

## ФОРМУВАННЯ, ОЦІНКА І КОРЕКЦІЯ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОМОРБІДНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Проф. Г. С. ІСАЄВА, А. Ю. ТОКАРЕВА

*ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків, Україна*

**Подано сучасні погляди на механізми формування когнітивних розладів у пацієнтів із коморбідністю хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця. Розглянуто нові підходи та можливості корекції когнітивних розладів у пацієнтів із кардіопульмональною патологією.**

*Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, коморбідність, когнітивні розлади.*

На сьогоднішній день хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є важливою проблемою охорони здоров'я як у медико-соціальному, так і в економічному плані. ХОЗЛ — одна з основних причин захворювань та смертності в усьому світі, люди страждають від цього захворювання роками і передчасно помирають від нього чи його ускладнень.

Ця хвороба найчастіше розвивається у пацієнтів після 40 років, і, як правило, у цьому ж віці зростає ризик супровідної кардіоваскулярної патології. Ішемічна хвороба серця (ІХС) при ХОЗЛ трапляється досить часто. Наукові дослідження останніх років характеризуються кардинальними змінами поглядів на ХОЗЛ як на патологію виключно бронхолегеневої системи. Відтепер ХОЗЛ розглядають як мультидисциплінарну проблему, в основі якої лежать системне запалення і хронічна гіпоксія, зумовлена анатомо-функціональною неповноцінністю бронхіального дерева і легеневої тканини [1].

На думку ряду авторів, наявність коморбідності на тлі ХОЗЛ є скоріше правилом, ніж винятком, оскільки 96,4% хворих у віці 45 років і старше мають хоча б одне супровідне захворювання, що впливає на лікування цієї бронхолегеневої патології. А для пацієнтів 60 років і старше частота поєднання кількох хвороб перебуває у прямій залежності від віку. Це пояснюється не тільки наявними загальними факторами ризику, а й рядом загальних патогенетичних механізмів, наприклад оксидативним стресом, ендотеліальною дисфункцією, системним запаленням, лімітованою фізичною активністю внаслідок зменшення витривалості.

Доведено, що поєднання ХОЗЛ та ІХС погіршує прогноз для життя і працездатності пацієнта, збільшує ризик летального кінця і вимагає пошуку індивідуальних підходів до стратегії і тактики лікування [2].

Досить часто ХОЗЛ та ІХС супроводжуються когнітивними розладами (КР). Порушення пам'яті

та інших когнітивних функцій (КФ) істотно знижують якість життя пацієнтів, негативно впливають на професійну діяльність, погіршують здатність до навчання, набуття нових знань і навичок, викликають реактивні емоційні розлади, сприяють зменшенню комплаєнсу до терапії, ускладнюють психологічний контакт із лікарем. Виражені КР у пацієнта негативно впливають також на якість життя його родичів, нерідко змушуючи їх змінювати звичний перебіг життя, а в ряді випадків припиняти або зменшувати професійну діяльність.

Згідно з останнім переглядом міжнародних рекомендацій з діагностики психічних розладів (Diagnostic and statistical manual of mental diseases — DSM-V) до КР належать зниження порівняно з преморбідним рівнем однієї або кількох вищих мозкових функцій, що забезпечують процеси сприйняття, збереження, перетворення і передачі інформації [3].

КР поділяють на легкі (збереження можливості жити самостійно) та виражені (хворий повністю безпорадний в побуті).

Легкі КР — це невелике зниження порівняно з колишнім рівнем однієї або кількох КФ, що підтверджується: скаргами пацієнта, інформацією від третіх осіб, включаючи лікаря, а також нейропсихологічними тестами.

При легких когнітивних порушеннях пацієнт залишається незалежним, проте повсякденна діяльність може вимагати від нього більш значних зусиль або часу, ніж раніше, або застосування спеціальних стратегій подолання труднощів.

Значні КР (деменція) — це значне зниження порівняно з колишнім рівнем однієї або кількох КФ, що підтверджується: скаргами пацієнта, інформацією від третіх осіб, включаючи лікаря, та нейропсихологічними тестами.

Значні КР позбавляють пацієнта незалежності в повсякденній діяльності. Для їх діагностування необхідні клінічні дані, що свідчать про зміну когнітивних здібностей. Цю інформацію отримують

Нейропсихологічні тести для діагностики когнітивних розладів

Метод	Чутливість, %	Специфічність, %	Автор, рік
7-хвилинний скринінг (7MS)	100,0	95,1–100,0	Solomon
Коротка шкала дослідження психічного статусу (MMSE)	88,3–86,2	98,5–95,7	M. F. Folstein et al., 1975
Монреальський когнітивний тест (MoCA)	90,0–100,0	87,0	Z. Nasredinne, 1986
Тест малювання годинника (CDT)	67,0–97,9	69,0–94,2	H. Head, 1920
Скринінг порушення пам'яті (MIS)	43,0–86,0	93,0–9,07	E. Pfeiffer, 1975
Скорочена оцінка розумових здібностей (AMTS)	42,0–92,3	93,0–95,4	R. Hodkinson, 1972
Тест селективного нагадування (FCSRT)	86,0–100,0	73,0–87,2	H. Buschke, 1984
Тест на когнітивні порушення з 6 пунктів (6CIT)	78,0–90,0	100,0	Kingshill, 1983

за допомогою опитування пацієнта, що обстежується, або його близьких родичів. Для оцінки ступеня вираженості КР і встановлення синдромального діагнозу використовують нейропсихологічні методи дослідження [4] (табл. 1).

Значна роль у діагностиці КР відводиться методам сучасної нейровізуалізації. Одним із перспективних методів, що сприяє розкриттю нейрофізіологічних механізмів розвитку КР, є функціональна магнітно-резонансна томографія (фМРТ). Фізичною основою методу є так званий BOLD-контраст (Blood-oxygen-level-dependent imaging) — це контраст, залежний від ступеня насичення крові киснем. Відомо, що в разі демонстрації пацієнтові матеріалу певної дії, що несе стимуляційні навантаження, в головному мозку спостерігається активація специфічних ділянок, робота яких пов'язана з реалізацією висунутого стимулу [5]. Внаслідок цього відбувається збільшення інтенсивності метаболізму в зацікавлених нейронах, що, у свою чергу, зумовлює локальне підвищення перфузії тканини головного мозку. Виникаючі зміни призводять до порушення співвідношення оксигемоглобіну і дезоксигемоглобіну за рахунок регіонарного збільшення швидкості кровотоку і підвищення рівня оксигенації. Зрушення зумовлюють зміни інтенсивності МР-сигналу, які можна зареєструвати апаратурою. Цей метод є неінвазивним і безпечним, мало впливає на організм людини, що дає змогу використовувати його певну кількість разів без загрози для здоров'я обстежуваного. За допомогою фМРТ можливе визначення функціональної активності стратегічних зон, відповідальних за формування і реалізацію КФ.

#### КОГНІТИВНІ РОЗЛАДИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Відомо, що КР у хворих із серцево-судинними захворюваннями служать одним із найбільш ранніх і чутливих індикаторів судинного ураження головного мозку і є наслідком його хронічної ішемії та/або повторних гострих порушень мозково-

го кровообігу. Виражена залежність КР від стану серцево-судинної системи зумовлює різноманіття причин і механізмів, що спричиняють їх порушення: поєднання ішемічного та метаболічного компонентів, активація вільнорадикального окислення, енергетичний дефіцит нейронів, фосфоліпазне та кальційзалежне пошкодження, нейромедіаторні та гормональні механізми, аутоімунні та інші процеси. Слід зазначити, що при судинній мозковій недостатності найбільш уразливими є пам'ять і увага внаслідок виникнення гіперперфузії у глибоких відділах білої речовини головного мозку та базальних гангліїв із формуванням синдрому «відокремлення» лобних часток головного мозку та підкіркових утворень [6].

В основі розвитку КР лежить хронічна ішемія головного мозку, провідним патогенетичним механізмом якої є атеросклеротичне ураження мозкових судин. Проте вплив гіперхолестеринемії на виникнення КР є недостатньо зрозумілим і залежить від віку пацієнтів. Установлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між рівнем загальної холестерину (ЗХС) та загальною смертністю у хворих до 40 років, незначний — у пацієнтів у 50–70-річному віці і негативний — у хворих віком понад 80 років.

Багатопланові дослідження на міждисциплінарній основі показали значну роль у розвитку атеросклерозу запального процесу, що перебігає на фоні порушень ліпідного обміну. Вважають, що причиною запалення є настільки різна, на перший погляд, але асоційована з віком патологія тривала активація імунної системи. Необхідно підкреслити, що механізми, за якими формується хронічна ішемія головного мозку, відрізняються від гострої ішемії і включають елементи нейродегенерації та запалення [7]. Однією з причин хронічного запалення є накопичення прозапальних і проатерогенних окислених холестеринів ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), що утворилися в результаті активації перекиненого окислення ліпідів. Важливим механізмом пошкодження мозкової речовини в умовах хронічної ішемії є збільшення

продукції деяких цитокінів, зокрема ФНП- $\alpha$  [1]. Установлено їх можливість відстрочити загибель олігодендроцитів, результатом чого є прогресуюча демієлінізація аксонів, у першу чергу в білій речовині великих півкуль [6].

Незважаючи на значні успіхи у вивченні атеросклерозу, дотепер не існує єдиної думки щодо ролі С-реактивного білка (СРБ) як маркера та прозапальних цитокінів у формуванні КР, не встановлено кореляційні взаємозв'язки між ступенем атеросклеротичного ураження судин, структурними змінами речовини головного мозку, показниками ліпідного спектра та цитокінового профілю сироватки крові [6].

Як і при ХОЗЛ, значну роль відведено хронічному системному запаленню (ХСЗ). Продукується надмірна кількість цитокінів запалення — інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8), ФНП- $\alpha$  та інших протеїнів. ХСЗ діє тривало, а вміст цитокінів підвищується у 3–4 рази порівняно з референтними межами.

На сьогоднішній день достеменно відомо про взаємозв'язок між наявністю артеріальної гіпертензії (АГ) (що спостерігається у переважній більшості хворих на ІХС) і КР. У науковому положенні Американської асоціації серця 2016 р. щодо впливу АГ на КФ зазначається, що підвищений рівень артеріального тиску в середньому віці асоційований із погіршенням КФ як у найближчий, так і у віддалений період [7]. До механізмів розвитку КР при АГ відносять ремоделювання судин з ендотеліальною дисфункцією, ураження гематоенцефалічного бар'єру, розвиток захворювання дрібних судин головного мозку, оксидативний стрес.

У. Yin et al. було продемонстровано, що у пацієнтів із хронічною ІХС стан КФ корелює з рівнем плазмової концентрації ейкозапентаєнової кислоти. При цьому низькі рівні останньої були асоційовані з гіршою КФ незалежно від рівня фракції викиду лівого шлуночка [8].

Іншим можливим механізмом розвитку КР у пацієнтів з атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням є атеросклеротичні ураження сонних артерій, що в подальшому призводять до таких розладів. Більше 75% пацієнтів із гемодинамічно значущими, але асимптомними каротидними стенозами мають в анамнезі когнітивні поліморфні порушення різного ступеня вираженості: порушення пам'яті, розлади узагальнення понять, виникнення апатії, які можуть поєднуватися з депресією, а також характеризуються швидким виснаженням КФ. При цьому близько половини пацієнтів із помірними КР протягом п'яти років стають дементними [9, 10].

У патогенезі КР у хворих на ІХС розглядають також роль тромбоцитоактивувальних факторів. Вони асоційовані з епізодами хронічної депресії і розвитком нейродегенеративних змін із подальшими КР [7]. Останнім часом приділяється увага взаємозв'язку стану КФ із показниками гемодинаміки, зокрема діастолічною функцією лівого шлуночка. Показано, що її наявність має додатковий

вплив на вираженість КР у пацієнтів із помірним і тяжким зниженням систолічної функції лівого шлуночка. Розглядають кілька можливих механізмів розвитку КР залежно від показників діастолічної функції лівого шлуночка. У дослідженні [11] автори оцінювали інтегральний показник, що базувався на наявності факторів ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів старше 65 років. Виявилося, що вищий рівень серцево-судинного здоров'я був асоційований із нижчим ризиком розвитку деменції, а також із меншим рівнем КР. У 2009 р. Американською асоціацією серця було розроблено модель серцево-судинного здоров'я (ССЗ), введено поняття «ідеального», «середнього» і «слабкого» ССЗ. При оцінці ССЗ враховуються сім показників: рівень глюкози, холестерину, артеріального тиску, відмова від куріння, індекс маси тіла, фізична активність і правильне харчування [7]. З іншого боку, наявність КР у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями може негативно впливати на їх перебіг.

Таким чином, на сьогоднішній день показано, що у хворих серцево-судинного профілю — від пацієнтів з АГ до пацієнтів з ІХС і серцевою недостатністю — часто є порушення КФ. Однак точні механізми розвитку, а також прогностичне значення наявності КР в осіб із різними серцево-судинними захворюваннями вивчені не до кінця, що потребує проведення подальших досліджень у цій галузі.

#### КОГНІТИВНА ДИСФУНКЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Відповідно до сучасних уявлень, ХОЗЛ є системним захворюванням із безліччю екстрапульмональних проявів, серед яких значна роль належить КР. Вони трапляються у 77% пацієнтів із гіпоксемічною ХОЗЛ і пов'язані з високою смертністю і непрацездатністю. Однак, незважаючи на важливість цієї проблеми, розуміння процесів, пов'язаних з КР при ХОЗЛ, які призводять до цього, залишається неповним.

Ключовим механізмом КР при ХОЗЛ є пошкодження нейрональних структур, а до основних негативних факторів відносять гіпоксію, гіперкапнію, ацидоз і пов'язану з гіпоксією гіпервентиляцію. Важлива роль у розвитку КР при ХОЗЛ належить дисциркуляторним порушенням у церебральному басейні [12].

Вивчення КФ при ХОЗЛ розпочалося у 1970-х рр. із дослідження Н. Krop et al. [13], які виявили у пацієнтів із гіпоксичною ХОЗЛ порушення перцептивно-моторних і простих рухових актів. Два наступних великих багатоцентрових дослідження — Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT) і Intermittent Positive Pressure Breathing Trial (IPPV) — розширили ці уявлення, продемонструвавши порушення в перцептивно-руховій сфері, простих моторних, виконавчих функціях, абстрагуванні, вербальному і невербальному на-

вчанні, пам'яті у пацієнтів із ХОЗЛ [14]. Ряд інших авторів того часу наводили дані про порушення у таких пацієнтів часу реакції, короткострокової та довгострокової пам'яті, абстрактного мислення, комплексних візуально-рухових процесів. Обстежуючи пацієнтів із ХОЗЛ, D. C. Lam et al. [15] виявили специфічну картину когнітивного функціонування у вигляді дефіциту вербальної пам'яті, пов'язану з порушенням як кодування, так і вилучення інформації. Необхідно підкреслити, що у всіх наведених випадках були хворі з гіпоксемічною ХОЗЛ. Виділяють три ступені гіпоксемії (табл. 2).

Таблиця 2

### Ступені тяжкості артеріальної гіпоксемії

Ступені гіпоксемії	PaO <sub>2</sub> (парціальний тиск кисню в артеріальній крові), мм рт. ст.
Легкий	60–79
Середній	45–59
Тяжкий	< 45

Протилежні дані було отримано при обстеженні пацієнтів із ХОЗЛ без гіпоксемії. А. Fix спостерігав 66 пацієнтів із ХОЗЛ без гіпоксемії і не виявив у них значних когнітивних порушень, які могли б впливати на повсякденну діяльність [16]. E. Kozoga et al. порівнювали пацієнтів із ХОЗЛ з легким ступенем гіпоксемії і виявили, що пацієнти з ХОЗЛ мали деякі відмінності від групи контролю (пацієнти без ХОЗЛ) у вербальній реакції на письмовий стимул, однак це не виходило за межі нормальних значень. За результатами дослідження було зроблено висновок, що пацієнти з легкою гіпоксемією і хворі, які отримують оксигенотерапію, без неврологічної патології в анамнезі, можуть не мати КР [17]. J. Liesker, вивчаючи пацієнтів із ХОЗЛ без гіпоксемії, виявив у них зниження швидкості обробки інформації, але не зафіксував різниці в їх пам'яті та виконавчих функціях порівняно з групою контролю [18]. Питання про наявність/відсутність КР при ХОЗЛ залишилося відкритим, хоча й ініціювало подальші пошуки.

I. Grant (1987) досліджував зв'язок КР при ХОЗЛ із гіпоксемією, використовуючи дані NOTT та IPPV. Зміни КФ було виявлено у всіх 302 обстежених у вигляді зниженої здатності до навчання, вирішення поставлених завдань, концентрації уваги, швидкості психомоторних реакцій і порушення простих рухових актів У 42% випадків вони поєднувалися з неврологічним дефіцитом. Частка пацієнтів із КР збільшувалася з наростанням тяжкості гіпоксемії [19]. Продовжуючи дослідження в цьому напрямку, N. Thakur визначив низький рівень насичення киснем крові як фактор ризику КР. Їх вираженість тісно корелює з показником сатурації крові киснем. Ці зміни діагностуються у 27% осіб при помірній гіпоксемії і у 62% — при тяжкій. Ключовим механізмом розвитку КР вважають пошкодження нейронів, спричинене тканин-

ною гіпоксією, яка, крім прямої дії на структуру головного мозку, впливає на синтез ряду нейромедіаторів, наприклад ацетилхоліну [20].

Дослідження M. Klein, присвячене стану уваги, запам'ятовування і логічного мислення при ХОЗЛ, продемонструвало зміни в просторовому орієнтуванні, вербальному і візуальному запам'ятовуванні, логічному мисленні, концентрації уваги, які ще більше поглиблювалися зі збільшенням віку хворого і вмісту вуглекислого газу в крові [21].

Таким чином, було встановлено зв'язки між рівнями кисню, вуглекислого газу крові й когнітивним функціонуванням, проте ступінь їх впливу, як і прогностична цінність їх змін у плані впливу на когнітивний дефіцит, нині залишаються недостатньо вивченими.

Багато дослідників намагалися виявити взаємозв'язок ступеня порушень функції зовнішнього дихання з КР при ХОЗЛ [19]. Більшість із них дійшли висновку, що легенева функція не є предиктором КР, проте слугує маркером фізичної активності, яка, у свою чергу, покращує когнітивний статус [22]. Лише дослідження здатності до водіння пацієнтів із ХОЗЛ, проведене F. Karakontaki, показало, що об'єм форсованого видиху за першу секунду безпосередньо корелює з показниками нейропсихологічного тестування [23].

Деякі автори висунули припущення про зв'язок КФ зі ступенем вираженості бронхіальної обструкції при ХОЗЛ. S. Villeneuve подає відомості про те, що при ХОЗЛ з 2–3-м ступенями тяжкості обмеження швидкості повітряного потоку в 36% випадків виявляються помірні КР двох типів: порушення уваги і виконавчої функції, порушення пам'яті. Наявність таких відмінностей автор пояснює можливим зниженням кровотоку у відповідних областях кори головного мозку [24].

У ряді інших досліджень розглядалося питання про вплив загострень захворювання на КФ. У дослідженні P. Ranieri пацієнтам із загостренням тяжкої ХОЗЛ були притаманні низькі показники за шкалою Mini-mental State Examination (MMSE) [25]. У дослідженні N. Ambrosino показники MMSE були значно знижені у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, які отримують кисневу підтримку, порівняно зі стабільними пацієнтами, однак поліпшувалися через 6 міс ремісії [26]. N. Thakur зробив висновок, що застосування пацієнтами з ХОЗЛ кисневої терапії в домашніх умовах значно зменшує ризик виникнення КР [20].

Велике значення в розвитку позалегенових, у тому числі й цереброваскулярних проявів ХОЗЛ, надають ХСЗ. Продукція при цьому спектрі прозапальних цитокінів призводить до пошкодження та загибелі нейронів, а також гліальних елементів [1].

З усіх прозапальних цитокінів провідна роль у розвитку ушкоджень головного мозку належить ФНП- $\alpha$ , що має спільні з ІХС механізми. В експерименті доведено, що, впливаючи на рецептори фактора некрозу пухлини (TNFR1, TNFR2), цей цитокін здатний збільшувати проникність судин

головного мозку, порушуючи роботу гематоенцефалічного бар'єру. Більше того, висока щільність TNFR2 асоційована з розвитком церебральних мікрокрововиливів, розвиток яких, у свою чергу, сприяє збільшенню активності ФНП- $\alpha$ , утворюючи порочне коло [1].

Прозапальні цитокіни також залучені в запальний каскад атерогенезу. Важлива роль у цьому процесі належить СРБ. Він сприяє міграції моноцитів в зони судинного запалення. Зв'язуючись з модифікованими ЛПНЩ і накопичуючись у місцях атеросклеротичного ураження артерій, СРБ може активувати систему комплементу, збільшувати активність Т- і В-лімфоцитів і макрофагів. Крім того, СРБ посилює продукцію вільних радикалів «пінистими клітинами» і макрофагами, вироблення тканинного фактора моноцитами, а також викликає експресію молекул адгезії клітинами ендотелію. Підтримуючи активність речовинами, що містять хлор, СРБ є одночасно і вторинним тригером запального процесу в атеросклеротичних бляшках [2].

Куріння тютюну є окремим потужним фактором, який призводить до збільшення плазмової концентрації деяких запальних окислювальних ферментів, наприклад мієлопероксидази. Подібно ФНП- $\alpha$ , надлишок мієлопероксидази здатний призводити також до розвитку церебральних мікрововиливів і спричинити дисфункцію гематоенцефалічного бар'єру. Цей фермент починає синтезуватися нейтрофілами в перші три дні після ішемічного ураження ЦНС, досягаючи піку своєї концентрації через тиждень після пошкодження. Ще однією речовиною, що відіграє важливу роль в патогенезі уражень ЦНС, є ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза А2 (Lp-PLA2), продукція якої збільшується також і у хворих на ХОЗЛ. Підвищення концентрації цього ферменту вважається інформативним маркером ішемії головного мозку, що підтверджується даними МРТ [14]. Високий рівень Lp-PLA2 завжди спостерігається у пацієнтів із множинними церебральними мікрокрововиливами, а також при ішемічних та геморагічних інсультах, що свідчить про його універсальну роль у патогенезі ендотеліальної дисфункції та атерогенезу [14].

Таким чином, ХСЗ, окислювальний стрес, артеріальна гіпоксемія, ендотеліальна дисфункція та інші системні прояви ХОЗЛ певною мірою пов'язані з розвитком цереброваскулярних уражень. Тим більше, що вже на ранніх стадіях ХОЗЛ створюються умови для метаболічних порушень у різних структурах ЦНС.

Незважаючи на те що проблема КР при ХОЗЛ має тривалу історію, на сьогоднішній день не існує єдиного чіткого розуміння багатьох її аспектів. Так, не всі автори визнають наявність КР при ХОЗЛ, немає чітких уявлень про фактори ризику когнітивного дефіциту, немає однозначного уявлення про нього на різних стадіях захворювання, при різних варіантах ХОЗЛ (емфізематозний і бронхітичний), ступені дихальної недостатності. До теперішнього часу не існує визнаних візуалі-

зуючих методик діагностики КР. Єдине, у чому сходиться більшість дослідників, це протективна роль щоденних фізичних тренувань і оксигенотерапії, здатних поліпшувати пізнавальні функції у пацієнтів із ХОЗЛ [27].

Таким чином, ХОЗЛ та ІХС мають багато спільних шляхів розвитку КР, а саме – хронічне системне запалення, атеросклеротичне ураження судин, хронічна ішемія головного мозку, ендотеліальна дисфункція. Але є шляхи, притаманні виключно ХОЗЛ, – це артеріальна гіпоксемія та бронхіальна обструкція, і механізми, характерні для ІХС, – порушення серцевого ритму, артеріальна гіпертензія, зниження систолічної функції лівого шлуночка, стеноз сонних артерій. Наявність однакових та додаткових шляхів розвитку КР у пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ та ІХС потребує більш глибокого вивчення поєднаного впливу цих факторів. Отже, поєднання різних шляхів розвитку ускладнює діагностику, лікування та профілактику КР, потребує індивідуального підходу до ведення таких пацієнтів.

#### МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ

Унаслідок великої кількості патогенетичних механізмів, які лежать в основі порушення КФ, не існує єдиного стандартного методу лікування цієї категорії хворих. У будь-якому випадку профілактика розвитку і прогресування КР повинна враховувати етіологічні механізми їх виникнення.

Лікування КР пов'язано з коморбідністю хронічних захворювань у літньому віці. У кількох дослідженнях, присвячених тривалому спостереженню за літніми людьми, встановлено, що регулярна фізична активність поєднується з уповільненням прогресування КР. Перелік рекомендованих фізичних вправ і єдиного протоколу їх проведення не існує. У літературі, однак, перевага віддається аеробному тренінгу, а також вправам на опір і розтягнення, силовому і баланстренінгу, навчання виконання подвійного завдання.

S. Colcombe і A. F. Kramer описали 18 досліджень, присвячених впливу фізичних вправ на КФ у літніх пацієнтів. Учасників розділили на три групи: молоді люди похилого (55–65 років), літні середнього віку (66–70 років) і старі (71 рік і більше). Оцінці піддавалися два види тренінгу: аеробний і силовий з опором. Виявлено, що кращого результату досягли літні пацієнти середнього віку (66–70 років), які займалися за програмою змішаного тренінгу (силові та аеробні навантаження). При цьому тривалі заняття були більш ефективними, тоді як короточасні мало впливали на КФ [27].

В Індії вивчали вплив йоги на КФ серед осіб похилого віку в будинку престарілих. У дослідженні, яке тривало 6 міс, брали участь 87 осіб старше 60 років, яких було розділено на дві групи: йога ( $n = 44$ ), контроль ( $n = 43$ ). Програма групи йоги була розроблена на основі традиційних

тестів йоги і включала в себе суглобові розминки, асани, пранаями і медитації. Протягом першого місяця заняття були щоденними і тривали годину; наступні два місяці вони проводилися під керівництвом тренера також протягом години, але 1 раз на тиждень (решту часу було віддано самостійній практиці), ще три місяці учасники займалися самостійно (з періодичністю 3–4 рази на тиждень). Група йоги показала значне поліпшення за всіма показниками на відміну від контрольної групи [28]. Таким чином, провівши аналіз наявних наукових даних, можна з упевненістю стверджувати, що йога як вид фізичного тренування може бути рекомендована пацієнтам і з КР, і для профілактики КР.

Однак навіть за наявності великої кількості досліджень, які показали ефективність фізичної активності щодо КФ, не можна вважати цілком доведеним, що вона запобігає формуванню КР. Це пов'язано з методичними труднощами проведення подібних досліджень і об'єктивною оцінкою фізичної активності, необхідністю тривалого спостереження. Відсутні великі рандомізовані дослідження, що показали б зниження частоти розвитку КР при збільшенні фізичних навантажень [29].

Залишаються незрозумілими рекомендації, що стосуються тривалості, інтенсивності й характеру фізичних навантажень. Установлено, що літнім людям із КР та без них показані регулярні фізичні навантаження: прогулянки не менше 30 хв тричі на тиждень або аеробні вправи і заняття спортом.

Правильне харчування відіграє важливу роль у запобіганні багатьом пов'язаним із віком захворюванням. У свіжих фруктах і овочах містяться антиоксиданти, які послаблюють процеси оксидативного стресу, що має велике значення для розвитку нейродегенеративного процесу [30]. Проведено кілька досліджень, присвячених впливу харчування з високим вмістом антиоксидантів, поліненасичених жирних кислот (морепродукти) на розвиток КР. Відзначено, що таке харчування поєднується з уповільненням їх розвитку. Наприклад, спостереження за 3700 літніми людьми упродовж шести років показало, що включення у раціон великої кількості овочів сприяє зменшенню ризику розвитку КР [30].

Якщо узагальнити сучасні уявлення про нутрієнти, що сприяють профілактиці вікового патологічного зниження пам'яті, то в практичному аспекті важливе застосування середземноморської дієти, яка у великій кількості містить такі інгредієнти: фрукти і горіхи — джерела вітамінів С, Е, каротиноїдів, поліфенолів,  $\alpha$ -лінолієвої кислоти; свіжі овочі, що містять вітамін С, каротиноїди, поліфеноли, фолат; зелень, яка має низький глікемічний індекс і сприяє підтримці в нормальних межах індексу маси тіла; зернові, що багаті на вітамін В6 і мають низький глікемічний індекс; морську рибу — джерело великої кількості поліненасичених жирних кислот; оливкову олію, багату на поліфеноли, ненасичені жирні кислоти. Крім

того, середземноморська дієта допускає помірне споживання алкоголю у вигляді червоного вина, що містить велику кількість поліфенолів. Ця дієта передбачає низький рівень споживання м'яса і молока, які є джерелом насичених жирних кислот.

Середземноморська дієта асоціюється зі зниженням частоти розвитку КР, показано, що при її використанні знижується рівень біологічних маркерів запалення [31].

Постійна розумова праця і високий рівень освіти створюють церебральний резерв, що дає змогу уповільнити клінічні прояви органічного ураження головного мозку. Епідеміологічні дослідження показують, що активна розумова і соціальна діяльність упродовж життя уповільнює розвиток КР і знижує ризик виникнення деменції [32].

Використання статинів із профілактичною метою щодо КР на сьогодні не отримало надійного підтвердження. Незважаючи на багатогранний біологічний ефект цієї групи препаратів (зниження ЗХС, ХС ЛПНЩ, антиоксидантний і протизапальний ефект, позитивний вплив на ендотелій, дозозалежне зниження  $\beta$ -амілоїду у плазмі і спинномозковій рідині), результати рандомізованих контрольованих досліджень і дані метааналізів не підтверджують їх профілактичного значення стосовно КР. У проведеному метааналізі семи обсерваційних досліджень показано, що покращення КФ достовірно тільки при тривалому прийомі статинів [33].

Великий інтерес становить вплив препаратів, що призначаються з метою лікування кардіальної патології (АГ, ІХС, аритмії), на когнітивну сферу. При цьому не завжди спостерігаються сприятливі терапевтичні кореляції. Так, неадекватна антиаритмічна і антигіпертензивна терапія нерідко є причиною розвитку гіперперфузії головного мозку та сприяє прогресуванню когнітивної дисфункції. Постійний прийом нітратів, що позитивно впливають на кровопостачання міокарда, негативно позначається на церебральній гемодинаміці, викликаючи шунтування крові із задньої сонної артерії через систему артеріовенозних анастомозів і вен емісарії у вени порожнини черепа, що негативно впливає на церебральну перфузію. Особливо виражені ці розлади у хворих із порушеною ауторегуляцією мозкового кровотоку, стенозуючими атеросклеротичними ураженнями екстра- і інтракраніальних судин [31].

У 2016 р. було опубліковано результати важливого крос-секційного дослідження [34], присвяченого впливу терапії різними лікарськими засобами на КФ. У дослідженні взяли участь 502 647 хворих. Оцінювали вплив на КФ таких груп лікарських засобів: протипаркінсонічних, протиепілептичних, нейролептичних, антидепресантів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, селективних агоністів серотонінових рецепторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АТФ), бета-адреноблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, діуретиків, антиаритміків,

антиагрегантів, антикоагулянтів, блокаторів H1-гістамінових рецепторів, антагоністів лейкотрієнових рецепторів, селективних бета-2-агоністів, M-холіноблокаторів, блокаторів H2-гістамінових рецепторів, інгібіторів протонної помпи, препаратів, що впливають на моторику шлунка, нестероїдних протизапальних препаратів, глюкокортикоїдів, препаратів для лікування цукрового діабету тощо. Більшість лікарських засобів (262 з 368) не показали достовірного впливу на КФ пацієнтів після поправки на вік, стать, рівень освіти, наявність шкідливих звичок, супровідних захворювань, прийом психостимуляторів/ноотропних препаратів [34].

*Інгібітори АПФ.* Покращували КФ периндоприл і каптоприл. Інші препарати з цієї групи статистично значущої дії не чинили.

*Блокатори рецепторів до ангіотензину II.* Препарати цієї групи не впливали на КФ.

*Діуретики.* Відзначено негативний вплив на КФ фуросеміду: у пацієнтів, які довго приймали цей препарат, статистично значуще знижувався час реакції. Однак це може бути обумовлено також безпосередньо серцевою або хронічною нирковою недостатністю. Решта препаратів цієї групи були нейтральні по відношенню до КФ.

*Бета-адреноблокатори.* Швидкість реакції була статистично значуще нижчою на тлі лікування атенололом і пропранололом, тоді як інші препарати не мали помітного впливу на КФ.

*Препарати для лікування захворювань органів дихання.* Досліджували антигістамінні препарати, антагоністи лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст), селективні бета-2-агоністи (формотерол, сальбутамол, сальметерол, тербуталін), M-холіноблокатори (оксибутинін, іпратропію бромід, тіотропію бромід). Лоратадин, циклізин, монтелукаст, сальбутамол, оксибутинін, іпратропію бромід статистично значуще знижували швидкість реакції [34].

Для лікування КР також застосовуються вазоактивні засоби та нейротропні препарати. Вазодилататори, знижуючи опір церебральних судин, сприяють кращій оксигенації тканини головного мозку, нормалізації метаболічних процесів у ній

і поліпшенню клінічного стану хворих. Ноотропні засоби, впливаючи на метаболічні та біоенергетичні процеси в нервовій клітині, покращують кровопостачання мозку, активують його вищу інтегративну діяльність, відновлюють порушені мнестичні й КФ, розлади емоційно-вольової сфери [35]. Однак позитивний вплив зазначених препаратів на стан КФ не доведений як у хворих неврологічного профілю, так і у пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ та ІХС.

Альтернативними методами корекції КР можуть бути спеціальні вправи для тренування пам'яті та уваги (когнітивний тренінг). Механічне заучування (вірші, тексти) не дуже ефективне. Більш доцільні методи, спрямовані на підвищення мотивації пацієнта, навчання ефективних стратегій запам'ятовування, тренування здатності довгостроково підтримувати концентрацію уваги, активне включення емоційної підтримки та уяви. Ефективність систематичного тренування пам'яті та уваги доведено у пацієнтів із деменцією, а також при КР [32].

Незважаючи на відсутність загальноприйнятих рекомендацій щодо лікування КР, використання доступних немедикаментозних методів дає змогу зменшити вираженість наявних розладів і тим самим підвищити якість життя пацієнтів та їх найближчого оточення.

Таким чином, аналізуючи дані літератури, що стосуються проблеми КР при ІХС та ХОЗЛ, можна зробити висновок, що вони доволі розповсюджені серед хворих із цією патологією. Зазначені патологічні стани мають спільні ланки патогенезу і можуть посилювати один одного, однак точні механізми, що пояснюють взаємозв'язок між ХОЗЛ, ІХС та зниженням КФ, залишаються повністю не вивченими. Не викликає сумніву, що КР є додатковим чинником, що погіршує якість життя, прихильність до лікування і, відповідно, клінічний прогноз у пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ та ІХС. Тому пошук нових підходів та можливостей корекції КР може мати суттєве клінічне значення.

#### Список літератури

1. Адаптована клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень (ч. 1) // Укр. пульмонологічний журн. 2019. № 2. С. 5–18.
2. Адаптована клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень (ч. 2) / Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонологічний журн. 2019. № 3. С. 5–21.
3. Diagnostic and statistical manual of mental diseases. 5th ed. (DSM-V). London: American Psychiatric Association, 2013. 358 p.
4. Wang Ziqi, Dong Birong. Screening for Cognitive Impairment // Clin. Geriatr. Med. 2018. № 34. P. 515–536. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.06.004>
5. Jerrard P., Matthews P. M., Smith S. M. Functional MRI: an introduction to methods. London: Oxford University Press, 2002. 390 p.
6. Долженко М. М., Нудченко А. О. Когнітивна дисфункція і її взаємозв'язок з серцево-судинними захворюваннями // Ліки України. 2018. № 9–10. С. 14–17.
7. Имаева А. Э., Шальнова С. А. Оценка сердечно-сосудистого здоровья: старые факты — новая модель // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14(5). С. 87–93. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-87-93>
8. Nutrient biomarkers and vascular risk factors in subtypes of mild cognitive impairment: a cross-sectional study / Y. Yin et al. // J. Nutr. Health. Aging. 2015. № 19 (1). P. 39–47. doi: [10.1007/s12603-014-0510-8](https://doi.org/10.1007/s12603-014-0510-8)
9. Когнітивні порушення у пацієнтів з асимптомними каротидними стенозами більше 70% — показання до оперативного лікування? / Поспелова М. Л. і др. //

- Современные проблемы науки и образования. 2019. № 5. doi: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29046>
10. Carotid artery stiffness is associated with cognitive performance in former smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease / K. F. Hoth et al. // *J. Am. Heart. Assoc.* 2020. № 9 (9). e014862.
  11. The Framingham heart study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective / S. S. Mahmood, D. Levy, R. S. Vasan, T. J. Wang // *Lancet.* 2014. № 383. P. 999–1008. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61752-3)
  12. *Полетаева Н. Б.* К вопросу о когнитивных нарушениях у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Фундаментальные исследования.* 2013. № 9–6. С. 1110–1114. doi: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32907>
  13. *Krop H. D., Block A. J., Cohen E.* Neuropsychologic effects of continuous oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease // *Chest.* 1973 № 64 (3). P. 317–322. doi: 10.1378/chest.64.3.317
  14. Subjective cognitive complaints and neuropsychological performance in former smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease / A. M. Brunette et al. // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2018. № 40 (4). P. 411–422. doi: 10.1080/13803395.2017.1356912.
  15. Verbal memory impairment in COPD: its mechanisms and clinical relevance / R. A. Incalzi et al. // *Chest.* 1997. № 112. P. 1506–1513. doi: 10.1378/chest.112.6.1506
  16. Neuropsychological deficits among patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. J. Fix et al. // *International J. of Neuroscience.* 1982. № 16 (2). P. 99–105. doi: 10.3109/00207458209147610
  17. Cognitive functioning in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia compared with patients with mild Alzheimer disease and normal controls / E. Kozora, C. M. Filley, L. J. Julian, C. M. Cullum // *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 1999. № 12 (3). P. 178–183. doi: <https://doi.org/10.1093/arclin/11.5.412>
  18. Cognitive performance in patients with COPD / J. J. Liesker et al. // *Respir. Med.* 2004. № 98 (4). P. 351–356. doi: 10.1016/j.rmed.2003.11.004
  19. Progressive neuropsychologic impairment and hypoxemia. Relationship in chronic obstructive pulmonary disease / I. Grant et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1987. № 44 (11). P. 999–1006. doi: 10.1001/archpsyc.1987.01800230079013
  20. COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy / N. Thakur et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2010. № 5. P. 263–269. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S10684>
  21. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on attention functions / M. Klein, S. Guggel, G. Sachs, W. Pohl // *Respir. Med.* 2010. № 104 (1). P. 52–60. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.08.008>
  22. *Lam D. C., Hui C. K.* Issues in pulmonary function testing for the screening and diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012. № 18 (2). P. 104–111. doi: 10.1097/MCP.0b013e32834feae7
  23. Driving-related neuropsychological performance in stable COPD patients / F. Karakontaki et al. // *Hindawi Publishing. Corporation. Pulmonary Medicine* Vol. 2013. Article ID 297371. 10 P. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/297371>
  24. Mild cognitive impairment in moderate to severe COPD: a preliminary study / S. Villeneuve et al. // *Chest.* 2012. № 142 (6). P. 1516–1523. doi: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-3035>
  25. Predictors of 6-month mortality in elderly patients with mild chronic obstructive pulmonary disease discharged from a medical ward after acute nonacidotic exacerbation / P. Ranieri et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008. № 56. P. 909–913. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01683.x
  26. Cognitive and perceived health status in patient with chronic obstructive pulmonary disease surviving acute on chronic respiratory failure: a controlled study / N. Ambrosino et al. // *Intensive Care Med.* 2002. № 28. P. 170–177. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-001-1165-6>
  27. *Colcombe S., Kramer A. F.* Fitness effects on the cognitive function of older adults: a metaanalytic study // *Psychol. Sci.* 2003. № 14 (2). P. 125–130. doi: <https://doi.org/10.1111/1467-9280.t01-1-01430>
  28. Randomized clinical trial of yoga-based intervention in residents from elderly homes: Effects on cognitive function / V. R. Hariprasad et al. // *Indian. J. Psychiatry.* 2013. № 55 (Suppl. 3). P. 357–363. doi: <https://doi.org/10.4103/0019-5545.116308>
  29. Train the vessel, gain the brain: physical activity and vessel function and the impact on stroke prevention and outcome in cerebrovascular disease / W. Schmidt, M. Endres, F. Dimeo, G. J. Jungehulsing // *Cerebrovasc. Dis.* 2013. № 35 (4). P. 303–312. doi: 10.1159/000347061
  30. Старение мозга и роль питания для сохранения когнитивных функций / Королева М. В. и др. // *Клиническая геронтология.* 2018. № 5–6. С. 60–64.
  31. Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis / B. Singh et al. // *J. Alzheimers. Dis.* 2014. № 39. С. 271–282.
  32. *Науменко А. А., Громова Д. А., Преображенская И. С.* Когнитивный тренинг и реабилитация пациентов с когнитивными нарушениями // *Доктор. Ру.* 2017. № 11 (140). С. 31–38.
  33. Влияние некоторых широко применяемых лекарственных средств на когнитивные функции / Остроумова О. Д., Ших Е. В., Реброва Е. В., Абрисимов А. Г. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018. 10(2). 95–101. doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-95-101>
  34. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a crosssectional study in UK Biobank / A. J. Nevado-Holgado et al. // *BMJ Open.* 2016. № 6 (11). e012177. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012177
  35. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial / T. Suzuki et al. // *BMC Neurol.* 2012. Vol. 12. P. 128. doi: 10.1186/1471237712128



## ФОРМИРОВАНИЕ, ОЦЕНКА И КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Г. С. ИСАЕВА, А. Ю. ТОКАРЕВА

Представлены современные взгляды на механизмы формирования когнитивных расстройств у пациентов с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Рассмотрены новые подходы и возможности коррекции когнитивных расстройств у пациентов с кардиопульмональной патологией.

*Ключевые слова:* хроническое обструктивное заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, когнитивные расстройства.

## FORMATION, ASSESSMENT AND CORRECTION OF COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH COMORBID CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY AND CORONARY HEART DISEASES

G. S. ISAYEVA, A. Yu. TOKARIEVA

Modern views on the mechanisms of formation of cognitive disorders in the patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary and coronary heart diseases have been presented. New approaches and possibilities of the correction of cognitive disorders in the patients with cardiopulmonary pathology have been considered.

*Key words:* chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, comorbidity, cognitive disorders.

Надійшла 07.10.2020

УДК 616.12-008.313-085.817:616.379-00864

<https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-1-3>

## КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ІМПЛАНТАЦІЇ ПОСТІЙНОГО ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРА

О. С. ВОРОНЕНКО, канд. мед. наук М. С. БРИНЗА

*Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна*

Проаналізовано особливості клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності з коморбідним цукровим діабетом 2-го типу за наявності показань до імплантації постійного електрокардіостимулятора. Зроблено висновок про те, що за сучасною клінічною характеристикою імплантації електрокардіостимулятора потребує переважна більшість пацієнтів літнього віку, частіше чоловічої статі, з тривалим анамнезом кардіоваскулярної та соматичної патології, зокрема цукрового діабету 2-го типу.

*Ключові слова:* хронічна серцева недостатність, цукровий діабет 2-го типу, імплантація електрокардіостимулятора, клінічні особливості, гендерно-вікова характеристика.

За демографічним щорічником, який подає Державна служба статистики України, кількість померлих від патології системи кровообігу (I00–I99 за МКХ-10) у 2019 р. продовжує займати

перше місце: від кардіоваскулярних захворювань померли 389 348 осіб, із них 268 341 хворих — від ішемічної хвороби серця (ІХС) [1]. Коефіцієнт смертності від захворювань системи крово-