

С.М. Стаднік, к.м.н., Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

## Когнітивна дисфункція у пацієнтів із фібриляцією передсердь

У кожної людини буває три молодості: молодість тіла, молодість серця і молодість розуму. На жаль, вони ніколи не збігаються в часі.

Фенеон



С.М. Стаднік

Демографічні тенденції останніх років, пов'язані зі збільшенням тривалості життя, надають особливу актуальність проблемі когнітивних розладів (КР). Поширеність КР у різних популяціях не однакова. Крім того, у ході статистичного аналізу наводяться дані про чисельність пацієнтів як із помірними, так і з легкими КР. Раніше було встановлено, що серцево-судинні захворювання, зокрема порушення ритму, асоційовані з КР і деменцією. Проте патогенез формування когнітивної дисфункції у хворих з порушеннями серцевого ритму залишається не цілком зрозумілим. Україн важливою є проблема ранньої діагностики когнітивної дисфункції при цих станах.

Під судинними КР розуміють порушення вищих мозкових функцій, зумовлених цереброваскулярною патологією. Це поняття об'єднує як судинну деменцію, так і менш тяжкі КР судинної етіології. Нині інтерес клініцистів до проблеми КР значно підвищився. Це пов'язано з тим, що погіршення пам'яті — одна з найбільш частих скарг осіб літнього віку, які становлять більшість на амбулаторному прийомі і в клінічних відділеннях стаціонарів. Зниження уваги й розумової працездатності, що асоціюються з погіршенням пам'яті, закономірно розвиваються в процесі старіння як наслідки інволютивних змін у головному мозку. Водночас прогресивне погіршення когнітивних функцій неухильно призводить до розвитку деменції, коли пацієнт втрачає працездатність і побутову незалежність. Деменцію виявляють приблизно у 6-8% осіб, старших 65 років, з віком її частота збільшується і після 85 років досягає 50%.

В останні роки підвищену увагу привертає проміжна стадія розвитку КР, коли вони ще не досягають ступеня деменції, але вже виходять за рамки вікової норми. Тривалість цієї стадії може коливатися в значних часових межах — від декількох місяців до десятиліть. Раніше ці розлади нерідко трактували як вікові зміни. Проте, враховуючи їх тісний взаємозв'язок з наступним розвитком деменції, нині їх розглядають як продромальну стадію тяжкого когнітивного дефекту й використовують термін «легкий помірний когнітивний розлад» (ЛКР). Критерії ЛКР сформульовані S. Gauthier і J. Touchon (2004) і включають:

- скарги на погіршення пам'яті або інші когнітивні проблеми з боку самого пацієнта;
- вказівки родичів пацієнта на зниження упорядкованості останнього року порівняно з попереднім рівнем когнітивних функцій пацієнта або його функціональних можливостей;
- помірні порушення пам'яті й інших когнітивних функцій (розмовних, зорово-просторових, регуляторних тощо), що виявляються при нейропсихологічному дослідженні;
- відсутність впливу когнітивного дефекту на повсякденну активність (допускаються лише легкі утруднення під час

виконання найбільш складних повсякденних дій);

- збережений загальний рівень інтелекту й відсутність деменції.

За даними епідеміологічних досліджень, ЛКР зустрічаються в популяції в 3-4 рази частіше, ніж деменція, і їх реєструють у 15-25% осіб літнього віку. Етіологія ЛКР різна. Найпоширенішими є КР судинного, нейродегенеративного, токсичного або змішаного генезу. Клінічна значущість ЛКР полягає в тому, що у значній частині пацієнтів з часом спостерігається їх прогресування з розвитком деменції. Вважають, що частота прогресування когнітивного дефіциту може бути пов'язана з його безпосередньою причиною. Зокрема, приблизно у 10-15% пацієнтів з амнестичним типом ЛКР упродовж року розвивається хвороба Альцгеймера (при тому, що в популяції вірогідність її виникнення становить 1-5% на рік). При КР ризик деменції становить 5-10% на рік. Проте перебіг судинних КР більш варіабельний, ніж при атрофічних церебральних процесах, і у 20-40% пацієнтів при динамічному спостереженні й адекватному лікуванні може спостерігатися покращення когнітивних функцій. У зв'язку з цим особливою актуальністю набуває рання діагностика судинних ЛКР та оптимізація лікування з урахуванням відомих чинників ризику.

Істотну роль у розвитку когнітивного дефіциту відіграють порушення серцевого ритму. Особливу увагу в літературі приділяють ролі фібриляції передсердь (ФП). ФП діагностують в 1% дорослого населення. Понад 6 млн європейців страждають на цю аритмію. Поширеність ФП, за попередніми оцінками, зростає удвічі упродовж наступних 50 років. За своєю медико-соціальною значимістю ФП суттєво випереджає інші види кардіальних аритмій, що пов'язано не лише з її поширеністю, а й з тяжкістю зумовлених нею органних ускладнень, асоційованих зі значними моральними й матеріальними витратами. Розвиток хронічної серцевої недостатності (СН), збільшення ризику раптової серцевої смерті, емболічні церебральні ускладнення, погіршення перебігу постінсультного періоду, стійка інвалідизація, низький рівень виживання — усе це є наслідком втрати синусового ритму. ФП призводить до п'ятиразового збільшення ризику інсульту, і один із п'яти інсультів пов'язаний із цією аритмією. Ішемічні інсульти при ФП часто закінчуються летальним наслідком, а серед пацієнтів, які вижили, зафіксовано вищий відсоток інвалідизації і частіше розвиваються рецидиви порівняно з пацієнтами з іншими причинами інсульту. Разом з тим сама специфіка хвороби (клінічні прояви, наслідки, характер лікування) визначає її істотний вплив на актуальну життєву ситуацію, інтелект і систему особистісних стосунків пацієнта. ФП вважається чинником, пов'язаним як із КР, що розвиваються внаслідок перенесеного інсульту, так і з

розладами, не пов'язаними з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК).

Великі дослідження, у яких не використовували нейровізуалізацію, і невеликі роботи із застосуванням магнітно-резонансної томографії (МРТ) для виключення вогнищового ураження головного мозку продемонстрували пряму кореляцію між ФП і ризиком деменції. Зокрема, у великому клінічному дослідженні, у якому взяли участь 952 особи літнього віку (від 69 до 75 років), що мали різні серцево-судинні фактори ризику, показано: наявність постійної ФП достовірно асоціюється зі зниженням когнітивних функцій незалежно від освітнього рівня, соціального статусу, наявності артеріальної гіпертензії (АГ) і показників добового моніторингу артеріального тиску, наявності цукрового діабету (ЦД), перенесеного інсульту і стану скоротливості лівого шлуночка. Навпаки, не виявлено зв'язку між ступенем порушення когнітивних функцій, перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) і показниками фракції викиду лівого шлуночка. Отримані результати узгоджуються з висновками більш раннього дослідження, у якому також не встановлено взаємозв'язку між ураженням білої речовини головного мозку (за даними МРТ) і коронарною патологією. Проте існують інші дані, що свідчать на користь наявності зв'язку перенесеного ІМ зі зниженням когнітивних функцій, а також розвитком деменції у жінок літнього віку.

Викликає інтерес така обставина: у пацієнтів з ФП, які отримували лікування дигоксином, виявили вищий когнітивний потенціал навіть після вирівнювання з іншими пацієнтами за рівнем АТ, частотою серцевих скорочень (ЧСС) і ЦД. При цьому не встановили відмінностей показників вищих психічних функцій залежно від застосування антитромботичних та антигіпертензивних препаратів. У хворих із синусовим ритмом зв'язку між прийомом дигоксину й результатами виконання психологічних тестів не виявлено.

Разом з цим у низці робіт присутній певний скепсис щодо встановлених кардіocereбральних асоціацій при ФП. Висловлюється думка, що в перерахованих дослідженнях обстежувалися літні хворі, у яких не завжди можна об'єктивно оцінити власний вплив кардіальної аритмії на стан вищих психічних функцій. Вікова акумуляція дегенеративних і судинних змін, включаючи АГ, ЦД, ожиріння, порушення мозкового кровообігу, кардіальну патологію, не може не позначитися на церебральних функціях, що диктує необхідність проведення дослідження із залученням пацієнтів середнього й літнього віку.

Нещодавно було опубліковано результати дослідження, яке відповідає зазначеним вимогам. Середній вік пацієнтів у групі ФП становив 60 років (n=87), у групі із синусовим ритмом — 64 роки (n=446), тобто хворі з ФП були дещо молодші. Частина пацієнтів страждала на АГ, ЦД, коронарну патологію, мала надмірну масу

тіла. Критерієм виключення слугувала наявність ГПМК в анамнезі і вогнищеве ураження головного мозку (за даними МРТ). Дизайн дослідження включав не лише психологічне тестування хворих, а й вимірювання об'єму ділянки гіпокампа (МРТ-волюметрія). У результаті було встановлено, що здатність до навчання, пам'ять, увага й виконавчі функції були гірші у пацієнтів з ФП, відмінність зберігалася навіть після вирівнювання за іншими факторами ризику. При цьому погіршення когнітивного статусу корелювало зі зменшенням об'єму гіпокампа. У разі постійної форми ФП показники психологічного обстеження були незадовільними. Постійний прийом оральних антикоагулянтів не супроводжувався покращенням когнітивних функцій.

Варто зазначити, що на тлі ФП передусім страждали здатність до навчання, пам'ять, увага й виконавчі функції, тоді як оптико-просторові та пізнавальні навички, які порушуються в першу чергу при судинній деменції, були збережені. Ця відмінність відображає особливості патофізіологічних механізмів церебрального ушкодження при ФП, коли домінує субклінічна кардіогенна мікроемболія, на відміну від пацієнтів з АГ і ЦД (перебудова артерій мікроциркуляторного русла). Гіпотрофія гіпокампа й порушення його функцій при ФП визначаються найбільшою чутливістю і вразливістю цього відділу мозку до багатфакторного кардіогенного ураження.

Згідно з даними метааналізу 21 обсерваційного і проспективного дослідження встановлено, що серед італійської популяції (n=1599) у віковій групі понад 65 років поширеність ФП становила 7,4%. Серед пацієнтів з ФП поширеність інсульту, коронарної патології, захворювань периферичних артерій, КР достовірно вища (p<0,01) порівняно з особами без ФП. Також достовірно вищою була поширеність СН. ФП слугувала незалежним чинником ризику смертності, збільшуючи рівень ризику летального наслідку на 1,47 (95% довірчий інтервал 1,08-1,99).

Когнітивний статус був значно нижчий у хворих з ФП порівняно з особами, у яких реєстрували синусовий ритм. КР виявили у 43% пацієнтів з ФП і тільки у 14% осіб із синусовим ритмом. Безумовно, найбільш негативний вплив серцевих аритмій спостерігався у групах хворих з наявністю в анамнезі церебральної патології.

Важливо підкреслити, що у пацієнтів з ФП реєстрували порушення всіх параметрів когнітивних функцій. У хворих із постійною формою ФП найбільші зміни відбувалися у сфері уваги й вербальної пам'яті, тоді як у разі пароксизмальної форми більш вираженими були порушення довготривалої пам'яті. Ці розлади,

Продовження на стор. 54.

С.М. Стадник, к.м.н., Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

## Когнітивна дисфункція у пацієнтів із фібриляцією передсердь

Продовження. Початок на стр. 53.

Ймовірно, були наслідком мікроемболії або дифузної гіпоксичної пошкодження в результаті гіперперфузії. Можливо, виникнення когнітивного дефіциту пов'язане з розвитком лакунарних інфарктів, кількість яких достовірно більша у хворих із постійною формою ФП. Приблизно у 25% пацієнтів з ФП за відсутності неврологічного дефіциту під час комп'ютерної томографії визначаються ознаки одного або декількох поодиноких церебральних інфарктів.

Також порушення серцевого ритму є фактором ризику розвитку деменції. За даними Роттердамського дослідження за участю 6584 осіб віком 55-106 років, після корекції за статтю й віком відносний ризик розвитку деменції становив 2,3 (95% ДІ 1,4-3,7), когнітивного зниження – 1,7 (95% ДІ 1,2-2,5). Сильну кореляцію було виявлено не лише із судинною деменцією, а й із хворобою Альцгеймера із цереброваскулярними розладами. Кумулятивний ризик розвитку деменції у хворих з ФП становив 2,7% через 1 рік і 10,5% – через 5 років. Схожі дані про підвищення ризику розвитку деменції за наявності ФП отримано і в інших дослідженнях.

На підставі 9-річного спостереження за 553 хворими віком понад 85 років було зазначено, що в літніх пацієнтів ФП є фактором ризику інсульту, але не деменції. На початку дослідження ФП значно асоціювалася з розвитком інсульту (у 32% хворих з ФП трапився інсульт порівняно з 16,7% осіб без ФП;  $p < 0,001$ ). Регресійний аналіз отриманих результатів, включаючи патоморфологічні, показав істотний зв'язок деменції з освітою (відносний ризик 0,89; 95% ДІ 0,80-0,98;  $p = 0,019$ ); відкладенням бета-амілоїду в мозку (BP 1,26; 95% ДІ 1,13-1,39;  $p < 0,001$ ); судинними змінами (BP 2,03; 95% ДІ 1,14-3,62;  $p = 0,016$ ).

ФП, окрім тяжких церебральних ускладнень, таких як ГПМК у результаті тромбоемболії, спричиняє гіперперфузію життєво важливих органів унаслідок коливання серцевого викиду. Погіршення церебрального кровообігу призводить до формування і прогресування когнітивної дисфункції.

Очевидно, що у соціально активних хворих (у передпенсійному віці), осіб з ідіопатичною формою ФП вірогідність деменції невисока, а наслідки ФП для когнітивного функціонування можуть бути неглибокими, але все-таки створюють певні труднощі в повсякденній життєдіяльності.

У науково-практичному плані залишається недостатньо вивченим співвідношення ФП і когнітивної дисфункції, що не досягає клінічно значущого ступеня вираження.

Розуміння механізмів розвитку КР і деменції у хворих з ФП є вкрай важливим, оскільки без знання таких механізмів, мабуть, не можна ефективно запобігати їх розвитку. Серед найбільш вірогідних патофізіологічних механізмів взаємозв'язку ФП і деменції виділяють «німі» тромбоемболічні церебральні ішемії, а також церебральну гіперперфузію в результаті коливання серцевого викиду. Можна припустити й наявність деяких інших механізмів. Зокрема, на розвиток КР у хворих з ФП впливають такі чинники, як варіабельність скорочення шлуночків і знижений хвилинний об'єм серця, що зумовлюють гіперперфузію головного мозку. Ще один механізм може бути пов'язаний з підвищеним рівнем запалення, який визначається у хворих з ФП, а також ушкодженням перивентрикулярної білої речовини головного мозку. Виявлено, що КР знижують прихильність до антикоагулянтної терапії, що, у свою чергу, за механізмом хибного кола збільшує вірогідність тромбоемболічних ускладнень і подальшого когнітивного зниження.

Поширеність депресивних розладів у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями спостерігається значно частіше, ніж за інших форм соматичної патології. Тривожні й депресивні розлади характерні також для осіб з порушеннями ритму серця, ступінь вираження яких визначається видом серцевої аритмії незалежно від етіології захворювання. Крім того, у низці досліджень доведено, що незалежно від об'єктивних показників тяжкості стану емоційна реакція на захворювання, а також особистісні особливості, пов'язані з емоційною лабільністю, істотно впливають на якість життя пацієнтів з ФП.

**Клінічне спостереження.** Пацієнт Т., 58 років, освіта вища, звернувся до кардіологічної клініки у квітні 2013 р. із скаргами на відчуття серцебиття й перебоїв у серцевій діяльності, зниження толерантності до фізичного навантаження, погіршення пам'яті, порушення концентрації уваги. З анамнезу відомо, що близько 8 років страждає на ішемічну хворобу серця. Неодноразово лікувався стаціонарно, постійно амбулаторно приймав медикаменти згідно з призначеннями кардіолога.

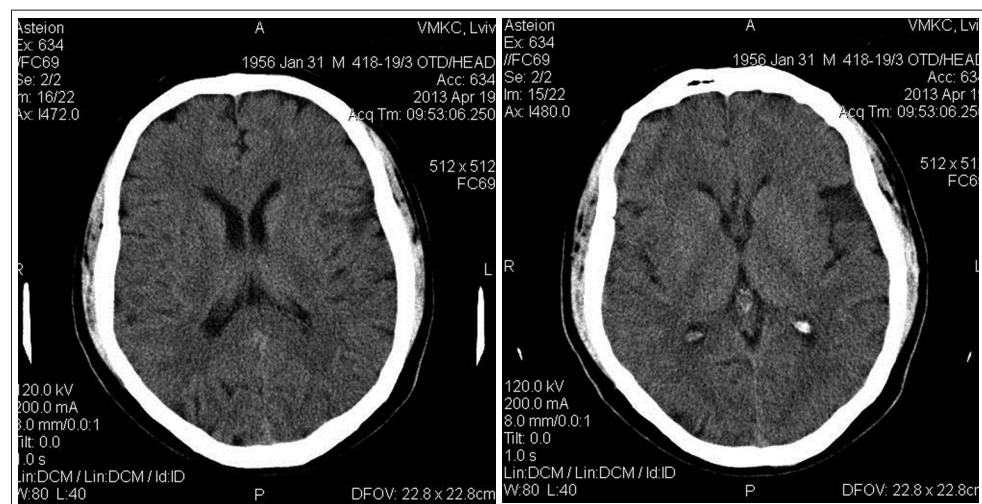


Рис. КТ головного мозку хворого Т.

Таблиця 1. Результати нейропсихологічного тестування на тлі пароксизму ФП

Методика	Результат, бали	Інтерпретація
MMSE	25	Легкі когнітивні розлади
FAB	16	Легкі когнітивні розлади
Тест малювання годинника	9	Легкі когнітивні розлади
Шкала Цунга	42	Немає ознак депресії
Шкала Спілбергера – ситуативна тривожність	38	Помірна тривожність
– особистісна тривожність	34	
Шкала самооцінки емоційного стану	52	Слабка астения

Таблиця 2. Результати нейропсихологічного тестування на тлі синусового ритму

Методика	Результат, бали	Інтерпретація
MMSE	29	Немає розладів когнітивних функцій
FAB	18	Немає розладів когнітивних функцій
Тест малювання годинника	10	Немає розладів когнітивних функцій
Шкала Цунга	42	Немає ознак депресії
Шкала Спілбергера – ситуативна тривожність	28	Низька тривожність
– особистісна тривожність	26	
Шкала самооцінки емоційного стану	46	Відсутність астенії

КТ головного мозку: даних про наявність об'ємних утворень і вогнищевих змін у речовині головного мозку не отримано, ознак лейкоареозу не виявлено (рис.).

За даними ЕКГ зареєстровано ФП, тахісistolічний варіант. За даними ЕхоКГ виявлено ознаки дилатації лівого передсердя до 4,32 см, скоротлива здатність міокарда лівого шлуночка становила 69%. Дуплексне сканування судин ший: плечоголовний стовбур, підключичні, загальні, внутрішні й зовнішні сонні артерії з обох боків проходні, просвіти вільні; комплекс інтима-медіа на біфуркаціях сонних артерій 0,9-1,0 мм з чіткою диференціацією на шари; хід сонних артерій з обох боків правильний, кровообіг магістрального типу; хребетні артерії проходні, діаметри просвітів асиметричні (зліва – 2,8-3,0 мм; справа – 1,7-2,0 мм), хід артерій правильний; кровообіг на рівні сегментів V<sub>2</sub>-V<sub>3</sub> – магістральний, незначно порушений.

Встановлено клінічний діагноз: «Ішемічна хвороба серця. Стенокардія напруги стабільна, II ФК. Атеросклеротичний кардіосклероз. Атеросклеротична недостатність мітрального й аортального клапанів. Пароксизм ФП, тахісistolічний варіант. СН I (II ФК за NYHA) зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Атеросклероз аорти».

Пацієнту було проведено нейропсихологічне тестування за допомогою короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE), батареї тестів лобної дисфункції (FAB), тесту малювання годинника, а також оцінено ступінь вираження афективно-тривожних розладів за шкалами Цунга, Спілбергера, шкали самооцінки емоційного стану (табл. 1).

На підставі даних нейропсихологічного тестування виявлено ознаки легких КР і слабкої астенії за шкалою самооцінки емоційного стану. Бал за шкалою MMSE становив 25; 4 бали пацієнт втратив у субтесті «Концентрація уваги і рахунок», 1 бал – у субтесті «Мовні функції» при повторенні граматично складного речення. У цього пацієнта зниження бала MMSE було отримано за рахунок субтестів, які вимагають збереження уваги на високому рівні. Порушення короткочасної пам'яті не було вираженим і, вірогідно, мало вторинний характер унаслідок порушення уваги. Таким чином, згідно з класифікацією КР за тяжкістю пацієнт на момент звернення мав легкі КР. Ознак депресії і високої тривожності не виявлено.

Призначено медикаментозну кардіоверсію. Після довенної інфузії кордарону

в дозі 300 мг відновився синусовий правильний ритм. На тлі терапії у пацієнта спостерігалася позитивна динаміка у вигляді покращення пам'яті й уваги, які не викликали суттєвих труднощів у повсякденному житті.

Після відновлення синусового ритму пацієнту повторно провели нейропсихологічне тестування за попередніми методиками (табл. 2), за даними якого не виявили ознак КР та астенії за шкалою самооцінки емоційного стану. Бал за шкалою MMSE становив 29 (1 бал пацієнт втратив у субтесті «Концентрація уваги і рахунок»).

Отже, у пацієнта розвиток і ступінь КР могли бути асоційовані з наявністю аритмії. При цьому порушення когнітивних функцій мали зворотний характер, зменшуючись на тлі відновлення синусового ритму.

Наведений клінічний випадок свідчить про важливість корекції серцевого ритму у пацієнтів з ФП, а також про необхідність всебічного діагностичного підходу і спільного спостереження за такими хворими лікарями різних спеціальностей з метою ранньої діагностики когнітивної дисфункції та адекватності терапії.

Отже, у пацієнтів з ФП відбувається зниження когнітивних функцій (пам'яті й уваги). ФП створює певні передумови для розвитку когнітивної дисфункції, а одним із провідних патогенетичних чинників когнітивного дефіциту може бути зниження церебральної перфузії. Сьогодні відомо, що ризик розвитку ФП у чоловіків і жінок, старших 40 років, неухильно зростає з віком, досягає свого максимуму в літніх пацієнтів та асоціюється з порушенням когнітивних функцій і деменцією. Дані, накопичені на цей час, свідчать про погіршення вищих психічних функцій незалежно від попереднього ГПМК. Стандартне лікування ФП з використанням антиромботичних препаратів спрямоване насамперед на зменшення ймовірності тромбоемболічних подій. Чи здатні сприятливо вплинути на ситуацію нові антиромботичні препарати або варіанти контролю ЧСС, чи потрібне проведення паралельного нейропротективного лікування, покажуть майбутні дослідження. Можна сподіватися, що під час виконання цих досліджень будуть уточнені механізми, які зумовлюють зв'язок між ФП і КР, і на підставі результатів таких досліджень будуть розроблені більш ефективні методи профілактики розвитку КР у широкого кола хворих з ФП.

Список літератури знаходиться в редакції.