

УДК 616.89-008.45::616.12-008.313

С.М. СТАДНІК, к. мед. н.

/Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, Львів/

## Прогнозування розвитку когнітивних розладів у пацієнтів з персистою формою фібриляції передсердь

### Резюме

Розроблено спосіб прогнозування розвитку когнітивних розладів у пацієнтів із персистою формою фібриляції передсердь, які на момент обстеження не мають когнітивного дефіциту. Виділення з популяції осіб, у яких є загроза розвитку когнітивних розладів, дозволить індивідуалізувати та підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, когнітивні розлади, прогнозування

Однією з найважливіших проблем сучасної клінічної медицини є судинна патологія головного мозку. Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) в Україні посідають друге місце в структурі загальної смертності населення, поступаючи лише серцево-судинним хворобам. Значна поширеність та велика медико-соціальна значимість кардіота цереброваскулярної патології обумовлюють необхідність продовження їх наукового вивчення з метою ефективного лікування та профілактики як гострих, так і хронічних форм цієї групи захворювань. Одним із найважливіших показників тяжкості хронічної недостатності мозкового кровообігу є когнітивні розлади (КР).

Актуальність проблеми когнітивних розладів судинного генезу обумовлена їх значною поширеністю, тенденцією до збільшення в популяції частки людей похилого та старечого віку, зростанням вимог до когнітивної сфери людини по мірі розвитку сучасного суспільства [4]. Ефективність лікування когнітивної дисфункції судинного генезу вища у предементний період, тобто на стадії легких і помірних КР [2]. Тому актуальним є раннє виявлення та лікування пацієнтів, у яких існує загроза розвитку КР судинного генезу. Основними факторами ризику розвитку хронічної недостатності мозкового кровообігу і, відповідно, КР судинного генезу, є артеріальна гіпертензія, атеросклероз церебральних судин, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця. Особливий інтерес викликають випадки порушень серцевого ритму і провідності, а саме фібриляція передсердь.

Фібриляція передсердь (ФП) на сьогодні є найпоширенішою формою аритмії і однією з найчастіших причин інвалідизуючих церебральних тромбоемболій та повторних госпіталізацій. Специфіка захворювання (клінічні симптоми, наслідки, особливості терапії) визначає його суттєвий вплив на актуальну життєву ситуацію, емоційний стан пацієнта та інтелект. На сьогодні накопичені переконливі дані щодо підвищення ризику судинної і нейродегенеративної деменції у хворих з ФП. У літературі також широко висвітлені питання формування КР при природному старінні, артеріальній гіпертензії та цукровому діабеті, які часто поєднуються з ФП. ФП сприяє гіпоперфузії життєво важливих органів за рахунок

коливання серцевого викиду, а також поєднується зі значними метаболічними, нейроендокринними та іншими порушеннями. Усе це може відобразитися на когнітивних здібностях пацієнтів.

Наслідки ФП для когнітивного функціонування у хворих похилого віку можуть бути неглибокими, але все ж вони створюють певні труднощі у повсякденному житті. Наприклад, КР знижують прихильність до терапії, зокрема до застосування антикоагулянтів, що, в свою чергу, збільшує ймовірність тромбоемболічних ускладнень і подальшого зниження когнітивного функціонування.

**Мета роботи** – розробити спосіб прогнозування розвитку когнітивних розладів у пацієнтів із персистою формою фібриляції передсердь, які не мають на момент обстеження когнітивного дефіциту.

### Матеріал та методи дослідження

Матеріалом для розробки прогностичної моделі стали дані обстеження 35 пацієнтів без КР та 47 пацієнтів із легкими та помірними КР. У всіх пацієнтів були діагностовані дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) I-II стадій та персистуюча форма ФП. За рівнем освіти групи статистично значимо не відрізнялися. У дослідження не були включені пацієнти із гемодинамічно значущими і критичними стенозами магістральних артерій голови (МАГ) (стеноз > 70%), патологічною звивистістю МАГ, гострими порушеннями мозкового кровообігу, тяжкою черепно-мозковою травмою в анамнезі, цукровим діабетом, захворюваннями щитоподібної залози, психічними, онкологічними захворюваннями, хронічними захворюваннями в стадії декомпенсації.

Дослідження когнітивних функцій проводили з використанням мінімальної шкали оцінки психічного статусу (MMSE), батареї тестів для оцінки лобної дисфункції (FAB), тесту малювання годинника, проби Шульте, оцінки вербальних асоціацій (літеральних і категоріальних), запам'ятовування 12 слів з безпосереднім і відтермінованим відтворенням. Вираженість афективних порушень оцінювали з використанням шкали оцінки депресії Гамільтона та

шкали тривоги Спілбергера. Усім пацієнтам проводили клінічне неврологічне та кардіологічне обстеження, електрокардіографію, загальноприйнятні лабораторні дослідження.

При побудові прогностичної моделі застосовували лінійний дискримінантний аналіз з використанням програми DISCR [1, 3, 5].

## Результати та їх обговорення

На першому етапі дослідження було проведено порівняльне вивчення прогностичної значущості окремих факторів ризику (ФР) розвитку КР у пацієнтів із персистою формою ФП (табл. 1).

**Таблиця 1.** Порівняльна характеристика ознак, відібраних для подальшого аналізу, в групах пацієнтів із персистою формою ФП у поєднанні з КР і без КР

Ознака	U-критерій Манна-Уїтні
Вік	0,02
Стать	0,000032
Артеріальна гіпертензія (АГ)	0,00051
Ішемічна хвороба серця (ІХС)	0,62
Хронічна серцева недостатність (ХСН) I стадії	0,9
Хронічна серцева недостатність (ХСН) II стадії	0,0009
Паління	0,61
Приєм антиаритмічних препаратів	0,06

Відомо, якщо отримане значення U-критерію Манна-Уїтні менше табличного або дорівнює йому, то визнається статистична значимість різниць між рівнем ознаки в даних вибірках (приймається альтернативна гіпотеза). Достовірність різниць тим вища, чим менше значення U.

Отже, найінформативнішими ознаками, згодом використаними для побудови моделі, були вік, стать, наявність артеріальної гіпертензії, хронічної серцевої недостатності (ХСН) II стадії, регулярний прийом антиаритмічних препаратів.

Якість вироблених правил оцінювали шляхом зіставлення результатів класифікації з вихідною класифікацією об'єктів у навчальній матриці [1, 3, 5] (табл. 2).

**Таблиця 2.** Перевірка якості розподілу пацієнтів на дві групи

Група	Точність групування		
	Відсоток розподілу пацієнтів за дискримінантним аналізом	Кількість пацієнтів 1 групи	Кількість пацієнтів 2 групи
1	80,8	29	6
2	75,7	13	32
Підсумок	78,4		

Примітка. 1 група – пацієнти з ФП без КР; 2 група – пацієнти з ФП у поєднанні з КР.

При перевірці попередньо проведеного поділу пацієнтів на дві групи з використанням лінійних класифікуючих функцій точність групування складала 78%.

**Таблиця 3.** Коефіцієнти лінійних дискримінантних функцій (ЛДФ)

Змінна	Класифікація функцій	
	Група 1	Група 2
Стать (1 – ж/2 – ч)	- 0,55627	0,54035
АГ (1 – є; 2 – немає)	- 0,51273	0,49742
ІХС (1 – є; 2 – немає)	0,43636	- 0,38728
ХСН II ст. (1 – є; 2 – немає)	0,31464	- 0,29362
Постійна	- 1,05843	- 1,02275

Примітка. 1 група – пацієнти з ФП без КР; 2 група – пацієнти з ФП, поєднаною з КР.

На другому етапі дослідження на основі лінійного дискримінантного аналізу, проведеного з використанням програми DISCR [1, 3, 5], була визначена прогностична цінність кожного з ФР, клінічних характеристик ФР і виведені лінійні дискримінантні рівняння для прогнозування розвитку КР у пацієнтів з ФП. Коефіцієнти лінійних дискримінантних функцій наведені у таблиці 3.

На підставі отриманих коефіцієнтів лінійні класифікаційні формули мають наступний вигляд:

$$F_1 = -1,06 - 0,56 \times X_1 - 0,51 \times X_2 + 0,44 \times X_3 + 0,3 \times X_4;$$

$$F_2 = -1,02 + 0,54 \times X_1 + 0,5 \times X_2 - 0,39 \times X_3 - 0,29 \times X_4;$$

де  $X_1$  – стать (1 – ж, 2 – ч);  $X_2$  – АГ (1 – так; 2 – ні);  $X_3$  – ІХС (1 – так; 2 – ні);  $X_4$  – ХСН II ст. (1 – так; 2 – ні).

Для вирішення завдання прогнозування розвитку КР у конкретного пацієнта з персистою формою ФП без проявів КР необхідно визначити у нього величину градації кожного ФР, клінічних проявів ІХС, потім у дискримінантних рівняннях  $F_1$  і  $F_2$  підсумувати константу дискримінантного рівняння і добуток величин градацій ФР, клінічних характеристик на їх дискримінантні коефіцієнти. У результаті виходять дві оціночні функції:  $F_1$  і  $F_2$ , відповідно для пацієнтів із ФП без КР і з КР. Прогностичний висновок приймається за функцією з більшим значенням. Якщо  $F_2 > F_1$  – пацієнту загрожує розвиток КР, при  $F_1 > F_2$  – пацієнт не входить у групу ризику виникнення КР. Ступінь ризику розвитку КР оцінювали за допомогою прогностичного індексу (ПІ), який розраховували за формулою:

$$ПІ = \frac{1}{1 + E^{-(F_2 - F_1)}}$$

де  $E$  – основа натурального логарифму (2,73), а  $F_2 > F_1$ .

Із наведеної формули випливає, що  $0,5 \leq ПІ \leq 1$ . Якщо ПІ знаходився в інтервалі 0,5–0,64, ступінь ризику розвитку КР у пацієнтів з ФП вважали низьким, при ПІ в інтервалі 0,65–0,84 – середнім, в інтервалі 0,85–1,0 – високим.

## Клінічний приклад прогнозування розвитку КР у хворого з ФП

Пацієнт К., 54 роки. Діагноз: ІХС. Стенокардія напруження стабільна, II ФК. Персистоюча форма ФП. ХСН I ст. (NYHA II ФК). Проведено клінічне обстеження пацієнта, виявлені ФР, визначені їх градації та числові значення:

Стать – чоловік,  $X_1 = 2$ ;

АГ – немає,  $X_2 = 2$ ;

ІХС – є,  $X_3 = 1$ ;

ХСН II ст. – немає,  $X_4 = 2$ ;

За даними дуплексного сканування МАГ виявлено гемодинамічно незначущий стеноз правої загальної сонної артерії; ГПМК, закритої черепно-мозкової травми в анамнезі, хронічних захворювань у стадії декомпенсації немає; тривалість ІХС не більше 8 років; рівень загального холестерину – 5,8 ммоль/л. Після виявлення та встановлення градацій ФР проводили визначення величин прогностичних коефіцієнтів  $F_1$  та  $F_2$  за вищенаведеними формулами:

$$F_1 = -1,06 - 0,56 \times 2 - 0,51 \times 2 + 0,44 \times 1 + 0,3 \times 2;$$

$$F_2 = -1,02 + 0,54 \times 2 + 0,5 \times 2 - 0,39 \times 1 - 0,29 \times 2.$$

При розрахунку прогностичних коефіцієнтів отримали значення оцінних функцій:  $F_1 = -2,16$ ,  $F_2 = 0,09$ . Порівнюючи їх числові характеристики ми отримали, що  $F_2 > F_1$ , отже пацієнту загрожує розвиток КР.

*Примітка:* прогнозування здійснювалося за даними на 2013 рік; у 2015 році у цього пацієнта було виявлено легкі КР.

## Висновки

Пацієнти із персистою формою ФП, у яких є загроза розвитку когнітивного дефіциту, потребують регулярного спостереження кардіолога і невролога. До неврологічного огляду необхідно обов'язково включати застосування скринінгових нейропсихологічних шкал для оцінки когнітивних функцій. Проведення лікувально-профілактичних заходів (корекція керованих ФР, статинотерапія, антигі-

пертензивне лікування, лікування ІХС, призначення ноотропів) у кожному конкретному випадку необхідно індивідуалізувати, ретельно зважуючи кардіальну і церебральну безпеку.

Розроблений спосіб індивідуального прогнозування розвитку КР у пацієнтів із персистою формою ФП, заснований на дискримінантному аналізі ФР і даних додаткових методів обстеження, дозволить підвищити ефективність профілактичних та лікувальних заходів у цих пацієнтів за рахунок виділення з їх популяції осіб групи ризику розвитку КР та індивідуалізації лікувально-профілактичних заходів.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Боровиков В. П. Программа STATISTICA для студентов и инженеров / В. П. Боровиков. – 2-е изд. – М.: КомпьютерПресс, 2001. – 301 с.
2. Локшина А. Б. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / А. Б. Локшина. – М., 2005. – 24 с.
3. Михалевич И. М. Основы прикладной статистики / И. М. Михалевич, М. А. Алферова, Н. Ю. Рожкова. – Иркутск : РИО ИГИУВа, 2008. – Ч. III. – 92 с.
4. Преображенская И. С. Возрастная когнитивная дисфункция: диагностика и лечение / И. С. Преображенская, Н. Н. Яхно // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – № 11. – С. 33–38.
5. Юнкеров В. И. Математико-статистические методы обработки данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – СПб.: ВМЕДА, 2005. – 292 с.

## Summary

### Forecasting the development of cognitive disorders in patients with persistent form of atrial fibrillation

S.M. Stadnik

The Military Medical Clinical Center of Western region, Lviv

There has been worked out the method for predicting the development of cognitive disorders in patients with persistent form of atrial fibrillation, who had no any cognitive deficits at the moment of the survey. Isolation of the group of persons, who have a risk of development of cognitive disorders will allow to individualize and increase the efficacy of treatment and prevention measures.

**Key words:** atrial fibrillation, cognitive disorder, prediction

## Резюме

### Прогнозирование развития когнитивных расстройств у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий

С.Н. Стадник

Военно-медицинский клинический центр Западного региона, Львов

Разработан способ прогнозирования развития когнитивных расстройств у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий, не имеющих на момент обследования когнитивного дефицита. Выделение из популяции лиц, у которых существует угроза развития когнитивных расстройств, позволит индивидуализировать и повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, когнитивные расстройства, прогнозирование