

Предикторы когнитивной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка

Цель работы — изучить предикторы ухудшения когнитивной функции (КФ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Материалы и методы. Обследованы 124 пациента с ХСН в возрасте от 18 до 75 лет, II–IV функциональных классов (ФК) по NYHA. Когнитивная функция оценивалась с помощью короткой шкалы исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE), пробы Шульце, шкалы HADS. Когнитивной дисфункцией (КД) считалось количество набранных баллов по шкале MMSE ≤ 26 . Кроме стандартного общеклинического обследования проводились оценка качества жизни по опроснику The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ); расчет индекса бытовой физической активности с помощью анкеты Университета Дюка (DASI); тест с 6-минутной ходьбой; иммуноферментные исследования (определение уровня интерлейкина 6, NT-proBNP, инсулина), УЗ-диагностика вазодилатирующей функции эндотелия плечевой артерии с помощью пробы с реактивной гиперемией. Статистические методы: описательная статистика (медиана, верхний и нижний квартили), унивариантная логистическая регрессия, мультивариантная логистическая регрессия.

Результаты и обсуждение. Когнитивная дисфункция наблюдалась у 68,5 % обследованных и была ассоциирована с возрастом (отношение шансов (ОШ) 1,07; 95 % ДИ: 1,03–1,11), длительностью симптомов ХСН (ОШ 1,02; 95 % ДИ: 1,001–1,03), а также с наличием и длительностью таких сопутствующих заболеваний, как гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) (ОШ 3,46; 95 % ДИ: 1,44–8,30 и ОШ 2,60; 95 % ДИ: 1,14–5,90 соответственно). По данным унивариантного регрессионного анализа, высокий риск КД имеют пациенты III–IV ФК по NYHA (ОШ 2,68; 95 % ДИ: 1,22–5,87), с худшим качеством жизни по опроснику MLHFQ (ОШ 1,02; 95 % ДИ: 1,002–1,04) и более высоким уровнем церулоплазмينا крови (ОШ 1,02; 95 % ДИ: 1,01–1,03). Наряду с этим, меньший риск возникновения КД был сопряжен с лучшим функциональным статусом пациентов (тест с 6-минутной ходьбой, индекс DASI (ОШ 0,996; 95 % ДИ: 0,99–0,999 и ОШ 0,96; 95 % ДИ: 0,94–0,99 соответственно), лучшей приверженностью к лечению (ОШ 0,77; 95 % ДИ: 0,60–0,98), а также с лучшим поток-зависимым вазодилаторным ответом (ОШ 0,9; 95 % ДИ: 0,83–0,98). По результатам многомерного анализа, независимыми предикторами КД у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ являются возраст, длительность ГБ, низкая приверженность к лечению и уровень церулоплазмينا плазмы крови.

Выводы. Когнитивная дисфункция наблюдается у большинства пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, и ассоциирована с возрастом, длительностью симптомов ХСН, а также наличием и длительностью таких сопутствующих заболеваний, как ГБ и ИБС. Высокий риск КД имеют пациенты III–IV ФК по NYHA, с худшим качеством жизни по опроснику MLHFQ и более высоким уровнем церулоплазмينا крови. В то же время риск возникновения КД ниже у лиц с лучшим функциональным статусом (тест с 6-минутной ходьбой, индекс DASI), приверженностью к лечению, а также лучшим поток-зависимым вазодилатор-



**А.С. Солонович,
А.В. Ляшенко,
Л.С. Мхитарян,
Т.И. Гавриленко,
И.Л. Ревенько,
Л.Г. Воронков**

ГУ «Национальный научный центр „Институт кардиологии имени акад. Н. Д. Стражеско“ НАМН Украины»,
Киев

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Воронков Леонід Георгійович
д. мед. н., проф., керівник відділу
серцевої недостатності

03151, м. Київ,
вул. Народного Ополчення, 5
E-mail: lgvoronkov@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
13 серпня 2018 р.

ным ответом. По результатам многомерного анализа, независимыми предикторами КД у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ являются возраст, длительность ГБ, неудовлетворительная приверженность к лечению и уровень церулоплазмина плазмы крови.

Ключевые слова:

хроническая сердечная недостаточность, когнитивная дисфункция, нейропсихологическое тестирование, предикторы, коморбидность.

На сегодня хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одним из наиболее прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы, которое характеризуется высокой смертностью и госпитализацией пациентов [1, 36, 42]. Примерно каждый пятый из них умирает в течение первого года после установления диагноза ХСН [25]. Распространенность ХСН увеличивается с возрастом [27], в связи с чем возрастает роль сопутствующих заболеваний в ее прогрессировании [44].

В ряде исследований установлено, что наличие ХСН в 2 раза увеличивает риск развития когнитивной дисфункции (КД) [26], а ее распространенность среди больных с ХСН, по данным разных авторов, достигает 30–80 % [29]. КД, в свою очередь, является независимым прогностическим маркером неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН [31]. Следует отметить, что в повседневной врачебной практике КД у пациентов с ХСН, как правило, не оценивается, а клинические факторы, ассоциированные с наличием КД, мало изучены.

Цель работы — изучение предикторов ухудшения когнитивной функции (КФ) у пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Материалы и методы

Обследованы 124 пациента со стабильной ХСН и сниженной ФВ ЛЖ (< 40 %) в возрасте от 25 до 75 лет (Me = 63,0 (54; 68,3)), наблюдавшиеся в отделе сердечной недостаточности ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско” НАМН Украины».

В исследование не включали пациентов старше 75 лет, с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, органическими поражениями головного мозга (черепно-мозговая травма, инфекционные заболевания, опухоли и др.), нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Альцгеймера, Паркинсона и др.), онкологическими и инфекционными заболеваниями, гипертрофической кардиомиопатией, воспалитель-

ными и рестриктивными поражениями миокарда, острым коронарным синдромом, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) давностью менее 3 мес, приобретенными органическими и врожденными пороками сердца, а также лиц, принимавших препараты, используемые для лечения когнитивных нарушений.

Диагноз основного заболевания определяли на основании общеклинического обследования, инструментальных и лабораторных методов. ХСН диагностировали согласно рекомендациям по диагностике и лечению сердечной недостаточности (СН) Европейского общества кардиологов и соответствующими рекомендациями Ассоциации кардиологов Украины [4, 15]. До включения в исследование все пациенты консультированы неврологом и, в случае необходимости, подвергнуты МРТ-исследованию головного мозга.

Протокол обязательного обследования включал электрокардиографию, эхокардиографию по стандартной методике, рутинные лабораторные анализы с определением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле EPI [40], оценку качества жизни с помощью опросника The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), оценку индекса бытовой физической активности — Duke Activity Status Index (DASI) с помощью анкеты Университета Дюка [3, 7]. Для оценки состояния КФ использовали стандартизированные методы нейропсихологического тестирования: сокращенную шкалу исследования психического статуса Mini-Mental State Examination (MMSE), пробу Шульце [20]; с помощью шкалы HADS оценивались уровни депрессии и тревоги [43]. Для оценки приверженности к лечению использовался опросник Мориски—Грина [9]. Всем больным проводилось определение маркеров оксидантного стресса (миелопероксидаза — МПО) и антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы), а также церулоплазмина (ЦП) и цитруллин [13]. Иммунологические методы исследования включали определение уровня NT-proBNP, инсулина и интерлейкина 6 в сыворотке крови [21, 23]. Оценка вазодилаторной функции эндотелия (поток-

Таблиця 1. Клиническая характеристика и структура фармакотерапии пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ

Параметр	n	%
Количество пациентов	124	100
Мужчины	103	83,1
ДКМП	19	15,3
ИБС	96	77,4
ГБ	92	74,2
ИМ	49	39,5
ФП	65	52,4
ФК II по NYHA	44	35,5
ФК III—IV по NYHA	80	64,5
ХОБЛ	22	17,7
Анемия	36	29
Сахарный диабет	35	28,2
Диуретики	118	95
Ингибиторы АПФ	69	56
БАБ	108	87,5
АМР	103	83

Примечание. ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; ИМ — инфаркт миокарда; ФП — фибрилляция предсердий; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; БАБ — β -адреноблокаторы; АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

зависимой вазодилатации) проводилась ультразвукографическим методом с помощью пробы с реактивной гиперемией [28]. Критерием наличия КД служило количество набранных баллов по шкале MMSE ≤ 26 .

Статистическая обработка информации осуществлялась с помощью программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics (версия 22.0). На первом этапе факторы КД тестировались с помощью бинарной логистической регрессии (унивариантный анализ); были рассчитаны нескорректированные отношения шансов (ОШ) (*odds ratio*) и 95 % доверительные интервалы (ДИ) (*confidence intervals*). На следующем этапе нашей работы статистически значимые факторы КД ($p < 0,05$) последовательно включались в модель мультивариантной логистической регрессии (*stepwise approach*) для определения скорректированного ОШ. В многомерной модели исключались факторы, которые при парной корреляции давали высокий линейный коэффициент корреляции ($r > 0,8$). Качество многомерной логистической регрессии определялось на основании теста сравнения правдоподобия (Likelihood Ratio Test).

Результаты и обсуждение

У исследуемых КД, по данным теста MMSE, имела место в большинстве случаев, то есть у 85 (68,6 %) пациентов. Их клиническая характеристика представлена в табл. 1.

Таблиця 2. Результаты регрессионного анализа* у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ относительно наличия КД (клинико-демографические параметры)

Показатель	ОШ	95 % ДИ		p
		НГ	ВГ	
Возраст	1,07	1,03	1,11	< 0,001
Мужчины	0,63	0,21	1,88	0,411
ИМТ	1,00	0,93	1,07	0,928
ИМ в анамнезе	2,06	0,91	4,66	0,084
Анемия	1,55	0,65	3,72	0,324
Гипотиреоз	0,55	0,14	2,16	0,389
Сахарный диабет	1,80	0,73	4,44	0,200
Статус курильщика	0,68	0,29	1,63	0,392
ИБС	3,46	1,44	8,30	0,005
ИБС в сочетании с ГБ	2,60	1,14	5,90	0,024
Фибрилляция предсердий	1,44	0,67	3,09	0,345
ФК II по NYHA	0,37	0,17	0,82	0,014
ФК III—IV по NYHA	2,68	1,22	5,87	0,014
Сумма баллов по анкете MLHFQ	1,02	1,002	1,04	0,033
Сумма баллов по анкете DASI	0,96	0,94	0,99	0,004
Анкета Мориски—Грина	0,77	0,60	0,98	0,031
Дистанция 6-минутной ходьбы	0,996	0,99	0,999	0,025
ПЗВД	0,9	0,83	0,98	0,013
Длительность ХСН	1,02	1,001	1,03	0,038
Длительность ГБ	1,07	1,03	1,12	0,002
Длительность ИБС	1,15	1,06	1,24	0,001

Примечание. *Бинарная логистическая регрессия (унивариантный анализ); ИМТ — индекс массы тела; ИМ — инфаркт миокарда; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; MLHFQ — The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; DASI — Duke Activity Status Index; ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; НГ — нижняя граница; ВГ — верхняя граница.

Как видно из табл. 2, предикторами КД у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ по результатам бинарной регрессии являлись: возраст, сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), а также их длительность. Достоверно более высокий риск развития КД имели лица с худшим качеством жизни и высоким функциональным классом (ФК) по NYHA, а также пациенты с большей длительностью ХСН. В то же время меньший риск возникновения КД наблюдался у исследуемых с более высоким уровнем физической активности, лучшей приверженностью к лечению, а также лучшим эндотелий-зависимым вазодилаторным ответом [21].

Статистически значимой связи между гемодинамическими, основными эхокардиографическими показателями и риском КД у наших пациентов выявлено не было (табл. 3).

Что касается лабораторных параметров, то более высокие уровни ЦП у наших пациентов были достоверно ассоциированы с риском возникновения у них КД. Наряду с этим, более высокие уровни СКФ (> 60 мл/мин/1,73 м²) были сопряжены с меньшим риском КД у исследуемых (табл. 4).

В мультивариантной регрессионной модели независимыми предикторами КД у наших пациентов являлись возраст, длительность ГБ и уровень ЦП плазмы крови. Вместе с тем, лучшая приверженность к лечению была сопряжена с меньшим риском КД (табл. 5).

Проведенное исследование позволило подтвердить данные о высокой распространенности КД среди пациентов с ХСН [29], а также установить, что КД при ХСН наблюдается значительно чаще у пациентов III–IV ФК по NYHA и сопряжена с их худшими функциональными возможностями по данным теста с 6-минутной ходьбой и оценки индекса физической активности с помощью анкеты DASI. Вышеозначенная связь между наличием когнитивных расстройств, с одной стороны, и низкими физическими возможностями — с другой, находит свое отражение в худшем качестве жизни у таких пациентов.

Важной представляется выявленная нами связь между КД и приверженностью к терапии, что соответствует представлениям о роли когнитивных расстройств в реализации терапевтических схем лечения [12]. Роль основной патологии (ИБС и ГБ) как предиктора КД можно рассматривать как ожидаемый результат, который, по-видимому, отражает, с одной стороны, параллелизм развития атеросклеротических изменений в различных сосудистых бассейнах, а с другой — значение фактора повышения АД в формировании когнитивных расстройств [14, 22].

Весьма интересными представляются полученные нами данные о связи уровня ЦП с когнитивными нарушениями. Известно, что ЦП является естественным регулятором процессов окислации, обладающим как про-, так и антиоксидантной активностью [11]. При острой гипоксии ЦП может действовать как прооксидант, выступая катализатором окисления липопротеидов низкой плотности в присутствии супероксидного аниона, на основании чего ЦП относят к реагентам острой фазы воспаления [38]. С другой стороны, ЦП может выступать как антиоксидант, этот механизм обусловлен его участием в реакциях окисления железа [16]. Известно, что повышение уровня ЦП отражает системную компенсаторную антиоксидантную реакцию, которая может зависеть от степени выраженности гемодинамических нарушений

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа* у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ относительно наличия КД (гемодинамические и эхокардиографические параметры)

Показатель	Отношение шансов	95 % ДИ		p
		НГ	ВГ	
САД	1,03	0,99	1,07	0,137
ДАД	0,998	0,96	1,03	0,894
ЧСС	1,01	0,98	1,05	0,490
Объем ЛП	1,00	1,00	1,01	0,419
ФВ ЛЖ	1,02	0,97	1,07	0,463
ИММ ЛЖ	1,01	0,99	1,02	0,428

Примечание. * Бинарная логистическая регрессия (унивариантный анализ). Так же в табл. 4.

Таблица 4. Результаты регрессионного анализа* у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ относительно наличия КД (лабораторные параметры)

Показатель	Отношение шансов	95 % ДИ		p
		НГ	ВГ	
СКФ	0,98	0,96	0,996	0,021
Гемоглобин	0,99	0,97	1,02	0,474
Гематокрит	1,02	0,87	1,19	0,856
Билирубин	1,00	0,96	1,04	0,898
Мочевая кислота	1,00	1,00	1,00	0,551
АЛТ	1,01	0,99	1,02	0,467
АСТ	1,02	0,99	1,04	0,195
Цитруллин	1,00	0,99	1,01	0,964
Церулоплазмин	1,02	1,01	1,03	0,004
Миелопероксидаза	1,45	1,01	2,09	0,080
Супероксиддисмутаза	1,00	1,00	1,00	0,551
NT-proBNP	1,00	1,00	1,00	0,402
Инсулин	1,00	0,88	1,14	0,987
Интерлейкин 6	2,57	0,63	10,42	0,187

Таблица 5. Независимые предикторы КД у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ по данным мультивариантного анализа

Показатель	Отношение шансов	β	95 % ДИ		p
			НГ	ВГ	
Возраст	1,10	1,100	1,04	1,17	0,002
Мужчины	1,90	1,896	0,41	8,69	0,411
Длительность ГБ	1,08	1,074	1,01	1,15	0,026
Сумма баллов по анкете Мориски—Грина	0,68	0,677	0,49	0,93	0,017
Церулоплазмин	1,02	1,024	1,01	1,04	0,006

[30]. В данном контексте следует привести данные о повышении уровней ЦП у пациентов с острой СН пропорционально ее клинической тяжести: так, уровни ЦП у больных с гипертензивной острой СН в 1,44 раза, при острой декомпенсированной СН — в 1,45 раза, а при острой левожелудочковой недостаточности — в 1,85 раза

превышали контрольные значения ($p < 0,05$) [17]. Что касается пациентов со стабильной ХСН, то в исследовании F. Malek и соавт. было показано, что уровень ЦП у пациентов с ХСН прямо коррелировал с уровнем NT-proBNP, ФК по NYHA и обратно — с ФВ ЛЖ [18]. Таким образом, ЦП можно рассматривать в качестве биомаркера, по-видимому, отражающего тяжесть течения СН [18]. Есть данные, что экспрессия синтеза ЦП в ответ на воспалительные цитокины возрастает [2], что логичным образом объясняет повышение его уровней при СН.

О взаимосвязи когнитивных расстройств с уровнями ЦП у наших пациентов свидетельствует тот факт, что даже после выравнивания групп исследуемых с КД и без КД по ФК по NYHA концентрация ЦП у пациентов с КД была достоверно более высокой ($p = 0,001$). Эту взаимосвязь подтверждают исследования, продемонстрировавшие высокие значения последнего у лиц с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией по сравнению со здоровыми лицами, сопоставимыми по полу и возрасту [24]. Авторы объясняют этот феномен повышением концентрации меди в сыворотке крови (90 % которой в организме связано с ЦП) при данном заболевании [19]. Исследование, проведенное R. Squitti и соавт., также продемонстрировало увеличение на 16 % уровня сывороточного ЦП у пациентов с деменцией [39]. В другом исследовании, проведенном J.H. Park и соавт., повышение уровня меди и ЦП сыворотки крови при болезни Альцгеймера обратно коррелировали с результатами когнитивных тестов [37].

В литературе присутствуют данные о том, что в центральной нервной системе ЦП участвует в метаболизме биогенных аминов, в частности нейромедиаторных [33], поскольку многие ферменты, ответственные за их синтез, являются медьзависимыми [35]. По данным ряда исследователей, ЦП регулирует уровень норадреналина, адреналина, серотонина, 6-гидроксидофамина [41]. В присутствии кислорода 6-гидроксидофамин подвергается окислению с образованием хинонов и активных форм кислорода. Поскольку ЦП синтезируется клетками головного мозга, то вполне вероятно, что, контролируя время распада медиаторов, он способен влиять на функционирование элементов нервной системы. В исследовании D.A. Loeffler и соавт. было установлено, что концентрации ЦП в разных областях головного мозга при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, хорея Гентингтона, достоверно выше, чем у здоровых лиц. Авторы объясняют этот

феномен компенсаторной реакцией в ответ на активацию оксидантного стресса при перечисленных выше заболеваниях [34]. Источником ЦП в мозге являются астроциты и глиальные клетки [2], подверженные, как и другие ЦП-продуцирующие клетки, воздействию провоспалительных факторов [32].

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует в пользу целесообразности дальнейшего изучения роли ЦП и обмена меди в развитии и прогрессировании КД у пациентов с ХСН.

В контексте изучения роли биохимических маркеров оксидантного стресса при ХСН, ассоциированной с КД, следует упомянуть и МПО, которая является ключевым элементом в окислительном повреждении клеток при ИБС и атеросклерозе [6]. И хотя в нашем исследовании данный показатель не достиг статистической достоверности в качестве предиктора КД, коэффициент вероятности приближался к пограничному ($p = 0,08$). В литературе существуют данные о взаимосвязи между увеличением МПО и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [8]. С другой стороны, реакции активации свободнорадикального окисления вызывают нарушение функции гематоэнцефалического барьера через эндотелиальную дисфункцию и ослабление возможностей ауторегуляции мозгового кровотока [10]. В исследовании К. Врайт и соавт. была обнаружена прямая корреляционная связь между повышением уровня МПО и количеством очагов гиперинтенсивности белого вещества в головном мозге, выявленных на МРТ [5].

Установление в вышеизложенном исследовании ряда потенциально модифицируемых факторов, сопряженных с наличием КД у пациентов с ХСН, в частности, эндотелий-зависимый вазодилататорный ответ, ФК по NYHA и, возможно, уровень ЦП плазмы крови, может послужить базисом для исследования соответствующих лечебных подходов, направленных на преодоление когнитивных расстройств у данной категории пациентов.

Выводы

Когнитивная дисфункция наблюдается у большинства пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ; она ассоциирована с возрастом, длительностью симптомов ХСН, а также наличием и длительностью таких сопутствующих заболеваний, как ГБ и ИБС.

По данным унивариантного регрессионного анализа, высокий риск КД имеют пациенты III–IV ФК по NYHA, худшим качеством жизни по опроснику MLHFQ и более высоким уровнем ЦП крови. Наряду с этим, риск возникновения

КД сопряжен с худшим функциональным статусом пациентов (тест с 6-минутной ходьбой, индекс DASI), более низкой приверженностью к лечению, а также худшим поток-зависимым вазодилаторным ответом.

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: концепция и проект исследования, редактирование — Л.Г. Воронков; формирование базы данных, статистическая обработка, написание статьи — А.С. Солонович; координация клинического исследования, анализ базы данных — А.В. Ляшенко; определение содержания цитруллоина, супероксиддисмутазы, миелопероксидазы крови и их клиническая интерпретация — Л.С. Мхитарян; определение концентраций инсулина, NT-проBNP, интерлейкина 6 крови и их клиническая интерпретация — Т.И. Гавриленко; оценка неврологического статуса пациентов — И.Л. Ревенько.

Список литературы

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса // *Consilium medicum*.— 2002.— № 3.— С. 112—114.
- Ващенко В.И., Ващенко Т.Н. Биология и фармакология церулоплазмينا: от эксперимента до лекарственной терапии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*.— 2008.— Т. 6 (1).— С. 31—42.
- Воронков Л.Г., Парашенко Л.П. Качество жизни при сердечной недостаточности: актуальные аспекты // *Серцева недостатність*.— 2010.— № 2.— С. 12—16.
- Воронков Л.Г. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / За ред. Л.Г. Воронкова, К.М. Амосової, А.Е. Багрія, Г.В. Дзяка.— К.: МОПІОН, 2012.— 52 с.
- Врайт К.Б., Мун И., Паик Н., Браун Т., Раббани Л. Корреляционная связь между выраженностью лейкоареоза, уровнем воспалительных биомаркеров и повышением риска развития сосудистых заболеваний // *Stroke*.— 2010.— № 1 (15).— С. 24—32.
- Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Миелопероксидаза и ее роль в развитии ишемической болезни сердца // *Укр. кардіол. журн.*— 2014.— № 4.— С. 119—126.
- Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Бенделиани Н.Г. Изучение качества жизни с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы // *Рос. кардіол. журн.*— 2001.— № 3.— С. 58—72.
- Григорьева Д.В., Горудко И.В., Костевич В.А. Активность миелопероксидазы в плазме крови как критерий эффективности лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Биомедицинская химия*.— 2016.— Т. 62 (3).— С. 318—324.
- Ефремова Е.В., Мензоров М.В., Сабитов И.А. Приверженность к лечению больных хронической сердечной недостаточностью в условиях коморбидности // *Клин. мед.*— 2015.— № 9.— С. 20—24.
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей.— М., 2005.— 71 с.
- Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции // *Кардиология СНГ*.— 2006.— Т. 4.— С. 267—270.
- Казаков А.Ю., Камчатнов П. Р. Значимость антиоксидантной терапии у больных с нарушениями мозгового кровообращения // *Медицинский вестник*.— 2009.— № 33—34.— С. 502—503.
- Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.— 760 с.
- Кобалава Ж.Д., Толкачева В.И., Котовская Ю.В. Цереброваскулярные осложнения артериальной гипертензии // *Качество жизни. Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертензия*.— 2007.— № 3.— Т. 101.— С. 17—21.
- Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова.— К.: МОПІОН, 2007.— 128 с.
- Куценко Л.А., Кайдашев И.П. Место церулоплазмينا среди белков острой фазы как маркера системного воспаления // *Лабораторна діагностика*.— 2011.— № 3 (57).— С. 59—68.
- Лапшина Л.А., Золотайкина В.И. Оксидативный стресс при острой сердечной недостаточности и роль антиоксиданта кверцетина в его коррекции // *Международный медицинский журнал*.— 2009.— № 3.— С. 45—51.
- Матеріали Європейського конгресу по серцевій недостатності та Всесвітнього конгресу по гострій серцевій недостатності (29 квітня — 2 травня, м. Париж, Франція). <http://health-ua.com/article/30827-evropejskij-kongress-po-serdechnoj-nedostatochnosti-i-vsemirnyj-kongress-po>.
- Мжельская Т.И. Биологические функции церулоплазмينا и их дефицит при мутациях генов, регулирующих обмен меди и железа (обзор) // *Бюл. эксперим. биол. и мед.*— 2000.— Т. 130 (8).— С. 124—133.
- Миронова Е.Е. Сборник психологических тестов. Часть II: Пособие.— Минск: Женский институт ЭНВИПА, 2006.— 146 с.
- Сеникова Ю.А. Иммунологические методы исследования. Учебное пособие для студентов 6 курса лечебного и педиатрического факультетов.— Новосибирск, 2011.— 216 с.
- Шмырев В.И., Ардашев В.Н., Бояринцев В.В., Соколова Л.П. Кардионеврология: единство и общность стратегических целей в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией // *Кремл. медицина. Клинический вестник*.— 2013.— № 3.— С. 47—52.
- Ярилин А.А. Основы иммунологии.— М.: Медицина, 1999.— 607 с.
- Agarwal R., Kushwaha S., Tripathi C.B. Serum copper in Alzheimer's disease and vascular dementia // *J. Clin. Biochemistry*.— 2008.— Vol. 23 (4).— P. 369—374.
- American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics // *Circulation*.— 2011.— Vol. 123 (4).— P. e18—e209. doi:10.1161/CIR.0b013e3182009701
- Athilingam P., King K.B. Heart and brain matters in heart failure: a literature review // *The Journal of the New York State Nurses' Association*.— Sep. 2007.— Vol. 38 (2).— P. 213—219. PMID:18683451.
- Borson S. Cognition, aging, and disabilities: conceptual issues // *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*.— 2010.— Vol. 21 (2).— P. 375—382.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C. et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1994.— Vol. 24 (6).— P. 1468—1474.
- Čelutkienė J., Vaitkevičius, Jakštienė S. et al. Expert Opinion: Cognitive Decline in Heart Failure: More Attention is Needed // *Card Fail Rev.*— 2016.— Vol. 2 (2).— P. 106—109. doi: 10.15420/cfr.2016:19:2
- Culotta V.C., Gitlin J.D. Disorders of copper transport // *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*.— 2001.— Vol. II. New York: McGraw-Hill (7th ed.).— P. 3105—3126.
- Debette S., Bauters C., Leys D. et al. Prevalence and determinants of cognitive impairment in chronic heart failure patients // *Congest Heart Fail.*— 2007.— Vol. 13.— P. 205—208. doi: 10.1111/j.1527-5299.2007.06612.x
- Francis G.S., Benedict C., Johnstone D.E. et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // *Circulation*.— 1990.— Vol. 82.— P. 1724—1729.
- Leo W.J., Klomp J., Gitlin L. Expression of the ceruloplasmin gene in the human retina and brain: implications for a pathogenic

- model in aceruloplasminemia // Oxford University Press Human Molecular Genetics.— 1996.— Vol. 5 (12).— P. 1989—1996.
34. Loeffler A.A., LeWittab P.L., Juneau P.L. et al. Increased regional brain concentrations of ceruloplasmin in neurodegenerative disorders // Brain Res.— 1996.— Vol. 738 (2).— P. 265—274.
 35. Manto M. Abnormal Copper Homeostasis: Mechanisms and Roles in Neurodegeneration // Toxics.— 2014.— Vol. 2.— P. 327—345. doi:10.3390/toxics2020327.
 36. Mosterd A., Cost B., Hoes A.W. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study // Eur. Heart J.— 2001.— Vol. 22.— P. 1318—1327.
 37. Park J.H., Lee D.W., Park K.S. Elevated serum copper and ceruloplasmin levels in Alzheimer's disease // Asia Pac. Psychiatry.— 2014.— Vol. 6 (1).— P. 38—45. doi: 10.1111/appy.12077.
 38. Singh N. Oxidative stress and heart failure // Mol. Cell. Biochem.— 1995.— Vol. 147.— P. 77—81.
 39. Squitti R., Cesaretti S. Ceruloplasmin implication in copper mediated toxicity of Alzheimer's disease. The 8th International conference of Alzheimer's disease and related disorders.— Stockholm, Sweden.— 2002.— P. 1458.
 40. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function — measured and estimated glomerular filtration rate // N. Engl. J. Med.— 2006.— Vol. 354.— P. 2473—2483. doi: 10.1056/nejmra054415
 41. Wee N.J., Stevens H., Hardeman J.A. et al. Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naive patients with obsessive-compulsive disorder // Am. J. Psychiatry.— 2004.— Vol. 161.— P. 2201—2206. doi: 10.1176/appi.ajp.161.12.2201.
 42. Yeung D.F., Boom N.K., Guo H. Trends in the incidence and outcomes of heart failure in Ontario, Canada: 1997 to 2007 // Canadian Med. Association J.— 2012.— Vol. 84 (14).— P. 765—773.
 43. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // Acta Psychiatrica Scandinavica.— 1983.— Vol. 67 (6) — P. 361—370. doi: 10.1111/j.1600—0447.1983.tb09716.x.
 44. Zuccala G., Cattel C., Manes-Gravina E. et al. Left ventricular dysfunction: a clue to cognitive impairment in older patients with heart failure // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 1997.— Vol. 63.— P. 509—512.

А.С. Солоневич, А.В. Ляшенко, Л.С. Мхітарян, Т.І. Гавриленко, І.Л. Ревенько, Л.Г. Воронков
ДУ «Національний науковий центр „Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска“ НАМН України», Київ

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

Мета роботи — визначити предиктори погіршення когнітивної функції (КФ) у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ).

Матеріали та методи. Обстежено 124 пацієнти із ХСН у віці від 18 до 75 років, II–IV функціональних класів (ФК) за NYHA. Когнітивна функція оцінювалася за допомогою короткої шкали дослідження психічного статусу (Mini-Mental State Examination — MMSE), проби Шульце, шкали HADS. Когнітивною дисфункцією (КД) вважалася кількість набраних балів за шкалою MMSE ≤ 26 . Крім стандартного загальноклінічного обстеження проводилися оцінка якості життя за опитувальником The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ); розрахунок індексу побутової фізичної активності за допомогою анкети Університету Дюка (DASI); тест з 6-хвилинною ходьбою; імуноферментні дослідження (визначення рівня інтерлейкіну 6, NT-proBNP, інсуліну), УЗ-діагностика вазодилатуючої функції ендотелію плечової артерії за допомогою проби з реактивною гіперемією. Статистичні методи: описова статистика (медіана, верхній і нижній квартилі), уніваріантна логістична регресія, мультиваріантна логістична регресія.

Результати та обговорення. Когнітивна дисфункція спостерігалася у 68,5% обстежених і була асоційована з віком (відношення шансів (ВШ) 1,07; 95% ДІ: 1,03—1,11), тривалістю симптомів ХСН (ВШ 1,02; 95% ДІ: 1,001—1,03), а також наявністю і тривалістю таких супутніх захворювань, як гіпертонічна хвороба (ГХ) та ішемічна хвороба серця (ІХС) (ВШ 3,46; 95% ДІ: 1,44—8,30 і ВШ 2,60; 95% ДІ: 1,14—5,90 відповідно). За даними уніваріантного регресійного аналізу, високий ризик КД мають пацієнти III–IV ФК за NYHA (ВШ 2,68; 95% ДІ: 1,22—5,87), з гіршою якістю життя за опитувальником MLHFQ (ВШ 1,02; 95% ДІ: 1,002—1,04) і більш високим рівнем церулоплазміну крові (ВШ 1,02; 95% ДІ: 1,01—1,03). Поряд з цим, менший ризик виникнення КД був пов'язаний з кращим функціональним статусом пацієнтів (тест з 6-хвилинною ходьбою, індекс DASI (ВШ 0,996; 95% ДІ: 0,99—0,999 і ВШ 0,96; 95% ДІ: 0,94—0,99 відповідно), кращою прихильністю до лікування (ВШ 0,77; 95% ДІ: 0,60—0,98), а також з кращою потік-залежною вазодилататорною відповіддю (ВШ 0,9; 95% ДІ: 0,83—0,98). За результатами багатовимірного аналізу, незалежними предикторами КД у пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ є вік, тривалість ГХ, низька прихильність до лікування і рівень церулоплазміну плазми крові.

Висновки. Когнітивна дисфункція спостерігається у більшості пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ і асоційована з віком, тривалістю симптомів ХСН, а також наявністю і тривалістю таких супутніх захворювань, як ГХ і ІХС. Високий ризик КД мають пацієнти III–IV ФК за NYHA, з гіршою якістю життя за опитувальником MLHFQ і більш високим рівнем церулоплазміну крові. Водночас ризик виникнення КД нижче в осіб з кращим функціональним статусом (тест з 6-хвилинною ходьбою, індекс DASI), прихильністю до лікування, а також кращою потік-залежною вазодилататорною відповіддю. За результатами багатовимірного аналізу, незалежними предикторами КД у пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ є вік, тривалість ГХ, незадовільна прихильність до лікування і рівень церулоплазміну плазми крові.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, когнітивна дисфункція, нейропсихологічне тестування, предиктори, коморбідність.

A.S. Solonovych, A.V. Liashenko, L.S. Mkhitaryan, T.I. Gavrilenko, I.L. Revyenko, L.G. Voronkov
SI «National Scientific Centre „M.D. Strazhesko Institute of Cardiology“ of NAMS of Ukraine», Kyiv

Predictors of cognitive impairment in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction

Objective — to investigate the predictors of cognitive impairment (CI) in patients with CHF and reduced left ventricular ejection fraction of (rLVEF).

Materials and methods. The examinations involved 124 patients with CHF aged 18 to 75 years, NYHA II–IV. Cognitive function was evaluated with the use of Mini-Mental State Examination (MMSE), Schulte probe, HADS scale. CI counted as MMSE \leq 26 points. In addition to the standard general clinical examination, the quality of life was assessed with the use of The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ); physical activity of patients was evaluated by Duke Activity Status Index (DASI) and the 6-minute walking test; immunoenzymometric (determination of interleukin 6, NT-proBNP, insulin), ultrasound diagnostic of endothelium-mediated vasodilatory response of the brachial artery. Statistical methods: descriptive statistics (median, upper and lower quartile), univariate logistic regression, multivariate logistic regression.

Results and discussion. CI was observed in 68.5 % of patients and was associated with age (OR 1.07, 95 % CI: 1.03–1.11), duration of CHF symptoms (OR 1.02, 95 % CI: 1.001–1.03), and with the presence and duration of such comorbidities as AH and IHD (OR 3.46, 95 % CI: 1.44–8.30 and OR 2.60, 95 % CI: 1.14–5.90 respectively). According to the univariate regression analysis, high risk of CI was defined in patients NYHA III–IV (OR 2.68, 95 % CI: 1.22–5.87) with worse quality of life assessed by MLHFQ (OR 1.02, 95 % CI: 1.002–1.04) and with the high ceruloplasmin levels (OR 1.02, 95 % CI: 1.01–1.03). At the same time, lower risk of CI was associated with better functional status (the 6-minute walking test, DASI (OR 0.996, 95 % CI: 0.99–0.999 and OR 0.96, 95 % CI: 0.94–0.99 respectively) and adherence to therapy (OR 0.77, 95 % CI: 0.60–0.98), and also with better endothelium-mediated vasodilatory response (OR 0.9, 95 % CI: 0.83–0.98). According to multivariate analysis, the independent CI predictors in patients with CHF and rLVEF were age, duration of AH, low adherence to therapy and high ceruloplasmin level of blood plasma.

Conclusions. Cognitive dysfunction was observed in the majority of patients with CHF and associated with age, duration of CHF symptoms, presence and duration of AH and IHD. High risk of CI have patients with NYHA III–IV functional class, worse quality of life and high ceruloplasmin level. At the same time, the risk of CI developing was lower in the individuals with better functional status (6-minute walking test, DASI), better adherence to the treatment, and better endothelium-mediated vasodilatory response. According to the results of multivariate analysis, independent predictors of CI in patients with CHF were age, duration of AH, poor adherence to treatment and high serum ceruloplasmin level.

Key words: chronic heart failure, cognitive impairment, neuropsychological testing, predictors, comorbidity.