітивних порушень в залежності від

показників діастолічної функції лівого шлуночка розглядають декілька. В [141] було продемонстровано взаємозв'язок між діастолічною дисфункцією і ураженням білої речовини головного мозку. У [142] автори виявили, що рівень мозкового натрійуретичного пептиду обернено пропорційний до показників когнітивної функції у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями старше 55 років.

В дослідженні [143] автори оцінювали інтегральний показник, що базувався на наявності факторів ризику серцево-судинних захворювань, у пацієнтів старше 65 років. За результатами виявилось, що вищий рівень серцево-судинного здоров'я був асоційований з нижчим ризиком розвитку деменції, а також – меншим рівнем когнітивних порушень.

З іншого боку, наявність когнітивної дисфункції у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями може мати негативний вплив на перебіг останніх. В дослідженні [144] було показано, що когнітивна дисфункція є незалежним маркером, асоційованим з підвищеним ризиком серцево-судинних подій у пацієнтів похилого віку з артеріальною гіпертензією.

1.4 Можливі шляхи корекції когнітивної дисфункції

Основною метою терапії, що впливає на когнітивну функцію є запобігання і сповільнення розвитку деменції, а також корекція вже наявних когнітивних розладів, що сприятиме покращання якості життя хворих.

Однією з речовин, що може мати позитивний вплив стосовно когнітивних функцій є етилметилпіридоксину сукцинат. Дана речовина проходить через гематоенцефалічний бар'єр і маючи тропність до тканин і клітин головного мозку нивелює дефіцит ендогенної янтарної кислоти, що має місце, наприклад, в умовах хронічної гіпоксії головного мозку. Окрім того, реалізується пряма захисна дія стосовно мітохондрій, покращуються процеси окисного фосфорилування і синтезу АТФ, стимулюється вироблення ферментів антиоксидантних систем, таких як супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, каталаза, глутатіонредуктаза. Застосування етилметилпіридоксину сукцинату асоційоване з пригніченням початкових стадій перекисного окислення ліпідів.

Завдяки комплексному антиоксидантному ефекту відбувається відновлення фізико-хімічних властивостей мембран клітин, нормалізація функціонування іонних каналів [145].

Дані літератури свідчать, що у пацієнтів з хронічними порушеннями мозкового кровообігу на фоні курсового прийому препарату впродовж 3-4 тижнів відмічались покращення ходьби і рівноваги, пацієнти краще виконували завдання з чередуванням різноманітних рухів; відмічався позитивний вплив прийому препарату на короткотривалу і довготривалу пам'ять, концентрацію уваги, виконавчі функції [146, 147, 148].

Також підкреслюються такі властивості даного препарату, як здатність чинити антиастенічний, психостимулюючий і анксіолітичний ефекти. Це призводить до підвищення загальної активності, працездатності, зменшенні вираженості і відчуття тривоги, психоемоційної лабільності та інше. Дані ефекти пов'язують зі здатністю препарату активувати енергозабезпечення на клітинному рівні, нормалізацією нейромедіаторного дисбалансу і активацією ГАМК- і катехоламінергічних процесів на рівні рецепторів.

Виходячи з цього, даний препарат може бути ефективним в нормалізації когнітивних функцій у пацієнтів серцево-судинного профілю, без наявності гострих порушень мозкового кровообігу, аритмій серця, зниження серцевого викиду на фоні СН зі збереженою ФВ ЛШ і за відсутності гемодинамічно значимих стенооклюзуючих уражень сонних артерій.

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. Однак, точні механізми розвитку, а також прогностичне значення наявності КД у осіб з різними ССЗ вивчені не до кінця, що потребує подальшого проведення досліджень в цій області.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Характеристика хворих, включених в дослідження.

Результати дослідження ґрунтуються на даних обстеження та динамічного спостереження за 110 хворими, які проходили лікування у 2014-2016 рр. у відділеннях ННЦ “ДУ “Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска” НАМН України.

Критерії включення в дослідження:

1. Вік 40-80 років, чоловіки і жінки.
2. Не менше 6 місяців і не більше 24 місяців після госпіталізації стосовно індексної події:
 - Перкутанне коронарне втручання (ПКВ);
 - Гострі коронарні синдроми:
 - ГІМ з елевацією сегмента ST;
 - ГІМ без елевації сегменту ST;
 - Нестабільна стенокардія.

3. Синусовий ритм.

Критерії невключення в дослідження:

1. Інфекційні захворювання.
2. Алкогольна залежність, наркоманія, наявність психічних розладів.
3. Протезовані клапани серця, в тому числі мітральний клапан, виражені ревматичні або дегенеративні зміни мітрального клапану (внаслідок чого оцінка швидкості руху мітрального кільця при тканинній доплерографії є некоректною).
4. Наявність в анамнезі чи при реєстрації ЕКГ фібриляції/тріпотіння передсердь.
5. Наявність в анамнезі перенесеного ГПМК.
6. Наявність блокади ніжок пучка Гіса, імплантованого ШВР.

Клінічне обстеження хворих. Всі пацієнти після підписання інформованої згоди були обстежені з використанням загальноклінічних, інструментальних методів та біохімічної діагностики. Проводилися визначення основних антропометричних даних, анкетування. Додаткові методи дослідження включали: ехокардіографію, ультразвукове дослідження екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій, загальний аналіз крові, біохімічні показники – ліпідний профіль, АлТ, АсТ, креатинін, сечовина, відношення альбумін-креатинін сечі; у 49 пацієнтів було проведено визначення рівня натрійуретичного пептиду (НУП). Всі хворі проходили визначення стану когнітивної функції, а також анкетування щодо наявності депресії чи тривоги згідно стандартизованих опитувальників і шкал.

Серед загальної кількості обстежених пацієнтів 71,8% складали 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. При цьому пацієнтів жіночої статі молодше 45 років в досліджуваній популяції не було [149]. Рівень освіти досліджених пацієнтів наведено на рис. 2.1.



Рис. 2.1. Рівень освіти обстежених пацієнтів.

Так, 8,2% пацієнтів мали неповну середню освіту, 5,5% – повну середню, 11,8% – середню технічну освіту, 64,5% завершили інститут/університет, 10% – пройшли післядипломну освіту.

При аналізі зайнятості пацієнтів виявилось, що 68,2% пацієнтів працюють. При цьому 64,6% пацієнтів мали повну занятість, 0,9% - часткову, 2,7% – приватні підприємці, 1,8% – безробітні, 30% – пенсіонери (рис. 2.2).

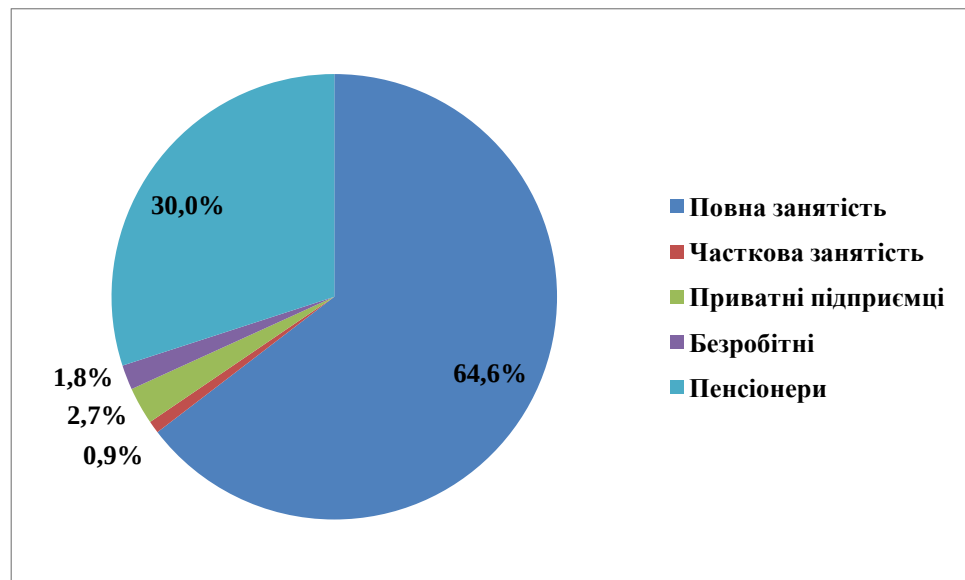


Рис. 2.2. Занятість досліджених пацієнтів.

У 17,8% пацієнтів вперше діагноз ССЗ (ГХ чи ІХС) було встановлено у віці молодше 45 років, у 66,3% – у віці від 45 до 60 років, у 15,9% – коли вони досягли 60 років і більше. При цьому, у 25,8% жінок діагноз ССЗ було встановлено у віці молодше 45 років. Середня тривалість періоду від індексної госпіталізації до інтерв'ювання і обстеження склала $728,3 \pm 63,9$ днів.

У 64,5% пацієнтів в анамнезі був ГІМ (Q-ІМ в 74,6% випадків), у 35,5% – нестабільна стенокардія чи хронічна ІХС з проведеною процедурою реваскуляризації коронарних судин. При цьому 57,3% пацієнтів перенесли один ГІМ, 5,45% – 2 ГІМ, 1,8% – 4 ГІМ.

Частота ураження стінок ЛШ у пацієнтів, що перенесли ГІМ, наведена на рис. 2.3. Так, передня стінка була уражена у 55% пацієнтів, бічна – у 35,2%, МШП – у 49,3%, верхівка ЛШ – у 47,9%, задня стінка – у 49,3%, нижня стінка – у 5,6% пацієнтів, що перенесли ГІМ. У 65% пацієнтів при госпіталізації чи раніше була проведена коронарорентрикулографія (КВГ). У 54,5% хворих в

анамнезі була процедура перкутанного коронарного втручання (ПКВ), при цьому елютинг-стенти були встановлені в 38,3%, а непокриті металеві стенти – у 61,7% випадків.

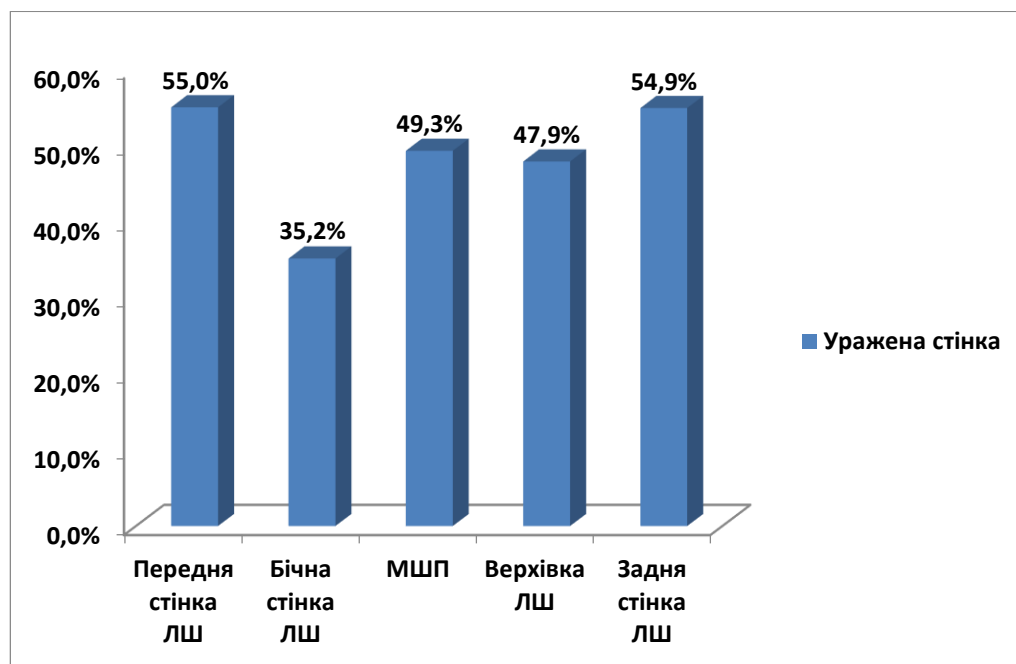


Рис. 2.3. Частота ураження стінок ЛШ у хворих, що перенесли ГІМ.

Середній показник ФВ ЛШ у досліджуваній популяції склав $54,6 \pm 8,1\%$. Розподіл пацієнтів за ФВ ЛШ (згідно сучасних рекомендацій з серцевої недостатності наведено на рис. 2.4. Так, відсоток пацієнтів зі збереженою ФВЛШ ($\geq 50\%$) склав 74,5% ($n=82$), з середньою (40-49%) – 25,5% ($n=28$).

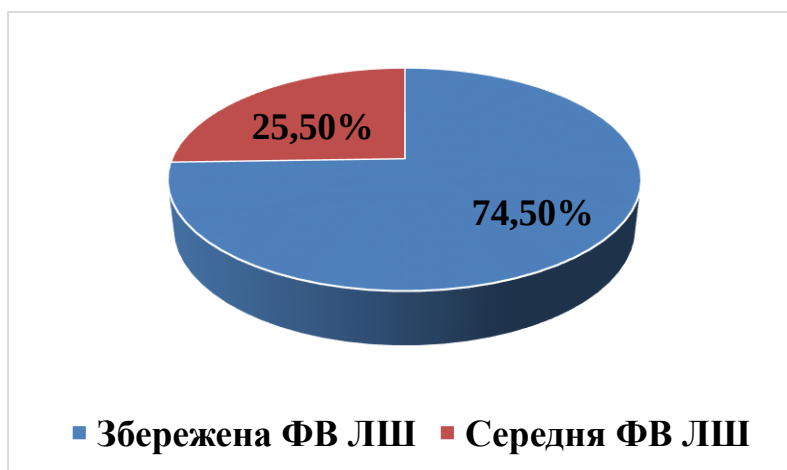


Рис. 2.4. Розподіл хворих за показником ФВ ЛШ.

78,2% ($n=86$) обстежених пацієнтів страждали на ГХ. Розподіл ГХ за ступенем мав наступний вигляд: не мали ГХ – 21,8% ($n=24$) пацієнтів, ГХ 2 ст. – 66,4% ($n=73$), ГХ 3 ст. – 11,8% ($n=13$) (рис. 2.5).

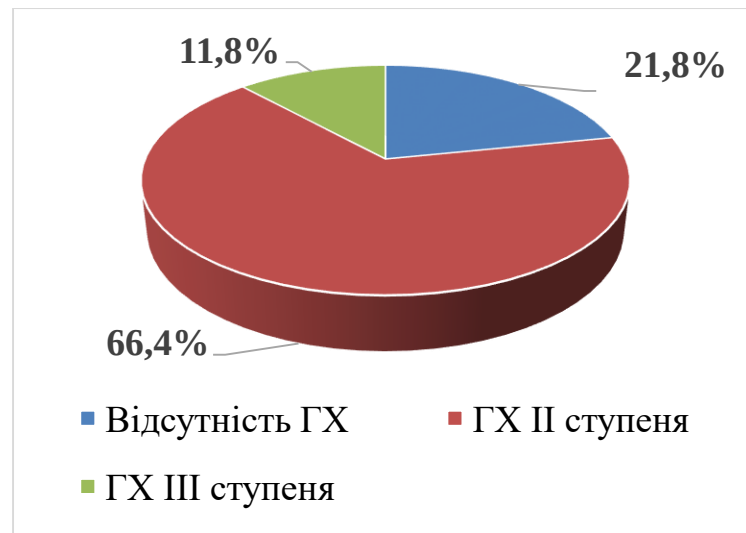


Рис. 2.5. Розподіл пацієнтів, що страждали на ГХ за ступенем підвищення АТ.

Середній рівень офісного САТ склав $139,0 \pm 18,6$ мм рт.ст., ДАТ – $84,7 \pm 10,0$ мм рт.ст. При цьому у 38 хворих (34,5%) відмічався підвищений АТ при офісному вимірюванні згідно сучасних рекомендацій Європейського товариства кардіологів ($>140/90$ мм рт.ст.). У 20% ($n=22$) пацієнтів, згідно анамнезу був цукровий діабет (ЦД). ІМТ склав в середньому $29,0 \pm 4,5$ кг/м². У 16,5% пацієнтів відмічалась нормальна маса тіла, у 44% - надлишкова маса тіла, у 28,5% - ожиріння I ступеня, у 9,2% - ожиріння II ступеня, у 1,8% - ожиріння III ступеня. Середній показник окружності талії у чоловіків склав $102,4 \pm 13,8$ см, у жінок – $96,9 \pm 15,2$ см. При цьому, нормальний показник окружності талії (<94 см у чоловіків і <80 см у жінок згідно) був виявлений лише у 29,1% чоловіків і 12,9% жінок. Серед усіх пацієнтів 11,8% відсотка палили на момент інтерв'ю, а 64,5% взагалі коли-небудь палили. При цьому, середній стаж паління на момент анкетування склав $27,6 \pm 11,4$ роки.

Дані ліпідограми учасників дослідження наведені в таблиці 2.1.

Слід зауважити, що лише 3,6% хворих за результатами ліпідограми досягали цільового рівня холестерину ЛПНЩ відповідно до сучасних рекомендацій ($<1,4$ ммоль/л для пацієнтів дуже високого ризику [7]). Отримані результати нижчі, ніж дані європейського дослідження з профілактики серцево-судинних захворювань і діабету EUROASPIRE IV – госпітальна лінія, в якому відсоток пацієнтів, що не досягали цільових рівнів холестерину ЛПНЩ склав

85% [8]. Хоча слід зазначити, що на час проведення дослідження EUROASPIRE IV цільове значення рівня холестерину ЛПНЩ становило 1,8 ммоль/л. При цьому, результатами дослідження EUROASPIRE V підтверджено, що контроль рівня холестерину є недостатнім у всіх без виключення європейських країнах [150].

Табл. 2.1. Показники ліпідограми включених в дослідження.

Показник	$M \pm m$, ммоль/л
Загальний холестерин	$5,1 \pm 1,37$
Тригліцериди	$1,8 \pm 1,01$
Холестерин ЛПВЩ	$1,2 \pm 0,2$
Холестерин ЛПНЩ	$3,1 \pm 1,2$
Холестерин ЛПДНЩ	$0,8 \pm 0,47$
Індекс атерогенності	$3,1 \pm 0,99$

Результати біохімічного аналізу крові наведені в таблиці 2.2. За отриманими результатами виявилось, що цукровий діабет у відповідності до показника глікованого гемоглобіну ($>6,5\%$) відмічався у 27 пацієнтів (25%).

Табл. 2.2. Дані середніх показників біохімічного аналізу крові включених в дослідження пацієнтів.

Показник	$M \pm \sigma$
Білірубін, ммоль/л	$13,95 \pm 4,28$
Креатинін, мкмоль/л	$87,73 \pm 21,16$
Сечова кислота, мкмоль/л	$330,5 \pm 82,77$
АЛТ, УО	$28,97 \pm 14,38$
АСТ, УО	$26,05 \pm 11,39$
Глюкоза крові, ммоль/л	$6,01 \pm 1,89$
HbA1C, %	$6,20 \pm 0,98$

Значних відхилень в показниках функції нирок і печінки за даними біохімічного аналізу крові не відмічалось.

Результати ехокардіографічного дослідження обстеженої популяції наведено в таблиці 2.3.

Табл. 2.3. Показники ЕхоКГ досліджуваної популяції хворих.

Показник	М±σ
ММЛШ, г, чоловіки	224,1±72,3
ММЛШ, г, жінки	188,9±54,5
іММЛШ, г/м ² , чоловіки	110,4±32,4
іММЛШ, г/м ² , жінки	101,7±30,6
ВТ ЛШ	0,41±0,07
Стінка ПШ, см	0,36±0,08
ПШ, см	3,19±0,43
LVOT, см	2,00±0,28
Корінь аорти, см	3,04±0,40
ЛП, см	3,72±0,47
ПП, см	3,42±0,47
МШП, см	1,2±0,19
Стінка ЛШ, см	1,02±0,15
ФВ ЛШ, %	54,57±8,13
КДР ЛШ, см	4,87±0,58
КСР ЛШ, см	3,37±0,56
КДО ЛШ, мл	109,19±28,19
КСО ЛШ, мл	50,26±20,92
УО ЛШ, мл	58,30±13,31
Е/А	1,04±0,54
Е/Е'	8,84±3,49
Dec time, мс	206,36±66,27
IVRT ЛЖ, мс	122,32±25,57
Тас ЛА, мс	120,75±27,56
Середній тиск ЛА, мм рт. ст.	22,95±9,61
Систолічний тиск ЛА, мм рт. ст.	27,30±9,76

За результатами ультразвукового дослідження екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій виявилось, що потовщення комплексу інтима-медіа більше 0,9 мм відмічалось у 64% пацієнтів. Середня товщина КІМ склала $0,91 \pm 0,2$ мм для правої загальної сонної артерії і $0,96 \pm 0,2$ мм для лівої загальної сонної артерії. У всіх пацієнтів товщина КІМ лівої загальної сонної артерії була більшою за відповідний показник правої загальної сонної артерії. При цьому,

ознаки стенозуючого атеросклерозу, визначеного за наявністю стенозу сонних артерій більше 30% за діаметром, виявлялись у 64,1% пацієнтів. Слід, однак, зауважити, що виражених стенооклюзуючих уражень, зі стенозуванням просвіту артерій (передусім внутрішньої сонної артерії) більше 50% за методикою NASCET. Таким чином, у обстежених пацієнтів не виявлялися атеросклеротичні ураження, що призводили б до локальних гемодинамічних перепадів в обстежених артеріях з неминучим падінням швидкостей кровотоку дистальніше зони ураження і можливим розвитком гіперперфузії тканини головного мозку.

У 78 пацієнтів в анамнезі була процедура коронарографії, при цьому у 15,2% пацієнтів відмічалось ураження 3 коронарних артерій зі стенозами більше 50%. Однак вказані ступені атеросклеротичного ураження в подальшому могли корегуватися проведенням ПҚВ з встановленням стентів у відповідні уражені артерії як внаслідок гострого коронарного синдрому з елевацією сегменту ST, так і в плановому порядку.

Результати визначення стану когнітивної функції за шкалами MMSE, MoCA виявились наступними (табл. 2.4). При оцінці показників когнітивної функції за шкалою MMSE виявилось, що лише 17,6% пацієнтів не мали 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%.

Табл. 2.4. Стан когнітивної функції у досліджуваних пацієнтів, виходячи з результатів тестування за шкалою MMSE.

Стан когнітивної функції	Відсоток пацієнтів
Нормальна когнітивна функція	17,6%
Легке зниження когнітивної функції	51,9%
Деменція легкого ступеня	25%
Деменція середнього ступеня	5,5%

За шкалою MoCA когнітивні порушення (при наявності менше 26 балів) спостерігались у 83,6% пацієнтів.

Слід відмітити, що не всі пацієнти отримували базисну терапію у відповідності до сучасних рекомендацій з лікування пацієнтів з ІХС. Так, антитромбоцитарну терапію (АТТ) приймали 92,7% пацієнтів, з яких 88,2% – аспірин, 4,5% – клопідогрель. 23,6% пацієнтів продовжували приймати призначену після ПКВ подвійну антитромбоцитарну терапію (ПАТТ) – аспірин+клопідогрель чи аспірин+тікагрелор. Бета-блокатори приймали 81,8% пацієнтів. Блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС) – 71,8% пацієнтів. При цьому інгібітори АПФ – 52,7% пацієнтів, блокатори рецепторів ангіотензину – 19,1% пацієнтів. 10,9% пацієнтів приймали блокатори кальцієвих каналів (БКК), 9,1% – нітрати, 37,3% – діуретики (тіазидні, петльові, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів чи їх комбінацію). Серед усіх пацієнтів статини приймали лише 72,7% пацієнтів. При цьому, аторвастатин – 48,2%, розувастатин – 24,5%. Основні групи препаратів і частота їх прийому наведені на рис. 2.6.

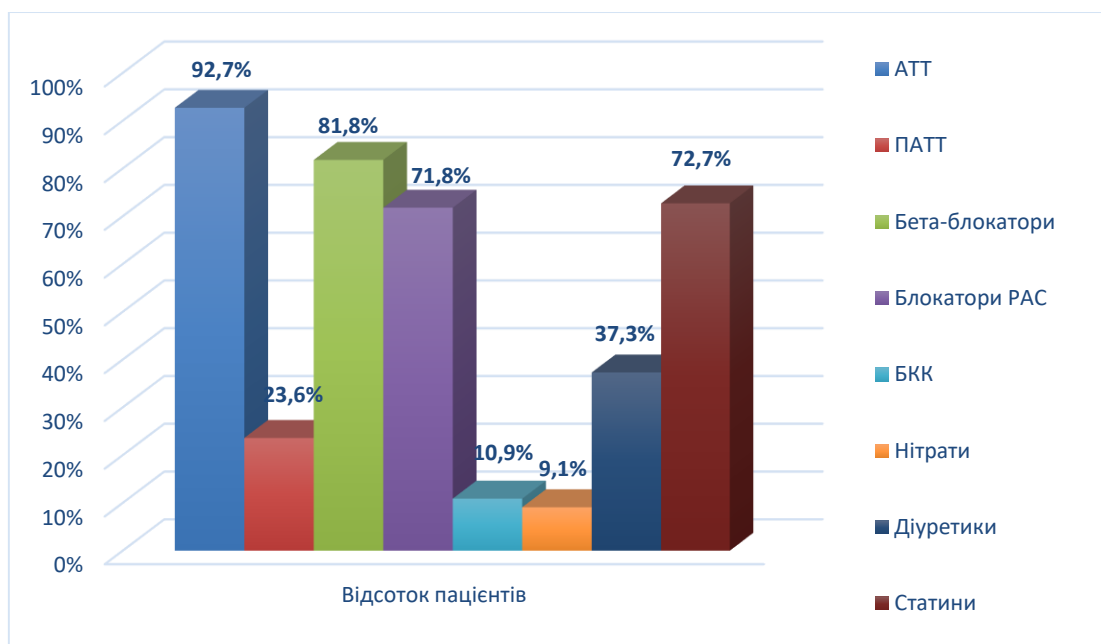


Рис. 2.6. Прийом терапії досліджуваними пацієнтами.

2.2 Методи дослідження

Крім клінічного обстеження, збору анамнезу і інформації щодо препаратів, які приймають пацієнти, аналізу медичної документації, всім пацієнтам здійснювали ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ), ультразвукове

дослідження екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій, а також – тестування за валідованими шкалами і опитувальниками з метою визначення наявності і ступеня когнітивних порушень, а також – депресії і тривоги.

Ехокардіографія. 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.

В парастернальній позиції по довгій вісі лівого шлуночка (ЛШ) (PLAX) на рівні синусів Вальсальви отримували передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), систолічні поперечні розміри виносного тракту ЛШ (ВТЛШ) та кореня аорти (Ао), товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) та задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ) в діастолу, кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-систолічний (КСР) розміри ЛШ. Розрахунок маси міокарду ЛШ (ММЛШ) відбувався автоматично за формулою Пенсильванської конвенції (Penn Convention):

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ЗСЛШ}_\text{д} + \text{МШП}_\text{д})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6,$$

де: КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ;

ЗСЛШ_д – товщина ЗСЛШ в діастолу;

МШП_д – товщина МШП в діастолу;

індекс маси міокарду ЛШ (іММЛШ), розраховувався як відношення ММ ЛШ до площі поверхні тіла (іММЛШ < 102 г/м² для чоловіків та < 98 г/м² для жінок – при використанні для вимірювання МШП_д, ЗСЛШ_д та КДР двовимірного режиму). Відносна товщина стінок ЛШ розраховувалася за формулою: ВТС ЛШ = 2 x ЗСЛШ / КДР ЛШ. Також оцінювали стан сегментарної скоротливості середнього та базального сегментів МШП та задньої стінки ЛШ.

Глобальна скоротливість ЛШ оцінювалася за розрахунком фракції викиду (ФВ) ЛШ після визначення кінцево-діастолічного (КДО) та кінцево-систолічного (КСО) об'ємів ЛШ за Симпсоном в апікальній 4-камерній (А4С) та 2-камерній (А2С) позиціях за формулою (КДО–КСО)/КДО x 100%. Систолічна функція ЛШ вважалася збереженою при значенні ФВ ЛШ ≥ 50%, помірно зниженою при ФВ ЛШ 40-49%, зниженою при ФВ ЛШ < 40%.

Базальний діастолічний розмір правого шлуночка (ПШ) та систолічний поперечний розмір правого передсердя (ПП) отримували в модифікованій апікальній чотирикамерній позиції, сфокусованій на правих відділах.

В апікальній чотирикамерній позиції, парастернальній позиції приносного тракту правого шлуночка, парастернальній позиції по короткій осі на рівні магістральних судин оцінювали наявність і вираженість трикуспідальної регургітації з визначенням її пікової швидкості для подальшої оцінки ступеня ДД, а також розрахункових значень тиску в легеневій артерії. За відсутності трикуспідальної регургітації та можливості оцінки систолічного тиску ступінь легеневої гіпертензії визначали за виміром середнього тиску в ЛА ($\text{Сер.АТ}_{\text{ЛА}}$) визначали за формулою $\text{Сер. АТ}_{\text{ЛА}} = 80 - 1/2 \text{ АссТ}$ при $\text{АссТ} < 130$ мс, де АссТ – час прискорення систолічного потоку в ЛА в ІХД. При $\text{АссТ} \geq 130$ мс $\text{Сер. АТ}_{\text{ЛА}}$ приймався за 15 мм рт. ст. $\text{Сер.АТ}_{\text{ЛА}} \leq 25$ мм рт. ст. говорив про відсутність легеневої гіпертензії.

За наявності трикуспідальної регургітації і можливості оцінки її максимальної швидкості, $\text{Сист.АТ}_{\text{ЛА}}$ визначався за формулою $4 \times (\text{пікова швидкість ТР})^2 + \text{тиск ПП}$

При цьому тиск у ПП розраховували, виходячи з діаметру і ступеня колабування нижньої порожнистої вени. У випадку, коли діаметр складав менше 2,1 см, тиск у ПП враховувався на рівні 3 мм рт.ст. Якщо діаметр нижньої порожнистої вени становив більше 2,1 см і колабування її на вдосі складало більше 50% - 8 мм рт.ст.; у випадку, якщо діаметр становив більше 2,1 см, і колабування менше 50% - 15 мм рт.ст.

З парастернального підходу отримували зображення по короткій осі ЛШ на рівні мітрального клапана, папілярних м'язів та верхівки ЛШ з метою оцінки скоротливості базального, середнього та апікального сегментів МШП, нижньої, задньої, бокової та передньої стінок ЛШ.

З А4С позиції оцінювали сегментарну скоротливість базального та середнього відділів бокової стінки ЛШ і МШП, а також скоротливість верхівки. З цього ж підходу реєстрували трансмітральний потік методом ІХД, оцінювали

функцію атріо-вентрикулярних клапанів; при наявності зворотного потоку проводили його кольорове доплерівське картування (КДК), та оцінку об'єму регургітації, а також – площі регургітуючих отворів.

Тиск наповнення ЛШ визначали за середнім арифметичним значенням співвідношення швидкості ранньої діастолічної хвилі наповнення Е в спектральному режимі ІХД до швидкості ранньо-діастолічного руху латерального та септального сегментів мітрального кільця e' , оціненої в режимі тканинної доплерографії (E/e').

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 ізовольомічного розслаблення (релаксації) 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 [14].

З А2С позиції оцінювали скоротливість базального та середнього сегментів нижньої, передньої стінок і верхівки ЛШ.

В 4-камерній апікальній позиції, сфокусованій на ПШ оцінювали діаметри ПШ, кінез його вільної стінки, а також оцінювали функцію за показником TAPSE і швидкістю систолічного руху трикуспідального кільця на його латеральному кінці.

Дуплексне сканування екстракраніальних артерій (ДС ЕКА) за методикою згідно існуючих рекомендацій лінійним датчиком з базовою частотою 7,5-12 MHz. 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. Визначалися діаметр ЗСА, ВСА, ЗовСА і ХА в систолу. При цьому, внутрішньопросвітний діаметр ЗСА визначався при поперечному скануванні на рівні максимального розширення внутрішньої яремної вени; внутрішньопросвітні

діаметри ВСА і ЗовСА – при продольному скануванні). Діаметр ХА артерії оцінювався на рівні сегменту V2, між III і IV шийними хребцями. Товщина комплексу “інтима-медіа” (KIM) ЗСА розраховувалася як середнє значення трьох вимірів, які проводились на відстані 1-1,5 см проксимальніше біфуркації ЗСА по дальній стінці, в діастолу. Товщина KIM окремо вимірювалася для правої та лівої ЗСА, нормальним вважався показник до 0,9 мм, а значення від 0,9 до 1,3 мм розцінювалось як потовщення KIM. Атеросклеротичною бляшкою вважалось локальне потовщення $\geq 1,5$ мм, або потовщення KIM $>50\%$ або на 0,5 мм порівняно з сусідніми ділянками.

Також визначалися швидкості кровотоку у ЗСА – пікову систолічну (V_{ps}) та максимальну кінцеву діастолічну швидкість (V_{ed}), індекс резистентності (IR) за формулою:

- $IR = (V_{ps} - V_{ed}) / V_{ps}$;

Оцінка когнітивних функцій.

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

Шкала MMSE була розроблена в 1975 році Фольштейн і співавторами.

В рамках інтерв'ювання у пацієнта перевіряють орієнтування в часі (просять назвати день тижня, число, місяць і рік) і просторі (ставиться питання стосовно того, де пацієнт знаходиться). Перевіряють сприйняття (просять пацієнта повторити і запам'ятати три слова) і пам'ять (через деякий час пацієнту пропонують згадати і повторити три слова, що він почув раніше). Також перевіряють концентрацію уваги і рахування – для цього пацієнта просять послідовно віднімати від 100 по 7. Мовлення пацієнта оцінюється шляхом визначення здатності вірно називати продемонстровані предмети, а також повторювати за лікарем вираз, наприклад «ніяких якщо, і чи але». Надалі аналізують здатність пацієнта виконувати дії, озвучені лікарем – зазвичай це три прості дії, наприклад, «взяти аркуш паперу, скласти його навпіл і покласти на стіл». Також для виконання пацієнту надаються три команди, що написані на папері. Пацієнта просять уважно прочитати на писане і виконати вказані

команди. Також пацієнту на нерозлінованому аркуші паперу пропонують перемалювати 2 п'ятикутники, що перехрещуються, наведені в бланку дослідження.

Таким чином, шкала MMSE складається з ряду підтестів, які дозволяють швидко й ефективно оцінити орієнтування в часі, місці, а також стан короткотривалої, довготривалої пам'яті, функцію мови, гнозиса і праксиса. Загальний бал вираховується шляхом сумації балів за окремими субтестами. При цьому, нормальним вважається кількість балів від 27 до 30. Наявність 24-27 балів відповідає легким когнітивним порушенням, 19-23 – деменції легкого ступеня, 11-18 – деменції середнього ступеня, менше 11 – важкій деменції.

Шкала MoCA оцінює різні когнітивні функції: увагу, концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мовлення, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахунок та орієнтацію в часі і просторі. Максимальна кількість балів, яку можна набрати за результатами тесту складає 30. У випадку, якщо пацієнт набирає менше 26 балів, отриманий результат оцінюється як зниження когнітивних функцій

1. Альтернативний взаємозв'язок. В полі для даного завдання намальовані букви від «А» до «Д» і цифри від «1» до «5». Пацієнта просять провести лінії, що послідовно з'єднуюватимуть цифри і букви у висхідному характері, при чому цифру треба з'єднувати з буквою, потім знову з цифрою – від «1» до «А», потім до цифри «2» і так далі. Вказується, що пацієнт має почати з цифри «1» і завершити на букві «Д». Якщо пацієнт послідовно з'єднав вказані букви і цифри згідно інструкції, йому зараховується 1 бал.

2. Зорово-конструктивні навички. В полі цього завдання намальований куб. Пацієнту ставлять завдання перемалювати дану фігуру нижче. Якщо пацієнт точно перемальовує куб, зараховується 1 бал. При цьому малюнок повинен бути трьовимірний, не повинно бути зайвих ліній, мають зберігатися довжини ліній і їх паралельність. У разі невиконання вказаних критеріїв бал не зараховується.

3. Зорово-конструктивні навички. Пацієнту вказують на порожнє поле на бланку, просять намалювати циферблат, проставити всі цифри й вказати час: 10

хвилин на дванадцяті. За результатами нараховується максимально 3 бали. Критерії нарахування балів: 1 бал зараховується, якщо пацієнт зобразив циферблат як правильне коло; 1 бал зараховується, якщо вказані всі цифри від «1» до «12», без зайвих цифр, у відповідному місці на циферблаті, в правильному порядку; 1 бал зараховується у випадку, коли стрілки вказують вірний час, годинна стрілка чітко коротша за хвилинну, лінії стрілок зходяться по центру циферблату, а самі вони також розміщені по центру.

4. Називання. Лікар вказує на малюнки тварин, зображених на бланку і запитує, яка тварина зображена. За кожну вірну відповідь (верблюд, лев, носорог) нараховується один бал

5. Пам'ять. Екзаменатор дає інструкції стосовно тесту. Вказується, що цей тест для перевірки пам'яті, пацієнт повинен уважно прослухати слова, а потім повторити їх, не важливо, в якому порядку. Після цього читає список з 5 слів зі швидкістю одне слово за секунду. Після того як пацієнт повторив всі слова, що запам'ятав, і вказав, що він завершив, загальна кількість правильно названих слів вписується в бланк. Після цього екзаменатор знову дає інструкції стосовно того, що треба уважно прослухати прочитані слова і повторити, включаючи і слова, що були згадані і названі першого разу. Після того, як пацієнт вдруге повторює перелік слів, їх кількість записується у бланк. Після цього лікар повідомляє пацієнту, що попросить його пригадати ці слова наприкінці тестування. В цьому завданні бали не зараховуються ні за першу, ні за другу спроби

6. Увага. Пацієнта просять повторити 5 цифр в тому ж порядку, що їх називає лікар. Цифри називаються зі швидкістю 1 цифра в секунду. Після того, як пацієнт повторив ряд цифр, лікар називає три інші цифри і просить пацієнта повторити це ряд, але в зворотньому порядку. Цифри називаються лікарем теж зі швидкістю одна цифра в секунду. Один бал нараховується за кожне правильне повторення.

7. Пильність. Лікар зі швидкістю одна літера в секунду називає букви алфавіту. Пацієнта просять щоразу вдаряти долонею по столу, коли лікар вимовляє букву «А». В іншому випадку пацієнт не має нічого робити. За

результатами зараховується один бал у випадку, якщо пацієнт зробив не більше однієї помилки. Якщо пацієнт вдаряє по столу, якщо лікар назвав іншу літеру, або не вдаряє, коли літер назвав літеру «А», це вважається помилкою. Всього називається 29 літер, 10 з яких – «А».

8. Послідовний підрахунок. Пацієнта просять послідовно віднімати від 100 по 7, доки лікар не попросить його зупинитися. При цьому, якщо пацієнт зробив помилку, але потім виконав правильний розрахунок, бал зараховується. За одну правильну відповідь нараховується один бал, за дві – 2 бали, за три і більше відповідей – також три бали.

9. Повторення фрази. Лікар дає пацієнтові наступні інструкції: «Я прочитаю Вам речення. Повторіть його з точністю так, як я скажу». Після невеликої паузи лікар промовляє: «Я не знаю нічого, окрім того, що Іван – той, хто може допомогти». Після відповіді лікар просить повторити пацієнта ще одну фразу і після невеликої паузи промовляє: «Кішка завжди ховалася під диваном, коли собака був у кімнаті». За кожне вірно повторене речення нараховується один бал. При цьому повторення має абсолютно точним, без пропусків слів, зміни відмінків, множин і т.д.

10. Вербальна швидкість. Лікар просить пацієнта за одну хвилину назвати максимальну кількість слів, що починаються з однієї літери. Пацієнту робиться уточнення, що не можна використовувати власні назви (Київ, Михайло). Потім лікар повторно просить назвати максимальну кількість слів вже вказуючи першу літеру, на яку вони мають починатися. За 60 секунд лікар зупиняє пацієнта. Нараховується один бал, якщо пацієнт назвав за одну хвилину 11 або більше слів.

11. Абстракція. Лікар просить пацієнта пояснити, що спільного між двома словами, починаючи з прикладу: «Скажіть, що спільного між: бананом і апельсином?» Якщо пацієнт не дає конкретну відповідь, або дає невірну, лікар повторно запитує, що ще може бути між ними спільного. Якщо пацієнт не дає вірної відповіді, лікар пояснює, що і банан, і апельсин – фрукти. Після цього лікар запитує, що спільного між потягом і велосипедом, а також лінійкою і

годинником. Якщо пацієнт вірно відповів на останні два запитання, йому нараховується по одному балу за кожен.

12. Пам'ять. Лікар нагадує пацієнту, що кілька хвилин тому він просив запам'ятати ряд слів і просить повторити їх в довільному порядку. За кожне вірно згадане слово нараховується один бал.

13. Орієнтація. Лікар просить пацієнта назвати рік, місяць, дату й день тижня на момент тестування. Після відповіді пацієнта лікар просить назвати місто і місце перебування в момент тестування. За кожну правильну відповідь нараховується один бал.

Наприкінці тестування треба додати один бал у випадку, якщо кількість років освіти складають менше 12.

Батарея лобної дисфункції використовується для скринінгу когнітивних порушень з переважним ураженням лобних долей або підкоркових церебральних структур. В даному випадку чутливість методики MMSE може бути недостатньою. 16-18 балів за результатами тестування відповідають нормальній лобній функції, 12-15 – помірній лобній дисфункції (ЛКП), менше 12 – вираженій лобній дисфункції (деменції лобного типу).

Концептуалізація. Лікар запитує пацієнта, що спільного між яблуком і грушею. Якщо пацієнт не надає правильної відповіді, лікар проговорює її («фрукти»). Надалі лікар запитує, що спільного між пальто і курткою, столом і стільцем. За кожну правильну відповідь нараховується 1 бал. Максимальна кількість балів 3.

Швидкість мови. Лікар просить пацієнта закрити очі і називати слова на літеру «с». Власні назви не зараховуються. Підраховується кількість слів, які пацієнт називає за хвилину. Результат: більше 9 слів за хвилину – 3 бали, від 7 до 9 слів – 2 бали, від 4 до 6 слів – 1 бал, менше 4 – 0 балів.

Динамічний праксис. Лікар просить пацієнта повторити за лікарем серію з трьох рухів: поставити на стіл кулак, потім – ребро (кисть ставиться вертикально на медіальний край), потім покласти на стіл долоню. Перший раз лікар демонструє рухи, пацієнт лише стежить. Потім пацієнт і лікар роблять

вищевказані рухи одночасно. Останні два рази хворий виконує завдання самостійно. 3 бали нараховуються, якщо пацієнт виконав вірно три серії рухів, 2 бали – якщо лише 2 серії, 1 бал – якщо виконав правильно лише 1 серію рухів.

Проста реакція вибору. Лікар надає пацієнту наступні інструкції: вдарити по столу пальцем 2 рази, якщо лікар вдарив один раз, і вдарити лише один раз, якщо лікар вдарив 2 рази. Лікар має вистукувати наступний ритм: 1–1–2–1–2–2–2–1–1–2 (кількість ударів). Якщо пацієнт правильно виконує інструкції нараховується 3 бали, якщо є 2 помилки – 2 бали, багато помилок – 1 бал, персеверативне повторення ритму за лікарем – 0 балів.

Ускладнена реакція вибору. Лікар надає пацієнту наступні інструкції: якщо лікар вдарив один раз, то нічого не робити; і вдарити лише один раз, якщо лікар вдарив 2 рази. Лікар має вистукувати наступний ритм: 1–1–2–1–2–2–2–1–1–2 (кількість ударів). Якщо пацієнт правильно виконує інструкції нараховується 3 бали, якщо є 2 помилки – 2 бали, багато помилок – 1 бал, персеверативне повторення ритму за лікарем – 0 балів.

Дослідження хапальних рефлексів. Пацієнта, що сидить на стільці, просять покласти руки на коліна долонями вгору. Перевіряють хапальний рефлекс. Відсутність хапального рефлексу оцінюється в 3 бали. Якщо пацієнт запитує лікаря, чи повинен він схопити, ставиться оцінка 2 бали. Якщо хворий хапає, лікар дає інструкцію не робити цього і хапальний рефлекс перевіряється повторно. Якщо при повторному дослідженні рефлекс відсутній нараховується 1 бал, в іншому випадку – 0 балів.

Тест Рея полягає у аналізі вербальної пам'яті, вивчення і утримання інформації. Пацієнт послідовно має повторити 5 списків слів. Лікар послідовно промовляє 15 слів зі швидкістю 1 слово на хвилину і просить пацієнта повторити вказані слова. Вказана процедура проводиться 5 раз.

У *Trial-making test* (А і В) пацієнту необхідно олівцем послідовно з'єднати надруковані на бланку цифри (тест А) і цифри і букви (тест В) у порядку зростання. При цьому фіксується час, затрачений на виконання завдання.

Шкали для оцінки тривоги і депресії

Госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS) була розроблена, щоб забезпечити простий, але надійний інструмент для використання в медичній практиці. Термін "госпітальна" в назві свідчить про те, що він дійсний лише в таких умовах, але багато досліджень, проведених у всьому світі, підтвердили, що він є дійсним при використанні в громадських установах та медичній практиці первинної медичної допомоги. Пацієнту для заповнення надається опитувальник, що містить твердження, які стосуються або генералізованої тривоги, або депресії, причому остання в основному (але не повністю) складається із відображень стану ангедонії.

Шкала складена з 14 тверджень, які розподілені на дві підшкали:

- підшкала А – «тривога» : непарні питання 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13;
- підшкала D – «депресія»: парні питання 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14.

До тверджень субшкали депресії відносяться наступні:

- Я відчуваю напруженість, мені «не по собі»
- Я відчуваю внутрішнє напруження або тремтіння
- Я відчуваю страх, здається, ніби щось жахливе може ось-ось статися
- Я відчуваю непосидючість, немов мені постійно потрібно рухатися
- Неспокійні думки крутяться у мене в голові
- У мене буває раптове відчуття паніки
- Я легко можу сісти і розслабитися

До тверджень субшкали тривоги відносяться наступні:

- Мені здається, що я почав усе робити дуже повільно
- Те, що приносило мені велике задоволення, і зараз викликає таке ж
- Я не стежу за своєю зовнішністю
- Я здатний розсміятися і побачити смішне в тій чи іншій події
- Я вважаю, що мої справи (заняття, захоплення) можуть принести мені відчуття задоволення
- Я відчуваю бадьорість

- Я можу отримати задоволення від хорошої книги, радіо- або телепрограми

Кожному твердженню відповідають 4 варіанти відповіді, що відображають ступінь наростання симптоматики – градації вираженості ознаки – і кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 балів (відсутність) до 3 (максимальна вираженість). Таким чином, максимальна кількість балів за кожною зі шкал складає 21 бал. При наявності 0-7 балів за кожною з субшкал мова йде про відсутність депресії/тривоги, 8-10 балів – субклінічна депресія/тривога, 1 і більше балів – клінічно виражена депресія/тривога.

Шкала депресії Бека. Даний опитувальник містить 21 групу тверджень. За кожне твердження нараховується від 0 до 3 балів. Пацієнта інструктують уважно прочитати кожне з тверджень і вибрати те, що найкраще відображає почуття пацієнта впродовж останнього тижня, включаючи і день опитування. Групи тверджень з 1 по 13 відображають когнітивно-афективну субшкалу, а з 14 по 21 – субшкалу соматичних проявів депресії. За оцінкою загальної суми балів роблять наступний висновок: 0-9 балів – відсутність депресивних симптомів, 10-15 балів – легка депресія, 16-19 балів – помірна депресія, 20-29 балів – виражена депресія (середньої тяжкості), 30-63 бали – тяжка депресія.

Шкала депресії Гамільтона (HDRS). Шкала для оцінки депресії, є однією з найбільш поширених шкал, що застосовуються для оцінки ступеня вираженості депресивної симптоматики. Шкала Гамільтона складається з 23 пунктів, 2 з яких (16-й і 18-й) містять 2 частини А і Б, які заповнюються альтернативно.

Оцінки параметрів за шкалою Гамільтона проводиться на основі даних клінічного інтерв'ю. Пацієнту пропонують відповісти про свої почуття станом на день інтерв'ю і останній тиждень. При інтерпретації даних необхідно пам'ятати, що пункти з 18-го по 21-й не відображають ступінь вираженості власне депресивної симптоматики.

1. Депресивний настрій.

(Пригніченість, безнадійність, безпорадність, почуття власної малоцінності)

0- відсутність

1 вираз вказаного почуття тільки при прямому питанні

2 скарга висловлюється спонтанно

3 визначається невербально (поза, міміка, голос, плаксивість)

4 пацієнт висловлює тільки ці почуття, як у висловлюваннях, так і невербально

2. Почуття провини.

0- відсутність

1 самоприпинення, вважає, що підвів інших

2 почуття власної провини, болісні роздуми про власні помилки і гріхи

3 справжнє захворювання розцінюється як покарання, маячні ідеї винності

4 вербальні галюцинації звинувачує і / або засуджує змісту, і / або зорові галюцинації загрозливого змісту

3. Суїцидальні наміри.

0- відсутність

1 почуття, що жити не варто

2 бажання смерті або думки про можливість власної смерті

3 суїцидальні висловлювання або жести

4 суїцидальні спроби

4. Раннє безсоння.

0- відсутність труднощів при засинанні

1 скарги на епізодичні труднощі при засинанні (більше 30 хвилин)

2 скарги на неможливість заснути щоночі

5. Середнє безсоння.

0- відсутність

1 скарги на неспокійний сон протягом всієї ночі

2 багаторазові пробудження протягом всієї ночі, підйом з ліжка

6. Пізнє безсоння.

0- відсутність

1 раннє пробудження з наступним засипанням

2 остаточне раннє ранкове пробудження

7. Працездатність і активність.

0- відсутність труднощів

1 думки і відчуття неспроможності, відчуття втоми і слабкості, пов'язане з роботою або хобі

2 втрата інтересу до роботи або хобі, виражене безпосередньо в скаргах або опосередковано, через апатичність і нерішучість (почуття потреби в додатковому зусиллі приступити до роботи або проявити активність)

3 зменшення реального часу прояву активності або зниження продуктивності

4 відмова від роботи внаслідок справжнього захворювання

8. Загальмованість.

(Сповільненість мислення й мови, порушення здатності концентрувати увагу, зниження моторної активності)

0- нормальна мова і мислення

1 легка загальмованість в бесіді

2 помітна загальмованість в бесіді

3 виражені труднощі при проведенні опитування

4 ступор

9. Ажитация.

0- відсутність

1 занепокоєння

2 неспокійні рухи руками, перебирання волосся

3 рухливість, непосидючість

4 постійне перебирання руками, обкушування нігтів, висмикування волосся, кусання губ

10. Психічна тривога.

0- відсутність

1 суб'єктивна напруга і дратівливість

2 занепокоєння з незначних приводів

3 тривога, що виражається у виразі обличчя і мови

4 страх, який виражається і без розпитування

11. Соматична тривога.

(Фізіологічні прояви тривоги – гастроінтестинальні – сухість у роті, метеоризм, диспепсія, діарея, спазми, відрижка, серцево-судинні – серцебиття, головний біль, дихальні – гіпервентиляція, задишка, + прискорене сечовипускання, підвищене потовиділення)

0- відсутність

1 слабка

2 середня

3 сильна

4 вкрай сильна

12. Шлунково-кишкові соматичні симптоми.

0- відсутність

1 втрата апетиту, але з прийомом їжі без сильного примусу, відчуття тяжкості в животі

2 прийом їжі тільки з наполегливим примусом, потреба в проносних засобах або препаратах для купірування гастроінтестинальних симптомів

13. Загальні соматичні симптоми.

0- відсутність

1 тяжкість в кінцівках, спині, голові, м'язові болі, відчуття втрати енергії або занепаду сил

2 будь-які різко виражені симптоми

14. Генітальні симптоми.

(Втрата лібідо, менструальні порушення)

0- відсутність симптомів

1 слабо виражені

2 сильно виражені

15. Іпохондрія.

0- відсутність

1 поглинання собою (тілесно)

2 надмірна заклопотаність здоров'ям

3 часті скарги, прохання про допомогу

4 іпохондричні марення

16. Втрата у вазі.

(Оцінюється або А, або Б)

А. За даними анамнезу.

0- відсутність

1 ймовірна втрата у вазі в зв'язку з цим захворюванням

2 явна (зі слів) втрата у вазі

3 не піддається оцінці

Б. Якщо зміни у вазі мають місце щотижня.

0- менше 0,5 кг на тиждень

1 більше 0,5 кг на тиждень

2 більше 1 кг на тиждень

3 не піддається оцінці

17. Критичність ставлення до хвороби.

0- усвідомлення хвороби

1 усвідомлення хворобливості стану, але віднесення його на рахунок поганої їжі, клімату, перевтома і т.д.

2 повна відсутність свідомості хвороби

18. Добові коливання.

(Пункт Б оцінюється при наявності розладів у пункті А)

А. Коли симптоми більш виражені.

0- відсутність коливань

1 вранці

2 ввечері

Б. Ступінь вираженості.

0- відсутність

1 слабкі

2 сильні

19. Деперсоналізація і дереалізація.

(Зміни в собі, навколишньому)

0- відсутність

1 слабка

2 помірна

3 сильна

4 нестерпна

20. Параноїдальні симптоми.

0- відсутність

1 підозрілість

2 ідеї відносини

3 марення відносини, переслідувати

21. Обсесивні і компульсивні симптоми.

0- відсутність

1 легкі

2 важкі

7-16 балів відповідають легкому депресивному епізоду;

7-27 балів відповідають помірному депресивному епізоду;

вище 27 балів - важкий депресивний епізод

Шкала Гамільтона для оцінки тривоги (HARS). Шкала здебільшого заснована на суб'єктивній оцінці пацієнта і вважається ефективним і точним інструментом вимірювання тяжкості тривожного синдрому, навіть не дивлячись на те, що вона не дозволяє достатньо точно оцінювати генералізовану тривогу.

За кожним пунктом шкали ставиться оцінка:

0 - відсутність; 1 - слабкий ступінь; 2 - помірний ступінь; 3 - важкий ступінь; 4 - дуже важкий ступінь.

1. Тривожний настрій (зклопотаність, очікування найгіршого, тривожні побоювання, дратівливість)

2. Напруга (відчуття напруги, плаксивість, що легко виникає, тремтіння, відчуття неспокою, нездатність розслабитися)

3. Страх (темряви, незнайомих, самоти, тварин, натовпу, транспорту)

4. Інсомнія (утруднене засипання, переривчастий сон, що не приносить відпочинку, відчуття розбитості та слабкості при пробудженні, кошмарні сни)
5. Інтелектуальні порушення (утруднення концентрації уваги, погіршення пам'яті)
6. Депресивний настрій (втрата звичайних інтересів і відчуття задоволення від хобі, пригніченість, ранні пробудження, добові коливання настрою)
7. Соматичні м'язові симптоми (болі, сіпання, напруга, судоми клонічні, скрипіння зубами, голос, що зривається, підвищений м'язовий тонус)
8. Соматичні сенсорні симптоми (дзвін у вухах, нечіткість зору, приливи жару та холоду, відчуття слабкості, поколювання)
9. Серцево-судинні симптоми (тахікардія, серцебиття, біль у грудях, пульсація в судинах, часті зітхання)
10. Респіраторні симптоми (тиск і стиснення у грудях, задуха, часті зітхання)
11. Гастро-інтестинальні симптоми (утруднене ковтання, метеоризм, біль у животі, печія, відчуття переповненого шлунку, нудота, блювання, бурчання у животі, діарея, закрепи, зниження маси тіла)
12. Сечостатеві симптоми (прискорене сечовипускання, сильні позиви до сечовипускання, аменорея, менорагія, фригідність, передчасна еякуляція, втрата лібідо, імпотенція)
13. Вегетативні симптоми (сухість у роті, почервоніння або блідість шкіри, пітливість, головний біль з відчуттям напруги)
14. Поведінка при огляді (совається на стільці, неспокійні жестикуляція та хода, тремор, похмуре обличчя, напружений вираз обличчя, зітхання або прискорене дихання, часте глитання слини)

Значення балів по всіх 14 пунктах ранжується від 0 до 4. Сумарний бал приймає значення в інтервалі від 0 до 56.

0 – відсутність тривожного стану,

8 – симптоми тривоги,

20 – тривожний стан.

При панічному розладі сумарний загальний бал перевищує 25-27.

2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Результати дослідження оброблені статистичними методами за допомогою програми Statistica 7.0. Відповідність нормальному розподілу оцінювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Отримані дані представлені у вигляді середнього $\pm$ стандартного відхилення ($M \pm \sigma$). В разі отримання ненормального розподілу величин замість середнього обчислювали медіану і міжквартильний діапазон ($Me (25; 75)$). Нульову гіпотезу відкидали, якщо рівень статистичної значущості p був нижче 0,05. Для наглядності показники наведені в таблицях у вигляді $M \pm \sigma$.

Для оцінки статистичної значущості відмінностей двох показників груп при нормальному розподілі використовували t -критерій Стьюдента. У разі відмінності розподілу ознак від нормального застосовувався U -критерій Манна-Уїтні, при порівнянні двох залежних вибірок використовували критерій Вілкоксона.

Для визначення відмінностей між кількома вибірками (множинні порівняння) використовувався однофакторний дисперсійний аналіз при нормальному розподілі ANOVA, при ненормальному – за допомогою непараметричного аналога дисперсійного аналізу – критерію Крускала-Уолліса.

Взаємозв'язок між кількісними ознаками з нормальним розподілом оцінювався за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r). При розподілі, відмінному від нормального – шляхом розрахунку рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Для оцінки виду зв'язку та прогнозування значень змінних використовували регресійний аналіз, а також аналіз кривих операційних характеристик (ROC – Receiver Operating Characteristic curve analysis) з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC – Area under the ROC curve) та її 95% довірчого інтервалу. Статистично значущою вважали величину AUC більше 0,5.

2.4 Методи лікування.

60 пацієнтів з ІХС з наявною чи відсутньою супутньою ГХ, ДД і когнітивними порушеннями рандомізовані в 2 групи. Перша група (n=30) отримували етилметилгідроксипіридину сукцинат в дозі 125 мг 3 рази на добу впродовж 2 місяців. Пацієнти другої групи (n=30) приймали лише призначені раніше препарати. На початку і через 6 місяців після старту терапії пацієнтам проводилось загальноклінічне обстеження, біохімічні аналізи крові, ехокардіографія, дуплексне сканування екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій, тестування за шкалою MMSE і шкалами визначення тривожно-депресивних розладів.

Основні результати, наведені у цьому розділі, опубліковані у вигляді статей:

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.
2. 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.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ІХС І КОГНІТИВНУ ДИСФУНКЦІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТИПУ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ. ПРЕДИКТОРИ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ.

З метою вивчення поширеності і предикторів розвитку ДД у хворих з ІХС і когнітивною дисфункцією було обстежено 110 пацієнтів. 71,8% складали чоловіки, 28,2% – жінки. Середній вік хворих склав $60,1 \pm 8,74$ роки.

Після встановлення відповідності критеріям включення/виключення залежно від результатів ехокардіографічного дослідження, згідно існуючих рекомендацій, в залежності від показника E/e' , який відображає ТНЛШ, а також показників E/A проводили розподіл хворих на групи:

- першу групу склали 39 хворих на ІХС з показником $E/e' < 10$, $E/A \geq 0,8$, індексом об'ємом ЛП < 34 мл/м² що відповідає нормальному ТНЛШ і нормальній діастолічній функції ЛШ, середній вік яких склав $57,9 \pm 8,7$ років;
- 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, середній вік яких склав $64,1 \pm 8,9$ років;
- до третьої групи увійшли 28 хворих на ІХС з показником $E/e' > 10$, $E/A > 0,8$, індексом об'ємом ЛП > 34 мл/м², що відповідає невизначеному чи підвищеному ТНЛШ, ДД за типом псевдонормалізації. Також до цієї групи увійшли пацієнти з ІХС і показником $E/e' > 10$, $E/A > 2$, індексом об'ємом ЛП > 34 мл/м², що відповідало порушенню діастолічної функції за рестриктивним типом. Середній вік хворих склав $61,1 \pm 8,5$ років;

За гендерною ознакою групи між собою не відрізнялись (рис. 3.1).

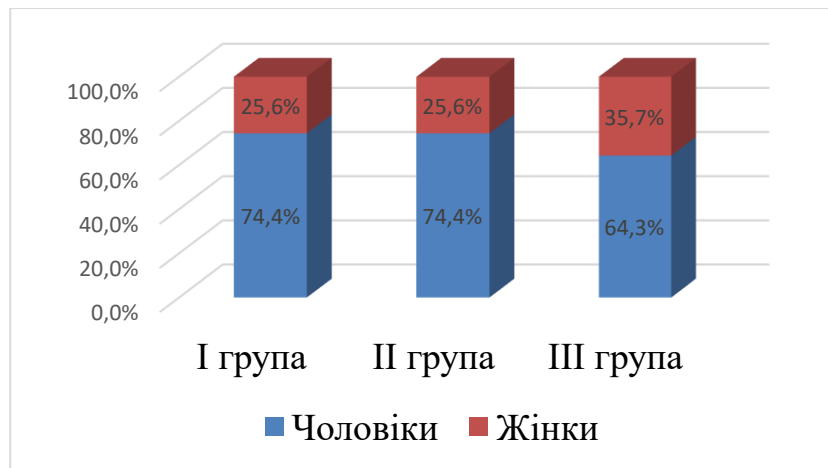


Рис. 3.1. Розподіл за статтю в залежності від типу ДД.

Виявилось, що 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 достовірно асоційована з показником E/e' ($p=0,035$), але не з показником ДФ ($p>0,05$) (рис. 3.2).

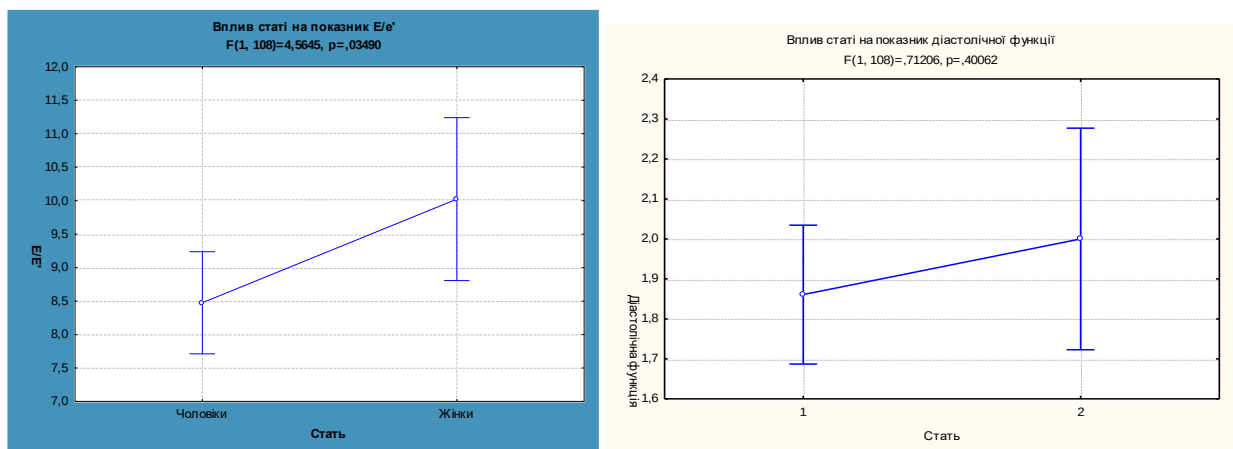


Рис. 3.2. Зв'язок між статтю і ДФ та показником E/e' .

Ці результати в чомусь повторюють дані дослідження [151], в якому було показано, що у жінок частіше, ніж у чоловіків розвивається діастолічна дисфункція.

Демографічні і клінічні характеристики пацієнтів наведені у таблиці 3.1.

Табл. 3.1. Клінічна характеристика пацієнтів в залежності від стадії ДД.

Показник	I група	II група	III група	P
Середній вік, роки	57,9 ±8,7	61,4±8,9	61,1±8,5	P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05
Вік встановлення ССЗ, роки	51,7±9,5	52,1±7,7	52,8±10,1	P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05
ГІМ в анамнезі, %	53,8	76,7	60,7	P_{1,2}=0,029 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05
Активні курці, %	20,5	6,9	7,1	P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05
Вживання алкоголю, %	48,7	32,6	21,4	P _{1,2} >0,05 P_{1,3}=0,02 P _{2,3} >0,05
Глікований гемоглобін, %	6,25±0,9	6,1±0,89	6,28±1,2	P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05
ІМТ, кг/м ²	28,4±5,2	29,0±3,9	29,8±4,4	P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05
Артеріальна гіпертензія				
Відсутня	13 (33,3%)	8 (18,6%)	4 (14,3%)	P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05
2 ступеня	20 (51,3%)	32 (74,4%)	20 (71,4%)	P_{1,2}<0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05
3 ступеня	15 (15,4%)	3 (7%)	4 (14,3%)	P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05
САТ, мм рт.ст.	135,6±15,4	140,5±22,8	141,2±15,5	P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05
ДАТ, мм рт.ст.	82,6±7,5	85,5±11,5	86,5±10,6	P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05

Середній вік в I групі склав 57,9 ±8,7 років, в II – 61,4±8,9, в III – 61,4±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 діастолічної функції і показником E/e’.

Вік встановлення серцево-судинного захворювання склав в першій групі 51,7±9,5 років, в другій – 52,1±7,7 років, в третій – 52,8±10,1. За цим

показником групи також достовірно не відрізнялись. При цьому, середня тривалість ССЗ складала в I групі $6,1 \pm 9,2$ років, в II – $9,0 \pm 8,9$ років, в III – $8,4 \pm 7,7$ роки. Достовірної різниці між тривалістю ССЗ виявлено не було.

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 вираженістю ДД, а за даними однофакторного аналізу зв'язок з погіршенням ДФ і підвищенням ТНЛШ виявився недостовірним ($p > 0,05$).

Серед пацієнтів I групи активними курцями виявились 8 пацієнтів (20,5%), в II групі – 3 пацієнти (6,9%), в III – 2 пацієнти (7,1%). Повідомили про вживання алкоголю 19 пацієнтів (48,7%) I групи, 7 пацієнтів (16,3%) II групи і 6 пацієнтів (21,4%) з III групи. При цьому різниця між групами у відсотку пацієнтів, що вживають алкоголь, виявилась статистично достовірною.

Середні показники індексу маси тіла (ІМТ) склали в I групі $28,4 \pm 5,2$ кг/м², в II – $29,0 \pm 3,9$ кг/м², в III – $29,8 \pm 4,4$ кг/м². 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 зв'язок ожиріння з вираженістю ДД є недостовірним ($p = 0,06$). Незважаючи на те, що на сьогодні механізми впливу до кінця не вивчені, ожиріння розглядається як один з факторів розвитку ДД [152,153].

При аналізі взаємозв'язку наявності цукрового діабету за даними рівня глікованого гемоглобіну, кореляції рівня глікованого гемоглобіну і діастолічною функцією і ТНЛШ достовірних даних отримано не було. Хоча за даними літератури відомо, що наявність цукрового діабету та гіперглікемія є факторами ризику розвитку ДД [154].

Розповсюдженість ГХ в групах мала наступний вигляд (рис. 3.3). 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.

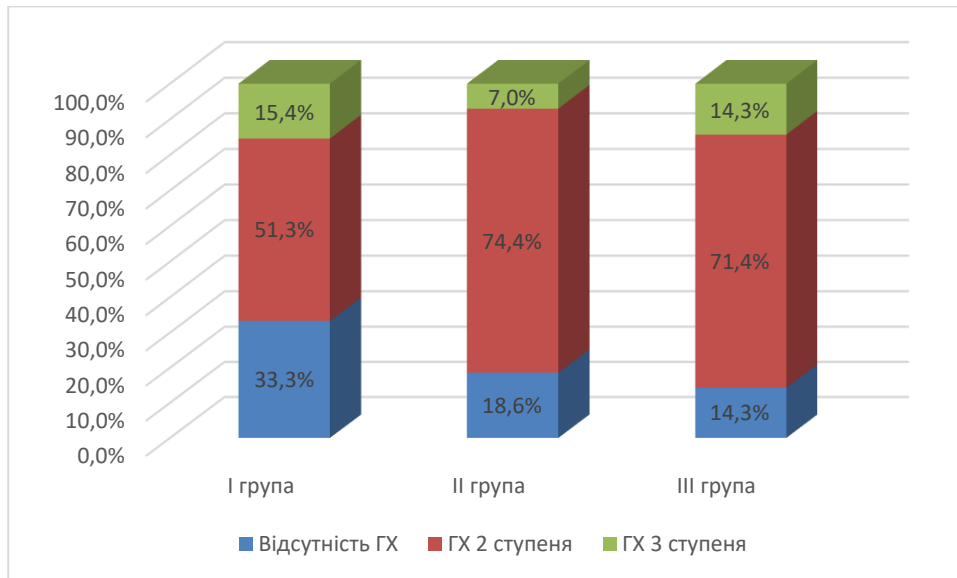


Рис. 3.3. Розподіл за ступенем ГХ в залежності від стадії ДД.

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 АГ і значеннями САТ і ДАТ з ДФ чи показником Е/е'.

Було виявлено, достовірну різницю між I і II групами в розповсюдженості ГХ 2 ступеня 51,3% і 74,4%, відповідно; ($p_{1,2} < 0,05$). Незважаючи на те, що артеріальна гіпертензія (АГ) вважається одним з основних факторів ризику ДД, даний аналіз не показав зв'язку між наявністю АГ в анамнезі і розвитком ДД (рис. 3.4). Так, за результатами однофакторного рангового дисперсного аналізу Крускала-Уоліса виявилось, що ступінь артеріальної гіпертензії не був достовірно пов'язаний ні з показником ДФ, ні з показником Е/е' ($p=0,21$ та $p=0,63$, відповідно) [150].

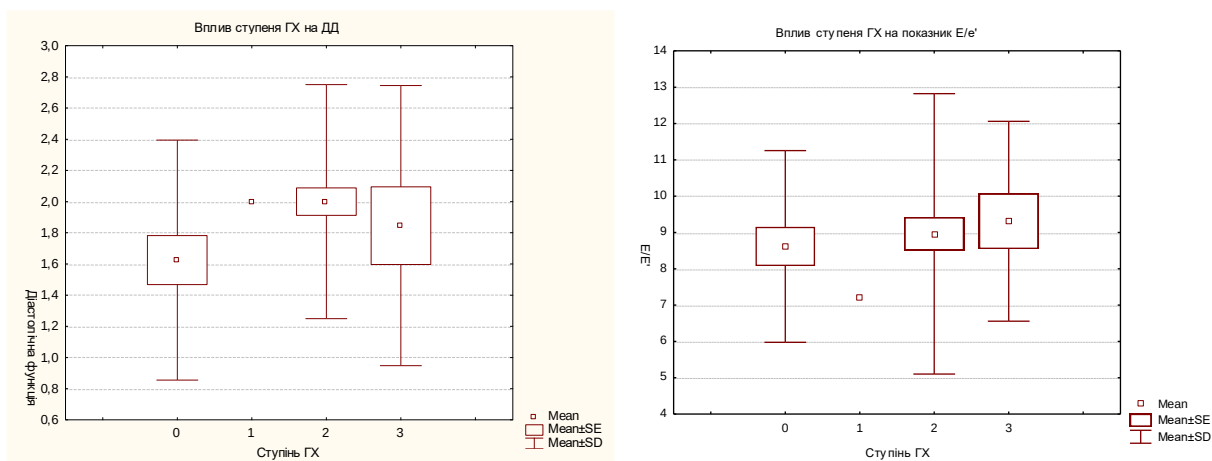


Рис. 3.4. Зв'язок між ступенем ГХ з ДФ та показником E/e'.

Показники ліпідограми в залежності від стадії ДД наведено в таблиці 3.2. Так, не було виявлено достовірної різниці ні в середніх значеннях загального холестерину, ні окремо за фракціями ліпопротеїдів.

Таблиця 3.2. Показники ліпідограми досліджуваних пацієнтів в залежності від стадії ДД.

Показник	Група I	Група II	Група III	P
Загальний холестерин	5,10 ± 1,33	5,12±1,55	5,04±1,19	P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05
Тригліцериди	1,74±1,21	1,71±0,86	1,92±1,0	P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05
ЛПВЩ	1,23±0,19	1,27±0,21	1,22±0,19	P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05
ЛПНЩ	3,13±1,23	3,09±1,35	2,94±1,04	P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05
ЛПДНЩ	0,80±0,55	0,79±0,45	0,88±0,46	P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05
ІА	3,15±0,97	3,06±1,12	3,16±0,82	P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05

Структурно-функціональні показники серцевої гемодинаміки, оцінені за допомогою ехокардіографії, наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3. Ехокардіографічні показники в залежності від стадії ДД.

Показник	Група I	Група II	Група III	P*
ІММЛШ, г/м ²	94,3±22,7	107,9±32,7	127,04±33,6	$p^*_{1,2}>0,05$ $p^*_{1,3}<0,0001$ $p^*_{2,3}=0,007$
ЛП, см	3,47±0,45	3,77±0,44	3,99±0,38	$p^*_{1,2}=0,012$ $p^*_{1,3}<0,0001$ $p^*_{2,3}=0,012$
індВЛП, мл/м ²	22,4±8,09	28,3±10,4	34,1±7,7	$p^*_{1,2}=0,007$ $p^*_{1,3}<0,0001$ $p^*_{2,3}=0,001$
МШП, см	1,15±0,17	1,19±0,18	1,27±0,22	$p^*_{1,2}>0,05$ $p^*_{1,3}=0,017$ $p^*_{2,3}>0,05$
ЗС, см	0,97±0,12	1,02±0,15	1,09±0,18	$p^*_{1,2}>0,05$ $p^*_{1,3}<0,005$ $p^*_{2,3}>0,05$
КДІ, мл/м ²	52,1±10,1	58,2±15,3	62,9±21,7	$p^*_{1,2}>0,05$ $p^*_{1,3}=0,029$ $p^*_{2,3}>0,05$
КСІ, мл/м ²	22,3±6,6	28,8±11,2	31,8±19,2	$p^*_{1,2}=0,002$ $p^*_{1,3}=0,006$ $p^*_{2,3}>0,05$
ФВ, %	58,3±5,91	52,1±8,23	53,07±10,15	$p^*_{1,2}=0,001$ $p^*_{1,3}=0,037$ $p^*_{2,3}>0,05$
E/e'	7,14±1,37	7,71±2,12	13,21±3,63	$p^*_{1,2}>0,05$ $p^*_{1,3}<0,0001$ $p^*_{2,3}<0,0001$
E/A	1,12±0,34	0,66±0,10	1,4±0,69	$p^*_{1,2}<0,0001$ $p^*_{1,3}<0,05$ $p^*_{2,3}<0,0001$
IVRT, мс	116,6±20,2	133,0±30,7	112,7±17,5	$p^*_{1,2}=0,013$ $p^*_{1,3}>0,05$ $p^*_{2,3}=0,02$
DT, мс	118,8±41,9	218,9±49,6	198±127	$p^*_{1,2}>0,05$ $p^*_{1,3}>0,05$ $p^*_{2,3}=0,01$

Примітка: p^* - достовірність при порівнянні за методом Манна-Уїтні.

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' [155]. При

цьому, якщо середній показник iММЛШ, діаметру ЛП і індексованого об'єму ЛП достовірно відрізняються між трьома групами, то середні показники iКДО та iКСО достовірно менші в I групі у порівнянні з II і III групами. Відповідні показники між II і III групами не відрізнялись.

В свою чергу показник E/e' достовірно вищий в III групі у порівнянні з I і II. Зрозуміло, що як показник діаметру ЛП, так і індексований об'єм ЛП і E/e' не можуть виступати фактором розвитку ДД, позаяк вони є її маркерами. З іншого боку (рис. 3.5), показник iММЛШ достовірно корелював як з показником ДФ ($r=0,37$, $p<0,05$), так і з показником E/e' ($r=0,41$, $p<0,05$).

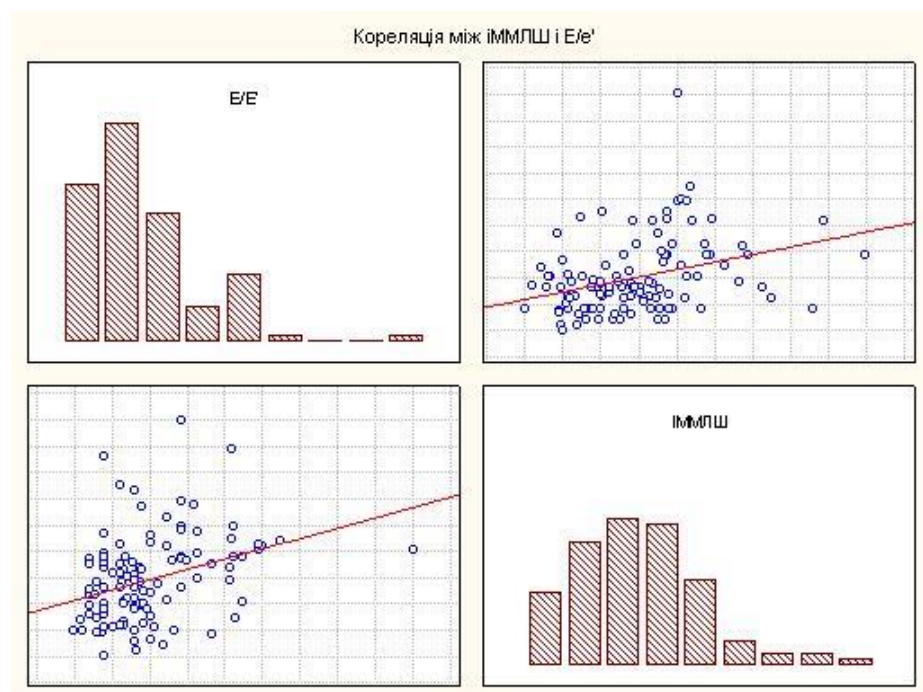


Рис. 3.5. Кореляція між показниками iММЛШ і E/e' .

За допомогою уніваріантного регресійного аналізу було встановлено, що показник iММЛШ достовірно пов'язаний як з показником ДФ ($p<0,0001$), так і показником E/e' ($p=0,0003$). Таким чином, отримані дані повністю збігаються з даними літератури стосовно того, що гіпертрофія міокарду ЛШ є одним з визначальних чинників розвитку ДД [11].

Також було встановлено, що, згідно регресійного аналізу, збільшення показника КДІ асоційоване з погіршенням ДФ ($p=0,007$), але не збільшенням показника E/e' ; виявлено слабку, але достовірну, кореляцію між показником КДІ та показником діастолічної функції ($r=0,22$, $p<0,05$). В свою чергу, збільшення

показника КСІ було достовірно пов'язане з погіршенням ступеня ДД ($p < 0,05$), так і збільшенням показника E/e' ($p = 0,002$); відмічено слабку кореляцію з вираженістю ДД ($r = 0,28$, $p < 0,05$) 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 від'ємну кореляцію слабого ступеня між ФВ ЛШ і показником діастолічної функції ($r = -0,25$, $p < 0,05$), а також показником E/e' ($r = -0,20$, $p < 0,05$).

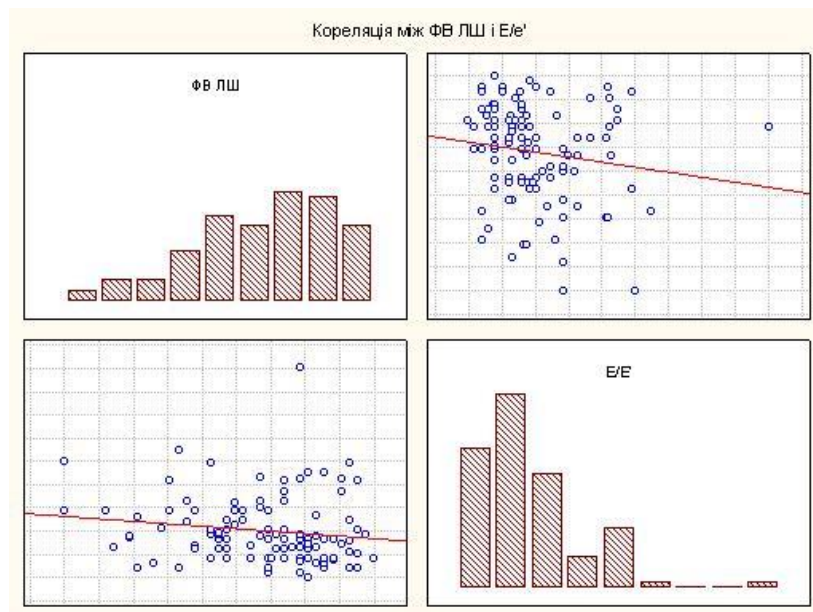


Рис. 3.6. Кореляція між ФВ ЛШ і показником E/e' .

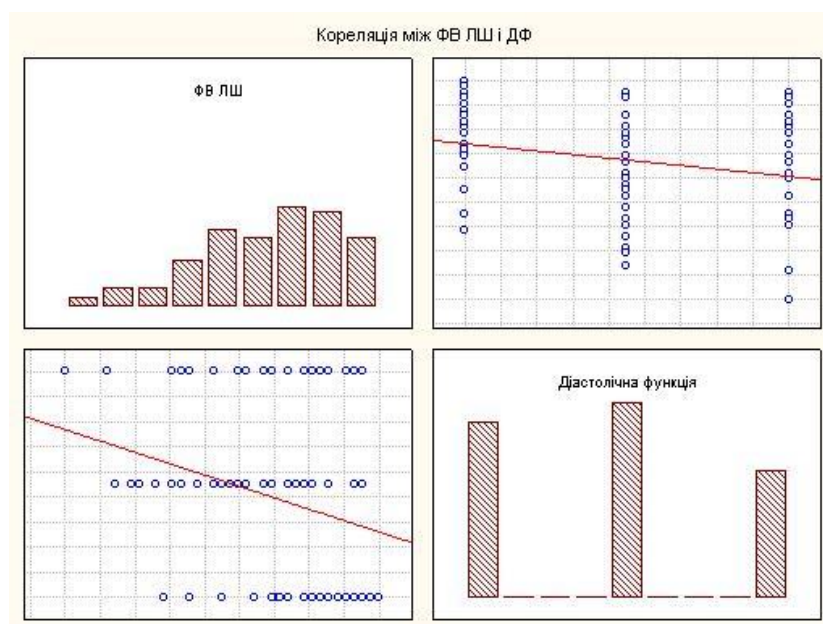


Рис. 3.7. Кореляція між ФВ ЛШ і ДФ.

За результатами уніваріантного регресійного аналізу було виявлено, що зменшення ФВ ЛШ було достовірно асоційоване з погіршенням стану ДФ ($p=0,006$). Достовірного зв'язку з показником E/e' виявлено не було. Отримані дані в цілому співпадають з даними літератури, в яких вказується, що зменшення ФВ ЛШ корелює з погіршенням діастолічної функції лівого шлуночка.

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 ($p=0,02$) достовірно асоційовані з показником E/e' . При аналогічному аналізі зв'язку тих же показників з показником ДФ єдиним статистично значущим показником виявився іММЛШ ($p=0,001$).

Результати тестування за Госпітальною шкалою тривоги і депресії не виявили розбіжностей у середній кількості балів в залежності від групи ДД. Так, за шкалою тривоги в першій групі середня кількість балів склала $5,56 \pm 3,25$, в II – $5,12 \pm 3,24$, в III – $6,36 \pm 3,16$. Відповідні показники за шкалою тривоги склали $4,18 \pm 3,65$, $4,70 \pm 3,49$ і $5,82 \pm 3,57$, відповідно. Різниця між групами також виявилась недостовірною.

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.

Таким чином, за результатами нашого дослідження виявилось, що найпотужнішим предиктором виникнення діастолічної дисфункції у пацієнтів з ІХС виступає іММЛШ, як показник наявності гіпертрофії міокарду ЛШ. Отримані результати цілком підтверджуються проведеними раніше дослідженнями. Також з ДД була асоційована жіноча стать, що також збігається з даними літератури. В нашому дослідженні не було виявлено кореляції між віком пацієнтів і розвитком ДД, що описано в літературі, однак це можна пояснити супутньою патологією, що мала місце у наших хворих, і може впливати на розвиток ДД і її прогресування.

Не було виявлено кореляції між розповсюдженістю коронарного атеросклерозу і ДД, хоча останній розглядається як фактор, що асоційований з порушенням ДФ. Однак, це можна пояснити, по-перше, тим, що не у всіх пацієнтів була проведена коронаровентрикулографія; по-друге, у значній кількості пацієнтів в анамнезі було проведення стентування коронарних артерій, що в свою чергу покращувало кровопостачання раніше ішемізованих ділянок.

Основні результати, наведені у цьому розділі, опубліковані у вигляді статей:

- 1 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)
- 2 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.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ПРЕДИКТОРИ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС.

З метою визначення взаємозв'язку між когнітивною дисфункцією і можливими її предикторами у пацієнтів з ІХС було обстежено 110 пацієнтів. Всі пацієнти були поділені на три групи в залежності від стану діастолічної функції. Оцінка когнітивних функцій проводилась за допомогою тестування за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE), шкалою MoCA, батареї тестів лобної дисфункції (БЛД), trial-making тесту.

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 (рис. 4.1).

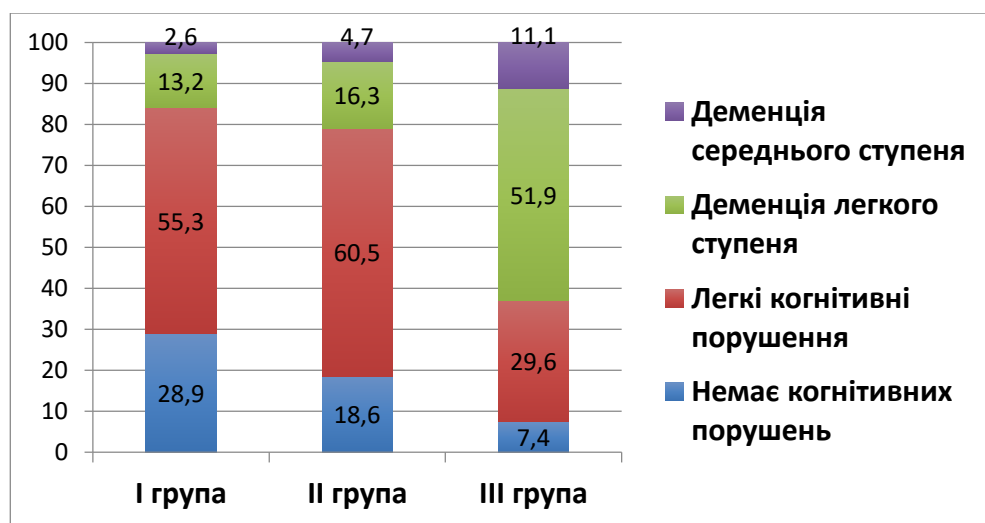


Рис. 4.1. Відсоток пацієнтів з різним ступенем когнітивної дисфункції за шкалою MMSE в залежності від стадії ДД [156].

При розгляді середніх значень окремих показників шкали MMSE було виявлено, що розподіл показників наступні відмінності між групами (табл. 4.1).

Таблиця 4.1. Показники когнітивної функції за шкалою MMSE в залежності від стадії ДД.

Показник	Група I, кількість балів	Група II, кількість балів	Група III, кількість балів	p*
Загальна кількість балів	25,40±2,58	24,95±2,69	22,30±3,17	p* _{1,2} >0,05 p*_{1,3}<0,0001 p*_{2,3}=0,001
Орієнтація у часі	4,66±0,48	4,61±0,76	4,19±0,83	p* _{1,2} >0,05 p*_{1,3}=0,026 p*_{2,3}=0,021
Орієнтація у місці	4,84±0,37	4,84±0,37	4,78±0,42	p* _{1,2} >0,05 p* _{1,3} >0,05 p* _{2,3} >0,05
Сприйняття	2,97±0,16	3,00±0,00	2,96±0,19	p* _{1,2} >0,05 p* _{1,3} >0,05 p* _{2,3} >0,05
Концентрація уваги	3,03±1,62	2,93±1,83	2,07±1,73	p* _{1,2} >0,05 p*_{1,3}=0,031 p* _{2,3} >0,05
Пам'ять	2,47±0,76	2,37±0,69	1,93±0,87	p* _{1,2} >0,05 p*_{1,3}=0,014 p*_{2,3}=0,046
Мовлення	1,71±0,46	1,84±0,37	1,89±0,42	p* _{1,2} >0,05 p* _{1,3} >0,05 p* _{2,3} >0,05
Повтор речення	0,63±0,49	0,58±0,50	0,37±0,49	p* _{1,2} >0,05 p* _{1,3} >0,05 p* _{2,3} >0,05
Трьохетапна усна команда	2,63±0,71	2,51±0,55	2,00±0,88	p* _{1,2} >0,05 p*_{1,3}=0,002 p*_{2,3}=0,022
Читання	0,76±0,54	0,58±0,50	0,52±0,51	p* _{1,2} >0,05 p* _{1,3} >0,05 p* _{2,3} >0,05
Письмо	0,97±0,16	0,84±0,37	0,85±0,36	p* _{1,2} >0,05 p* _{1,3} >0,05 p* _{2,3} >0,05
Копіювання	0,71±0,46	0,86±0,35	0,74±0,45	p* _{1,2} >0,05 p* _{1,3} >0,05 p* _{2,3} >0,05

Примітка: p - достовірність при порівнянні за методом Манна-Уїтні.*

Так, середня кількість балів за шкалою MMSE зі збільшенням вираженості ДД зменшувалась і склала в I групі 25,40±2,58, в II – 24,95±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; $p^* = 0,031$).

Також було виявлено кореляцію між вираженістю КП за шкалою MMSE і діастолічною дисфункцією (рис. 4.2, рис. 4.3). Враховуючи те, що розподіл показників відрізнявся від нормального, для оцінки кореляції застосовувався метод Спірмена. Так, між середнім показником за шкалою MMSE та типом діастолічної дисфункції було виявлено від'ємну кореляцію середнього ступеня ($r = -0,35$; $p < 0,05$), а з ТНЛШ, оціненим за допомогою показника E/e' , – від'ємну кореляцію сильного ступеня ($r = -0,50$; $p < 0,00001$).

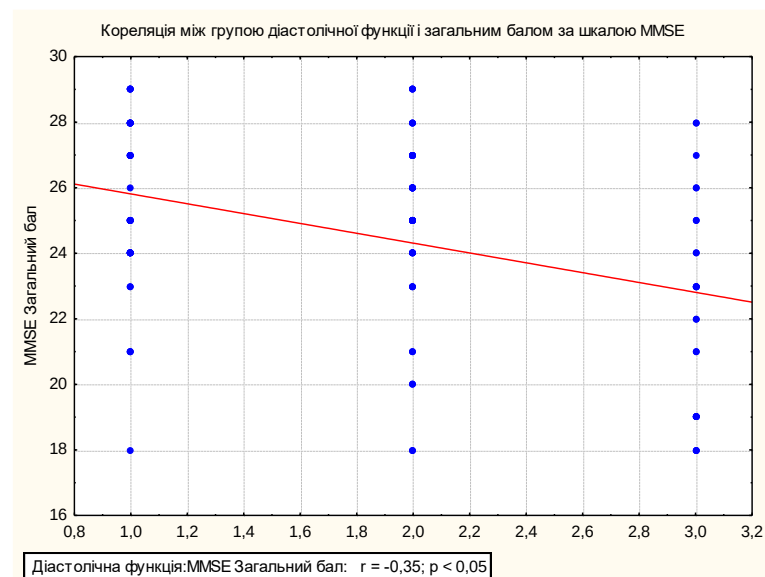


Рис. 4.2. Кореляція між вираженістю когнітивної дисфункції за шкалою MMSE і діастолічною дисфункцією.

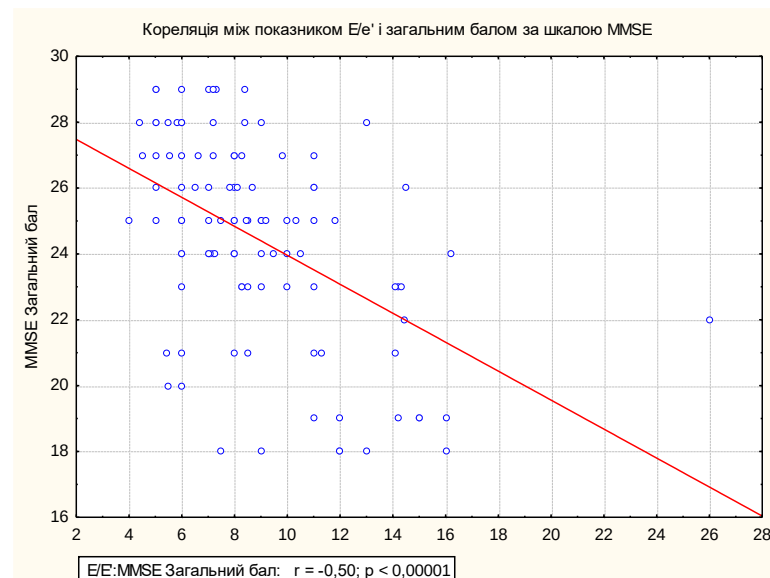


Рис. 4.3. Кореляція між вираженістю когнітивної дисфункції за шкалою MMSE і показником E/e'.

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% (рис. 4.4). Різниця в розповсюдженості когнітивних порушень між групами виявилась достовірною ($p_{1,2} < 0,0009$, $p_{1,3} < 0,05$).

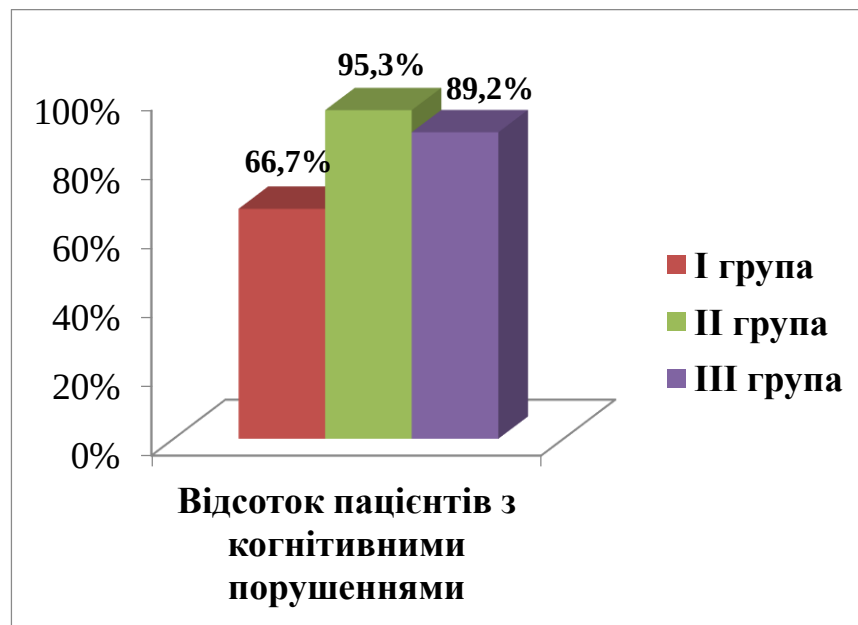


Рис. 4.4. Відсоток пацієнтів з когнітивними порушеннями згідно результатів оцінювання за шкалою MoCA в залежності від групи ДФ.

Оцінка окремих показників за шкалою MoCA наведена в табл. 4.2.

Таблиця 4.2. Показники когнітивної функції за шкалою МоСА в залежності від стадії ДД.

Показник	Група I, кількість балів	Група II, кількість балів	Група III, кількість балів	P*
МоСА, загальний бал	23,47±3,41	22,09±3,48	19,85±5,19	p*_{1,2}=0,039 p*_{1,3}=0,004 p* _{2,3} >0,05
Зорово- конструктивні навички	3,55±1,43	2,95±1,69	3,46±1,37	p* _{1,2} >0,05 p* _{1,3} >0,05 p* _{2,3} >0,05
Називання	2,97±0,16	2,98±0,15	2,82±0,55	p* _{1,2} >0,05 p* _{1,3} >0,05 p* _{2,3} >0,05
Повторення списку цифр	1,90±0,39	1,72±0,59	1,57±0,74	p* _{1,2} >0,05 p* _{1,3} >0,05 p* _{2,3} >0,05
Буквений ряд	0,92±0,27	0,79±0,41	0,75±0,44	p* _{1,2} >0,05 p* _{1,3} >0,05 p* _{2,3} >0,05
Серійне віднімання	2,16±0,89	2,3±0,83	1,89±1,20	p* _{1,2} >0,05 p* _{1,3} >0,05 p* _{2,3} >0,05
Повторення речення	1,19±0,62	1,14±0,64	1,04±0,51	p* _{1,2} >0,05 p* _{1,3} >0,05 p* _{2,3} >0,05
Швидкість мовлення	0,42±0,50	0,26±0,44	0,29±0,46	p* _{1,2} >0,05 p* _{1,3} >0,05 p* _{2,3} >0,05
Абстракція	1,42±0,7	1,35±0,75	1,21±0,78	p* _{1,2} >0,05 p* _{1,3} >0,05 p* _{2,3} >0,05
Відстрочене відтворення	2,58±1,55	2,44±1,42	2,17±1,09	p* _{1,2} >0,05 p* _{1,3} >0,05 p* _{2,3} >0,05
Орієнтація	5,95±0,23	5,49±1,26	5,71±0,55	p* _{1,2} >0,05 p* _{1,3} >0,05 p* _{2,3} >0,05

Примітка: p* - достовірність при порівнянні за методом Манна-Уїтні.

Середня кількість балів за шкалою МоСА при погіршенні діастолічної функції зменшувалась і склала 23,47±3,41 в I групі, 22,09±3,48 в II групі і 19,85±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 ($p_{1,2}=0,039$, $p_{1,3}=0,004$, $p_{2,3}>0,05$).

Аналіз окремих показників оцінювання за шкалою МоСА виявив, що достовірної різниці між групами в середніх значеннях не спостерігалось.

При оцінюванні наявності кореляції між вираженістю когнітивних порушень за шкалою МоСА і ДД (рис. 4.5) було виявлено наступне: між середнім показником за шкалою МоСА та типом ДД відмічено від'ємну кореляцію середнього ступеня ($r=-0,30$; $p=0,0018$), а з ТНЛШ – від'ємну середнього сильного ступеня ($r=-0,41$; $p<0,05$) (рис.4.6).

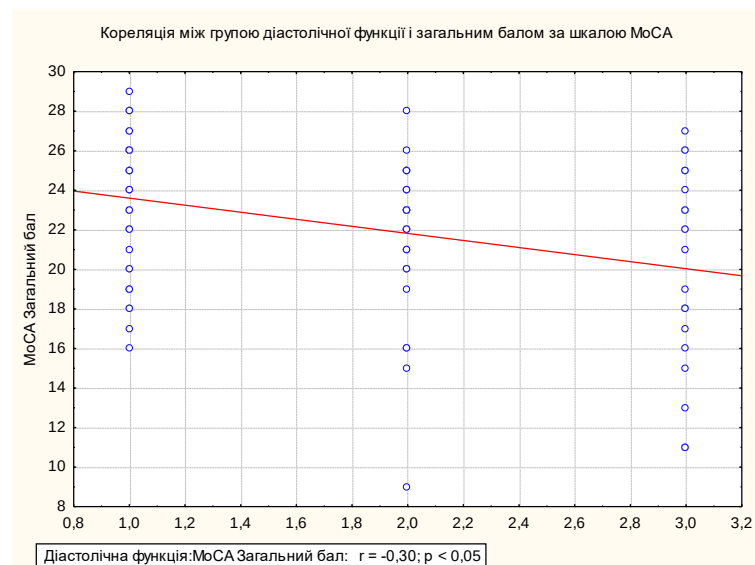


Рис. 4.5. Кореляція між вираженістю КД за шкалою МоСА і ДД.

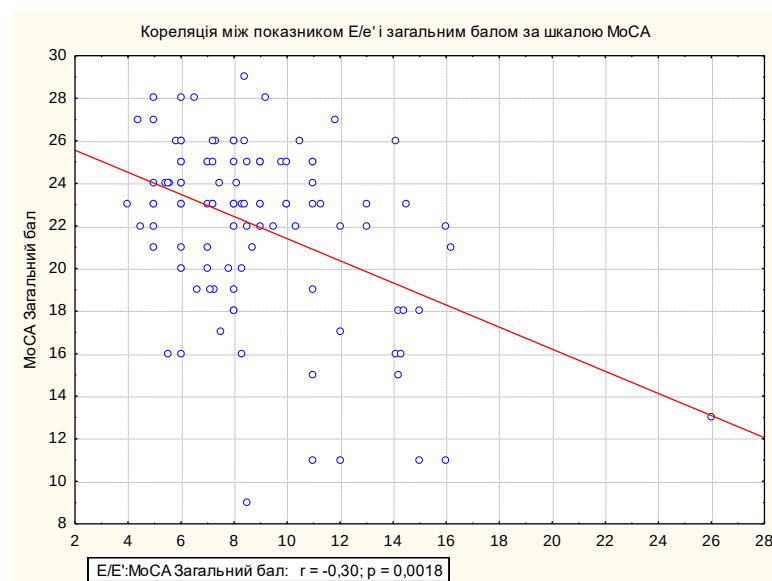


Рис. 4.6. Кореляція між вираженістю КД за шкалою МоСА і показником E/e'.

Оцінювання за шкалою БЛД (табл. 4.3) виявило тенденцію щодо зменшення середнього показника загальної кількості балів (що відповідає погіршенню КФ) при погіршенні стану ДФ.

Таблиця 4.3. Показники когнітивної функції за шкалою БЛД в залежності від стадії ДД.

Показник	Група I, кількість балів	Група II, кількість балів	Група III, кількість балів	Р*
БЛД, загальний бал	15,66±1,95	15,47±2,30	14,35±3,45	$p^*_{1,2}>0,05$ $p^*_{1,3}>0,05$ $p^*_{2,3}>0,05$
Концептуалізація	2,82±0,56	2,65±0,65	2,65±0,85	$p^*_{1,2}>0,05$ $p^*_{1,3}>0,05$ $p^*_{2,3}>0,05$
Швидкість мовлення	2,61±0,76	2,70±0,67	2,08±1,02	$p^*_{1,2}>0,05$ $p^*_{1,3}=0,043$ $p^*_{2,3}=0,014$
Динамічний праксис	2,13±0,58	1,91±0,87	2,00±1,02	$p^*_{1,2}>0,05$ $p^*_{1,3}>0,05$ $p^*_{2,3}>0,05$
Проста реакція вибору	2,71±0,73	2,63±0,66	2,35±0,89	$p^*_{1,2}>0,05$ $p^*_{1,3}>0,05$ $p^*_{2,3}>0,05$
Ускладнена реакція вибору	2,53±0,89	2,67±0,81	2,31±1,09	$p^*_{1,2}>0,05$ $p^*_{1,3}>0,05$ $p^*_{2,3}>0,05$
Дослідження хапальних рефлексів	2,87±0,53	2,91±0,29	2,96±0,20	$p^*_{1,2}>0,05$ $p^*_{1,3}>0,05$ $p^*_{2,3}>0,05$

Примітка: p^* - достовірність при порівнянні за методом Манна-Уїтні.

Так, загальна кількість балів була максимальною в групі нормальної ДФ, зменшувалась – в групі порушення релаксації, мінімальна визначалась в групі псевдонормалізації/рестрикції. Однак, різниця між групами виявилась недостовірною ($p > 0,05$). При оцінці окремих параметрів було виявлено статистично значущу 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; $p^*_{1,3} = 0,043$, $p^*_{2,3} = 0,014$). Різниця між групами ДФ в інших когнітивних доменах виявилась недостовірною ($p^* > 0,05$).

При оцінці ж кореляції між типом ДД, ТНЛШ та загальною кількістю балів за шкалою БЛД (рис. 4.7) було виявлено від'ємну кореляцію слабого ступеня між показником за шкалою БЛД та ТНЛШ ($r = -0,24$; $p < 0,05$).

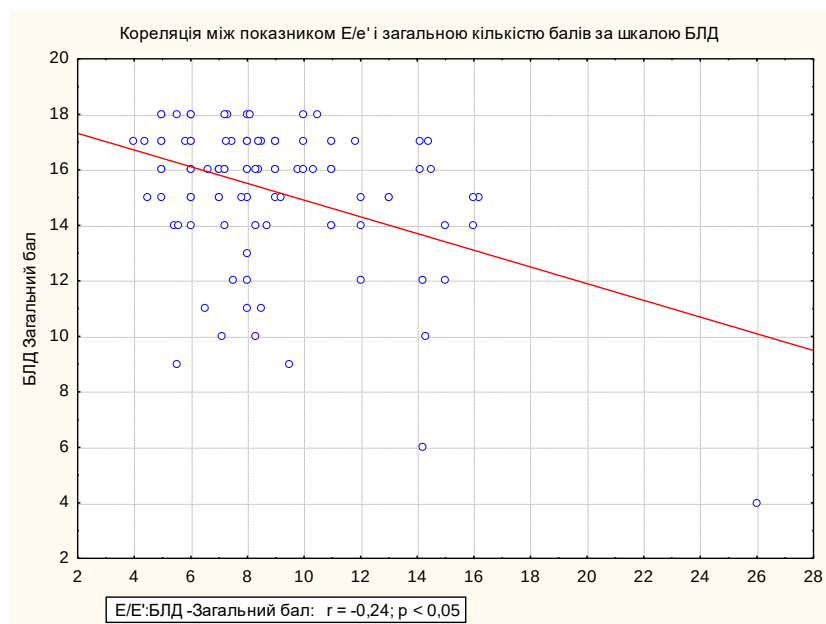


Рис. 4.7. Кореляція між вираженістю КД за шкалою БЛД і ТНЛШ.

Достовірної кореляції між ступенем ДД 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 (табл. 4.4).

Таблиця 4.4. Результати оцінки когнітивної функції за допомогою Trial-making тесту в залежності від стадії ДД.

Тест	Група I, секунди	Група II, секунди	Група III, секунди	Р
Trial-making тест А	91,8±26,0	96,5±29,1	108,2±40,1	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
Trial-making тест В	163,3±43,4	158,9±44,1	168,5±72,2	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$

Результати тесту Рея наведені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5. Результати оцінки пам'яті за допомогою тесту Рея в залежності від стадії ДД.

Спроба в тесті Рея	Група I, середня кількість слів	Група II, середня кількість слів	Група III, середня кількість слів	Р
I спроба	4,6±2,1	4,3±1,5	4,2±2,1	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
II спроба	6,6±2,6	6,5±2,2	6,1±2,3	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
III спроба	7,7±3,2	8,9±1,9	8,5±2,9	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
IV спроба	9,3±3,5	9,6±2,4	8,6±3,3	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
V спроба	9,2±3,6	10,3±2,0	9,8±2,9	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$

За результатами проведення тесту Рея, що оцінює стан вербальної пам'яті, чітких тенденцій виявлено не було, а різниця в середній кількості слів, згаданих пацієнтами, між групами достовірно не відрізнялась.

Загальновідомо, що на показник КФ мають вплив такі чинники, як наявність артеріальної гіпертензії, знижена ФВ ЛШ, перенесені ГПМК, наявність цукрового діабету в анамнезі.

Всі пацієнти були поділені на дві групи – з наявною і відсутньою ГЛШ. В групу відсутності ГЛШ включались пацієнти з іММЛШ менше 88 г/м² для жінок і менше 102 г/м² для чоловіків – згідно з рекомендаціями з оцінки порожнини серця при вимірюванні лінійних розмірів в В-режимі. Як відомо, відповідні референтні значення, а саме - 95 г/м² для жінок і менше 115 г/м² для чоловіків використовуються, якщо товщина стінок ЛШ і КДР вимірюється в М-режимі. В групу ж наявної ГЛШ були включені чоловіки і жінки, в яких показник іММЛШ перевищував вказані граничні значення. При цьому виявилось, що групи не відрізнялись між собою в середній кількості балів за шкалами MMSE, MoCA, БЛД ($p>0,05$). Але, враховуючи той факт, що значна кількість пацієнтів мала надлишкову масу тіла, у цієї категорії хворих була проведена корекція визначення наявності ГЛШ. Рекомендації Європейського товариства кардіологів з ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією рекомендують використовувати стандартний ехокардіографічний параметр розрахунку іММЛШ, а саме – відношення ММЛШ до площі поверхні тіла, лише у пацієнтів з нормальною масою тіла. У пацієнтів же з надлишковою масою тіла використовується індексація лише на зріст. Виходячи з цього, для пацієнтів з надлишковою масою тіла ми використовували , відношення ММЛШ до зросту в ступені 2.7 з використанням граничних значень 50 г/м^{2.7} для чоловіків і 47 г/м^{2.7} для жінок. Виявилось, що середня кількість балів за шкалами MMSE , MoCA і БЛД достовірно відрізнялась між групами пацієнтів з наявною ГЛШ і без неї. Так, середня кількість балів за шкалою MMSE склала $25,5 \pm 2,31$ у пацієнтів без ГЛШ і $23,8 \pm 3,26$ у пацієнтів з ГЛШ. Різниця між групами при порівнянні за методом Манна-Уїтні виявилась достовірною ($p=0,006$). Також виявилась достовірною різниця між середньою кількістю балів пам'яті, читання і трьохетапної усної команди (табл. 4.6).

Таблиця 4.6. Показники когнітивної функції за шкалою MMSE в залежності від наявності чи відсутності ГЛШ.

Показник	Відсутність ГЛШ	Наявність ГЛШ	p*
Загальна кількість балів	25,5±2,31	23,8±3,26	p*_{1,2}<0,003
Орієнтація у часі	4,56±0,76	4,50±0,70	p* _{1,2} >0,05
Орієнтація у місці	4,84±0,37	4,81±0,40	p* _{1,2} >0,05
Сприйняття	2,96±0,21	3,03±0,25	p* _{1,2} >0,05
Концентрація уваги	3,16±1,52	2,50±1,86	p* _{1,2} >0,05
Пам'ять	2,56±0,59	2,13±0,86	p*_{1,2}<0,005
Мовлення	1,78±0,42	1,82±0,43	p* _{1,2} >0,05
Повтор речення	0,64±0,48	0,48±0,50	p* _{1,2} >0,05
Трьохетапна усна команда	2,58±0,72	2,32±0,74	p*_{1,2}=0,03
Читання	0,78±0,47	0,53±0,54	p*_{1,2}<0,02
Письмо	0,91±0,29	0,87±0,34	p* _{1,2} >0,05
Копіювання	0,78±0,42	0,77±0,42	p* _{1,2} >0,05

Примітка: p* - достовірність при порівнянні за методом Манна-Уїтні.

Порівняння вказаних груп за шкалою MoCA за шкалою виявило достовірну різницю в загальній кількості балів, а також орієнтації (табл.4.6). Так, середня кількість балів склала 23,16±3,80 в у пацієнтів з відсутньою ГЛШ і 21,34±4,03 в групі з наявною ГЛШ (p*_{1,2}=0,02). Середня кількість балів орієнтації склали 5,89±0,49 і 5,57±1,06, відповідно (p*_{1,2}=0,03).

Таблиця 4.6. Показники когнітивної функції за шкалою МоСА в залежності від наявності чи відсутності ГЛШ.

Показник	Відсутність ГЛШ	Наявність ГЛШ	Р*
МоСА, загальний бал	23,16±3,80	21,34±4,03	р*_{1,2}=0,02
Зорово-конструктивні навички	3,47±1,44	3,16±1,60	р* _{1,2} >0,05
Називання	2,96±0,21	2,92±0,37	р* _{1,2} >0,05
Повторення списку цифр	1,87±0,41	1,65±0,68	р* _{1,2} >0,05
Буквений ряд	0,89±0,32	0,78±0,42	р* _{1,2} >0,05
Серійне віднімання	2,13±0,89	2,19±0,98	р* _{1,2} >0,05
Повторення речення	1,24±0,65	2,64±1,26	р* _{1,2} >0,05
Швидкість мовлення	0,40±0,49	0,27±0,45	р* _{1,2} >0,05
Абстракція	1,42±0,69	1,28±0,78	р* _{1,2} >0,05
Відстрочене відтворення	2,44±1,52	2,42±1,32	р* _{1,2} >0,05
Орієнтація	5,89±0,49	5,57±1,06	р* _{1,2} =0,03

Примітка: р - достовірність при порівнянні за методом Манна-Уїтні.*

При оцінці середньої кількості балів за шкалою БЛД також було виявлено достовірну різницю між групами з наявною і відсутньою ГЛШ. У пацієнтів без наявної ГЛШ загальна кількість балів склала 15,87±1,95, в групі з ГЛШ – 14,84±2,87 (р*_{1,2}=0,04); стосовно простої реакції вибору відповідні показники склали 2,76±0,68 і 2,48±0,79, відповідно (р_{1,2}*=0,01).

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 слабкого

ступеня, $r=-0,25$ – зворотня кореляція слабого ступеня; $r=-0,25$ – зворотня кореляція слабого ступеня, відповідно). Вказані кореляційні зв'язки наведено в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8. Кореляція між клініко-гемодинамічними та демографічними параметрами і станом КФ обстежених пацієнтів.

Показник	MMSE		MoCA		БЛД	
	Коефіцієнт кореляції, r	P	Коефіцієнт кореляції, r	P	Коефіцієнт кореляції, r	P
Вік	-0,09	P>0,05	-0,17	P>0,05	-0,17	P>0,05
Ступінь ГХ	0,04	P>0,05	0,10	P>0,05	-0,04	P>0,05
Стадія ГХ	0,09	P>0,05	0,10	P>0,05	0,07	P>0,05
Стадія СН	0,05	P>0,05	0,11	P>0,05	-0,10	P>0,05
ФВ ЛЖ	-0,04	P>0,05	-0,01	P>0,05	-0,07	P>0,05
ФК стенокардії	-0,10	P>0,05	-0,07	P>0,05	-0,10	P>0,05
Вік встановлення ССЗ	0,02	P>0,05	-0,11	P>0,05	-0,05	P>0,05
Тривалість ССЗ, роки	-0,17	P>0,05	-0,11	P>0,05	-0,17	P>0,05
Освіта, роки	0,09	P>0,05	0,15	P>0,05	0,17	P>0,05
Статус паління	0,23	P<0,05	0,18	P>0,05	0,17	P>0,05
САТ	-0,11	P>0,05	-0,18	P>0,05	-0,04	P>0,05
ДАТ	-0,19	P>0,05	-0,16	P>0,05	0,03	P>0,05
Загальний холестерин	-0,03	P>0,05	0,00	P>0,05	0,08	P>0,05
HbA1C	-0,08	P>0,05	-0,07	P>0,05	0,06	P>0,05
iММЛШ	-0,25	P<0,05	-0,25	P<0,05	-0,09	P>0,05
iVЛП	-0,25	P<0,05	-0,18	P<0,05	-0,17	P>0,05

З показниками за шкалою MoCA з наведених показників достовірно корелювали показники індексу об'єму ЛП і iММЛШ ($r=-0,25$ – 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 стан ДФ (норма, порушення релаксації,

псевдонормалізація/рестрикція) достовірно пов'язаний з загальною кількістю балів за шкалою MMSE при $p=0,0002$ (рис. 4.8).

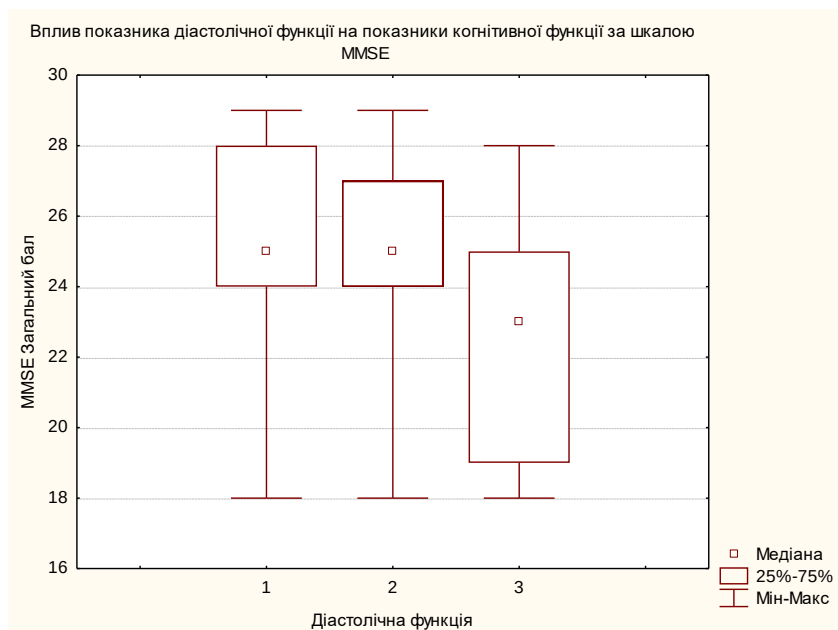


Рис. 4.8. Однофакторний ранговий дисперсний аналіз зв'язку стану ДФ і загальної кількості балів за шкалою MMSE.

Схожа ситуація спостерігалась і стосовно асоціації між станом ДФ і загальною кількістю балів за шкалою MoCA ($p=0,008$) (рис. 4.9) [152].

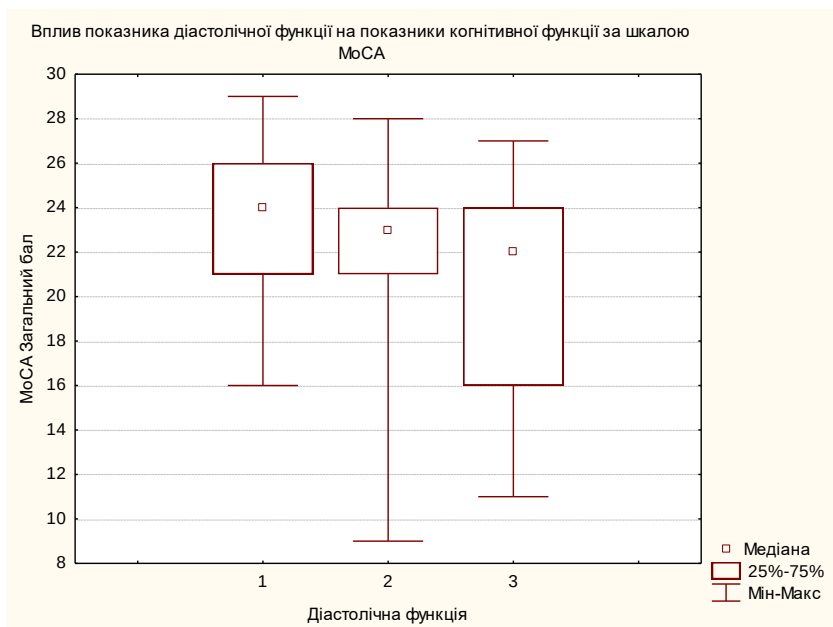


Рис. 4.9. Однофакторний ранговий дисперсний аналіз зв'язку між станом ДФ і загальною кількістю балів за шкалою MoCA.

При аналізі взаємозв'язку між загальною кількістю балів за шкалою БЛД і станом діастолічної функції достовірного впливу за даними однофакторного дисперсного аналізу виявлено не було ($p=0,11$).

За даними ROC аналізу було виявлено, що у чоловіків наявність показника ІММЛШ вище $102,15 \text{ г/м}^2$ має чутливість і специфічність стосовно когнітивних порушень згідно шкали MMSE 84,2% і 55,0%, відповідно ($p=0,008$). Площа під кривою AUC склала 0,67 (рис. 4.10).

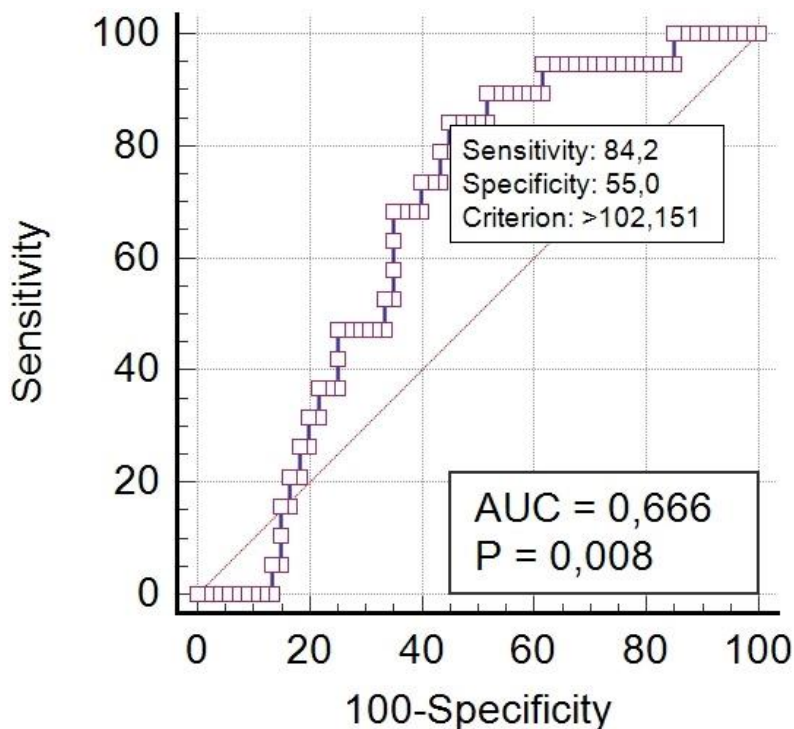


Рис. 4.10. Чутливість і специфічність показника ІММЛШ стосовно наявності КД за шкалою MMSE у чоловіків.

При проведенні ROC-аналізу стосовно чутливості і специфічності показника ІММЛШ у жінок достовірних даних отримано не було ($p<0,05$).

При аналізі факторів ризику виникнення когнітивної дисфункції згідно з показниками за шкалою MMSE було виявлено наступне (рис. 4.11): вірогідність розвитку когнітивної дисфункції 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, $p=0,0002$ [158]).

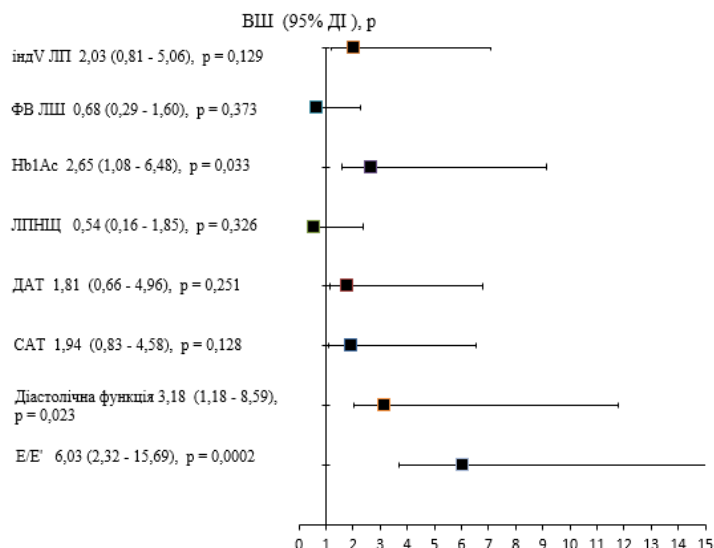


Рис. 4.11. Відношення шансів виникнення когнітивної дисфункції за шкалою MMSE для окремих показників.

Аналіз відношення шансів розвитку когнітивної дисфункції за шкалою MoCA для окремих параметрів наведено на рис. 4.12. Так, вірогідність розвитку когнітивної дисфункції підвищувалась лише при погіршенні стану діастолічної функції (ВШ 2,86, 95% ДІ 1,18 – 6,94, $p = 0,020$).

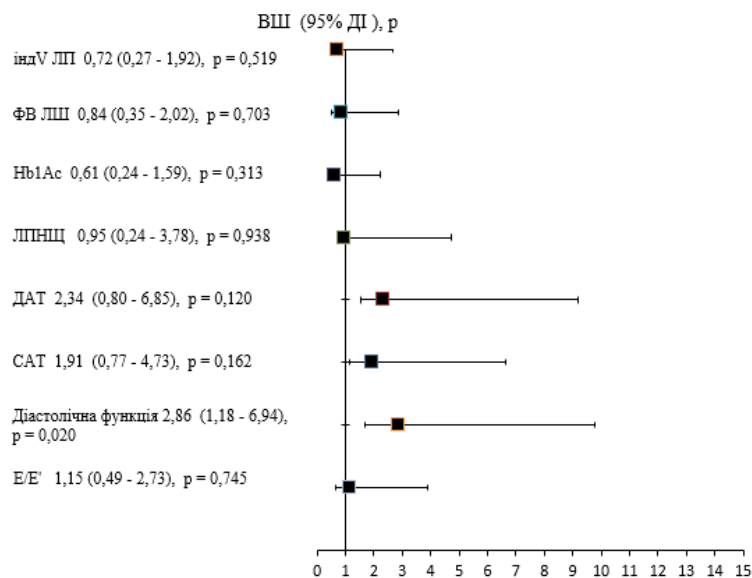


Рис. 4.12. Відношення шансів виникнення когнітивної дисфункції за шкалою MoCA для окремих показників.

За результатами прямої множинної логістичної регресії було виявлено, що серед показників – ТНЛШ (Е/е'), вік пацієнта, ступінь ГХ, стадія ГХ, стадія ХСН, ФВ ЛШ, ФК стенокардії, вік встановлення ССЗ, тривалість ССЗ, кількість

років освіти, статус паління, прийом статинів, САТ, ДАТ, рівень загального холестерину, рівень HbA1C, iММЛШ та індекс об'єму ЛП – після виключення статистично незначущих і неінформативних, лише показник ТНЛШ достовірно асоційований із загальною кількістю балів за шкалою MMSE (ВШ 1,28, 95% ДІ 1,11-1,47; $p=0,0007$). При проведенні ROC- аналізу стосовно зв'язку показника ТНЛШ і наявністю когнітивної дисфункції за шкалою MMSE виявлено наступне. 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 [157].

Таким чином, за результатами нашого дослідження виявлено, що стан ДФ і ТНЛШ достовірно асоційовані з КД, оціненою за різними шкалами. Також ми отримали дані що вказують на зв'язок між наявністю когнітивної дисфункції і показником iММЛШ. Сама по собі наявність ГХ, її ступінь і рівні САТ і ДАТ не корелювали з КД, а у випадку розвитку гіпертрофії ЛШ на фоні існуючої ГХ зв'язок між КД і гіпертрофією ЛШ було виявлено. Незважаючи на те, що не вдалося отримати достовірних даних щодо різниці в КФ у пацієнтів з ЦД і без нього, показник рівня глікованого гемоглобіну виявився одним з найпотужніших предикторів КД, що знаходить своє підтвердження в літературних джерелах.

Основні результати, наведені у цьому розділі, опубліковані у вигляді статей:

1. 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.
2. 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.

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДІАСТОЛІЧНОЇ І КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС, А ТАКОЖ ЇХ ВПЛИВ НА ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО ЛІКУВАННЯ

З метою оцінки прогностичного значення ДД і КД у пацієнтів з ІХС було проведено опитування 110 пацієнтів наприкінці періоду спостереження стосовно кінцевих точок: смерть, ГІМ, НС, інсульт, розвиток ФП, госпіталізація з приводу погіршення перебігу СН, процедура реваскуляризації КА. Середня тривалість спостереження склала $734 \pm 66,9$ дня в I групі ДД, $740 \pm 55,8$ дня – в II групі і $703 \pm 64,3$ дня – в III групі. Середня тривалість спостереження між групами не відрізнялась ($p > 0,05$).

Таблиця 5.1 Відсоток пацієнтів, що досягли кінцевих точок в залежності від групи ДД.

Подія	I група		II група		III група	
	N	%	N	%	N	%
Смерть	1	2,6%	2	4,7%	1	3,6%
ГІМ	1	2,6%	3	7,0%	1	3,6%
НС	4	10,3%	1	2,3%	3	10,7%
Інсульт	1	2,6%	2	4,7%	2	7,1%
СН	4	10,3%	2	4,7%	7	25,0%
Реваскуляризація КА	4	10,3%	2	4,7%	1	3,6%
ФП	2	5,1%	2	4,7%	8	28,6%

За результатами (табл. 5.1) виявилось, що в першій групі був зареєстрований один випадок смерті (2,6%), 1 ГІМ (2,6%), 4 випадки госпіталізації з приводу НС (10,3%), один випадок інсульту (2,6%), 4 випадки госпіталізації з приводу погіршення перебігу СН (10,3%), 4 процедури реваскуляризації коронарних артерій (10,3%) і у двох пацієнтів вперше було виявлено ФП (5,1%). Відповідні показники в II склали – 2 (4,7%), 3 (7,0%), 1 (2,3%), 2 (4,7%), 2 (4,7%), 2 (4,7%), 2 (4,7%); у III – 1 (3,6%), 1 (3,6%), 3 (10,7%), 2 (7,1%), 7 (25,0%), 1 (3,6%), 8 (28,6%). При цьому, різниця між відсотком пацієнтів, що досягли кінцевої точки виявилась достовірною стосовно випадків

погіршення перебігу СН – різниця між II і III групами виявилась достовірною ($\chi^2=6,34$, $p=0,012$). Також, достовірно більша кількість випадків ФП зафіксована в III групі у порівнянні як з I ($\chi^2=7,05$, $p=0,008$), так і з II ($\chi^2=8,02$, $p=0,005$).

Для визначення прогностичної значущості ДД була побудована крива Каплана – Мейєра стосовно смерті, випадків ГІМ, НС, інсульту, процедури реваскуляризації коронарних, розвитку ФП, госпіталізації з приводу СН, а також комбінованих кінцевих точок:

- смерть, ГІМ, НС, реваскуляризація коронарних артерій;
- смерть, ГІМ, інсульт;
- смерть, ГІМ, НС, реваскуляризація коронарних артерій, госпіталізація з приводу СН;

При аналізі усіх кінцевих точок 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) [163].

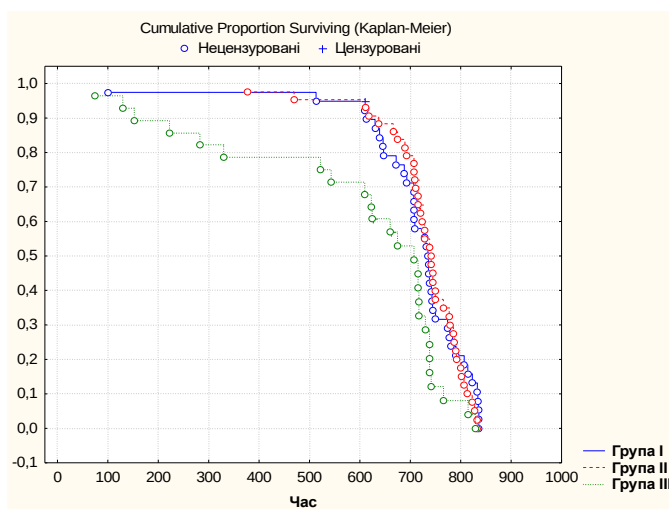


Рис 5.1. Крива Каплана-Мейєра при аналізі кінцевої точки (ФП) у хворих на ІХС в залежності від групи ДД.

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).

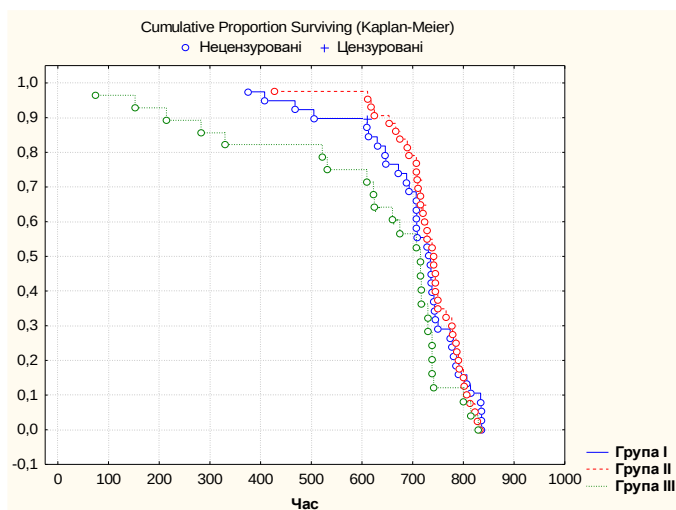


Рис. 5.2. Крива Каплана-Мейера при аналізі кінцевої точки (СН) у хворих на ІХС в залежності від групи ДД.

Достовірних розходжень кривих Каплана-Мейера в залежності від групи ДД стосовно випадків смерті, ГІМ, НС, інсульту, процедури реваскуляризації коронарних артерій виявлено не було ($p > 0,05$).

При аналізі досягнення комбінованих кінцевих точок (рис. 5.3, рис. 5.4, рис. 5.5) виявлено достовірне розходження кривих Каплана-Мейера між II і III групами стосовно комбінації смерті, ГІМ, НС, процедури реваскуляризації коронарних артерій ($p = 0,04$, Gehan's Wilcoxon Test), а також кінцевої точки – комбінації смерті, ГІМ, НС, реваскуляризації коронарних артерій, інсульту ($p = 0,0059$, Gehan's Wilcoxon Test).

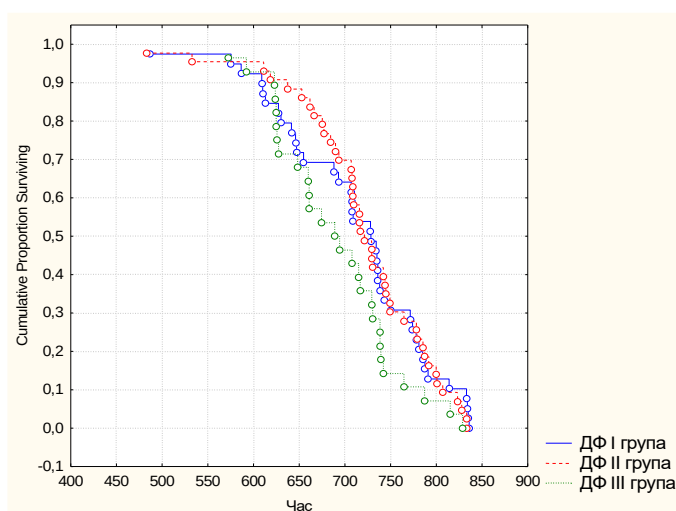


Рис. 5.3. Крива Каплана-Мейера при аналізі комбінованої кінцевої точки смерть, ГІМ, НС, реваскуляризація коронарних артерій в залежності від групи ДД.

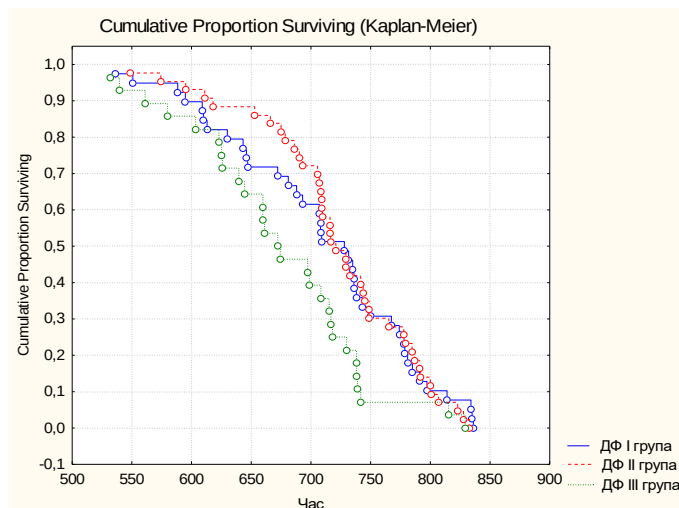


Рис. 5.4. Крива Каплана-Мейера при аналізі комбінованої кінцевої точки смерть, ГІМ, НС, реваскуляризація коронарних артерій, СН в залежності від групи ДД.

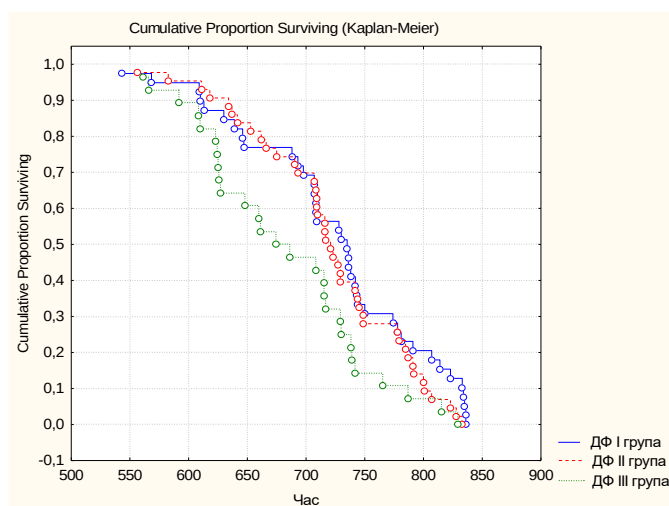


Рис. 5.5. Крива Каплана-Мейера при аналізі комбінованої кінцевої точки смерть, ГІМ, інсульт в залежності від групи ДД.

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).

Отримані дані збігаються з результатами дослідження [160], в якому було продемонстровано, що ДД впливає на ризик госпіталізації з приводу погіршення перебігу серцевої недостатності; також, отримані результати стосовно прогностичного значення ДД у виникненні першого епізоду фібриляції передсердь знаходять підтвердження у дослідженні [161], хоча основним

параметром, за яким визначалась наявність і вираженість ДД в даному дослідженні, був показник E/A.

В проведеному дослідженні не було виявлено достовірного впливу ні стану діастолічної функції, ні показника ТНЛШ, на смертність, хоча в більшості проведених на сьогодні досліджень було продемонстровано зв'язок між ДД та МАСЕ і/або смертністю. Це, з одного боку, може бути пояснено відносно невеликим періодом спостереження. З іншого боку, на думку авторів систематичного огляду [162], – різними підходами як до оцінки діастолічної дисфункції, так і її градацій в статистичних аналізах [163].

Окрім того, було оцінено прогноз у пацієнтів в залежності від наявності когнітивних порушень. При оцінці кривих Каплана-Мейєра в залежності від наявності чи відсутності КД за шкалою МоСА достовірних розходжень виявлено не було ($p > 0,05$).

В подальшому ми розділили пацієнтів на дві групи в залежності від ступеня когнітивних порушень. І групу склали пацієнти, що мали нормальну КФ або ж ЛКП за шкалою MMSE. До другої групи були включені пацієнти, що мали деменцію легкого чи середнього ступеня. Аналіз кривих Каплана-Мейєра продемонстрував достовірне розходження стосовно кожної з комбінованих точок (рис. 5.6, рис. 5.7, рис. 5.8).

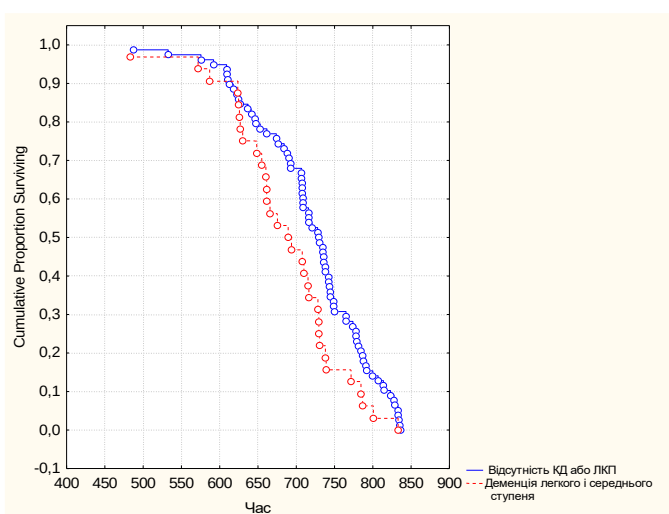


Рис. 5.6. Крива Каплана-Мейєра при аналізі комбінованої кінцевої точки смерть, ГІМ, НС, реваскуляризація коронарних артерій в залежності від КФ за шкалою MMSE ($p = 0,0332$, Gehan's Wilcoxon Test).

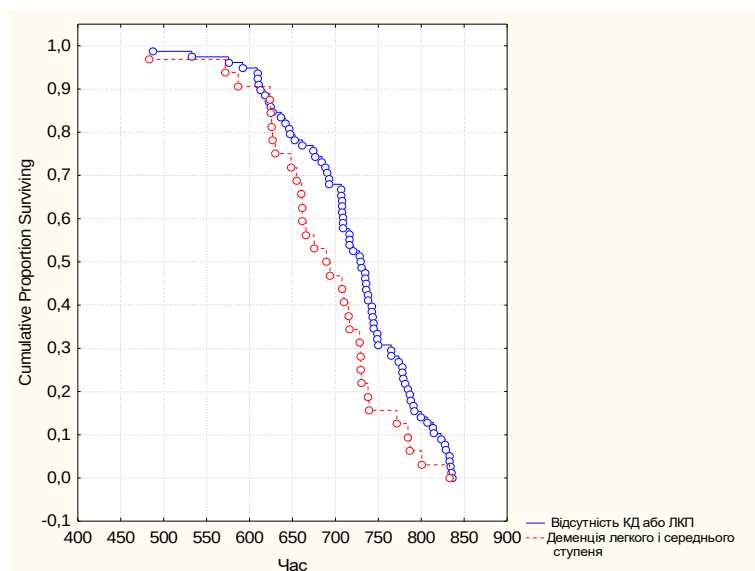


Рис. 5.7. Крива Каплана-Мейера при аналізі комбінованої кінцевої смерть, ГІМ, інсульт в залежності від КФ за шкалою MMSE ($p = 0,0378$, Gehan's Wilcoxon Test).

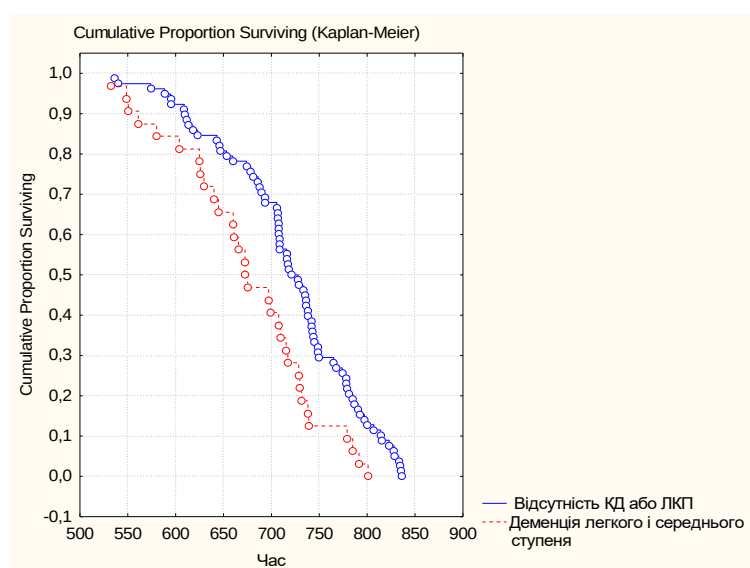


Рис. 5.8. Крива Каплана-Мейера при аналізі комбінованої кінцевої точки смерть, ГІМ, НС, реваскуляризація коронарних артерій, СН в залежності від в залежності від КФ за шкалою MMSE ($p = 0,0065$, Gehan's Wilcoxon Test).

Також було проведено аналіз того, як змінився комплаєнс пацієнтів щодо призначеної терапії. Відсоток пацієнтів, що приймали окремі групи препаратів на початку дослідження і наприкінці періоду спостереження в залежності від наявності когнітивної дисфункції наведено в таблиці 5.2

Таблиця 5.2. Прийом препаратів в залежності від вираженості когнітивної дисфункції на початку і наприкінці дослідження.

	АТТ	Бета-блокатори	Інгібітори РААС	Блокатори кальцієвих каналів	Статини
Нормальна когнітивна функція за шкалою МоСА (n=20)					
Початок	77,8%	66,7%	55,6%	11,1%	66,7%
Наприкінці	84,6%	46,2%	61,5%	7,7%	76,9%
Легке когнітивне зниження за шкалою MMSE (n=54)					
Початок	92,7%	83,6%	70,9%	10,9%	76,4%
Наприкінці	77,4%	61,3%	61,3%	9,7%	58,1%
Когнітивна дисфункція за шкалою МоСА (n=90)					
Початок	96,7%	84,4%	75,6%	11,1%	73,3%
Наприкінці	77,6%	65,3%	69,4%	12,2%	55,1%
Деменція легкого і середнього ступеня за шкалою MMSE (n=33)					
Початок	96,9%	84,4%	81,3%	15,6%	68,8%
Наприкінці	80,0%	60,0%	86,7%	20,0%	66,7%
Легке когнітивне зниження за шкалою MMSE (n=54)					
Початок	92,7%	83,6%	70,9%	10,9%	76,4%
Наприкінці	77,4%	61,3%	61,3%	9,7%	58,1%
Нормальна когнітивна функція за шкалою MMSE (n=24)					
Початок	90,5%	71,4%	61,9%	4,8%	66,7%
Наприкінці	92,9%	71,4%	71,4%	7,1%	64,3%

Виявилось, що в групі пацієнтів з нормальною когнітивною функцією за шкалою МоСА наприкінці дослідження більше пацієнтів стали приймати антитромбоцитарну терапію, інгібітори РААС і статини, в той час як в групі зі зниженою когнітивною функцією відповідні групи препаратів став приймати менший відсоток пацієнтів. Однак, різниця у між групами у зміні частки пацієнтів, що приймали препарат кожної групи виявився недостовірним. При порівнянні змін відсотків пацієнтів, що приймали препарат тієї чи іншої групи на початку і наприкінці дослідження, в залежності від вираженості когнітивної дисфункції за шкалою MMSE виявилось, що у порівнянні з групою пацієнтів без когнітивних порушень, в групах ЛКП і деменції легкого і середнього ступеня достовірно більший відсоток пацієнтів перестав приймати антитромбоцитарну терапію і бета-блокатори ($p < 0,05$). Також отримані дані свідчать, що в групі легких когнітивних порушень зменшення відсотку пацієнтів, що перестали приймати статини було достовірно більш вираженим як у порівнянні з групою

пацієнтів без когнітивних порушень ($p < 0,05$), так і в порівнянні з групою пацієнтів з деменцією легкого і середнього ступенів ($p < 0,01$) за шкалою MMSE.

Основні результати, наведені у цьому розділі, опубліковані у вигляді статей:

1. 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.

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ ЕТИЛМЕТИЛГІДРОКСИПІРИДИНОМ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС.

З метою визначення ефективності лікування етилметилгідроксипіридином в дослідження було включено 60 пацієнтів.

Дані пацієнти були повторно викликані після першого візиту. Окрім опитування щодо терапії, яку продовжували приймати хворі, і небажаних подій, які відбулися після першого візиту, пацієнтам проводили додаткові обстеження. Так, всім пацієнтам вимірювали офісний рівень артеріального тиску (АТ), виконували біохімічний аналіз крові, оцінку рівня холестерину і його фракцій, рівня глікозильованого гемоглобіну. Пацієнтам було проведено ехокардіографічне обстеження. Всім пацієнтам проводилося ультразвукове дослідження екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій з визначенням товщини комплексу інтима-медіа в стандартизованих зонах вимірювань, а також оцінкою ступеню стенозування артерій. Оцінку наявності і вираженості тривожно-депресивних розладів проводили на підставі анкет депресії та тривоги Гамільтона (HARS, HDRS) і шкали депресії Бека. Також пацієнтам проводили оцінку когнітивних функцій за шкалою MMSE. Динаміка стану пацієнтів оцінювалася в ході двох оглядів. При стартовому візиті – оцінка шляхом загального огляду і збору анамнезу, проведення біохімічних аналізів крові (ліпидограма, печінкові і ниркові показники, рівень глікованого гемоглобіну), ЕхоКГ, УЗ-дослідження брахіоцефальних артерій, проведення тестів і призначення етилметилгідроксипіridину в групі лікування. Другий візит був проведений через 6 міс і включав: ЕхоКГ, УЗ-дослідження брахіоцефальних артерій, тестування на предмет наявності тривожно-депресивних розладів, анкетування згідно прийому антигіпертензивних і гіполіпідемічних препаратів.

Всі пацієнти отримували призначену раніше базову терапію, виходячи з сучасних рекомендацій з ведення пацієнтів з ІХС, що включає ацетилсаліцилову кислоту (в окремих випадках - після проведеної процедури ПКВ – клопідогрель або тікагрелор), статини, інгібітори АПФ або сартани, бета-блокатори; при

необхідності – петльові або тіазидні діуретики і антагоністи альдостерону. До групи контролю увійшли 30 пацієнтів, які отримували лише базову терапію, ще 30 пацієнтам був призначений етилметилгідроксипіридину сукцинат в дозі 125 мг по 1 таблетці 3 рази на день тривалістю 2 міс.

Результати дослідження оброблені статистично із застосуванням різницевого методу і критерію Стьюдента і представлені як $M \pm \sigma$.

Середній вік пацієнтів склав $60,7 \pm 7,42$ року: 56,6% пацієнтів - чоловіки, 43,4% - жінки. У 73,3% пацієнтів відзначали артеріальну гіпертензію, 10% пацієнтів були активними курцями, у 22% пацієнтів в анамнезі був цукровий діабет 2-го типу. Середній рівень глікованого гемоглобіну склав $6,3 \pm 1,09\%$. раніше перенесли ГІМ 58% пацієнтів. Цільового значення рівня холестерину ЛПНЩ, незважаючи на призначену статинотерапію, досягали лише 28,3% пацієнтів. Середній рівень систолічного і діастолічного артеріального тиску в групі етилметилгідроксипіридину сукцинату і групі контролю до лікування склали $137,5 \pm 18,9$ мм рт.ст. і $82,3 \pm 9,78$ мм рт.ст. в порівнянні з $139,4 \pm 19,3$ мм рт.ст. і $84,3 \pm 9,98$ мм рт.ст. відповідно. При цьому середній рівень САТ і ДАТ між групами не відрізнявся.

Результати оцінки вираженості депресії і тривоги до і після лікування представлені в табл. 6.1. Початкова середня кількість балів за шкалою депресії Гамільтона склала $7,3 \pm 2,6$ в групі етилметилгідроксипіридину сукцинату і $7,1 \pm 2,4$ в контрольній групі.

Відносно тривоги кількість балів в групах склала $6,9 \pm 2,9$ і $6,7 \pm 2,8$ відповідно. У групі етилметилгідроксипіридину сукцинату наявність тривоги визначалося у 50% пацієнтів (46,7% - легкого ступеня, 3,3% - середнього ступеня), а в контрольній групі - у 43,3% (40% - легкого ступеня, 3,3% - середнього ступеня вираженості).

Відносно депресії відповідні показники склали 43,3% (40% - депресія легкого ступеня, 3,3% - помірного) в групі етилметилгідроксипіридину сукцинату і 43% - в контрольній групі (всі пацієнти з депресією легкого ступеня).

Табл. 6.1. Показники тривоги і депресії до і після лікування.

Показник	Група етилметилгідроксипіридину сукцинату (n=30)		Контрольна група (n=30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Шкала HARS (середня кількість балів)	6,9±2,9	6,0±2,2	6,7±2,8	7,5 ± 2,5
Тривога легкого ступеня	14 (46,7%)	9 (30,0%)	12 (40%)	12 (40%)
Тривога середнього ступеня	1 (3,3%)	0%	1 (3,3%)	3 (9,9%)
Шкала HDRS (середня кількість балів)	7,3 ± 2,6	6,4 ± 2,4	7,1 ± 2,4	7,4 ± 2,6
Депресія легкого ступеня	12 (40%)	10 (33,3%)	13 (43,3%)	14 (46,6%)
Депресія середнього ступеня	1 (3,3%)	0%	0%	3,3%
Шкала депресії Бека (середня кількість балів)	11,3 ± 6,8	8,1 ± 5,8	11,7 ± 7,5	12,1 ± 7,0
Легка депресія	7 (23,3%)	6 (20%)	8 (26,7%)	9 (30%)
Помірна депресія	7 (23,3%)	3 (10%)	6 (20%)	9 (30%)
Виражена депресія	1 (3,3%)	1 (3,3%)	0	1 (3,3%)

За шкалою депресії Бека в групі етилметилгідроксипіридину сукцинату депресія легкого та середнього ступеня вираженості відмічалась у 23,3% пацієнтів кожна, виражена - у 3,3%. В групі контролю зазначені рівні склали 26%, 20% і 0% відповідно. При цьому середня кількість балів за шкалою Бека склала $11,3 \pm 6,8$ в групі етилметилгідроксипіридину сукцинату і $11,7 \pm 7,5$ в групі контролю. Середні показники і кількість пацієнтів з різною вираженістю тривожно-депресивних розладів між групами достовірно не відрізнялися.

Через 6 міс середня кількість балів за шкалою тривоги Гамільтона склала $6,0 \pm 2,2$ в групі етилметилгідроксипіридину і $7,5 \pm 2,5$ в групі контролю. Динаміка показників в кожній з груп виявилася недостовірною. Однак відмінність між групами після лікування виявилася достовірною ($p < 0,05$). При цьому в групі етилметилгідроксипіридину сукцинату за результатами тестування не було виявлено пацієнтів з помірно вираженою тривогою, в той час як в групі контролю відзначалася тенденція до збільшення кількості тривожних пацієнтів.

Згідно з результатами тестування за шкалою депресії Гамільтона не було виявлено достовірних відмінностей між групами після лікування. Однак в групі етилметилгідроксипіридину сукцинату було відзначено зменшення кількості пацієнтів з депресією легкого ступеня і не було виявлено пацієнтів з помірною депресією. У той же час в контрольній групі пацієнтів збільшилася кількість пацієнтів з депресією як легкого, так і помірного ступеня.

При порівнянні середнього показника кількості балів за шкалою депресії Бека після лікування виявлено достовірно менші значення в групі етилметилгідроксипіридину сукцинату ($8,1 \pm 5,8$ в порівнянні з $12,1 \pm 7,0$; $p = 0,04$). Так само, згідно з результатами за шкалою Бека, в групі етилметилгідроксипіридину після лікування відзначалася достовірно менша кількість пацієнтів з депресією різного ступеня вираженості, ніж в групі контролю (33,3% в порівнянні з 63,3%, відповідно; $p = 0,02$).

Результати ехокардіографічного дослідження пацієнтів до і після лікування наведені в табл. 6.2. За результатами ехокардіографічного дослідження виявилось, що до лікування показники систолічної та діастолічної функції ЛШ між групами достовірно не відрізнялись.

Так, статистично значущих відмінностей в показнику ФВ ЛШ, діаметру ЛП і співвідношення E/e' виявлено не було. Те ж стосується і показника, що відображає ступінь гіпертрофії лівого шлуночка - ІММЛШ, а також його кінцево-діастолічного об'єму.

Таблиця 6.2. Ехокардіографічні показники до і після лікування.

Показник	Група етилметилгідрокси- піридину сукцинат (n=30)		Контрольна група (n=30)		P1,2	P3,4	P2,4
	До лікування	Після лікування	До лікуванн я	Після лікування			
ІММЛШ	102,3± 30,7	96,4±25,9	106,3± 28,4	107,3± 29,2	p>0,05	p>0,05	p>0,05
КДО ЛШ	111,4± 28,1	109,6± 26,1	113,4± 27,2	115,4± 29,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ФВ ЛШ	53,4±8,1	54,5±8,6	52,3±7,6	51,4±9,1	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЛП	3,8±0,49	3,9±0,46	3,7±0,62	3,9±0,41	p>0,05	p>0,05	p>0,05
E/e'	10,3±4,05	6,1±3,08	9,6±3,05	10,2±3,15	p=0,001	p>0,05	p<0,0001

При повторному дослідженні було виявлено, що значущих відмінностей в групах до і після лікування, а також в показниках після лікування між групами відносно ІММЛШ, КДО ЛШ, ФВ ЛШ і діаметру ЛП не було. У групі етилметилгідроксипіридину сукцинату після лікування достовірно знизився показник E / e' , що відображає тиск наповнення лівого шлуночка і ступінь порушення діастолічної функції - з $10,3 \pm 4,05$ до $6,1 \pm 3,08$ ($p = 0,001$). При цьому різниця між групами після лікування також виявилася статистично достовірною ($p < 0,0001$). Отже, застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату було асоційоване з поліпшенням процесів релаксації міокарда, зниженням тиску наповнення лівого шлуночка, можливо, шляхом поліпшення метаболічних процесів в ішемізованому міокарді. При оцінці вираженості атеросклеротичного ураження екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій стенозуючий атеросклероз (більше 30% стенозування по діаметру) був виявлений у 60% пацієнтів. До лікування показники товщини комплексу інтима-медіа між

групами не відрізнялися. У контрольній групі було виявлено збільшення товщини КІМ з обох сторін, при цьому збільшення товщини КІМ в лівій загальній сонній артерії виявилось статистично достовірним. У групі етилметилгідроксипіридину сукцинату не було виявлено збільшення товщини КІМ. Кількість пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом після лікування між групами не відрізнялася.

Таблиця 6.3. Показники товщини комплексу інтима-медіа до і після лікування.

Показник	Група етилметилгідроксипіридину (n=30)		Контрольна група (n=30)		P1,2	P3,4
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування		
Товщина КІМ справа	0,9±0,16	0,91±0,13	0,9±0,14	0,95±0,16	p>0,05	p>0,05
Товщина КІМ зліва	0,9±0,18	0,9±0,15	0,9±0,18	0,98±0,14	p>0,05	p=0,04

Оцінюючи вплив прийому етилметилгідроксипіридину сукцинату на стан КФ (табл. 6.4) було виявлено, що відмічається достовірне збільшення середньої кількості балів за шкалою MMSE в групі лікування (з 24,60±2,38 до 25,95±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±2,49 і 23,97±3,17, $p_{2,4}<0,05$).

При цьому, стосовно окремих когнітивних доменів – орієнтація у часі, орієнтація у місці, сприйняття, концентрація уваги, пам'ять, мовлення, повтор речення, трьохетапна усна команда, читання, письмо, копіювання – різниці в групах ні до, ні після лікування виявлено не було ($p>0,05$).

Таблиця 6.4. Стан КФ за шкалою MMSE до і після лікування.

Показник	Група етилметилгідроксипіридину сукцинату (n=30)		Контрольна група (n=30)		p*
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Загальна кількість балів	24,60±2,38	25,95±2,49	24,90±2,08	23,97±3,17	p*_{1,2}<0,05 p*_{1,3}>0,05 p*_{3,4}>0,05 p*_{2,4}<0,05
Орієнтація у часі	4,56±0,48	4,61±0,76	4,46±0,45	4,29±0,83	p>0,05 для всіх груп порівняння
Орієнтація у місці	4,84±0,37	4,94±0,39	4,89±0,32	4,78±0,42	p>0,05 для всіх груп порівняння
Сприйняття	2,97±0,16	3,00±0,00	2,92±0,19	2,96±0,19	p>0,05 для всіх груп порівняння
Концентрація уваги	3,03±1,62	3,13±1,83	3,13±1,64	2,57±1,73	p>0,05 для всіх груп порівняння
Пам'ять	2,47±0,76	2,47±0,69	2,57±0,68	2,23±0,87	p>0,05 для всіх груп порівняння
Мовлення	1,71±0,46	1,84±0,37	1,75±0,42	1,89±0,42	p>0,05 для всіх груп порівняння
Повтор речення	0,63±0,49	0,68±0,50	0,73±0,39	0,67±0,49	p>0,05 для всіх груп порівняння
Трьохетапна усна команда	2,43±0,71	2,65±0,55	2,46±0,65	2,26±0,88	p>0,05 для всіх груп порівняння
Читання	0,76±0,54	0,78±0,50	0,81±0,57	0,72±0,51	p>0,05 для всіх груп порівняння
Письмо	0,85±0,16	0,96±0,17	0,87±0,18	0,85±0,36	p>0,05 для всіх груп порівняння
Копіювання	0,71±0,46	0,86±0,35	0,71±0,46	0,74±0,45	p>0,05 для всіх груп порівняння

Оцінка результатів опитувальника про прийом препаратів показала, що до лікування щодня або майже кожен день призначену гіпотензивну терапію (що

включає іАПФ / сартан, бета-блокатори, антагоністи кальцію, діуретики, в залежності від показань) в групі етилметилгідроксипіридину сукцинату приймали лише 73,3% пацієнтів, у контрольній групі - 83,3% пацієнтів. Гіполіпідемічну терапію (стати́ни) в групі етилметилгідроксипіридину до лікування кожен або майже кожен день приймали 70% пацієнтів, у контрольній групі - 70% пацієнтів. При повторному заповненні опитувальника через 6 міс відповідні показники в групі етилметилгідроксипіридину і контрольній групі склали 93,3% і 80% по відношенню до гіпотензивної терапії і 90% і 73,3% по відношенню до статинів відповідно [164]. Різниця в кількості пацієнтів, які приймали препарати до і після лікування, виявилася достовірною в групі етилметилгідроксипіридину сукцинату, але не в контрольній групі.

Таблиця 6.5. Показники прихильності до терапії пацієнтів до і після лікування.

Показник	Група етилметилгідроксипіридину (n=30)		Контрольна група (n=30)		P1,2	P3,4	P2,4
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування			
Гіпотензивна терапія	22 (73,3%)	28 (93,3%)	25 (83,3%)	24 (80%)	<0,05	>0,05	>0,05
Гіполіпідемічна терапія	21 (70%)	27 (90%)	21 (70%)	22 (73,3%)	<0,05	>0,05	>0,05

В групі лікування у одного пацієнта відмічався головний біль слабкої інтенсивності протягом перших двох днів прийому препарату. В подальшому даних симптомів не відзначалося.

Виходячи з отриманих результатів можна зробити наступні висновки:

1. Застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату сприяє покращенню когнітивної функції.
2. Застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату асоційоване зі

зменшенням тиску наповнення лівого шлуночка, оціненого на підставі зниження показника E/e' , що корелювало з покращенням діастолічної функції.

3. У групі етилметилгідроксипіридину сукцинату, на відміну від контрольної групи, не було відзначено збільшення товщини комплексу інтима-медіа, що свідчило про додатковий антиатерогенний вплив на каротидні судини.
4. Додавання етилметилгідроксипіридину сукцинату до базової терапії протягом 2 міс у пацієнтів з ішемічною хворобою серця було асоційоване з зменшенням кількості балів за госпітальною шкалою тривоги HADS, і шкалою депресії Бека, що відображало зменшення вираженості тривожно-депресивних розладів.
5. Застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату сприяє покращенню прихильності пацієнтів до лікування.

Оцінюючи вплив застосування препарату на когнітивні функції, механізм дії, скоріше за все можна пояснити, окрім іншого, зменшенням вираженості тривожно-депресивних розладів, наявність яких, як відомо, асоційована зі зниженням когнітивних функцій.

Результати, представлені у цьому розділі, представлені у вигляді статей:

1. Долженко М.Н., Нудченко А.О., Фарадж К.С., Вивсянник И.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.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Останнім часом все більшу увагу дослідників привертає проблема ДД, а саме – предикторів розвитку, особливостей патогенезу, впливу на прогноз та розвиток ускладнень у пацієнтів з ССЗ. За даними Nayor M. et al. [165] розповсюдженість діастолічної дисфункції серед населення складає від 27% до 43% в середньому віці і більше 88% у віці старше 85 років. На сьогодні відомо, що наявність ДД як на фоні супутньої систолічної дисфункції ЛШ, так і без неї, має негативний вплив на прогноз у пацієнтів серцево-судинного профілю.

Разом з тим, іншою невирішеною проблемою у пацієнтів з ССЗ є розвиток і прогресування когнітивних порушень. За даними Overton M. розповсюдженість легких когнітивних порушень у осіб старше 60 років складає до 30% [166]. Відомо, що наявність когнітивних порушень також негативно впливає як на перебіг супутніх захворювань, так і на прогноз у пацієнтів різноманітного профілю [167].

На сьогодні з'являється все більше публікацій, що стосуються можливого взаємозв'язку цих двох патологій – діастолічної дисфункції і когнітивних порушень. Однак, точні механізми розвитку КД при порушенні діастолічної функції, а також методи по запобіганню прогресування когнітивних порушень залишаються неясними.

Виходячи з зазначеного вище, метою нашого дослідження було встановити прогностичну роль ДД та її зв'язок з когнітивними порушеннями у пацієнтів з ІХС. Відповідно до поставленої мети в рамках дисертаційної роботи вирішувалися наступні завдання:

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 сукцинат в покращенні стану ДФ і КФ.

Для вирішення поставлених завдань були застосовані наступні методи обстеження: загально-клінічне, 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 (MMSE, MoCA, БЛД, trial-making test, тест Рея). Визначення наявності і вираженості тривоги і депресії за допомогою Госпітальної шкали тривоги і депресії, шкали Гамільтона, шкали депресії Бека. Спостереження протягом 24 місяців для відстежування кінцевих точок: кардіо-васкулярна смерть, ГІМ, реваскуляризація коронарних артерій, інсульт, госпіталізація з приводу серцевої недостатності (СН), розвиток фібриляції передсердь. Статистичні методи досліджень.

В дослідження було включено 110 пацієнтів з доведеною ІХС 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 невключення 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 проведення ЕхоКГ всі пацієнти були розподілені на три групи. Першу групу склали 39 хворих на ІХС з показником $E/e' < 10$, $E/A \geq 0,8$,

індексом об'ємом ЛП $< 34 \text{ мл/м}^2$ 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 $E/e' > 10$, $E/A > 0,8$, індексом об'ємом ЛП $> 34 \text{ мл/м}^2$, що відповідає невизначеному чи підвищеному ТНЛШ, ДД за типом псевдонормалізації, а також пацієнти з показником $E/e' > 10$, $E/A > 2$, індексом об'ємом ЛП $> 34 \text{ мл/м}^2$, що відповідає підвищеному ТНЛШ і ДД за типом рестрикції.

В результаті нашого дослідження було виявлено наступне. При оцінці показників когнітивної функції за шкалою MMSE лише 17,6% пацієнтів 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%.

За шкалою MoCA когнітивні порушення (при наявності менше 26 балів) спостерігались у 83,6% пацієнтів.

Не всі пацієнти отримували базисну терапію у відповідності до сучасних рекомендацій з лікування пацієнтів з ІХС. Так, антитромбоцитарну терапію (АТТ) приймали 92,7% пацієнтів, з яких 88,2% – аспірин, 4,5% – клопідогрель. 23,6% пацієнтів продовжували приймати призначену після ПКВ подвійну антитромбоцитарну терапію (ПАТТ) – аспірин+клопідогрель чи аспірин+тікагрелор. Бета-блокатори приймали 81,8% пацієнтів. Блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС) – 71,8% пацієнтів. При цьому інгібітори АПФ – 52,7% пацієнтів, блокатори рецепторів ангіотензину – 19,1% пацієнтів. 10,9% пацієнтів приймали блокатори кальцієвих каналів (БКК), 9,1% – нітрати, 37,3% – діуретики (тіазидні, петльові, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів чи їх комбінацію). Серед усіх пацієнтів статини приймали лише 72,7% пацієнтів. При цьому, аторвастатин – 48,2%, розувастатин – 24,5%.

Наступним етапом роботи стало визначення факторів, що впливають на розвиток ДД у обстеженої категорії 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 ($p>0,05$). Отримані результати в чомусь співпадають з дослідженням Naouf M. та співавт. [165], в якому було продемонстровано, що в загальній популяції жіноча стать асоційована з вищими показниками E/e' . При цьому, в тому ж дослідженні автори виявили, що жіноча стать асоційована з підвищеним ризиком ДД (ВШ 1.42, 95% ДІ 1.26-1.60, $p<0,0001$).

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 діастолічної функції і показником E/e' . Це може бути пов'язане з різним розподілом додаткових факторів ризику розвитку ДД між пацієнтами різного віку.

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/м², в II – $29,0 \pm 3,9$ кг/м², в III – $29,8 \pm 4,4$ кг/м². 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 ($p=0,06$). І отримані дані не збігаються з даними літератури, в яких ожиріння розглядається як один з факторів розвитку ДД. Так, в дослідженні Kossaify A. et al [152] автори оцінювали у 99 пацієнтів (середній вік $61,59 \pm 13,9$ років). Виявилось, що ступінь ДД був вищий у групах із надмірною вагою/ожирінням порівняно з групою з нормальним індексом маси тіла. Аналіз проводився з урахуванням окружності талії та інших клінічних характеристик, а багатофакторний регресійний аналіз показав прямий та незалежний вплив індексу маси тіла на діастолічну функцію [ВШ: 2,75; ДІ: 1,34-5,67; $P = 0,006$].

При аналізі взаємозв'язку наявності цукрового діабету за даними рівня глікованого гемоглобіну, кореляції рівня глікованого гемоглобіну і діастолічною функцією і ТНЛШ достовірних даних в нашому дослідженні отримано не було. Хоча за даними літератури відмічається збільшення частоти випадків наявності ДД у пацієнтів з метаболічним синдромом і цукровим діабетом. Так, за даними von Vibra H. et al. [168], якщо в загальній популяції ДД зустрічається в 16% випадків, то у пацієнтів з метаболічним синдромом – у 35%. В той же час, у пацієнтів з цукровим діабетом ДД виявляється в 50% випадків.

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 АГ 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.

В подальшому ми дослідили, чи корелюють основні ехокардіографічні параметри зі ступенем порушення ДФ або ж показником ТНЛШ. Було виявлено, що зі збільшенням вираженості ДД відмічається достовірне збільшення показників $iMMЛШ$, діаметру та індексованого об'єму ЛП, КДІ та КСІ, E/e' . При цьому, якщо середній показник $iMMЛШ$, діаметру ЛП і індексованого об'єму ЛП достовірно відрізняються між трьома групами, то середні показники $iKDO$ та $iKCO$ достовірно менші в I групі у порівнянні з II і III групами. Відповідні показники між II і III групами не відрізнялись. В свою чергу показник E/e' достовірно вищий в III групі у порівнянні з I і II. Показник $iMMЛШ$ достовірно корелював як з показником діастолічної функції ($r=0,37$, $p<0,05$), так і з показником E/e' ($r=0,41$, $p<0,05$).

За допомогою уніваріантного регресійного аналізу було встановлено, що показник $iMMЛШ$ асоційований як з показником діастолічної функції ($p<0,0001$), так і з 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 ФВ ЛШ достовірно впливала на показник діастолічної функції ($p=0,006$). Достовірного впливу на показник 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 ($p=0,02$) були асоційовані з показником E/e' . При аналогічному аналізі зв'язку тих же показників на показник діастолічної функції єдиним статистично значущим показником виявився іММЛШ ($p=0,001$). Отримані результати повністю співпадають з даними численних досліджень, в яких гіпертрофія міокарду ЛШ, особливо концентричний її тип – на фоні існуючої ГХ – розглядається як один з ключових факторів розвитку ДД [169].

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. Хоча відомо, що наявність стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій, особливо на фоні супутньої артеріальної гіпертензії, погіршує стан ДФ [171]. Автори проаналізували дані 116 пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яким проводили КВГ. Виявилось, що за наявності коронарного атеросклерозу за даними коронарографії у пацієнтів відмічаються гірші показники, що відображають діастолічну функцію, зокрема IVRT, Ema/Ama. У пацієнтів з наявним хронічним коронарним синдромом відмічався достовірно більший показник IVRT ($P < 0.001$).

Наступним етапом нашої роботи став аналіз факторів, що можуть впливати на розвиток КД у пацієнтів з ІХС.

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; $p^* = 0,031$).

Також було виявлено кореляцію між вираженістю когнітивних порушень за шкалою MMSE і діастолічною дисфункцією. Враховуючи те, що розподіл показників відрізнявся від нормального, для оцінки кореляції застосовувався метод Спірмена. Так, між середнім показником за шкалою MMSE та типом діастолічної дисфункції було виявлено від'ємну кореляцію середнього ступеня ($r=-0,35$; $p<0,05$), а з ТНЛШ, оціненим за допомогою показника E/e', – від'ємну 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 88,3% 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 $23,47\pm3,41$ в I групі, $22,09\pm3,48$ в II групі і $19,85\pm5,19$ в III групі. При цьому різниця між середнім показником загальної кількості балів в I групі була достовірно більшою, ніж в II і III групах ($p_{1,2}=0,039$, $p_{1,3}=0,004$, $p_{2,3}>0,05$).

Аналіз окремих показників оцінювання за шкалою MoCA виявив, що достовірної різниці між групами в середніх значеннях не спостерігалось.

При оцінюванні наявності кореляції між вираженістю когнітивних порушень за шкалою MoCA і діастолічною дисфункцією було виявлено наступне: між середнім показником за шкалою MoCA та типом діастолічної дисфункції відмічено від'ємну кореляцію середнього ступеня ($r=-0,30$; $p=0,0018$), а з ТНЛШ – від'ємну 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 значущу 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 від'ємну 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, виявилася 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 HbA1C, iММЛШ та індекс об'єму ЛП – з показником MMSE достовірно корелює статус паління, індексований об'єм ЛП та iММЛШ ($r=0,23$ – позитивна кореляція слабого ступеня, $r=-0,25$ – зворотня кореляція слабого ступеня; $r=-0,25$ – зворотня кореляція слабого ступеня, відповідно).

З показниками за шкалою MoCA з наведених показників достовірно корелювали показники індексу об'єму ЛП і iММЛШ ($r=-0,25$ – 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) мав достовірний вплив на загальну кількість балів за шкалою MMSE при $p=0,0002$.

Було виявлено достовірний вплив ($p=0,008$) на зменшення загальної кількості балів в залежності від стану діастолічної функції.

При аналізі факторів ризику виникнення когнітивної дисфункції згідно з показниками за шкалою MMSE було виявлено наступне: вірогідність розвитку когнітивної дисфункції 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, $p = 0,0002$).

Показано, що вірогідність розвитку когнітивної дисфункції, оціненої за шкалою MoCA, підвищувалась лише при погіршенні стану діастолічної функції (ВШ 2,86, 95% ДІ 1,18 – 6,94, $p = 0,020$).

За результатами прямої множинної логістичної регресії було виявлено, що серед показників – ТНЛШ (E/e'), вік пацієнта, ступінь ГХ, стадія ГХ, стадія ХСН, ФВ ЛШ, ФК стенокардії, вік встановлення ССЗ, тривалість ССЗ, кількість років освіти, статус паління, прийом статинів, САТ, ДАТ, рівень загального холестерину, рівень HbA1C, iММЛШ та індекс об'єму ЛП – після виключення статистично незначущих і неінформативних, лише показник ТНЛШ достовірно впливав на загальну кількість 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.

Нами не було встановлено взаємозв'язку між наявністю і поширеністю стенооклюзуючих уражень екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій і погіршенням КФ. Хоча, за даними літератури, атеросклеротичне ураження сонних артерій асоційовано з КД. Так, в дослідженні Haratz S та співавт. [137], в якому взяло участь 415 пацієнтів з ІХС, було виявлено зв'язок між когнітивним зниженням і наявністю бляшок сонних артерій, яка супроводжувалась також погіршенням церебро-васкулярної реактивності.

Підсумовуючи даний аналіз, було зроблено висновок, що з КД найбільш асоційовані вираженість ДД, показник ТНЛШ, iММЛШ та показник глікованого гемоглобіну.

Взаємозв'язок між ДД і когнітивними порушеннями привернув увагу дослідників лише в останні роки. На сьогоднішній день існує лише декілька робіт, присвячених зв'язку між діастолічною, а не систолічною дисфункцією ЛШ і КД. Менше з тим, отримані дані зв'язку між ДД і КД в цілому співпадають з результатами проведених досліджень. Так, в дослідженні Parker A. et al [172], в якому взяли участь 1438 учасників було продемонстровано, що діастолічна дисфункція достовірно корелює з погіршенням когнітивних функцій. Підвищення показника E/e' було асоційовано з виникненням ЛКП (ВШ 1.29 [95%ДІ: 1.01, 1.66], $p < 0.043$). Посилення ДД було пов'язане з порушенням виконавчої функції та вербальної пам'яті при нейропсихологічних тестах. Це супроводжувалось збільшенням випадків хвороби дрібних судин головного мозку, що було продемонстровано гіперінтенсивністю білої речовини при проведенні МР-томографії, у пацієнтів з порушенням ДФ. Оскільки церебральна хвороба дрібних судин клінічно характеризується порушенням виконавчої функції, ці результати добре узгоджуються. Також у пацієнтів з ДД були відмічені амнестичні порушення, на кшталт тих, що можуть виникати при хворобі Альцгеймера. Автори дослідження припускають, що ДД є новим модифікованим фактором ризику розвитку деменції, і зазначають, що доцільним є проведення подальших досліджень з вивчення змін в когнітивній сфері на фоні терапії, яка впливає на стан діастолічної функції.

В дослідженні Shin і співавт. [140] автори оцінювали взаємозв'язок між ступенем діастолічної дисфункції і наявними когнітивними порушеннями у пацієнтів з ІХС і СН різного ступеня вираженості, в залежності від показника ФВ ЛШ. Примітно, що автори не виявили кореляції між систолічною дисфункцією ЛШ і когнітивним зниженням – що знайшло відображення і за результатами нашого дослідження. Натомість було встановлено достовірну кореляцію між ДД і КД. Так, було виявлено зворотню кореляцію між вираженістю ДД і когнітивними доменами зі значними коефіцієнтами кореляції в діапазоні від -0,24 до 0,46. Зокрема, із збільшенням співвідношення E/e' , яке використовувалося для визначення діастолічної дисфункції, відмічались

зниження показників у функції мовлення ($r = -0,24$, $p = 0,036$) та виконавчої функції ($r = 0,27$, $p = 0,018$).

Наступним етапом нашої роботи було визначення прогностичного значення наявності ДД і КП на виникнення основних небажаних серцево-судинних подій.

Різниця у відсотку пацієнтів, що досягли кінцевої точки виявилась достовірною стосовно випадків погіршення перебігу СН – різниця між II і III групами виявилась достовірною ($\chi^2=6,34$, $p=0,012$). Також, достовірно більша кількість випадків ФП зафіксована в III групі у порівнянні як з I ($\chi^2=7,05$, $p=0,008$), так і з II ($\chi^2=8,02$, $p=0,005$). При аналізі усіх кінцевих точок 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 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 реваскуляризації коронарних артерій ($p = 0,04$, Gehan's Wilcoxon Test), комбінації смерті, ГІМ, НС, реваскуляризації 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).

Отримані дані стосовно негативного прогностичного значення ДД у пацієнтів з ІХС мають своє підтвердження за даними літератури. В мета-аналізі

Ladeiras-Lopes R. та співавт. [162] автори проаналізували результати досліджень, в яких оцінювались досягнення кінцевих точок в залежності від вираженості ДД. З 14 досліджень, в яких вивчався взаємозв'язок між ДД і небажаними клінічними наслідками, у 13 було встановлено достовірний зв'язок між ДД та МАСЕ та/або смертністю за результатами мультиваріантного аналізу. Найсильніший зв'язок було виявлено в дослідженні Redfield і співавт. [173], в якому було встановлено, що стосовно смертності від усіх причин у пацієнтів з легким ступенем ДД ВШ складало 8,31 (95% ДІ 3,00-23,1), а у пацієнтів з помірною і тяжкою ДД - 10,17 (95% ДІ 3,28-31,00). Тільки в одному дослідженні не було виявлено зв'язку між показником E/e' та смертністю від усіх причин. За результатами дослідження Shah і співавт [160] виявили, що зниження показника e' (раннього діастолічного руху мітрального кільця), збільшення співвідношення E/e', збільшені розмір лівого передсердя та індекс об'єму лівого передсердя були достовірно асоційовані зі смертністю або госпіталізацією з приводу СН. В дослідженні Vogel і співавт. [161] мультиваріантний аналіз встановив, що ДД і показник E/A асоційовані з виникненням ФП. Незважаючи на те, що у вказані дослідження включали різноманітний контингент хворих (як за віком, так і з різним ступенем порушення систолічної функції ЛШ), використовувались різні критерії щодо оцінки наявності і вираженості ДД (не завжди згідно з рекомендаціями з оцінки діастолічної функції ЛШ), отримані нами результати збігаються стосовно випадків розвитку ФП, госпіталізацій з приводу СН та досягнення комбінованих кінцевих серцево-судинних точок. Нами не було встановлено достовірного зв'язку між наявністю і вираженістю ДД і смертністю, що може бути пояснене як включенням пацієнтів зі збереженою і умовно збереженою ФВ ЛШ, так і нетривалим періодом спостереження.

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-Мейєра стосовно всіх комбінованих точок ($p < 0,05$).

В дослідженні Salim Yusuf і співавт. [174] було проведено оцінку досягнення серцево-судинних кінцевих точок в залежності від наявності КД. В дослідженні взяло участь 30959 осіб з встановленим серцево-судинним захворюванням або ЦД. Середній період спостереження склав 56 місяців. КФ оцінювалась за шкалою MMSE, після чого пацієнтів розділили на 4 групи в залежності від результатів тестування. За допомогою регресійної моделі Кокса було встановлено, що зі зменшенням загальної кількості балів за шкалою MMSE, зростає ризик основних небажаних серцево-судинних подій. Так, у пацієнтів із загальною кількістю балів 29-27 він склав 1.08 (95% ДІ 1.01-1.16); у пацієнтів із кількістю балів 26-24 – 1.15 (95% ДІ 1.05-1.26); пацієнтів з кількістю балів менше 24 – 1.35 (95% ДІ 1.21-1.50). При цьому, зниження КФ відповідно до шкали MMSE було асоційоване з підвищенням ризику досягнення як комбінованої кінцевої точки, так і окремо серцево-судинної смерті, інсульту, госпіталізації з приводу СН, але не ГІМ чи НС.

Таким чином, отримані нами результати збігаються з даними літератури стосовно негативного прогностичного впливу КД стосовно небажаних серцево-судинних подій.

Наприкінці періоду спостереження нами було проведено аналіз щодо змін в прихильності до прийому призначеної раніше терапії в залежності від наявності і вираженості КД. 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.

Як відомо, погана прихильність пацієнтів до лікування асоційована з гіршим прогнозом. В мета-аналізі Johnson J. et al [9] автори провели оцінку 21 дослідження, в яких вивчали взаємозв'язок між прихильністю до лікування і клінічними наслідками у пацієнтів різноманітного профілю. В первинний аналіз було включено дані 46847 учасників. Виявилось, що в групі гарної прихильності

до лікування ($n=31439$) було зафіксовано 1462 смерті (4,7%). В той час як в групі поганої прихильності ($n=15408$) відповідний показник склав 1317 (8,5%). Таким чином, гарна прихильність до лікування була асоційована зі зменшенням смертності (ВШ 0,56, 95% ДІ 0,50-0,63).

При оцінці ефективності прийому препарату 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 виявлено не було. При порівнянні середнього показника кількості балів за шкалою депресії Бека після лікування виявлено достовірно менші значення в групі етилметилгідроксипіридину сукцинату ($8,1 \pm 5,8$ в порівнянні з $12,1 \pm 7,0$; $p = 0,04$). Так само, згідно з результатами за шкалою Бека, в групі етилметилгідроксипіридину сукцинату після лікування відзначалася достовірно менша кількість пацієнтів з депресією різного ступеня вираженості, 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 $25,95 \pm 2,49$, $p_{1,2}<0,05$). Цьому, наприкінці періоду спостереження середня кількість балів в групі лікування була достовірно вище, ніж в контрольній ($25,95 \pm 2,49$ і $23,97 \pm 3,17$, $p_{2,4}<0,05$).

Таким чином, за отриманими результатами можна зробити висновок, що застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату сприяє покращенню когнітивної функції. Оцінюючи вплив застосування препарату на когнітивні функції, механізм дії, скоріше за все можна пояснити, окрім іншого, зменшенням вираженості тривожно-депресивних розладів, наявність яких, як відомо,

асоційована зі зниженням когнітивних функцій. Прийом препарату асоційований зі зменшенням тиску наповнення лівого шлуночка, оціненого на підставі зниження показника E/e' , що корелює з покращенням діастолічної функції. Препарат проявляє антиатерогенний вплив на каротидні судини. Застосування препарату асоційоване зі зменшенням кількості балів за госпітальною шкалою тривоги HADS, і шкалою депресії Бека, що відображало зменшення вираженості тривожно-депресивних розладів.

Одержані нами дані сформульовані у висновках і практичних рекомендаціях.

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 $Nb1AC$ (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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коваленко В.М., Дорогой А.П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. Укр. кардіол. журн. 2016; Додаток 3: 5-14.
2. Центр медичної статистики МОЗ України. Довідник демографічних даних по Україні за 2017 рік.
3. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J. 2016; 37 (42): 3232–3245.
4. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018; 39(2):119-177.
5. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbaek H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, Holmvang L, Clemmensen P, Engstrom T, Grande P, Saunamaki K, Jorgensen E. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 64(20): 2101–2108.
6. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, Akerblom A, Calais F, Eriksson P, Jensen J, Nilsson T, de Smet BJ, Sjogren I, Thorvinger B, Lagerqvist B. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). J. Am. Coll. Cardiol. 2013; 61(12):1222–1230.
7. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016; 37(29): 2315-2381.

8. В.Н. Коваленко, М.Н. Долженко, Е.Г. Несукай, Я.С. Дьяченко, А.О. Нудченко. Сравнительная характеристика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Украине и Европе по данным исследования EUROASPIRE IV: госпитальная линия. Український кардіологічний журнал. 2015; 4: 17-24.
9. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006; 333:15.
10. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009; 119: 3028–3035.
11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016; 17(12): 1321–1360.
12. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(15): 1937–1948.
13. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18(9): 961–968.
14. Ехокардіографічна оцінка діастолічної функції лівого шлуночка: проект оновлених рекомендацій Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії. *Аритмологія*. 2017; 4(23): 5-43.
15. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, et al. Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease—a study by pulsed Doppler technique. *Jpn Circ J*. 1982; 46(1): 92–102.
16. Oki T, Miyoshi H, Oishi Y, et al. Challenges for ‘diastology’: contributions from Japanese researchers. *J Echocardiogr*. 2016; 14(3): 93–103.

17. Smiseth OA, Thompson CR, Lohavanichbutr K, et al. The pulmonary venous systolic flow pulse—its origin and relationship to left atrial pressure. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34(3): 802–809.
18. Nakatani S, Yoshitomi H, Wada K, et al. Noninvasive estimation of left ventricular end-diastolic pressure using transthoracic Doppler-determined pulmonary venous atrial flow reversal. *Am J Cardiol*. 1994; 73(13): 1017–1018
19. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21(7): 1687–1696.
20. Rahimtoola SH, Loeb HS, Ehsani A, Sinno MZ, Chuquimia R, Lal R, Rosen KM, Gunnar RM. Relationship of pulmonary artery to left ventricular diastolic pressures in acute myocardial infarction. *Circ J*. 1972; 46(2): 283–290.
21. Tyberg JV, Taichman GC, Smith ER, et al. The relationship between pericardial pressure and right atrial pressure: an intraoperative study. *Circulation*. 1986; 73(3): 428–432.
22. Smiseth OA, Thompson CR, Ling H, et al. A potential clinical method for calculating transmural left ventricular filling pressure during positive end-expiratory pressure ventilation: an intraoperative study in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27(1): 155–160.
23. Tyberg JV, Misbach GA, Glantz SA, et al. A mechanism for shifts in the diastolic, left ventricular, pressure-volume curve: the role of the pericardium. *Eur J Cardiol*. 1978; 7(Suppl):163–175.
24. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005; 112(20): 3149–3156.
25. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(12): 2034–2041.

26. Opdahl A, Remme EW, Helle-Valle T, et al. Myocardial relaxation, restoring forces, and early-diastolic load are independent determinants of left ventricular untwisting rate. *Circulation*. 2012; 126(12): 1441–1451.
27. Opdahl A, Remme EW, Helle-Valle T, et al. Determinants of left ventricular early-diastolic lengthening velocity: independent contributions from left ventricular relaxation, restoring forces, and lengthening load. *Circulation*. 2009; 119(19): 2578–2586
28. Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest*. 1976; 58(3): 751–760.
29. Cheng CP, Noda T, Nozawa T, et al. Effect of heart failure on the mechanism of exercise-induced augmentation of mitral valve flow. *Circ Res*. 1993; 72(4): 795–806.
30. Nakatani S, Beppu S, Nagata S, et al. Diastolic suction in the human ventricle: observation during balloon mitral valvuloplasty with a single balloon. *Am Heart J*. 1994; 127(1): 143–147.
31. Udelson JE, Bacharach SL, Cannon RO, 3rd, et al. Minimum left ventricular pressure during beta-adrenergic stimulation in human subjects. Evidence for elastic recoil and diastolic “suction” in the normal heart. *Circulation*. 1990; 82(4): 1174–1182.
32. Ohara T, Ohte N, Little WC. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: diagnosis and management. *Curr Opin Cardiol*. 2012; 27(3): 281–287.
33. Otto A, Smiseth. Evaluation of left ventricular diastolic function: state of the art after 35 years with Doppler assessment. *J Echocardiogr*. 2018; 16(2): 55–64.
34. Euy-Myoung Jeong, Samuel C. Dudley. Diastolic dysfunction. Potential new diagnostics and therapies. *Circ J*. 2015; 79(3): 470–477.
35. Redfi MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community:

- Appreciating the scope of the heartfailure epidemic. *JAMA*. – 2003; 289: 194–202.
36. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, 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: 2544–2565.
 37. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: A follow-up study. *Lancet*. 2003; 361: 1843–1848.
 38. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: e147–e239.
 39. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res*. 2000; 45: 813–825.
 40. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res*. 2004; 94: 1533–1542.
 41. Little WC, Zile MR. HFpEF: Cardiovascular abnormalities not just comorbidities. *Circ Heart Fail*. 2012; 5: 669–671.
 42. Schirmer H, Lunde P, Rasmussen K. Mitral flow derived Doppler indices of left ventricular diastolic function in a general population - The Tromsø study. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1376–86.
 43. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16: 1031–41.

44. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28: 1-39.
45. EchoNoRMAL (Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart) Collaboration. Ethnic-Specific Normative Reference Values for Echocardiographic LA and LV Size, LV Mass, and Systolic Function: The EchoNoRMAL Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015; 8: 656-65.
46. Nikitin NP, Witte KK, Thackray SD, de Silva R, Clark AL, Cleland JG. Longitudinal ventricular function: normal values of atrioventricular annular and myocardial velocities measured with quantitative two dimensional color Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003; 16: 906-21.
47. Henein M, Lindqvist P, Francis D, Morner S, Waldenstrom A, Kazzam E. Tissue Doppler analysis of age-dependency in diastolic ventricular behaviour and filling: a cross-sectional study of healthy hearts (the Umea General Population Heart Study). *Eur Heart J*. 2002; 23: 162-71.
48. Innelli P, Sanchez R, Marra F, Esposito R, Galderisi M. The impact of aging on left ventricular longitudinal function in healthy subjects: a pulsed tissue Doppler study. *Eur J Echocardiogr*. 2008; 9: 241-9.
49. De Sutter J, De Backer J, Van de Veire N, Velghe A, De Buyzere M, Gillebert TC. Effects of age, gender, and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E') and the ratio of transmitral early peak velocity to E' (E/E'). *Am J Cardiol*. 2005; 95: 1020-3.
50. Tighe DA, Vinch CS, Hill JC, Meyer TE, Goldberg RJ, Aurigemma GP. Influence of age on assessment of diastolic function by Doppler tissue imaging. *Am J Cardiol*. 2003; 91: 254-7.
51. Yamada H, Oki T, Mishiro Y, Tabata T, Abe M, Onose Y, et al. Effect of aging on diastolic left ventricular myocardial velocities measured by pulsed tissue Doppler imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999; 12: 574-81.

52. Munagala VK, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Association of newer diastolic function parameters with age in healthy subjects: a population-based study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003; 16: 1049-56.
53. Dalen H, Thorstensen A, Vatten LJ, Aase SA, Stoylen A. Reference values and distribution of conventional echocardiographic Doppler measures and longitudinal tissue Doppler velocities in a population free from cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010; 3: 614-22.
54. Arbab-Zadeh A, Dijk E, Prasad A, Fu Q, Torres P, Zhang R, et al. Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circulation*. 2004; 110: 1799-805.
55. Yamakado T, Takagi E, Okubo S, Imanaka-Yoshida K, Tarumi T, Nakamura M, et al. Effects of aging on left ventricular relaxation in humans – Analysis of left ventricular isovolumic pressure decay. *Circulation*. 1997; 95: 917-23.
56. Rietzschel ER, De Buyzere ML, Bekaert S, Segers P, De Bacquer D, Cooman L, et al., Asklepios Investigators. Rationale, design, methods and baseline characteristics of the Asklepios Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14: 179-91.
57. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22: 107-33.
58. Schwammenthal E, Popescu BA, Popescu AC, Di Segni E, Kaplinsky E, Rabinowitz B, et al. Noninvasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure by the response of the transmitral a-wave velocity to a standardized Valsalva maneuver. *Am J Cardiol*. 2000; 86: 169-74.
59. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 447-56.
60. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4: 220-7.

61. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr.* 2011; 12: 857-64.
62. Rohde LE, Palombini DV, Polanczyk CA, Goldraich LA, Clausell N. A hemodynamically oriented echocardiography-based strategy in the treatment of congestive heart failure. *J Card Fail.* 2007; 13: 618-25.
63. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation.* 2007; 116: 637-47.
64. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 198-207.
65. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 1119-26.
66. Somaratne JB, Whalley GA, Gamble GD, Doughty RN. Restrictive filling pattern is a powerful predictor of heart failure events post acute myocardial infarction and in established heart failure: a literature-based meta-analysis. *J Card Fail.* 2007; 13: 346-52.
67. Emanuelsson, H., Karlson, B.W., and Herlitz, J. Characteristics and prognosis of patients with acute myocardial infarction in relation to occurrence of congestive heart failure. *Eur Heart J.* 1994; 15: 761–768.
68. Ali, A.S. et al. Clinical predictors of heart failure in patients with first acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1999; 138: 1133–1139.

69. Altun, A. et al. Heart failure during first inferior acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 1999; 10: 455–458.
70. Vaur, L. et al. Epidemiology of myocardial infarction in France: therapeutic and prognostic implications of heart failure during the acute phase. *Am Heart J.* 1999; 137: 49–58.
71. Nicod, P. et al. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1988; 61: 1165–1171.
72. Lewis, E.F. et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1446–1453
73. Dokainish H, Rajaram M, Prabhakaran D, Afzal R, Orlandini A, Staszewsky L, et al., Echocardiographic Substudy of the OASIS-6 Trial Investigators. Incremental value of left ventricular systolic and diastolic function to determine outcome in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the echocardiographic substudy of the OASIS-6 trial. *Echocardiography.* 2014; 31: 569-78.
74. Somaratne JB, Whalley GA, Poppe KK, Gamble GD, Doughty RN. Pseudonormal mitral filling is associated with similarly poor prognosis as restrictive filling in patients with heart failure and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(5): 494-8.
75. Carmel M, Halley, Penny L, Houghtaling, Mazen K, Khalil et al. Mortality Rate in Patients With Diastolic Dysfunction and Normal Systolic Function. *Arch Intern Med.* 2011; 171(12): 1082-1087.
76. Persson H, Lonn E, Edner M, Baruch L, Lang CC, Morton JJ, Ostergren J, McKelvie RS; Investigators of the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM

- Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(6): 687-94.
77. Tor Biering-Sorensen et al. Doppler Tissue Imaging Is an Independent Predictor of Outcome in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Soc Echocardiography.* 2014; 27(3): 258–267.
 78. McMahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH, Denfield SW, Dreyer WJ, Price JF, et al. Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2004; 109: 1756-62
 79. Bruch C, Klem I, Breithardt G, Wichter T, Gradaus R. Diagnostic usefulness and prognostic implications of the mitral E/E' ratio in patients with heart failure and severe secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 860-5.
 80. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Seward JB, Appleton CP, Egstrup K. Color M-mode and pulsed wave tissue Doppler echocardiography: powerful predictors of cardiac events after first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001; 14: 757-63.
 81. Graham S Hillis et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by e/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction.// *J Am Soc Echocardiography.* 2004; 43(3): 360-367.
 82. Iwahashi N, Kimura K, Kosuge M, Tsukahara K, Hibi K, Ebina T, Saito M, Umemura S. E/e' two weeks after onset is a powerful predictor of cardiac death and heart failure in patients with a first-time ST elevation acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012; 25(12): 1290-8.
 83. Ronald C. Petersen et al. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med.* 2014; 275(3): 214–228.
 84. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology.* 1991; 41:1006–09.
 85. Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, et al. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. *Neurology.* 2001; 57:

- 1655–62.
86. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009; 66: 1447–55.
 87. Stephan BC, Savva GM, Brayne C, Bond J, McKeith IG, Matthews FE Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS) Optimizing mild cognitive impairment for discriminating dementia risk in the general older population. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010; 18: 662–73.
 88. Reisberg B, Ferris S, de Leon MJ, et al. Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Dev Res*. 1988; 15: 101–14.
 89. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999; 56: 303–8.
 90. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004; 256: 240–6.
 91. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004; 256: 183–94.
 92. Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR, et al. Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol*. 1999; 246: 477–85.
 93. Palmer K, Bäckman L, Winglad B, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008; 16: 603–11.
 94. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Alzheimer’s Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. – 2005; 352: 2379–88.
 95. Feldman HH, Ferris S, Winblad B, et al. Effect of rivastigmine on delay to

- diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEx study. *Lancet Neurol.* – 2007; 6: 501–12.
96. Thal L, Ferris S, Kirby L, et al. Rofecoxib Protocol 078 study group. A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharmacology.* 2005; 30: 1204–15.
 97. Winblad B, Gauthier S, Scinto L, et al. GAL-INT-11/18 Study Group. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology.* 2008; 70: 2024–35.
 98. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013.
 99. Albert M, DeKosky S, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 270–9.
 100. Мищенко Т. С. Когнитивные нарушения в практике семейного врача (актуальность проблемы, факторы риска, патогенез, возможности лечения и профилактики). *Семейная медицина.* 2017; 1: 21-25.
 101. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol.* 2003; 60: 1385–89.
 102. Purser JL, Fillenbaum GG, Pieper CF, Wallace RB. Mild cognitive impairment and 10-year trajectories of disability in the Iowa Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly cohort. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53: 1966–72.
 103. Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment. Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology.* 2006; 67: 2176–85.
 104. Das SK, Bose P, Biswas A, et al. An epidemiologic study of mild cognitive impairment in Kolkata, India. *Neurology.* 2007; 68: 2019–26.

105. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Inzitari M, Scafato E, Farchi G, Inzitari D. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology*. 2007; 68: 1909–16.
106. Palmer K, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008; 16: 603–11.
107. Artero S, Ancelin ML, Portet F, et al. Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79: 979–84.
108. Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol*. 2008; 63: 494–506.
109. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med*. 2008; 148: 427–34.
110. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *The Mayo Clinic Study of Aging. Neurology*. 2010; 75: 889–97.
111. Ravaglia G, Forti P, Montesi F, et al. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56: 51–8.
112. Sasaki M, Kodama C, Hidaka S, et al. Prevalence of four subtypes of mild cognitive impairment and APOE in a Japanese community. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009; 24: 1119–26.
113. Ganguli M, Chang CH, Snitz BE, Saxton JA, Vanderbilt J, Lee CW. Prevalence of Mild Cognitive Impairment by Multiple Classifications: The MYHAT Project. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010; 18: 674–83.
114. Dlugaj M, Weimar C, Wege N, Verde PE, Gerwig M, Dragano N, Moebus S. Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in the Heinz Nixdorf Recall study cohort; Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. *Dement*

- Geriatr Cogn Disord. 2010; 30: 362–73.
115. Kim KW, Park JH, Kim MH, Kim MD, Kim BJ, Kim SK, Kim JL. A nationwide survey on the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in South Korea. *J Alzheimers Dis.* 2011; 23: 281–91.
 116. Perquin M, Schuller AM, Vaillant M, Diederich N, Bisdorff A, Leners JC, D’Incau M. The epidemiology of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer’s disease (AD) in community-living seniors: protocol of the MemoVie cohort study, Luxembourg. *BMC Public Health.* 2012; 12: 519.
 117. Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement.* 2012; 8: 14–21.
 118. Luck T, Lupp M, Briel S, Riedel-Heller SG. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010; 29: 164–75.
 119. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology.* 2012; 78: 342–51.
 120. Caracciolo B, Palmer K, Monastero R, Winblad B, Bäckman L, Fratiglioni L. Occurrence of cognitive impairment and dementia in the community: a 9-year-long prospective study. *Neurology.* 2008; 70: 1778–85.
 121. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58: 248–55.
 122. Tervo S, Kivipelto M, Hänninen T, Vanhanen M, Hallikainen M, Mannermaa A, Soininen H. Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004; 17: 196–203.
 123. Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, et al. Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2. *Arch*

- Neurol. 2003; 60: 1394–99.
124. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2008; 65: 1066–73.
 125. Xu W, Caracciolo B, Wang HX, Winblad B, Backman L, Qiu C, Fratiglioni L. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes.* 2010; 59: 2928–35.
 126. Enache D, Winblad B, Aarsland D. Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Curr Opin Psychiatry.* 2011; 24: 461–72.
 127. van der Linde RM, Stephan BC, Matthews FE, Brayne C, Savva GM Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. The presence of behavioral and psychological symptoms and progression to dementia in the cognitively impaired older population. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013; 28: 700–9.
 128. Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, Ercolani S, Camarda R. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2009; 18: 11–30.
 129. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86: 876–84.
 130. McKhann G., Selnes O. et al. Subjective memory symptoms in surgical and nonsurgical coronary artery patients: 6-year follow-up. *Ann Thorac Surg.* – 2009; 87(1): 27-34.
 131. Joanne R. Festa, Xiaoyu Jia et al. Association of Low Ejection Fraction With Impaired Verbal Memory in Older Patients With Heart Failure. *Arch Neurol.* 2011; 68(8): 1021-1026.
 132. Ling Zheng et al. Coronary Artery Disease is Associated with Cognitive Decline Independent of MRI Changes in Cognitively Normal Elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(3): 499–504.
 133. Majid Barekatain, Hedyeh Askarpour et al. The relationship between regional

- brain volumes and the extent of coronary artery disease in mild cognitive impairment. *J Res Med Sci*. 2014; 19(8): 739–745.
134. Deborah A. Levine et al. Functional Disability and Cognitive Impairment After Hospitalization for Myocardial Infarction and Stroke. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2014; 7: 863–871.
 135. Impact of Hypertension on Cognitive Function. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. – 2016.
 136. Shusuke Yagi, Tomoya Hara et al. Serum concentration of eicosapentaenoic acid is associated with cognitive function in patients with coronary artery disease. *Nutr J*. – 2014; 13: 112.
 137. Salo Haratz, Galit Weinstein et al. Impaired Cerebral Hemodynamics and Cognitive Performance in Patients with Atherothrombotic Disease. *J Alzheimers Dis*. 2015; 46(1): 137–144.
 138. Bos D, Vernooij M et al. Atherosclerotic calcification is related to a higher risk of dementia and cognitive decline. *Alzheimers Dement*. 2015 Jun; 11(6): 639-47.e1.
 139. Mazereeuw G, Herrmann N et al. Platelet activating factors in depression and coronary artery disease: a potential biomarker related to inflammatory mechanisms and neurodegeneration. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37(8): 1611-21.
 140. Mi-Seung Shin et al. Concomitant diastolic dysfunction further interferes with cognitive performance in moderate to severe systolic heart failure. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0184981.
 141. Shimizu A, Sakurai T et al. Left ventricular diastolic dysfunction is associated with cerebral white matter lesions (leukoaraiosis) in elderly patients without ischemic heart disease and stroke. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14: Suppl 2:71-6.
 142. Gunstad J, Poppas A et al. Relation of brain natriuretic peptide levels to cognitive dysfunction in adults > 55 years of age with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2006; 98(4): 538-40.

143. Samieri C, Perier MC et al. Association of Cardiovascular Health Level in Older Age With Cognitive Decline and Incident Dementia. *JAMA*. 2018; 320(7): 657-664.
144. Yano Y, Bakris GL et al. Association of cognitive dysfunction with cardiovascular disease events in elderly hypertensive patients. *J Hypertens*. 2014; 32(2): 423-31.
145. Бурчинский С.Г. Нейрометаболическая фармакотерапия при хронических нарушениях мозгового кровообращения. *Межд. неврологический журнал*. 2019; 6(108):46-51.
146. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журн. неврол. психиат.* 2012. Т. 112, № 12. С. 86-90.
147. Клебанов Г.И., Любицкий О.Б., Васильева О.В. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина. *Вопр. мед. химии*. 2001. № 3. С. 45-51.
148. Лянг О.В., Кочетов А.Г. Применение мексидола при ишемии головного мозга. *Журн. неврол. психиат.* 2013. Т. 113, № 12. С. 126-129.
149. М.М. Долженко, О.О. Нудченко. 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.
150. 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.
151. Chi Young Shim, Sungha Park, Donghoon Choi et al. Sex Differences in Central Hemodynamics and Their Relationship to Left Ventricular Diastolic Function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 57(10): 1234-1236.
152. Kossaify A, Nicolas N. Impact of overweight and obesity on left ventricular diastolic function and value of tissue Doppler echocardiography. *Clin Med Insights Cardiol*. 2013; 7: 43–50.

153. JJ Rayner, R Banerjee, CJ Holloway et al. The relative contribution of metabolic and structural abnormalities to diastolic dysfunction in obesity. *International Journal of Obesity*. 2018; 42: 441–447.
154. Jovana Nikolajević Starčević, Miodrag Janić and Mišo Šabović. Molecular Mechanisms Responsible for Diastolic Dysfunction in Diabetes Mellitus Patients. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20: 1197.
155. О.О. Нудченко, Л.І. Яковенко. 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.
156. О.О. Нудченко, М.М. Долженко. Когнітивні порушення у хворих з ішемічною хворобою серця та діастолічною дисфункцією. *Ліки України Плюс*. 2019; 1(37): 17-20.
157. О.О. Нудченко, М.М. Долженко. Клініко-гемодинамічні предиктори когнітивної дисфункції в пацієнтів з ішемічною хворобою серця. *Український кардіологічний журнал*. 2019; 6: 39–52.
158. O. Nudchenko, I. Vivsyanik, L. Yakovenko, C. Faradzh, M. Dolzhenko. Relationship between diastolic dysfunction and cognitive impairment in patients with CAD and HFpEF. *EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE*. 2019; 21: 506-506.
159. Russo, I.; Frangogiannis, N.G. Diabetes-associated cardiac fibrosis: Cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J. Mol. Cell. Cardiol.* Vol. 2016; 90: 84–93.
160. Shah AM, Claggett B, Kitzman D, et al. Contemporary assessment of left ventricular diastolic function in older adults: the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation*. 2017; 135: 426-39.
161. Vogel MW, Slusser JP, Hodge DO, et al. The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population-based study. *Circ Heart Fail*. 2012; 5: 144-51.
162. Ladeiras-Lopes R, Araújo M, Sampaio F, Leite-Moreira A, Fontes-Carvalho R. The impact of diastolic dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A

- systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol.* 2019 Nov; 38(11): 789-804.
163. 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).
 164. Долженко М.Н., Нудченко А.О., Фарадж К.С., Вивсянник И.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.
 165. Naylor M, Cooper LL, Enserro DM, Xanthakis V, Larson MG, Benjamin EJ, Aragam J, Mitchell GF, Vasan RS. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in the Community: Impact of Diagnostic Criteria on the Burden, Correlates, and Prognosis. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jun 1;7(11):e008291.
 166. Overton M, Pihlsgård M, Elmståhl S. Prevalence and Incidence of Mild Cognitive Impairment across Subtypes, Age, and Sex. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2019;47(4-6):219-232.
 167. Fino P, Sousa RM, Carvalho R, Sousa N, Almeida F, Pereira VH. Cognitive performance is associated with worse prognosis in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2020 Oct;7(5):3059-3066.
 168. von Bibra H, St John Sutton M. Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis. *Diabetologia.* 2010;53(6):1033-1045. doi:10.1007/s00125-010-1682-3
 169. Nadruz W, Shah AM, Solomon SD. Diastolic Dysfunction and Hypertension. *Med Clin North Am.* 2017 Jan;101(1):7-17.
 170. von Bibra H, St John Sutton M. Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis. *Diabetologia.* 2010;53(6):1033-1045. doi:10.1007/s00125-010-1682-3
 171. Vlasseros I, Katsi V, Vyssoulis G, et al. Aggravation of left ventricular diastolic

- dysfunction in hypertensives with coronary artery disease. *Hypertens Res* 2013;36:885–8.
172. Parker A. et al. Diastolic Dysfunction and Cognitive Impairment. *Neurology*. 2020, 94 (15 Supplement) 1604
173. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of sys-tolic and diastolic ventricular dysfunction in the community:appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*.2003;289:194-202.
174. O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Sleight P, Dans A, Marzona I, Bosch J, Probstfield J, Yusuf S. Cognitive impairment and risk of cardiovascular events and mortality. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1777-86.

Додаток А

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 И.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, надіслав данні для аналізу)
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)

Додаток Б

Апробація результатів дослідження

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 і доповіді на European Society of Cardiology Heart Failure Congress (Афіни, 2019), World Congress of Cardiology (Дубаї, 2018).

Додаток В

Акти впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «Київська
міська клінічна лікарня № 4»

Мостепан Т.В.

« 28 » грудня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Використання етилметилгідроксипіридину сукцинату в попередженні розвитку тривожно-депресивних розладів у пацієнтів з СН.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра кардіології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України, вул. Дорогожицька, 9, Долженко М.М., Нудченко О.О.

3. Джерело інформації: Стаття - Долженко М.Н., Нудченко А.О., Фарадж К.С., Вивсянник И.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.

4. Де впроваджено: відділення кардіології та кардіореабілітації КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4» КМДА.

5. Строки провадження: вересень 2020 р. – грудень 2020 р.

6. Загальна кількість спостережень: 50 випадків.

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: призначення етилметилгідроксипіридину сукцинату дозволяє на 10% зменшити частоту тривожно-депресивних розладів у пацієнтів з СН

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділенням кардіології
та кардіореабілітації
КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4»

« 28 » грудня 2020 р.

Лащевська О.І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. першого проректора
Національного університету
охорони здоров'я України



ім. П.Л. Шупика
чл.-кор. НАМН України
д.мед.н. проф.

Вдовиченко Ю.П.

20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

в навчальний процес кафедри кардіології
Національного університету охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика

результатів, що отримані при виконанні дисертаційної роботи, поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, Нудченка Олександра Олеговича «Роль діастолічної дисфункції в розвитку когнітивних порушень у хворих з ІХС».

№	Назва наукового досягнення, автор, рік, місце та тип видання	Форма впровадження	Дата впровадження
1.	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.	Лек. Сем.	27.11.2020 04.12.2020

Завідувач кафедри кардіології
Національного університету охорони
здоров'я України імені П.Л. Шупика,
доктор медичних наук, професор

М.М. Долженко

Затверджую
Зам. директора
з науково-лікувальної роботи
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. академіка М. Д. Стражеска
НАМН України
д-р мед. наук, професор
Корнацький В. М. _____



« 25 » 12 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Рекомендації з диспансерного нагляду за хворими з підвищеним ризиком госпіталізацій з приводу серцевої недостатності впродовж 24 місяців

2. Ким запропоновано, адреса виконавця:

кафедра кардіології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України, вул. Дорогожицька, 9, Долженко М.М., Нудченко О.О.

3. Джерело інформації:

Стаття - 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.

4. Впроваджено в роботу поліклінічного відділення ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України.

5. Термін впровадження з 20.02.2020 по 20.12.2020 рр.

6. Загальна кількість спостережень: 100

7. Ефективність впровадження: зменшення госпіталізацій з приводу СН на 10%

8. Зауваження, додатки: немає

Відповідальний за впровадження
заступник головного лікаря
по поліклінічній роботі
ДУ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска»
НАМН України

к.м.н. Циж О.В.

Затверджую
 Начальник Державної установи
 «Територіальне медичне
 об'єднання Міністерства
 внутрішніх справ України
 по місту Києву»
 Безух Т.М.
 « 14 » вересня 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Рекомендації зі скринінгу пацієнтів з серцевою недостатністю зі збереженою ФВ ЛШ з метою попередження розвитку когнітивних порушень

2. Ким запропоновано, адреса виконавця:

кафедра кардіології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України, вул. Дорогожицька, 9, Долженко М.М., Нудченко О.О.

3. Джерело інформації:

Стаття - 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.

4. Впроваджено в роботу кардіологічного відділення ДУ «ТМО МВС України по м. Києву».

5. Термін впровадження: серпень 2019 р. – серпень 2020 р.

6. Загальна кількість спостережень: 100

7. Ефективність впровадження: підвищення прихильності пацієнтів до лікування в довгостроковому терміні на 15%

8. Зауваження, додатки: немає

Відповідальний за впровадження
 завідувач кардіологічного відділення

Ковальчук С.М.