

Вплив діастолічної дисфункції на когнітивні порушення та прогноз у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

О. О. Нудченко^{ID}*A-E, Л. І. Конопляник^{ID}A-E, Н. А. Кожухарьова^{ID}A-E, М. М. Долженко^{ID}A,C,F

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

діастолічна дисфункція, когнітивні порушення, тиск наповнення лівого шлуночка, ішемічна хвороба серця, кінцева точка.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 4-10

*E-mail: alnudchenko@ukr.net

Мета роботи – оцінити вплив діастолічної дисфункції лівого шлуночка на когнітивні порушення та прогноз у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали та методи. На кафедрі кардіології НМАПО імені П. Л. Шупика виконали загальноклінічне обстеження та динамічне спостереження за 110 хворими, які отримували лікування у 2014–2016 рр. із приводу ішемічної хвороби серця. У всіх пацієнтів у період від 6 до 24 місяців була госпіталізація з приводу перкутанного коронарного втручання, ПІМ із чи без елевації сегмента ST або нестабільної стенокардії. Критерії виключення з дослідження: гострі інфекційні захворювання, алкогольна залежність, наркоманія, наявність психічних розладів; наявність протезованих клапанів серця, виражені ревматичні або дегенеративні зміни мітрального клапана; наявність в анамнезі чи під час ЕКГ фібриляції/тріпотіння передсердь; ГПМК в анамнезі. Пацієнтів поділили на три групи залежно від стадії діастолічної дисфункції: перша – 39 хворих на ІХС із нормальною діастолічною функцією; друга – 43 пацієнти з ІХС і діастолічною дисфункцією за типом порушення релаксації; третя – 28 осіб з ІХС і діастолічною дисфункцією за типом псевдонормалізації або рестрикції. Крім клінічного обстеження, з'ясування анамнезу, всім пацієнтам виконали ехокардіографічне дослідження, ультразвукове дослідження екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій, біохімічний аналіз крові, тестування за шкалами когнітивної функції. Статистичний аналіз результатів виконали, використовуючи програми Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23. Дані наведені як середнє арифметичне \pm стандартне відхилення (M \pm SD) або у відсотках для категоріальних значень з обрахуванням χ^2 Пірсона. Розбіжності середніх значень вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Характер розподілу даних визначали розрахунковим методом Шапіро–Вілка (гіпотеза про нормальність розподілу відхилялася при значеннях $p < 0,05$). Кінцеві точки аналізували шляхом будування кривої Каплана–Меєра. Статистично значущі відмінності кривих виживаності оцінювали за допомогою тесту Вілкоксона–Гехана ($p < 0,05$).

Результати. За результатами однофакторного рангового дисперсного аналізу Крускала–Воліса, показник стану діастолічної функції мав вірогідний вплив на загальну кількість балів за шкалою MMSE ($p = 0,0002$). Аналіз факторів ризику виникнення когнітивної дисфункції за шкалою MMSE показав, що ймовірність розвитку когнітивної дисфункції найбільше підвищувалась у разі збільшення показника E/e' (ВШ 6,03, 95 % ДІ 2,32–15,69, $p = 0,0002$), погіршення стану діастолічної функції (ВШ 3,18, 95 % ДІ 1,18–8,59, $p = 0,023$), а також при збільшенні рівня HbA1C (ВШ 2,65, 95 % ДІ 1,08–6,48, $p = 0,033$). Ймовірність розвитку когнітивної дисфункції за шкалою MoCA підвищувалась тільки при погіршенні стану діастолічної функції (ВШ 2,86, 95 % ДІ 1,18–6,94, $p = 0,020$). За результатами прямої множинної логістичної регресії, серед таких показників, як ТНЛШ (E/e'), вік пацієнта, ступінь ГХ, стадія ГХ, стадія ХСН, ФВ ЛШ, ФК стенокардії, вік встановлення ССЗ, тривалість ССЗ, кількість років освіти, статус куріння, приймання статинів, САТ, ДАТ, рівень загальної холестерину, рівень HbA1C, іММЛШ та індекс об'єму ЛП, після виключення статистично незначущих і неінформативних тільки показник ТНЛШ вірогідно впливав на загальну кількість балів за шкалою MMSE (ВШ 1,28, 95 % ДІ 1,11–1,47; $p = 0,0007$). Площа під кривою AUC становила 0,76, стандартна похибка $-0,05$, 95 % ДІ $-0,667$ – $0,838$. Чутливість і специфічність показника E/e', більшого за 10,5, щодо когнітивних порушень за шкалою MMSE дорівнювали 56,2 % і 87,2 % відповідно. Під час аналізу всіх кінцевих точок залежно від групи ДД виявили статистично вірогідні розбіжності кривих Каплана–Меєра щодо розвитку фібриляції передсердь ($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,016$, $p_{2,3} = 0,002$ відповідно) і також щодо госпіталізацій з приводу СН ($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,07$, $p_{2,3} = 0,006$ відповідно).

Висновки. Виявили статистично значущий вплив ДД на розвиток когнітивних порушень у пацієнтів з ІХС. Ризик розвитку когнітивних порушень за шкалою MMSE найбільше підвищувався в разі зростання показника ТНЛШ (ВШ 6,03, 95 % ДІ 2,32–15,69, $p = 0,0002$), а за шкалою MoCA підвищувалась лише при погіршенні стану діастолічної функції (ВШ 2,86, 95 % ДІ 1,18–6,94, $p = 0,02$). За результатами прямої множинної логістичної регресії, серед численних факторів ризику тільки показник ТНЛШ вірогідно впливав на загальну кількість балів за шкалою MMSE (ВШ 1,28, 95 % ДІ 1,11–1,47; $p = 0,0007$). Аналізуючи всі кінцеві точки залежно від групи ДД, виявили статистично вірогідні розбіжності кривих Каплана–Меєра щодо розвитку фібриляції передсердь ($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,016$, $p_{2,3} = 0,002$ відповідно) і госпіталізацій з приводу серцевої недостатності ($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,07$, $p_{2,3} = 0,006$ відповідно), але не випадків смерті, інсульту, гострого інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії чи ревазуляризації коронарних артерій.

Influence of diastolic dysfunction on cognitive impairment and prognosis in patients with coronary artery disease

O. O. Nudchenko, L. I. Konoplianyk, N. A. Kozhukharova, M. M. Dolzhenko

The aim of the study is to evaluate the influence of left ventricular diastolic dysfunction on cognitive impairment and prognosis in patients with coronary artery disease.

Materials and methods. A total of 110 patients, treated for coronary artery disease (CAD) between 2014–2016, underwent a general clinical examination and dynamic follow-up at the Cardiology Department of P. L. Shupyk NMAPE. All the patients had

hospitalizations for percutaneous coronary intervention, acute myocardial infarction with or without ST-segment elevation, or unstable angina within 6 months to 24 months before the examination. Exclusion criteria were acute infectious diseases, alcohol dependence, drug addiction, mental disorders; prosthetic heart valves, severe rheumatic or degenerative changes of the mitral valve; a history (or ECG recording) of atrial fibrillation / flutter or stroke. The patients were divided into three groups depending on the stage of diastolic dysfunction: the first group consisted of 39 patients with CAD and normal diastolic function; the second – 43 patients with CAD and diastolic dysfunction (DD) of the impaired relaxation type; the third – 28 patients with CAD and DD of pseudonormalization or restriction types. In addition to clinical examination and medical history taking, all the patients underwent echocardiographic examination, ultrasound examination of the brachiocephalic arteries at the extracranial level, biochemical blood analysis, as well as a testing based on cognitive function scales. Statistical analysis of the data obtained was carried out using Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23. The data were presented as arithmetic mean \pm standard deviation ($M \pm SD$) or as a percentage for categorical values with Pearson's Chi-square (χ^2) calculation. Differences in mean values were considered statistically significant at $P < 0.05$. The normality of the data distribution was checked using the Shapiro-Wilk test (a hypothesis of the normal distribution was rejected at values of $P < 0.05$). Endpoint analysis was performed by constructing Kaplan–Meier curves. Statistically significant differences in the survival curves were assessed using the Gehan's–Wilkokson test ($P < 0.05$).

Results. According to the results of the Kruskal–Wallis one-way analysis of variance, the state of diastolic function appeared to have a significant effect on the total score on the MMSE scale ($P = 0.0002$). Analysis of the risk factors for the onset of cognitive dysfunction, according to the MMSE scale indicators, showed that the probability of developing cognitive dysfunction greatly increased with an increase in the E/e' value (OR 6.03, 95 % CI 2.32–15.69, $P = 0.0002$), worsening of the diastolic function state (OR 3.18, 95 % CI 1.18–8.59, $P = 0.023$), as well as with an increase in the Hb1AC level (OR 2.65, 95 % CI 1.08–6.48, $P = 0.033$). The probability of developing cognitive dysfunction on the MoCA scale increased only with worsening of diastolic function (OR 2.86, 95 % CI 1.18–6.94, $P = 0.020$), pectoris functional class, age of cardiovascular disease (CVD) diagnosis, CVD duration, a number of years of education, smoking status, statin intake, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, total cholesterol level, HbA1c level, left ventricular mass index (LVMI) and left atrial (LA) volume index after excluding statistically insignificant and uninformative ones, only the LVFP indicator significantly influenced the total score on the MMSE scale (OR 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 95 % CI was 0.667–0.838. At the same time, the sensitivity and specificity of the E/e' value above 10.5, in relation to cognitive impairments on the MMSE scale were 56.2 % and 87.2 %, respectively. When analyzing all endpoints depending on the DD group, a statistically significant difference in the Kaplan–Meier curves with respect to atrial fibrillation was revealed ($P_{1,2} = 0.55$, $P_{1,3} = 0.016$, $P_{2,3} = 0.002$, respectively). There was also a statistically significant difference in the Kaplan–Meier curves relative to hospitalizations for heart failure ($P_{1,2} = 0.55$, $P_{1,3} = 0.07$, $P_{2,3} = 0.006$, respectively).

Conclusions. A statistically significant effect of DD on the development of cognitive impairment in patients with coronary artery disease was revealed. The risk of developing cognitive impairment according to the MMSE scale increased mostly with the LVFP value increase (OR 6.03, 95 % CI 2.32–15.69, $P = 0.0002$), and according to the MoCA scale – with the stage of diastolic function worsening (OR 2.86, 95 % CI 1.18–6.94, $P = 0.02$). The results of direct multiple logistic regression found that among the numerous risk factors, only the LVFP indicator significantly influenced the MMSE total score (OR 1.28, 95 % CI 1.11–1.47; $P = 0.0007$). The analysis of all endpoints between the diastolic dysfunction groups showed that the Kaplan–Meier curves separated to become statistically significantly different in the development of atrial fibrillation ($P_{1,2} = 0.55$, $P_{1,3} = 0.016$, $P_{2,3} = 0.002$, respectively) and hospitalization for cardiac failure ($P_{1,2} = 0.55$, $P_{1,3} = 0.07$, $P_{2,3} = 0.006$, respectively), but not in all-cause-deaths, stroke, acute myocardial infarction, unstable angina or coronary revascularization.

Key words: diastolic dysfunction, cognitive impairment, left ventricular filling pressure, ischemic heart disease, endpoint determination.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (1), 4-10

Влияние диастолической дисфункции на когнитивные нарушения и прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца

А. О. Нудченко, Л. И. Конопляник, Н. А. Кожухарёва, М. Н. Долженко

Цель работы – оценить влияние диастолической дисфункции левого желудочка на когнитивные нарушения и прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. На кафедре кардиологии НМАПО имени П. Л. Шупика проведено общеклиническое обследование и динамическое наблюдение за 110 больными, получавшими лечение в 2014–2016 гг. по поводу ишемической болезни сердца. У всех пациентов в период от 6 месяцев до 24 месяцев была госпитализация по поводу перкутанного коронарного вмешательства, ОИМ с или без подъема сегмента ST или нестабильной стенокардии. Критерии исключения из исследования: острые инфекционные заболевания, алкогольная зависимость, наркомания, наличие психических расстройств; наличие протезированных клапанов сердца, выраженные ревматические или дегенеративные изменения митрального клапана; наличие в анамнезе или при регистрации ЭКГ фибрилляции / трепетания предсердий; ОНМК в анамнезе. Пациентов поделили на три группы в зависимости от стадии диастолической дисфункции: первая – 39 больных ИБС с нормальной диастолической функцией; вторая – 43 пациентов с ИБС и диастолической дисфункцией по типу нарушения релаксации; третья – 28 больных ИБС с диастолической дисфункцией по типу псевдонормализации или рестрикции. Кроме клинического обследования, сбора анамнеза, всем пациентам выполнили эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, биохимический анализ крови, тестирование по шкалам когнитивных функций. Статистический анализ результатов проведен с использованием программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23. Данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) или в процентах для категориальных значений с вычислением хи-квадрата (χ^2) Пирсона. Различия средних значений считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Характер распределения данных определяли расчетным методом Шапиро–Уилка (гипотеза о нормальности распределения отклонялась при значениях $p < 0,05$). Анализ конечных точек проведен путем построения кривой Каплана–Мейера. Оценку статистически значимых различий кривых выживаемости проводили с помощью теста Вилкоксона–Гехана ($p < 0,05$).

Ключевые слова:

диастолическая дисфункция, когнитивные нарушения, давление наполнения левого желудочка, ишемическая болезнь сердца, конечной точки определение.

Запорожский медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 4-10

Результаты. По результатам однофакторного рангового дисперсного анализа Крускала–Уоллиса, показатель состояния диастолической функции имел достоверное влияние на общее количество баллов по шкале MMSE ($p = 0,0002$). Анализ факторов риска возникновения когнитивной дисфункции по показателям по шкале MMSE показал, что вероятность развития когнитивной дисфункции наиболее повышалась при увеличении показателя E/e' (ОШ 6,03, 95 % ДИ 2,32–15,69, $p = 0,0002$), ухудшении состояния диастолической функции (ОШ 3,18, 95 % ДИ 1,18–8,59, $p = 0,023$), а также при увеличении уровня Hb1AC (ОШ 2,65, 95 % ДИ 1,08–6,48, $p = 0,033$). Вероятность развития когнитивной дисфункции по шкале MoCA повышалась только при ухудшении состояния диастолической функции (ОШ 2,86, 95 % ДИ 1,18–6,94, $p = 0,020$). По результатам прямой множественной логистической регрессии, что среди таких показателей, как ДНЛЖ (E/e'), возраст пациента, степень ГБ, стадия ГБ, стадия ХСН, ФВ ЛЖ, ФК стенокардии, возраст установления ССЗ, продолжительность ССЗ, количество лет образования, статус курения, прием статинов, САД, ДАД, уровень общего холестерина, уровень HbA1c, ИММЛЖ и индекс объема ЛП, после исключения статистически незначимых и неинформативных только показатель ДНЛЖ достоверно влиял на общее количество баллов по шкале MMSE (ОШ 1,28, 95 % ДИ 1,11–1,47; $p = 0,0007$). Площадь под кривой AUC составила 0,76, стандартная ошибка – 0,05, 95 % ДИ – 0,667–0,838. Чувствительность и специфичность показателя E/e' , превышающего 10,5, в отношении когнитивных нарушений по шкале MMSE составили 56,2 % и 87,2 % соответственно. При анализе всех конечных точек в зависимости от группы ДД установлено статистически достоверное различие кривых Каплана–Мейера относительно ФП ($p_{1,2} = 0,55, p_{1,3} = 0,016, p_{2,3} = 0,002$ соответственно), а также относительно госпитализаций по поводу СН ($p_{1,2} = 0,55, p_{1,3} = 0,07, p_{2,3} = 0,006$ соответственно).

Выводы. Установлено статистически значимое влияние ДД на развитие когнитивных нарушений у пациентов с ИБС. Риск развития когнитивных нарушений по шкале MMSE больше повышался при росте показателя ДНЛШ (ОШ 6,03, 95 % ДИ 2,32–15,69, $p = 0,0002$), по шкале MoCA – при ухудшении стадии диастолической функции (ОШ 2,86, 95 % ДИ 1,18–6,94, $p = 0,02$). По результатам прямой множественной логистической регрессии, среди многочисленных факторов риска только показатель ДНЛШ достоверно влиял на общее количество баллов по шкале MMSE (ОШ 1,28, 95 % ДИ 1,11–1,47; $p = 0,0007$). При анализе всех конечных точек в зависимости от группы ДД отмечено статистически достоверное расхождение кривых Каплана–Мейера по развитию фибрилляции предсердий ($p_{1,2} = 0,55, p_{1,3} = 0,016, p_{2,3} = 0,002$ соответственно) и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности ($p_{1,2} = 0,55, p_{1,3} = 0,07, p_{2,3} = 0,006$ соответственно), но не случаев смерти, инсульта, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии или реваскуляризации коронарных артерий.

Чималу увагу приділяють вивченню діастолічної дисфункції (ДД) лівого шлуночка та її впливу на розвиток ускладнень і прогноз пацієнтів кардіологічного профілю. Поширеність ДД збільшується і нині перевищує поширеність систолічної дисфункції [1]. За даними систематичного огляду, ДД діагностують у майже 36 % пацієнтів, старших за 60 років [2]. Останніми роками вивчають взаємозв'язок між наявністю ДД і розвитком когнітивних порушень у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

У дослідженні Rotterdam Study [3] взяли участь 3291 осіб віком 59–98 років, в яких на початок дослідження не було ішемічної хвороби серця (ІХС), фібриляції передсердь (ФП), хронічної серцевої недостатності (ХСН), інсульту чи деменції в анамнезі. Виявилось, що гірша діастолічна функція асоційована з розвитком інсультів, деменції та німих інфарктів головного мозку, визначених за даними магнітно-резонансного дослідження.

У дослідженні [4] виявили, що розміри лівого передсердя (ЛП) незалежно асоційовані з когнітивною функцією. Відомо, що розміри ЛП пов'язані з діастолічною дисфункцією і тиском наповнення лівого шлуночка (ТНЛШ). За результатами дослідження, діаметр ЛП асоційований зі зниженням когнітивної функції незалежно від демографічних чи клінічних показників. Не виявили вірогідний зв'язок між показником систолічної функції та когнітивними порушеннями. Ймовірний механізм розвитку когнітивних порушень у пацієнтів зі збільшеними розмірами ЛП – секреція передсердного натрійуретичного пептиду (ANP) у відповідь на підвищений тиск у ЛП. Відомо, що ANP бере участь у регуляції багатьох фізіологічних процесів, включаючи натрійурез, діурез і вазодилатацію – фактори, що часто пов'язують із розвитком когнітивних порушень [5–8].

У дослідженні [9] оцінювали зв'язок між ехокардіографічними параметрами пацієнтів і когнітивною дисфункцією, яку визначали як кількість балів за шкалою Монреальської шкали оцінювання когнітивних функцій

(MoCA). Мультиваріантний логістичний регресійний аналіз (скорегований на вік, стать та інші важливі клінічні фактори) показав: відношення шансів (ВШ) ЛКП удвічі більше за наявності когнітивних порушень порівняно з нормальними гемодинамічними показниками серця ($p = 0,03$). Предиктором легких когнітивних порушень також був ТНЛШ (скореговане ВШ 1,07 на кожне підвищення на одиницю показника E/e' , $p = 0,022$), але не структурні параметри серця.

Низка дослідників припускають, що погіршення діастолічної функції спричиняє розвиток серцевої недостатності, а також є предиктором смерті від усіх причин, хоча результати досліджень виявилися неоднорідними, і в дослідження залучали пацієнтів із різними кардіологічними патологіями. Отже, остаточно не вирішене питання щодо впливу наявності діастолічної дисфункції на розвиток когнітивних порушень, а також на прогноз у пацієнтів із доведеною ІХС.

Мета роботи

Оцінити вплив діастолічної дисфункції лівого шлуночка на когнітивні порушення і прогноз у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

Матеріали і методи дослідження

На кафедрі кардіології НМАПО імені П. Л. Шупика здійснили загальноклінічне обстеження та динамічне спостереження за 110 хворими, які отримували лікування у 2014–2016 рр. із приводу ішемічної хвороби серця. У всіх пацієнтів у період від 6 місяців до 24 місяців була госпіталізація з приводу перкутанного коронарного втручання, ГІМ з чи без елевачії сегмента ST або нестабільної стенокардії. Критерії виключення з дослідження: гострі інфекційні захворювання, алкогольна залежність,

наркоманія, наявність психічних розладів; наявність протезованих клапанів серця, виражені ревматичні або дегенеративні зміни мітрального клапана; наявність в анамнезі чи під час реєстрації ЕКГ фібриляції/тріпотіння передсердь; гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) в анамнезі.

Після встановлення відповідності критеріям залучення/виключення залежно від результатів ехокардіографічного дослідження, згідно з чинними рекомендаціями [10], залежно від E/e' , який показує тиск наповнення лівого шлуночка, а також показників E/A , індексованого об'єму ЛШ, швидкості ТР сформували три групи хворих:

– перша – 39 пацієнтів з ІХС із показником $E/e' < 10$, $E/A \leq 0,8$, індексованим об'ємом ЛП < 34 мл/м², що відповідає нормальному ТНЛШ і нормальній діастолічній функції ЛШ;

– друга – 43 особи з ІХС із показником $E/e' < 10$, $E/A \leq 0,8$, що відповідає низькому або нормальному ТНЛШ, ДД за типом порушення релаксації;

– третя – 28 хворих на ІХС із 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 або рестрикції;

Крім клінічного обстеження, з'ясування анамнезу та інформації щодо препаратів, які пацієнти отримують, аналізу медичної документації, всім хворим виконали ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ), ультразвукове дослідження екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій, біохімічний аналіз крові, тестування за валідованими шкалами й опитувальниками для визначення наявності та ступеня когнітивних порушень (MMSE, MoCA).

Статистичний аналіз результатів виконали, використовуючи програми Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23. Дані наведені як середнє арифметичне \pm стандартне відхилення ($M \pm SD$) або у відсотках для категоріальних значень з обрахуванням χ^2 Пірсона. Розбіжності середніх значень вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Характер розподілу даних визначали розрахунковим методом Шапіро–Вілка (гіпотеза про нормальність розподілу відхилялася при значеннях $p < 0,05$). Кінцеві точки аналізували шляхом будівництва кривої Каплана–Меєра. Статистично значущі відмінності кривих виживаності оцінювали за допомогою тесту Вілкоксона–Гехана ($p < 0,05$).

Результати

Середній вік у I групі становив $57,9 \pm 8,7$ року, II – $61,4 \pm 8,9$, III – $61,4 \pm 8,5$ року, без вірогідної різниці між групами ($p_{1,2} = 0,07$; $p_{1,3} = 0,13$; $p_{2,3} = 0,89$).

За результатами офісного вимірювання артеріального тиску (АТ), рівні САТ і ДАТ у першій групі становили $135,6 \pm 15,4$ мм рт. ст. і $82,6 \pm 7,5$ мм рт. ст.; у другій групі – $140,5 \pm 22,8$ мм рт. ст. і $85,5 \pm 11,5$ мм рт. ст.; у третій – $141,2 \pm 15,5$ мм рт. ст. і $86,5 \pm 10,6$ мм рт. ст. відповідно. Різниця за рівнями САТ і ДАТ між групами невірогідна.

Підвищений АТ під час офісного вимірювання зареєстрували у 25,6 % пацієнтів I групи, 37,2 % осіб II групи, 35,7 % хворих III групи. Різниця за цими показниками між групами невірогідна ($p > 0,05$).

Різниця між поширеністю стенозуювального атеросклерозу екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій також невірогідна ($p > 0,05$).

За результатами однофакторного рангового дисперсного аналізу Крускала–Воліса, показник стану діастолічної функції мав вірогідний вплив на загальну кількість балів за шкалою MMSE ($p = 0,0002$).

Аналіз факторів ризику виникнення когнітивної дисфункції за показниками шкали MMSE показав: вірогідність розвитку когнітивної дисфункції найбільше підвищувалася в разі збільшення показника E/e' (ВШ $6,03$, 95 % ДІ $2,32$ – $15,69$, $p = 0,0002$), погіршення стану діастолічної функції (ВШ $3,18$, 95 % ДІ $1,18$ – $8,59$, $p = 0,023$), при збільшенні рівня Hb1AC (ВШ $2,65$, 95 % ДІ $1,08$ – $6,48$, $p = 0,033$). Вірогідність розвитку когнітивної дисфункції за шкалою MoCA підвищувалась тільки при погіршенні стану діастолічної функції (ВШ $2,86$, 95 % ДІ $1,18$ – $6,94$, $p = 0,020$).

За результатами прямої множинної логістичної регресії, серед таких показників, як ТНЛШ (E/e'), вік пацієнта, ступінь ГХ, стадія ГХ, стадія ХСН, ФВ ЛШ, ФК стенокардії, вік встановлення ССЗ, тривалість ССЗ, кількість років освіти, статус куріння, приймання статинів, САТ, ДАТ, рівень загального холестерину, рівень HbA1C, iMMЛШ та індекс об'єму ЛП, після виключення статистично незначущих і неінформативних тільки показник ТНЛШ вірогідно впливав на загальну кількість балів за шкалою MMSE (ВШ $1,28$, 95 % ДІ $1,11$ – $1,47$; $p = 0,0007$). Площа під кривою АUC становила $0,76$, стандартна похибка – $0,05$, 95 % ДІ – $0,667$ – $0,838$. Чутливість і специфічність показника E/e' , більшого за $10,5$, щодо когнітивних порушень за шкалою MMSE становили $56,2$ % і $87,2$ % відповідно.

Для оцінювання прогностичного значення ДД у пацієнтів з ІХС здійснили опитування 110 осіб наприкінці періоду спостереження щодо кінцевих точок: смерть, ГІМ, НС, інсульт, розвиток ФП, госпіталізація з приводу погіршення перебігу СН, процедура ревазуляризації коронарних артерій. Середня тривалість спостереження становила $734,0 \pm 66,9$ днів у першій групі, $740,0 \pm 55,8$ днів у другій, $703,0 \pm 64,3$ днів у третій групі. Середня тривалість спостереження вірогідно не відрізнялась ($p > 0,05$).

За результатами, що наведені в таблиці 1, у першій групі зареєстрували один випадок смерті (2,6 %) та один 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 ревазуляризації коронарних артерій (10,3 %), у двох пацієнтів уперше виявили ФП (5,1 %). Відповідні показники у другій групі: 2 (4,7 %), 3 (7,0 %), 1 (2,3 %), 2 (4,7 %), 2 (4,7 %), 2 (4,7 %); у третій групі: 1 (3,6 %), 1 (3,6 %), 3 (10,7 %), 2 (7,1 %), 7 (25,0 %), 1 (3,6 %), 8 (28,6 %). Різниця між відсотком пацієнтів, які досягли кінцевої точки, виявилась вірогідною щодо випадків погіршення перебігу СН між другою та третьою групами ($\chi^2 = 6,34$, $p = 0,012$), а також щодо нових випадків ФП: вірогідно більша кількість випадків зафіксована у третій групі порівняно з першою ($\chi^2 = 7,05$, $p = 0,008$) і другою ($\chi^2 = 8,02$, $p = 0,005$).

Для визначення прогностичної значущості ДД побудували криву Каплана–Меєра щодо смерті, випадків ГІМ,

Таблиця 1. Відсоток пацієнтів, які досягли кінцевих точок залежно від групи ДД

Подія	I група		II група		III група	
	n	%	n	%	n	%
Смерть від усіх причин	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 %

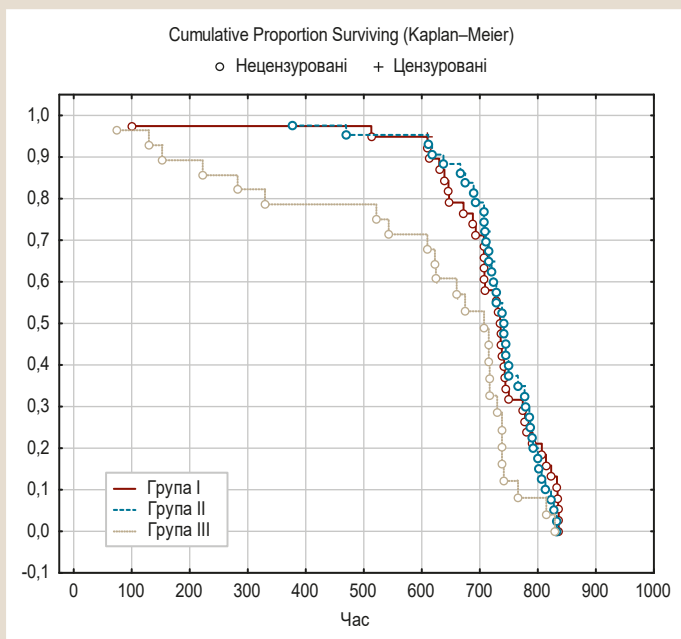


Рис. 1. Крива Каплана–Меєра під час аналізу кінцевої точки (ФП) у хворих на ІХС залежно від групи ДД.

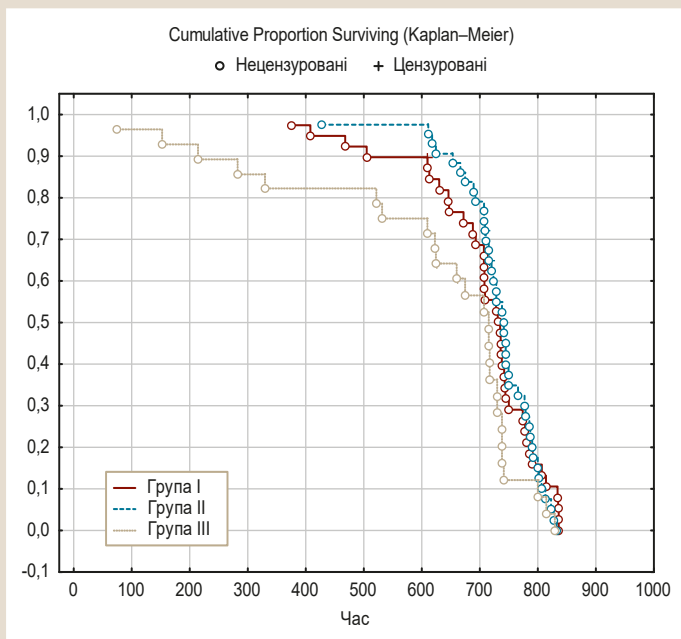


Рис. 2. Крива Каплана–Меєра під час аналізу кінцевої точки (СН) у хворих на ІХС залежно від групи ДД.

НС, інсульту, процедури реваскуляризації коронарних артерій, розвитку ФП, госпіталізації з приводу СН.

Під час аналізу всіх кінцевих точок залежно від групи ДД виявили статистично вірогідні ($\chi^2 = 9,9$, $p = 0,007$) розбіжності кривих Каплана–Меєра щодо ФП ($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,016$, $p_{2,3} = 0,002$ відповідно) (рис. 1).

Також встановили статистично вірогідні ($\chi^2 = 7,8$, $p = 0,02$) розбіжності кривих Каплана–Меєра щодо госпіталізації з приводу СН ($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,07$, $p_{2,3} = 0,006$ відповідно) (рис. 2).

Не виявили вірогідні розбіжності кривих Каплана–Меєра залежно від групи ДД щодо випадків смерті, ГІМ, НС, інсульту, процедури реваскуляризації коронарних артерій ($p > 0,05$).

Обговорення

У результаті цього дослідження підтвердили отримані раніше відомості про вплив діастолічної дисфункції на розвиток когнітивних порушень.

Показник ТНЛШ виявився незалежним предиктором розвитку когнітивної дисфункції. У нещодавньому дослідженні [11] 1438 пацієнтів показано, що зі збільшенням показника ТНЛШ погіршується стан когнітивних функцій. У цьому дослідженні підтверджено також, що з погіршенням діастолічної функції підвищується гіперінтенсивність білої речовини головного мозку за результатами МРТ.

У систематичному огляді [12] показано вплив доклінічної стадії ДД на розвиток систолічної СН, а в дослідженні [13] виявлено, що ДД також впливає на ризик госпіталізації з приводу погіршення перебігу серцевої недостатності. Наші дані щодо прогностичного значення ДД у виникненні першого епізоду фібриляції передсердь підтвержені в роботі [14], хоча основним параметром, за яким визначали наявність і вираженість ДД у цьому дослідженні, був показник E/A.

У дослідженні, що здійснили, не виявили вірогідний вплив ані стану діастолічної функції, ані показника ТНЛШ на смертність, хоча в більшості досліджень показано зв'язок між ДД, MACE і/або смертністю. Це, з одного боку, можна пояснити відносно невеликим періодом спостереження. З іншого боку, на думку авторів систематичного огляду [15], – різними підходами до оцінювання діастолічної дисфункції, її градацій у статистичних аналізах.

Висновки

1. Виявили статистично значущий вплив ДД на розвиток когнітивних порушень у пацієнтів з ІХС. Ризик розвитку когнітивних порушень за шкалою MMSE найбільше підвищувався в разі зростання показника ТНЛШ (ВШ 6,03, 95 % ДІ 2,32–15,69, $p = 0,0002$), а за шкалою MoCA підвищувався тільки при погіршенні стану діастолічної функції (ВШ 2,86, 95 % ДІ 1,18–6,94, $p = 0,02$).

2. За результатами прямої множинної логістичної регресії, серед численних факторів ризику тільки показник ТНЛШ вірогідно впливав на загальну кількість балів за шкалою MMSE (ВШ 1,28, 95 % ДІ 1,11–1,47; $p = 0,0007$).

3. Аналізуючи всі кінцеві точки залежно від групи ДД, виявили статистично вірогідні розбіжності кривих Каплана–Меєра щодо розвитку фібриляції передсердь

($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,016$, $p_{2,3} = 0,002$ відповідно) і госпіталізації із приводу серцевої недостатності ($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,07$, $p_{2,3} = 0,006$ відповідно), але не випадків смерті, інсульту, гострого інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії чи реваскуляризації коронарних артерій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 31.08.2020

Після доопрацювання / Revised: 06.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 16.10.2020

Відомості про авторів:

Нудченко О. О., асистент каф. кардіології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2438-9121](https://orcid.org/0000-0003-2438-9121)

Конопляник Л. І., канд. мед. наук, асистент каф. кардіології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3673-3789](https://orcid.org/0000-0002-3673-3789)

Кожухарьова Н. А., канд. мед. наук, доцент каф. кардіології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0356-7892](https://orcid.org/0000-0002-0356-7892)

Долженко М. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. кардіології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8559-9598](https://orcid.org/0000-0002-8559-9598)

Information about authors:

Nudchenko O. O., MD, Assistant of Cardiology Department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Konoplianyk L. I., MD, PhD, Assistant of Cardiology Department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Kozhukharova N. A., MD, PhD, Associate Professor of Cardiology Department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Dolzhenko M. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Cardiology Department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Нудченко А. О., ассистент каф. кардиологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Конопляник Л. И., канд. мед. наук, ассистент каф. кардиологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Кожухарёва Н. А., канд. мед. наук, доцент каф. кардиологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Долженко М. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. кардиологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample / M. Fischer et al. *European Heart Journal*. 2003. Vol. 24. Issue 4. P. 320-328. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00428-1](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00428-1)
- [2] Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review / E. E. van Riet et al. *European Journal of Heart Failure*. 2016. Vol. 18. Issue 3. P. 242-252. <https://doi.org/10.1002/ejhf.483>

- [3] Subclinical cardiac dysfunction increases the risk of stroke and dementia: the Rotterdam Study / R. F. de Bruijn et al. *Neurology*. 2015. Vol. 84. Issue 8. P. 833-840. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001289>
- [4] Left atrial size is independently associated with cognitive function / M. L. Alosco et al. *International Journal of Neuroscience*. 2013. Vol. 123. Issue 8. P. 544-552. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.774396>
- [5] Antihypertensive therapy is associated with reduced rate of conversion to Alzheimer's disease in midregional proatrial natriuretic peptide stratified subjects with mild cognitive impairment / P. Schneider et al. *Biological Psychiatry*. 2011. Vol. 70. Issue 2. P. 145-151. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.036>
- [6] Blood Vessel Function and Cognition in Elderly Patients With Atherosclerosis / D. J. Moser et al. *Stroke*. 2004. Vol. 35. Issue 11. P. e369-e372. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000145050.35039.51>
- [7] B-type natriuretic peptide as a predictor of declining cognitive function and dementia – a cohort study of an elderly general population with a 5-year follow-up / T. Kerola et al. *Annals of Medicine*. 2010. Vol. 42. Issue 3. P. 207-215. <https://doi.org/10.3109/07853891003652542>
- [8] Diuretic use is associated with better learning and memory in older adults in the Ginkgo Evaluation of Memory study / S. Yasar et al. *Alzheimer's & Dementia*. 2012. Vol. 8. Issue 3. P. 188-195. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.010>
- [9] Mild cognitive impairment is associated with subclinical diastolic dysfunction in patients with chronic heart disease / J. W. Sacre et al. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2018. Vol. 19. Issue 3. P. 285-292. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex169>
- [10] 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 / S. F. Nagueh et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016. Vol. 29. Issue 4. P. 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- [11] Diastolic dysfunction and cognitive impairment / A. S. Parker et al. *Alzheimer's & Dementia*. 2020. Vol. 16. Issue S6. P. e038487. <https://doi.org/10.1002/alz.038487>
- [12] Assessing the Risk of Progression From Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Overt Heart Failure: A Systematic Overview and Meta-Analysis / J. B. Echouffo-Tcheugui et al. *JACC: Heart Failure*. 2016. Vol. 4. Issue 4. P. 237-248. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.09.015>
- [13] Contemporary Assessment of Left Ventricular Diastolic Function in Older Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study / A. M. Shah et al. *Circulation*. 2017. Vol. 135. Issue 5. P. 426-439. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024825>
- [14] The Natural History of Preclinical Diastolic Dysfunction: A Population-Based Study / M. W. Vogel, J. P. Slusser, D. O. Hodge, H. H. Chen. *Circulation: Heart Failure*. 2012. Vol. 5. Issue 2. P. 144-151. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959668>
- [15] The impact of diastolic dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis / R. Ladeiras-Lopes et al. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2019. Vol. 38. Issue 11. P. 789-804. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.03.007>

References

- [1] Fischer, M., Baessler, A., Hense, H. W., Hengstenberg, C., Muscholl, M., Holmer, S., Döring, A., Broeckel, U., Riegger, G., & Schunkert, H. (2003). Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *European Heart Journal*, 24(4), 320-328. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00428-1](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00428-1)
- [2] van Riet, E. E., Hoes, A. W., Wagenaar, K. P., Limburg, A., Landman, M. A., & Rutten, F. H. (2016). Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *European Journal of Heart Failure*, 18(3), 242-252. <https://doi.org/10.1002/ejhf.483>
- [3] de Bruijn, R. F., Portegies, M. L., Leening, M. J., Bos, M. J., Hofman, A., van der Lugt, A., Niessen, W. J., Vernooij, M. W., Franco, O. H., Koudstaal, P. J., & Ikram, M. A. (2015). Subclinical cardiac dysfunction increases the risk of stroke and dementia: the Rotterdam Study. *Neurology*, 84(8), 833-840. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001289>
- [4] Alosco, M. L., Gunstad, J., Jerskey, B. A., Clark, U. S., Hassentab, J. J., Xu, X., Poppas, A., Cohen, R. A., & Sweet, L. H. (2013). Left atrial size is independently associated with cognitive function. *International Journal of Neuroscience*, 123(8), 544-552. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.774396>
- [5] Schneider, P., Buerger, K., Teipel, S., Uspenskaya, O., Hartmann, O., Hansson, O., Minthon, L., Rujescu, D., Moeller, H. J., Zetterberg, H., Blennow, K., Ernst, A., Bergmann, A., & Hampel, H. (2011). Antihypertensive therapy is associated with reduced rate of conversion to Alzheimer's disease in midregional proatrial natriuretic peptide stratified subjects with mild cognitive impairment. *Biological Psychiatry*, 70(2), 145-151. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.036>

- [6] Moser, D. J., Hoth, K. F., Robinson, R. G., Paulsen, J. S., Sinkey, C. A., Benjamin, M. L., Schultz, S. K., & Haynes, W. G. (2004). Blood Vessel Function and Cognition in Elderly Patients With Atherosclerosis. *Stroke*, 35(11), e369-e372. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000145050.35039.51>
- [7] Kerola, T., Nieminen, T., Hartikainen, S., Sulkava, R., Vuolteenaho, O., & Kettunen, R. (2010). B-type natriuretic peptide as a predictor of declining cognitive function and dementia – a cohort study of an elderly general population with a 5-year follow-up. *Annals of Medicine*, 42(3), 207-215. <https://doi.org/10.3109/07853891003652542>
- [8] Yasar, S., Lin, F. M., Fried, L. P., Kawas, C. H., Sink, K. M., DeKosky, S. T., Carlson, M. C., & Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. (2012). Diuretic use is associated with better learning and memory in older adults in the Ginkgo Evaluation of Memory study. *Alzheimer's & Dementia*, 8(3), 188-195. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.010>
- [9] Sacre, J. W., Ball, J., Wong, C., Chan, Y. K., Stewart, S., Kingwell, B. A., & Carrington, M. J. (2018). Mild cognitive impairment is associated with subclinical diastolic dysfunction in patients with chronic heart disease. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 19(3), 285-292. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex169>
- [10] Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & Waggoner, A. D. (2016). 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- [11] Parker, A. S., Himali, J. J., Beiser, A. S., Short, M. I., Kautz, T., Vasan, R. S., & Seshadri, S. (2020). Diastolic dysfunction and cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 16(S6), Article e038487. <https://doi.org/10.1002/alz.038487>
- [12] Echioffo-Tcheugui, J. B., Erqou, S., Butler, J., Yancy, C. W., & Fonarow, G. C. (2016). Assessing the Risk of Progression From Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Overt Heart Failure: A Systematic Overview and Meta-Analysis. *JACC: Heart Failure*, 4(4), 237-248. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.09.015>
- [13] Shah, A. M., Claggett, B., Kitzman, D., Biering-Sørensen, T., Jensen, J. S., Cheng, S., Matsushita, K., Konety, S., Folsom, A. R., Mosley, T. H., Wright, J. D., Heiss, G., & Solomon, S. D. (2017). Contemporary Assessment of Left Ventricular Diastolic Function in Older Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*, 135(5), 426-439. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024825>
- [14] Vogel, M. W., Slusser, J. P., Hodge, D. O., & Chen, H. H. (2012). The Natural History of Preclinical Diastolic Dysfunction: A Population-Based Study. *Circulation: Heart Failure*, 5(2), 144-151. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959668>
- [15] Ladeiras-Lopes, R., Araújo, M., Sampaio, F., Leite-Moreira, A., & Fontes-Carvalho, R. (2019). The impact of diastolic dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 38(11), 789-804. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.03.007>