

УДК 616.831 008.33

М. М. ДОЛЖЕНКО, О. О. НУДЧЕНКО

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

## Когнітивна дисфункція та її взаємозв'язок із серцево-судинними захворюваннями

### Резюме

На сьогодні все більше уваги приділяється ранній діагностиці та вивченню терапевтичних можливостей первинної та вторинної профілактики когнітивних порушень. Поряд з природним старінням у частини пацієнтів може спостерігатися когнітивна дисфункція – від легких когнітивних порушень до деменції. Зважаючи на те, що наявність когнітивних порушень може впливати на перебіг серцево-судинних захворювань, актуальним є питання вивчення причин розвитку когнітивної дисфункції у хворих серцево-судинного профілю, її патогенезу, а також впливу на прогноз захворювання.

**Ключові слова:** когнітивна дисфункція, легкі когнітивні порушення, серцево-судинні захворювання

### Проблема когнітивної дисфункції

В останнє десятиліття великі зусилля у сфері вивчення старіння та слабкості були присвячені ранній клінічній діагностиці дементних розладів з метою виявлення ознак і симптомів, які можуть бути використані як надійні прогностичні маркери розвитку захворювання. Така ідентифікація дозволила б здійснити дослідження з метою визначення, чи існують взагалі втручання, які на ранніх стадіях можуть змінити патогенез розладів, і які саме [1]. Було запропоновано декілька термінів для визначення проміжної стадії між здоровим старінням з незначними когнітивними змінами та деменцією [2–5].

Найбільш вдалим і найпоширенішим на сьогодні є клінічний термін «легкі когнітивні порушення» (ЛКП). Це визначення було введено як клінічний термін понад 20 років тому, і з того часу пацієнтів з даним діагнозом інтенсивно досліджували з багатьох точок зору, включаючи клінічні, візуалізаційні, генетичні, патологічні та епідеміологічні дослідження [6].

Поточна суть ЛКП має на меті визначити проміжний етап зниження когнітивної функції, що часто, але не завжди, є перехідним етапом від когнітивних змін під час природного старіння до тих, які зазвичай наявні при деменції. Термін ЛКП був введений наприкінці 1980-х років Рейсбергом та його колегами для характеристики осіб, які перебували на цьому проміжному етапі. Пізніше, у 1999 році, Petersen et al. [7] розробили нову концепцію, запропонувавши критерії, засновані на спостережному дослідженні старіння. Спочатку її розвитку сприяло усвідомлення існування сірої зони когнітивних розладів, яка не була зафіксована ніяким клінічним визначенням, а також підвищенням обізнаності щодо даних порушень як важливої сфери громадського здоров'я. Крім того, необхідні були діагностичні пошуки поза питанням наявності або відсутності слабкості, що могло б дозволити встановлювати діагноз на ранніх стадіях і проводити вторинну профілактику.

Подальший розвиток відбувся через декілька років у зв'язку з проведенням Ключового симпозиуму з цієї теми в 2003 році, в результаті якого були опубліковані міжнародні критерії для ЛКП та розширені положення попередніх версій, які були зосереджені лише на погіршенні пам'яті [8, 9]. У міру накопичення нових даних виникла необхідність у перегляді початкового визначення легких когнітивних порушень. Згідно з міжнародними критеріями, ЛКП стали вважати набагато ширшою проблемою, з різноманітними видами та етіологією.

З моменту публікації міжнародних критеріїв у численних дослідженнях почали використовувати нове визначення ЛКП з метою виявлення осіб з ранніми стадіями когнітивної дисфункції (КД); ці критерії дозволили визначити додаткові клінічні ознаки та генетичні фактори, а також предиктори прогресування та небажаних наслідків [10, 11]. Протягом багатьох років були проведені тисячі досліджень, включаючи рандомізовані контрольовані дослідження різних препаратів, переважно орієнтованих на ЛКП в розрізі хвороби Альцгеймера [12–15]. Результати клінічних досліджень у цій галузі також були використані при розробці нових клінічних критеріїв для практикуючих лікарів [16].

Уперше клінічні критерії ЛКП були запропоновані групою дослідників з клініки Мейо наприкінці 1990-х років [7]. Вони були отримані на основі результатів клінічного спостереження за симптомами та когнітивною функцією у пацієнтів впродовж тривалого дослідження, метою якого була оцінка процесів старіння та розвитку деменції у суспільстві. Хоча це дослідження було розроблено для характеристики нормального старіння та слабкості, стало очевидним, що значна група пацієнтів мала проміжні результати, тому з метою поліпшення ідентифікації порушень у цієї групи осіб було запроваджено концепцію ЛКП. Вихідні критерії клініки Мейо включали наявність скарг на порушення пам'яті, підтверджених об'єктивними показниками тестів епізодичної пам'яті, у осіб, які не мали деменції. Крім того, для встановлення діагнозу ЛКП у пацієнтів мала бути збереженою загальна когнітивна функція, а також здатність само-

стійно обслуговувати себе в повсякденному житті. Це перше визначення ЛКП було чітко сфокусоване на проблемах пам'яті, які розглядалися як попередні ознаки початкового розвитку хвороби Альцгеймера (ХА) (а також й з метою раннього виявлення, як у випадку інших клінічних розладів). При цьому допускалась наявність легкого зниження у інших когнітивних сферах, крім пам'яті, але ізольовані порушення когнітивних функцій, не пов'язаних з пам'яттю, не враховувалися. Коли була проведена оцінка цих критеріїв іншими дослідниками та в інших умовах, стало зрозуміло, що не всі форми ЛКП переходять в ХА. Окрім цього, ЛКП не обов'язково мало бути початковим етапом розвитку хвороби Альцгеймера. Таким чином, постала необхідність розширити визначення ЛКП.

Щоб досягти угоди щодо визначення ЛКП, у 2003 році була проведена міжнародна консенсусна конференція. Обговорення на першому Ключовому симпозиумі з ЛКП привело до формулювання переглянутих основних критеріїв для цієї патології [8]. Розширені критерії клініки Мейо для ЛКП більше не зосереджуються виключно на погіршенні пам'яті, а поширюються й на погіршення в інших сферах когнітивного функціонування [9].

Американська психіатрична асоціація нещодавно опублікувала нові критерії слабоумства у п'ятому випуску Діагностичної та статистичної настанови з психічних розладів (DSM-5), у яких виділена предементна стадія когнітивних розладів. Стан, який має багато спільного з ЛКП, називають легким нейрокогнітивним розладом (НКР) [16]. Легкі НКР мають ознаки когнітивних розладів, які не є проявом процесів нормального старіння, але й не є деменцією. Крім того, легкі НКР стосуються початкових фаз когнітивних розладів і передують значному НКР, який тотожний попередньому діагнозу деменції. Критерії легкого НКР дуже нагадують розширені критерії ЛКП:

1. Скарги пацієнта чи особи, що перебуває поруч, або спостереження клініциста;
2. Когнітивні розлади в одній або більше когнітивних сфер, бажано щодо відповідних нормативних даних для цієї особи;
3. Збереження функціональної незалежності;
4. Відсутність деменції [15].

## Діагностика когнітивної дисфункції

Відповідно до поточних визначень [8, 9, 16, 17], для діагностування ЛКП необхідні клінічні дані, що свідчать про зміну когнітивних здібностей. Цю інформацію, як правило, отримують за допомогою опитування пацієнта, що обстежується, або його близьких родичів. Суб'єктивні скарги на пізнавальні порушення після цього повинні бути підтверджені об'єктивними когнітивними оцінками, такими як нейропсихологічні тестові шкали. Об'єктивні когнітивні порушення визначаються як низькі за однією чи декількома пізнавальними оцінками, що свідчить про дефіцит в одній або кількох когнітивних галузях або доменах. Не існує золотого стандарту для визначення того, яку нейрокогнітивну шкалу використовувати, але важливо, щоб була проведена оцінка всіх основних когнітивних показників. Як правило, враховують виконавчі функції, увагу, мову, пам'ять та навички просторово-зорової орієнтації. Що стосується оцінки когнітивних скарг та об'єктивних когнітивних порушень, то клінічний діагноз ЛКП перетинається з діагнозом деменції. Різниця цих

двох синдромів полягає в тому, що при ЛКП збережена незалежна функціональна спроможність.

Це, як правило, визначається шляхом детального інтерв'ю з особою або її родичами щодо рівня повсякденної активності (ADL) та за шкалами оцінки рівня повсякденної активності (IADL). Дуже легкі проблеми, згідно з оцінкою за шкалою ADL, як правило, відповідають ЛКП, однак базовий рівень ADL повинен бути збережений. Нарешті, особи зі збереженою функціональною спроможністю, також будуть класифіковані як «недементні», що є ще однією з передумов для встановлення діагнозу ЛКП.

Для оцінки ступеня вираженості когнітивних порушень і встановлення синдромального діагнозу використовують Шкалу оцінки психічного статусу (MMSE), Монреальську шкалу (MoCA), Батарейку лобної дисфункції (Frontal assessment battery – Fab) та інші. За результатами цих шкал можна диференційовано оцінювати окремі когнітивні функції: мову, динамічний праксис, концентрацію уваги, орієнтування в часі і просторі тощо [18].

## Поширеність когнітивних порушень у загальній популяції

Впродовж останніх років було проведено багато досліджень для оцінки поширеності ЛКП у загальній популяції. Спочатку частота ЛКП у популяції була недооцінена, як і рівень захворюваності серед осіб з нормальною когнітивною функцією. На першому етапі епідеміологічних досліджень ЛКП визначалися за оригінальними критеріями ЛКП клініки Мейо, які обмежувались ізольованими порушеннями пам'яті. У пізніших дослідженнях використані розширені критерії ЛКП, що дає значно більші рівні поширеності і захворюваності. Згідно з даними основних популяційних досліджень з використанням розширеного критерію клініки Мейо [19–23, 12, 24–33], середня поширеність ЛКП становить 18,9 %, що майже втричі перевищує поширеність а-ЛКП на рівні 7 %, яка була визначена в основних дослідженнях, представлених у нещодавно проведеному огляді [33]. Аналогічним чином, середні показники захворюваності з використанням розширеного критерію ЛКП складають 47,9 (діапазон 21,5–71,3) на 1000 людино-років, що більш ніж втричі перевищує значення 15,2 (діапазон 8,5–25,9) на 1000 людино-років, отримане шляхом усереднення показників захворюваності а-ЛКП в основних дослідженнях у популяції (табл. 1) [34].

## Можливі етіологічні чинники когнітивної дисфункції

Вивчення факторів, які можуть сприяти або дозволять спрогнозувати розвиток ЛКП та його різних підтипів, порівняно нове, переважна більшість доступної інформації була отримана впродовж останніх 10 років. Також часто незрозуміло, чи є визначені чинники справжніми причинами розвитку ЛКП, чи лише предикторами його виникнення, включаючи причинно-зворотний зв'язок [1].

Як і очікувалося, основними факторами ризику, що пов'язані з когнітивним зниженням та деменцією, є старший вік та низький рівень освіти, які також асоціювалися з ЛКП [35]. Проте немає остаточної думки щодо ступеня цього зв'язку. Ймовірно це пов'язано з тим, що нейропсихологічні тести, які використовують для оцінки ЛКП, зазвичай

**Таблиця 1.** Оцінка поширеності легких когнітивних порушень, визначеної на основі розширених критеріїв клініки Мейо у великих популяційних дослідженнях

Дослідження	Країна	Посилання	n	Вік (роки)	Поширеність %
CHS	США	Lopez et al. [19]	1690	≥75	22,0
EPESE	США	Purser et al. [20]	3673	≥65	24,7
LEILA 75+	Німеччина	Busse et al. [21]	980	75–79	19,3
Kolkata	Індія	Das et al. [22]	745	≥50	14,9
ILSA	Італія	Di Carlo et al. [23]	2830	65–84	16,1
KP	Швеція	Palmer et al. [11]	379	≥75	11,1
3C	Франція	Artero et al. [24]	6892	≥65	42,0
Manhattan	США	Manly et al. [25]	2364	≥65	21,8
ADAMS	США	Plassman et al. [26]	856	≥71	22,2
Mayo	США	Petersen et al. [27]	1969	70–89	14,8
CSBA	Італія	Ravaglia et al. [28]	1016	≥65	7,7
Tone Town	Японія	Sasaki et al. [29]	1888	≥65	18,9
MYHAT	США	Ganguli et al. [30]	2036	≥65	16,6
HNR	Німеччина	Dlugaj et al. [31]	4145	50–80	7,8
South Korea	Корея	Kim et al. [32]	1673	≥65	24,1
MemoVie	Люксембург	Perquin et al. [33]	1377	65–70	20,0

коригуються за віком та рівнем освіти. Також немає одностайної думки щодо впливу статі на виникнення ЛКП, однак, деякі результати нещодавно проведених досліджень вказують на можливу асоціацію з чоловічою статтю [36, 37]. Асоціація між ЛКП та добре відомим алелем ε4 гена ApoE широко досліджувалась, і результати загалом відповідали результатам для деменції та хвороби Альцгеймера [38–40]. Проте сильна генетична база ЛКП не підтверджується дослідженнями конкордантності серед близнюків, які не виявили різниці між монозиготними та дизиготними близнюками [41]. Нейропсихіатричні симптоми є поширеними у осіб з ЛКП, зокрема, широко вивчалася депресія як можливий фактор ризику / предиктор ЛКП [42–44]. Що стосується впливу навколишнього середовища / способу життя, то на сьогодні фізичну активність вважають ключовим чинником запобігання як ЛКП [45], так і деменції та когнітивному зниженню, хоча ступінь профілактичного потенціалу невідомий і поки що є мало проспективних досліджень зв'язку фізичної активності та когнітивного функціонування. Ретельний аналіз наявних даних доказової медицини свідчить про те, що постійна фізична активність, соціальна та пізнавальна діяльність можуть сприяти відтермінуванню або запобіганню ЛКП [46, 47], тому проспективні дослідження для вивчення їх сукупного ефекту, а також індивідуального внеску кожного з цих факторів, є обґрунтованими.

## Когнітивна дисфункція у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями

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

після операції аортокоронарного шунтування [48]. У результаті аналізу виявили погіршення когнітивної функції, а саме – пам'яті, в перший рік після проведення операції аортокоронарного шунтування, порівняно з групою контролю. На шостий рік спостереження показники в досліджуваних групах вирівнювались. У результаті дослідження пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і серцевою недостатністю (СН) [49] автори виявили значне зниження когнітивної функції у пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка менше 30%. Розвиток когнітивної дисфункції у такої категорії пацієнтів пояснюється низьким серцевим викидом і хронічною гіперперфузією головного мозку. Раніше повідомлялося про зниження когнітивної функції у пацієнтів з фібриляцією передсердь, хоча результати були неоднорідними, а більшість досліджень – невеликими. При цьому причину когнітивної дисфункції деякі автори вбачають у розвитку «німих» інсультів при тривалому перебігу аритмії. Однак результати дослідження [50] продемонстрували зниження когнітивної функції у пацієнтів з хронічною ІХС на фоні відсутності виражених змін головного мозку при проведенні магнітно-резонансної томографії. У дослідженні [51] автори виявили, що у пацієнтів з ІХС поширеність і ступінь стенозу коронарних артерій корелює зі зменшенням об'єму сірої речовини головного мозку і КД, у даному випадку – помірним зниженням когнітивної функції. Щоправда, ця кореляція між вираженістю атеросклерозу коронарних артерій і зменшенням об'єму сірої речовини не підтверджувалась у пацієнтів з нормальною когнітивною функцією. Також було проведено дослідження з оцінки динаміки когнітивних порушень у пацієнтів з нещодавно перенесеним гострим інфарктом міокарда чи інсультом [52], однак визначення когнітивної функції проводилось виключно шляхом заповнення опитувальника, і не проводилась кореляція між результатами клінічних, лабораторних і інструментальних досліджень та станом когнітивної функції.

На сьогоднішній день достеменно відомо про взаємозв'язок між наявністю артеріальної гіпертензії (що має місце у переважній більшості хворих на ІХС) і КД. У науковому положенні Американської асоціації серця 2016 року щодо впливу артеріальної гіпертензії (АГ) на когнітивну функцію зазначається, що підвищений рівень артеріального тиску в середньому віці асоційований з погіршенням когнітивних функцій як у найближчий, так і у віддалений період. До механізмів розвитку КД при АГ відносять ремоделювання судин з ендотеліальною дисфункцією, ураження гематоенцефалічного бар'єру, розвиток захворювання дрібних судин головного мозку, оксидативний стрес [53].

У дослідженні [54] було продемонстровано, що у пацієнтів з хронічною ІХС стан когнітивної функції корелює з рівнем плазмової концентрації ейкозапентаєнової кислоти. При цьому низькі рівні останньої були асоційовані з гіршою когнітивною функцією, незалежно від рівня фракції викиду лівого шлуночка.

Іншим можливим механізмом розвитку КД у пацієнтів з атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням є атеросклеротичні ураження сонних артерій. У дослідженні [55] було показано, що наявність ураження сонних артерій впливає на церебральну гемодинаміку, корелює з погіршенням цереброваскулярної реактивності, що в подальшому призводить до когнітивних порушень. У дослідженні [56] було показано, що наявність атеросклеротичних уражень екстракраніальних відділів сонних артерій призводить до підвищення ризику розвитку деменції.

У патогенезі КД у хворих на ІХС розглядають також роль тромбocyтоактивувальних факторів. У дослідженні [57] було продемонстровано, що вони асоційовані з епізодами хронічної депресії і розвитком нейродегенеративних змін з подальшою КД. Останнім часом приділяється увага взаємозв'язку стану когнітивної функції з показниками гемодинаміки – зокрема, діастолічної функції лівого шлуночка. Показано, що наявність діастолічної дисфункції має додатковий вплив на вираженість когнітивних порушень у пацієнтів з помірним і тяжким зниженням систолічної функції лівого шлуночка [58]. Розглядають декілька можливих механізмів розвитку когнітивних порушень залежно від показників діастолічної функції лівого шлуночка. В дослідженні [59] було продемонстровано взаємозв'язок між діастолічною дисфункцією і ураженням білої речовини головного мозку. В іншому дослідженні автори виявили, що рівень мозкового натрійуретичного пептиду обернено пропорційний до показників когнітивної функції у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями віком старше 55 років [60].

У дослідженні [61] автори оцінювали інтегральний показник, що базувався на наявності факторів ризику серцево-судинних захво-

рювань у пацієнтів старше 65 років. Виявилось, що вищий рівень серцево-судинного здоров'я був асоційований з нижчим ризиком розвитку деменції, а також з меншим рівнем когнітивних порушень.

З іншого боку, наявність КД у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями може негативно впливати на їх перебіг. У дослідженні [62] було показано, що когнітивна дисфункція є незалежним маркером, асоційованим з підвищеним ризиком серцево-судинних подій у пацієнтів похилого віку з АГ. Таким чином, на сьогоднішній день показано, що у хворих серцево-судинного профілю – від пацієнтів з артеріальною гіпертензією до пацієнтів з ІХС і СН – часто є порушення когнітивної функції. Однак точні механізми розвитку, а також прогностичне значення наявності КД у осіб з різними ССЗ, вивчені не до кінця, що потребує проведення подальших досліджень у цій галузі.

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

Список літератури знаходиться в редакції

## Резюме

### Когнитивная дисфункция и ее взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями

М. Н. Долженко, А. О. Нудченко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина

На сегодняшний день все больше внимания уделяется ранней диагностике и изучению терапевтических возможностей первичной и вторичной профилактики когнитивных нарушений. Наряду с природным старением, у ряда пациентов может выявляться когнитивная дисфункция – от легких когнитивных нарушений до деменции. Исходя из того, что наличие когнитивных нарушений может влиять на течение сердечно-сосудистых заболеваний, актуальным является вопрос изучения причин развития когнитивной дисфункции у пациентов сердечно-сосудистого профиля, ее патогенеза, а также влияния на прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** когнитивная дисфункция, легкие когнитивные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания

Стаття надійшла в редакцію: 08.10.2018

Стаття пройшла рецензування: 01.11.2018

Стаття прийнята до друку: 26.11.2018

## Summary

### Cognitive dysfunction and its relationship with cardiovascular diseases

M. M. Dolzhenko, O. O. Nudchenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Today, much attention is paid to the early diagnosis and evaluation of therapeutic opportunities in the primary and secondary prevention of cognitive impairment. Along with natural aging, a number of patients may show cognitive dysfunction – from mild cognitive impairment to dementia. Given that the presence of cognitive impairment can affect the course of cardiovascular diseases, it is important to investigate the causes of the development of cognitive dysfunction in patients of the cardiovascular profile, its pathogenesis, as well as effect on the disease prognosis.

**Key words:** cognitive dysfunction, mild cognits impairmentm cardiovascular disease

## ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЛІКАРЯ

Для лікування та профілактики подальшого розвитку цих порушень необхідний препарат із доведеною клінічною ефективністю, доброю переносимістю при тривалому застосуванні та мінімальним ризиком міжлікарських взаємодій.

**МЕМОПЛАНТ ФОРТЕ** – оригінальний, перевірений часом німецький препарат на основі стандартизованого екстракту EGb761®. Мемоплант Форте EGb761® покращує мозковий кровообіг, позитивно впливає на клітини мозку, стінки кровоносних судин і в'язкість крові. Завдяки цим властивостям препарат активно сприяє усуненню когнітивних порушень – пам'яті, мислення й концентрації уваги, та неврологічних симптомів – шуму в вухах, головного болю, запаморочення.

За результатами мультицентрового клінічного спостереження<sup>1</sup>, в якому брали участь 940 пацієнтів з різних областей України, були отримані наступні результати:

- Мемоплант Форте на 40 % зменшує кількість скарг на головний біль і запаморочення;
- Мемоплант Форте на 40 % покращує когнітивні функції: пам'ять, увагу, абстрактне мислення тощо (за Монреальською шкалою);
- Мемоплант Форте має високий профіль безпеки, добре переноситься пацієнтами у разі тривалого застосування і поєднується з різноманітними антигіпертензивними препаратами.

Ефект від застосування препарату Мемоплант Форте сприяє регулярності прийому антигіпертензивних препаратів, і, у підсумку, нормалізації артеріального тиску, тобто ефективності терапії загалом.

Стандартизований екстракт EGb761® (у дозуванні 240 мг на добу) внесений до реєстру європейських стандартів із лікування деменції та хвороби Альцгеймера, а також до стандартів страхової медицини Німеччини та Швейцарії.

**Мемоплант Форте EGb761® покращує кровообіг і трофіку тканин мозку.**

<sup>1</sup>Шляхи оптимізації терапії когнітивних порушень у пацієнтів, страждаючих на артеріальну гіпертензію, в загальнотерапевтичній практиці // Новості медицини і фармації. – 2016. – № 3.