



Гордеев И.А., Куторова Е.Э. ✉, Акимова Н.С.

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского,
Саратов, Россия

Инфаркт миокарда как предиктор когнитивных нарушений у пациентов сердечно-сосудистого профиля: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Акимова Н.С. – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации; Куторова Е.Э., Гордеев И.А. – сбор и обработка материала, обзор литературы, анализ полученных данных, написание текста.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского в рамках научного проекта № SSMU-2021-001.

Подана: 09.02.2023

Принята: 05.06.2023

Контакты: ekaterina.kutorova@mail.ru

Резюме

Выполнен анализ исследований, посвященных изучению проблемы связи состояния центральной нервной и сердечно-сосудистой систем у пациентов с инфарктом миокарда. Приводятся сведения о том, что несвоевременная диагностика и коррекция когнитивных расстройств могут ассоциироваться с их прогрессированием и развитием деменции, приводящей к инвалидизации пациента. Когнитивные расстройства имеют несомненное социально-экономическое значение как с точки зрения практического здравоохранения, так и в отношении каждого отдельного пациента. По данным литературы, когнитивные нарушения являются фактором, увеличивающим показатели общей смертности в популяции. Показано, что лица, перенесшие инфаркт миокарда, в 5 раз чаще страдают нарушениями когнитивного статуса по сравнению с общей популяцией.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, когнитивные расстройства, когнитивные тесты, ишемическая болезнь сердца, центральная нервная система

Igor A. Gordeev, Ekaterina E. Kutorova ✉, Natalya S. Akimova
Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Myocardial Infarction as Predictor of Cognitive Disorders in Cardiovascular Patients: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Natalya S. Akimova – contribution to study concept and design, editing, approval of the final version for publication; Ekaterina E. Kutorova, Igor A. Gordeev – material collection and processing, literature review, analysis of the data obtained, text writing.

Funding. The study was supported by Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky within the framework of the scientific project No. SSMU-2021-001.

Submitted: 09.02.2023

Accepted: 05.06.2023

Contacts: ekaterina.kutorova@mail.ru

Abstract

The article presents a review of literature on a problem of the relationships between the central nervous system and the cardiovascular system in the patients with myocardial infarction. The contribution of comorbid conditions in mechanisms of cognitive disorders development caused by ischemic heart disease is of ongoing scientific and clinical interest. Data are presented indicating that untimely diagnosis and correction of cognitive disorders may be associated with their progression, so the cognitive disorders have an important socio-economic significance. The growing number of evidence suggests that excessive decrease in cognitive functions affects the survival of patients with cardiovascular diseases. According to clinical trials review, cognitive impairments increase overall mortality rates in the population. Myocardial infarction is one of the important factors of cognitive disorders development.

Keywords: myocardial infarction, cognitive disorders, cognitive tests, coronary heart disease, central nervous system

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт миокарда (ИМ) – распространенное и социально значимое заболевание, потенциально ухудшающее качество жизни и уменьшающее ее продолжительность. Несмотря на то, что в последние годы отмечается снижение смертности от ИМ, связанное с расширением высокотехнологичной медицинской помощи и увеличением объемов ее реализации, проблема возникающих при данной патологии как сердечно-сосудистых, так и экстракардиальных расстройств остается актуальной в современной кардиологии [1]. В последние годы внимание все большего количества исследователей обращается к вопросу о связи острого инфаркта миокарда (ОИМ) и изменений центральной нервной системы (ЦНС).

■ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания, по данным ряда авторов, являются значимым фактором развития и прогрессирования когнитивного дефицита. В 2022 г. в журнале *The Journal of the American Medical Association* были опубликованы результаты крупного популяционного проспективного когортного исследования, одним из результатов которого явилась разработка шкалы – модели прогнозирования индивидуального риска развития деменции в течение ближайших 5, 9 и 13 лет жизни [12]. Данная шкала наряду с демографическими, социальными, физикальными и общеклиническими сведениями о пациенте учитывает также наличие у него и сердечно-сосудистых заболеваний при расчете степени риска развития деменции. Следует отметить, что необходимость принимать во внимание имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания пациента базируется на достаточной доказательной базе проведенного исследования. Всего в работе приняли участие 444 695 человек без признаков деменции на скрининге (205 187 мужчин; средний возраст – 56,74 года; 239 508 женщин; средний возраст – 56,20 года). Средний период наблюдения составил 13 лет, в течение которых была установлена значимость в развитии когнитивного дефицита артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Согласно данным литературы, значимая роль в патогенезе когнитивной дисфункции у пациентов кардиологического профиля наряду с гипертонической болезнью, хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий принадлежит и ИМ. Считается, что патологические изменения в ЦНС после ИМ могут быть в первую очередь обусловлены опосредованным механизмом развития гипоперфузии головного мозга в результате падения сократительной способности сердца [6]. Однако не стоит забывать и о других возможных причинах. В развитии когнитивной дисфункции при ИМ могут также принимать участие следующие механизмы: повышение уровней компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, изменение концентрации тромбин/антитромбинового комплекса, вследствие чего упоминается о роли микроэмболизации сосудов головного мозга [11]. Кроме того, согласно данным некоторых исследований ИМ способен индуцировать нейровоспаление и нейродегенерацию в головном мозге, вероятно, посредством активации провоспалительных цитокинов [4, 5]. В работе Kelsey Lolatte и соавт. экспериментально доказано, что в результате перевязки левой коронарной артерии у мышей APP/PS1 повышается уровень церебральных провоспалительных цитокинов, которые вызывают воспалительную реакцию, увеличивая восприимчивость к отложению амилоида и развитию когнитивных нарушений [4]. Также после искусственно спровоцированного ИМ повышается сигнал транслокаторного митохондриального белка (TSPO) – биомаркера нейровоспаления, который выявляется при помощи ПЭТ [5]. Отмечается, что нейровоспаление может стать ключевым фактором и в развитии болезни Альцгеймера.

Результаты исследования Jinawong K., Apaijai N., Piamsiri C. также подтверждают положение о том, что ИМ может вызывать когнитивные нарушения, обусловленные в том числе именно окислительным стрессом нейронов и развивающимся вследствие этого процессом апоптоза в головном мозге [9]. Было показано, что ИМ, индуцированный у крыс перевязкой передней нисходящей коронарной артерии, через одну неделю был ассоциирован со значимой дисфункцией левого желудочка, проявляющейся в том числе со снижением фракции выброса ($42,83 \pm 1,758\%$). Через 5 недель

у крыс, участвующих в исследовании, были выявлены когнитивные нарушения, отсутствующие в начале исследования. При дальнейшем гистологическом исследовании головного мозга был подтвержден апоптоз нейронов вследствие свободнорадикального (перекисного) окисления липидов.

В исследовании Jens Sundboll и соавт. [2] с участием 314 911 пациентов с перенесенным ИМ и 1 573 193 участников группы сравнения (средний возраст исследуемых был 70 лет, 63% составили мужчины) было установлено, что ИМ связан с более высоким риском возникновения сосудистой деменции (ОР 1,35; 95% ДИ 1,28–1,43). Этот риск закономерно возрастал у пациентов, перенесших инсульт после ИМ (ОР 4,48; 95% ДИ 3,29–6,12). Следует учитывать, что и вероятность возникновения как ишемического, так и геморрагического инсульта выше у пациентов, перенесших ИМ, по сравнению с общей популяцией.

В анализе литературы, проведенном Pauline Anderson [7] и посвященном связи ИМ с когнитивными нарушениями, обсуждается исследование Michelle C. Johansen, показавшего снижение когнитивных способностей у пациентов, перенесших ИМ.

Данное исследование является метаанализом следующих исследований: Atherosclerosis Risk in Communities Study, Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study, Cardiovascular Health Study, Framingham Offspring Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, Northern Manhattan Study. В метаанализе были оценены данные 31 377 человек, не страдающих ИМ и деменцией. Из них по этническому составу 23% участника были афроамериканцами, 8% – латиноамериканцами, остальные – пациенты, относящиеся к «белой» расовой группе. Мужчины составили 44%, женщины – 56%. Работа проводилась в период с 1971 по 2017 г. Медиана наблюдения за пациентами составила 6,5 года, при максимальном периоде наблюдения – 20 лет. За это время было зарегистрировано 1047 случаев ИМ. Среднее время между первым ИМ и оценкой когнитивных способностей составило около 1,8 года. Для оценки когнитивных функций использовались такие когнитивные тесты, как Mini Mental State Exam Form (MME), Subjective Memory Form (SMF), Clinical Dementia Rating Informant Interview (CDI), Clinical Dementia Rating Subject Interview (CDP), Ces Depression Form (CES), Ensuring Speech Understanding Form (ESU). Исследование показало, что ИМ был связан с возникновением значимого снижения познавательных (–0,71; 95% ДИ от –1,02 до 0,42; $P<0,0001$) и исполнительных функций (–0,68; 95% ДИ от –0,97 до 0,39; $P<0,004$), но не функций памяти. Следующий этап этого же исследования был посвящен дальнейшему изучению состояния когнитивных функций в течение нескольких лет после возникновения ИМ. На данном этапе использовалась группа сравнения, которую составили участники исследования без ИМ. Было установлено, что у пациентов, перенесших ИМ, по сравнению с группой контроля наблюдалось достоверно более быстрое снижение когнитивных способностей (–0,15 балла/год быстрее, 95% ДИ от –0,21 до –0,10; $P<0,002$). Следует отметить, что в наибольшей степени это касалось памяти (–0,13 балла/год быстрее, 95% ДИ от –0,23 до –0,04; $P=0,004$) и исполнительных функций (на –0,14 балла/год быстрее, 95% ДИ от –0,20 до –0,08; $P<0,0001$).

Сходные результаты были представлены также в работе, выполненной Wuxiang Xie и соавт [8]. Популяция исследования составила 7888 человек без перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, не страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), болезнью Альцгеймера и деменцией (средний

возраст участников – $62,1 \pm 10,2$ года, женский пол – 58,7%). Наблюдение за участниками исследования проходило в период с 2002 по 2017 г. (медиана наблюдения составила 12 лет), проводилась комплексная оценка когнитивных способностей (на визите включения и ежегодно в последующем). Было установлено, что дебют ИБС (возникновение ИМ или стенокардии) ассоциирован в дальнейшем с более быстрым снижением когнитивных функций по сравнению с пациентами, у которых не было отмечено появления ИБС. Довольно значимым также является тот факт, что исследователи сравнили динамику когнитивных функций у пациентов этих групп (без ИБС, составивших группу сравнения, и с развившейся ИБС – основная группа) до того, как у пациентов основной группы дебютировала ИБС. Отличий установлено не было. Таким образом, исследователи подтвердили однородность и сопоставимость групп на этапе скрининга и исключили возможное влияние каких-либо факторов, которые, кроме ИБС, могли явиться самостоятельной причиной развития когнитивного дефицита и повлиять на результаты работы. Также в ходе исследования было показано, что, если на начальном этапе возникновения ИБС отличия показателей когнитивных тестов между группами были минимальны, то в дальнейшем разница показателей прогрессивно нарастала.

Немаловажно, что когнитивные нарушения, возникшие вследствие острого ИМ, в ряде случаев могут носить обратимый характер. К такому выводу пришли исследователи в своей работе, проведенной под руководством Dominika Kasprzak [3]. У 220 пациентов, госпитализированных с диагнозом ИМ, во время индексной госпитализации выполнили тестирование когнитивных способностей. С этой целью использовали краткую шкалу оценки психического статуса (Mini mental state examination, MMSE) и тест рисования часов. Далее эти же тесты повторили через 6 месяцев. При первом тестировании когнитивные нарушения, в соответствии с результатами MMSE, отмечались у 40,5% респондентов, а в соответствии с результатами теста рисования часов – у 34,5% респондентов. Однако уже спустя 6 месяцев ситуация изменилась в лучшую сторону: когнитивные нарушения выявили у 33,6% пациентов по тесту MMSE и у 26,8% по тесту рисования часов (достоверность отличий с исходными данными составила $p < 0,05$). При этом 46% пациентов, которые первоначально имели когнитивные расстройства, исходя из результатов теста MMSE, улучшили свои результаты, а 54% пациентов имели постоянный дефицит. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что когнитивные нарушения после инфаркта могут быть как постоянными, так и временными. Важно, что у лиц с постоянными когнитивными нарушениями во время индексной госпитализации были более высокие уровни мозгового натрийуретического пептида ($P=0,002$) и тропонина ($P=0,01$), они были старше (64,1 года против 58,6 года соответственно, $P=0,002$) и имели более низкую фракцию выброса (44,8% против 49,3% соответственно, $P=0,009$).

В работе, выполненной на базе ФГБУ «ФЦССХ» МЗ г. Красноярск в период с 2011 по 2015 г., была установлена связь развития когнитивных нарушений с перенесенным ИМ и функциональным классом стенокардии [10]. В исследование были включены 264 пациента с ИБС, из них 66,6% имели перенесенный ИМ в анамнезе. Следует отметить, что более высокий функциональный класс стенокардии и наличие перенесенного ИМ в анамнезе были ассоциированы с большей степенью когнитивных нарушений.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из возможных осложнений ОИМ может быть формирование и/или прогрессирование уже имеющихся когнитивных расстройств. В свою очередь, подобные патологические изменения функционирования ЦНС могут ухудшать прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако в настоящее время в практической кардиологии данной проблеме уделяется недостаточное внимание. Очевидно, что в обследование пациентов с перенесенным ИМ необходимо включать проведение комплекса когнитивных тестов. Представляется, что диагностика начальных и умеренных проявлений когнитивной дисфункции позволит своевременно проводить профилактические мероприятия, направленные на предотвращение развития деменции. Учитывая, что дементные нарушения ассоциированы в том числе со снижением способности пациентов к самообслуживанию, значимому нарушению комплаенса, их развитие приводит к увеличению общего количества госпитализаций. Таким образом, актуализация проблемы связи ИМ с когнитивными расстройствами может иметь существенное экономическое значение относительно снижения расходов в системе здравоохранения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Samorodskaya IV, Barbarash OL, Kashtalap VV. Mortality from myocardial infarction in Russia in the years 2006 and 2015. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;11(151):22–26. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-22-26> (In Russian).
2. Sundboll J, Horvath-Puho E, Adelborg K. Higher Risk of Vascular Dementia in Myocardial Infarction Survivors. *Circulation*. 2018; 137(6):567–577. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029127
3. Kasprzak D, Rzezniczak J, Ganowicz T, et al. Cognitive impairment after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022; 79 (9): 979. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(22\)01970-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(22)01970-2)
4. Kelsey Lolatte, Mirjam Brackhan, Annika Hess. Impact of Acute Myocardial Infarction on Neuroinflammation and Alzheimer's Disease Pathology in a Transgenic Mouse Model. *Journal of Nuclear Medicine*. 2022, 63(2): 2299. DOI: https://jnm.snmjournals.org/content/63/supplement_2/2299
5. James T. Thackeray, Henri C. Hupe, Yong Wang. Myocardial Inflammation Predicts Remodeling and Neuroinflammation After Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(3):263–275. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.024>.
6. Zuo W, Wu J. The interaction and pathogenesis between cognitive impairment and common cardiovascular diseases in the elderly. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2022;13:1–12 DOI: 10.1177/20406223211063020
7. Pauline Anderson. More Evidence Links MI to Cognitive Decline. 2022; https://www.medscape.com/viewarticle/968851#vp_1
8. Wuxiang Xie, Fanfan Zheng, Li Yan. Cognitive Decline Before and After Incident Coronary Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):3041–3050. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.019.
9. Jinawong K, Apaijai N, Piamsiri C. Chronic Myocardial Infarction Causes Cognitive Decline with Brain Pathology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(9):327. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(22\)01318-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(22)01318-3)
10. Petrova MM, Shprakh VV, Eremina OV. Preoperative factors affecting the development of cognitive impairment in patients with coronary heart disease before coronary bypass surgery. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2021;1:39–50. DOI: 10.52485/19986173_2021_1_39. (In Russian).
11. Akimova NS, Sokolov IM, Khromykh AY. The problem of combined pathology of chronic heart failure and morphofunctional state of the central nervous system. *Modern problems of science and education*. 2015;3. DOI: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=19678>
12. Lina Ren, MMed; Junxian Liang, MS; Feng Wan, PhD. Development of a Clinical Risk Score Prediction Tool for 5-, 9-, and 13-Year Risk of Dementia. *JAMA*. 2022;5(11):1–15. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.42596