

**КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ
ПРИ СЕМЕЙНЫХ СЛУЧАЯХ АТЕРОСКЛЕРОЗ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ****А.В. Суханов**

*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Выполнена оценка когнитивного тестирования пожилых людей (по тесту Mini-Cog) в зависимости от наличия отягощенного анамнеза по инсульту и деменции у родителей обследованных. Обследовано 305 человек – участников групп здоровья Областного геронтологического центра (непрерывная серия): 31 (10,2 %) мужчина и 274 (89,8 %) женщины; средний возраст мужчин – $71,4 \pm 7,2$ года, женщин – $67,5 \pm 7,6$ года. Показано, что отягощенная наследственность по атеросклероз-ассоциированным заболеваниям (инсульту и деменции) положительно ассоциирована с состоянием когнитивных функций у лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: старение, когнитивные функции, атеросклероз-ассоциированные заболевания, инсульт, деменция.

Атеросклероз, гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца (ИБС), как известно, составляют печальную триаду XXI века. К этой триаде с полным правом можно добавить и тесно связанные с атеросклерозом неврологические заболевания – инсульт и сосудистую деменцию, учитывая их высокую социальную значимость и инвалидизирующие последствия [1].

Атеросклероз-ассоциированные цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) – вторая по частоте (20 %) причина деменции в США и Европе после болезни Альцгеймера (БА) [2]. Отмечается существенный вклад ЦВЗ в патогенез ряда нейродегенеративных заболеваний: около 50 % лиц, страдающих БА, имеют признаки ЦВЗ, выявляемые при патоморфологических исследованиях [3–5]. Из этого следует, что первичная профилактика когнитивных нарушений (КН), ассоциированных с ЦВЗ, позволила бы предотвратить их возникновение или прогрессирование [6].

Уже давно отмечен интерес исследователей к наследуемости при атеросклерозе – ключевом факторе ЦВЗ. Первоначальные сведения о роли наследственной предрасположенности в развитии атеросклероза получены при обследовании членов семей, больных атеросклерозом, близне-

цов и из генетического анализа факторов риска. Определенные данные по этому вопросу получены при изучении частоты возникновения атеросклероза среди различных этнических групп и народностей. В настоящее время, несмотря на бурное развитие молекулярно-генетических исследований, роль исследований ассоциаций атеросклероз-ассоциированных заболеваний (включая инсульт и деменцию) в генетике остается актуальной. Ранние эмпирические исследования продемонстрировали, что атеросклероз различных сосудов имеет тенденцию развиваться в одних семьях чаще, чем в других, т. е. заболеваемость нередко носит семейный характер. Первые наблюдения клиницистов в этом аспекте были случайными [7]. Эти работы носят чисто описательный характер и сводятся к наблюдению хотя и интересных, но единичных случаев. Тем не менее подобные наблюдения послужили основой для детального изучения причин более частого поражения атеросклеротическим процессом представителей одних семей. Классик отечественной медицины А. Л. Мясников в 1960 г. описал семью врача-рентгенолога [8]. Пробанд – врач-рентгенолог 36 лет, умер от коронарного атеросклероза; у него были три сестры, которые

Суханов Андрей Владимирович – канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, e-mail: 25081973@mail.ru

Таблица 1

Распределение обследованных по полу и возрастным группам

	Пол	N	M	σ
< 65 лет	Мужчины	8 (2,6 %)	62,25	1,75
	Женщины	111 (36,4 %)	60,13	2,83
	ВСЕГО	119 (39,0 %)	60,27	2,82
> 65 лет	Мужчины	23 (7,5 %)	74,61	5,36
	Женщины	163 (53,4 %)	72,43	5,55
	ВСЕГО	186 (61,0 %)	72,70	5,56
ВСЕГО	Мужчины	31 (10,2 %)	71,42	7,21
	Женщины	274 (89,8 %)	67,45	7,62
	ВСЕГО	305 (100,0 %)	67,85	7,67

умерли — одна от инфаркта миокарда в 40 лет, другая от приступа грудной жабы на 41-м году, третья — от атеросклеротического кардиосклероза в 48 лет. Все они имели различную профессию и жили в разных городах в весьма неодинаковых условиях. Отец этой семьи умер от кровоизлияния в мозг в 55 лет, мать — от «болезни сердца». Сам пробанд и отец не были тучными. Мать и сестры имели некоторую склонность к полноте. Отчетливую тенденцию к грудной жабе у многих представителей одной семьи отмечали Масс и Бартон (1921) [7]. У них заболевание проявлялось, как правило, в возрасте до 60 лет. Еще более убедительный пример семейного атеросклероза представил Бойс-саван (1931). Так называемая «грудная жаба» отмечалась у всех представителей одной семьи на протяжении четырех поколений [7, 8]. Всесторонняя клинико-эпидемиологическая оценка семейных случаев атеросклероз-ассоциированных заболеваний (в частности, инсульта и деменции) не потеряла своей актуальности до настоящего времени.

Цель исследования — изучить наличие возможных ассоциаций между гемодинамическими показателями, результатами когнитивного тестирования и наследственной отягощенностью по атеросклероз-ассоциированным заболеваниям, представленным инсультом и деменцией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе Новосибирского областного геронтологического центра исследована непрерывная серия участников групп здоровья (305 человек), постоянно проживающих в г. Новосибирске: 31 мужчина (10,2 %) и 274 женщины (89,8 %). Средний возраст у мужчин $71,4 \pm 7,2$ года, у женщин — $67,4 \pm 7,6$ года.

Всего лиц старше 65 лет было 186 человек (61,0 %) (табл. 1). Обращает на себя внимание резкое преобладание женщин над мужчинами и лиц старше 65 лет, т. е. категорий, в наибольшей степени заботящихся о состоянии своего здоровья и внимательно относящихся к профилактике возраст-ассоциированных заболеваний.

Программа скринирующего обследования включала: измерение артериального давления, антропометрию с оценкой роста, веса, объема талии и бедер, определение содержания глюкозы крови, регистрацию социально-демографических данных, вопросы о курении, об отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым и цереброваскулярным заболеваниям. Исследование когнитивных функций выполнялось по краткой методике Mini-Cog. Повышенными цифрами артериального давления (АД) считали си-

столическое АД (САД) > 140 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) > 90 мм рт. ст. За избыточную массу тела принимали значение индекса массы тела (ИМТ) $25,0-29,99$ кг/м², ожирение регистрировали при ИМТ > 30 кг/м². В случае распределения, отличного от нормального, использовали стандартный критерий U Манна — Уитни оценки статистических гипотез. При анализе таблиц сопряженности оценивались значения статистики Пирсона χ^2 -квадрат и достигнутый уровень значимости (p). Критической принималась величина $p = 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с помощью свободно распространяемого пакета «R for Windows». В программе использованы следующие статистические библиотеки пакета «R for Windows»: foreign; psych; gmodels; dunn.test; PMCMR; doBy; ggplot2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отягощенный анамнез по инульту является важным фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и нейродегенеративных заболеваний. В обследованной выборке отягощенный анамнез по инульту, как следует из табл. 2, встречается у 8 мужчин (25,8 %) и у 93 (34,1 %) женщин, т. е. практически у каждого третьего обследованного. При этом отягощенный анамнез по деменции (см. табл. 2) также оказался важным фактором риска развития нейродегенеративных заболеваний. Он был выявлен у 23 человек (т. е. у 7,6 % всей группы): 2 мужчин (6,5 %) и 21 женщины (7,7 %).

Средние значения теста Mini-Cog и гемодинамических показателей в зависимости от наличия отягощенного анамнеза по инульту и деменции у родителей обследованных приведены в табл. 3. Учитывая отклонение набора данных от нормального распределения, применяли

Таблица 2

Частота отягощенного анамнеза по инсульту у обследованных по полу

Отягощенный анамнез		Пол (n, % по полу)		Всего, n (%)
		Мужчины	Женщины	
По инсульту	Нет	23 (74,2)	180 (65,9)	203 (66,8)
	Есть	8 (25,8)	93 (34,1)	101 (33,2)
По деменции	Нет	29 (93,5)	252 (92,3)	281 (92,4)
	Есть	2 (6,5)	21 (7,7)	23 (7,6)

Таблица 3

Различия по средним значениям теста Mini-Cog и гемодинамическим показателям в зависимости от наличия отягощенного анамнеза по инсульту и деменции по критерию U Манна–Уитни

	Показатель	Наличие отягощенного семейного анамнеза	Mean Rank	Sum of Ranks	U	Z	p
По инсульту	Тест Mini-Cog	Нет	76,02	6765,5	1778,5	-2,194	0,028
		Есть	60,87	3104,5			
	ЧСС (за 1 мин)	Нет	69,43	6109,5	2193,5	-0,221	0,825
		Есть	70,99	3620,5			
	Пульсовое АД, мм рт. ст.	Нет	68,84	6057,5	2141,5	-0,259	0,796
		Есть	70,67	3533,5			
	Среднее АД, мм рт. ст.	Нет	66,89	5886,5	1,97E+03	-1,017	0,309
		Есть	74,09	3704,5			
	САД, мм рт. ст.	Нет	67,07	5902,5	1986,5	-0,946	0,344
		Есть	73,77	3688,5			
	ДАД, мм рт. ст.	Нет	67,79	5965,5	2049,5	-0,667	0,505
		Есть	72,51	3625,5			
По деменции	Тест Mini-Cog	Нет	61,5	6581	374	-2,214	0,027
		Есть	40	440			
	ЧСС (за 1 мин)	Нет	61,17	6483,5	353,5	-2,146	0,032
		Есть	38,14	419,5			
	Пульсовое АД, мм рт. ст.	Нет	59,07	6321	543	-0,421	0,674
		Есть	63,64	700			
	Среднее АД, мм рт. ст.	Нет	60,54	6477,5	477,5	-1,028	0,304
		Есть	49,41	543,5			
	САД, мм рт. ст.	Нет	59,87	6406	549	-0,366	0,715
		Есть	55,91	615			
	ДАД, мм рт. ст.	Нет	60,86	6512,5	442,5	-1,352	0,176
		Есть	46,23	508,5			

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; САД, ДАД – систолическое и диастолическое давление соответственно.

непараметрический критерий U Манна–Уитни, при этом сравнение между группами с положительным и отрицательным семейным анамнезом выполнялось по средним значениям рангов и их суммам.

Средний балл по тесту Mini-Cog и, следовательно, более низкий уровень когнитивного функционирования были ниже у тех обследо-

ванных, у родителей которых (отец или мать) отмечались случаи инсульта и деменции. Так, среднее значение рангов по тесту Mini-Cog составило 76,02 без инсульта в семейном анамнезе и лишь 60,87 при его наличии ($U = 1778,5$; $p = 0,028$). Также среднее значение рангов по тесту Mini-Cog составило 61,5 без деменции в семейном анамнезе и лишь 40,0 при ее наличии

Таблица 4

Количество допущенных ошибок в тесте Mini-Cog в зависимости от наличия отягощенного анамнеза по инсульту по критерию Пирсона χ^2 -квадрат

Тест Mini-Cog		Отягощенный семейный анамнез по инсульту		Всего	χ^2	df	p
		Нет	Есть				
Выполнен без ошибок	n	74	41	115	13,821	3	0,003
	%	24,4	13,5	38,0			
Одна ошибка в тесте	n	79	23	102			
	%	26,1	7,6	33,7			
Две ошибки в тесте	n	44	27	71			
	%	14,5	8,9	23,4			
Три ошибки в тесте	n	5	10	15			
	%	1,7	3,3	5,0			

Таблица 5

Выполнение теста рисования часов в зависимости от наличия отягощенного анамнеза по инсульту по критерию Пирсона χ^2 -квадрат

Тест рисования часов (субтест Mini-Cog)		Отягощенный семейный анамнез по инсульту		Всего	χ^2	df	p
		Нет	Есть				
С ошибками	n	50	37	87	4,644	1	0,031
	%	16,5	12,2	28,7			
Без ошибок	n	152	64	216			
	%	50,2	21,1	71,3			

($U = 374$; $p = 0,027$). По гемодинамическим показателям статистически значимыми оказались различия только лишь по частоте сердечных сокращений (ЧСС) при наличии деменции в семейном анамнезе. Среднее значение рангов по ЧСС составило 61,17 без деменции в семейном анамнезе и лишь 38,14 при ее наличии ($U = 353,5$; $p = 0,032$).

При анализе таблиц сопряженности по критерию Пирсона χ^2 -квадрат оценивали наличие статистически значимых связей между количеством допущенных ошибок при выполнении теста и наличием отягощенного анамнеза по инсульту и деменции у родителей обследованных. Только в группе с наличием отягощенного семейного анамнеза по инсульту были получены статистически значимые связи (табл. 4).

Как следует из табл. 4, безошибочное выполнение теста у лиц, имеющих отягощенный по инсульту семейный анамнез, было почти в 2 раза реже по сравнению с теми лицами, в семьях которых инсульты не встречались (13,5 % против 24,4 % соответственно). Также лицами с отягощенным по инсульту семейным анамнезом было сделано почти в 2 раза больше грубых ошибок (3 ошибки в тесте) по сравнению с об-

следованными, в семьях которых инсульты не встречались (1,7 % против 3,3 % соответственно). Как следует из табл. 5, лицами с отягощенным по инсульту семейным анамнезом в 2,5 раза чаще не удавалось успешно выполнить тест рисования часов (один из субтестов теста Mini-Cog) по сравнению с обследованными, в семьях которых инсульты не встречались (21,1 % против 50,2 % соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе выполненной работы показано, что наличие атеросклероз-ассоциированных заболеваний (таких как инсульт и деменция) у родственников первой степени родства оказывает статистически значимое отрицательное влияние на состояние когнитивных функций у их потомков в пожилом возрасте. Эти атеросклероз-ассоциированные болезни представляют собой мультифакториальные заболевания, при которых патогенетический процесс развития этой патологии контролируется большим числом генов [7, 9]. Такое полигенное влияние, суммируясь с влиянием многообразных факторов внешней среды, определяет вариабельность предрас-

положенности к развитию инсульта и деменции с последующим когнитивным снижением. Учитывая полигенный характер наследственной предрасположенности к этим атеросклероз-ассоциированным заболеваниям, вероятно, не будут перспективными поиски какого-либо одного механизма или фактора. В настоящее время среди генов, полиморфизм которых влияет на особенности развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний (таких, в частности, как инсульт и деменция), активно изучается ген аполипопротеина Е, ген хемокинового рецептора CCR2 и ряд других генов [9, 10]. Показано, что инактивация хемокинового рецептора CCR2 приводит к значительному снижению выраженности экспериментально индуцированного атеросклероза у мышей, дефицитных по апопротеину Е. Также этот ген играет важную роль в привлечении макрофагов в область атеросклеротической бляшки [10]. Перспективным, на наш взгляд, станет выполнение в дальнейшем четко спланированных клинических и молекулярно-генетических исследований на разных популяциях с использованием широкого межинститутского комплексирования.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования показали, что отягощенная наследственность по атеросклероз-ассоциированным заболеваниям (инсульту и деменции) оказывает отрицательное влияние на состояние когнитивных функций у лиц пожилого возраста. Отмечено также худшее выполнение тест рисования часов (один из субтестов теста Mini-Cog), отражающего более выраженные зрительно-пространственные нарушения у лиц, имеющих отягощенный по инсульту семейный анамнез. В целом это соответствует полученным нами ранее результатам о том, что различные сосудистые факторы риска, имеющие наследственную предрасположенность, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет и фибрилляцию предсердий, могут быть связаны с повышенным риском возникновения когнитивных нарушений, которые могут в конечном счете трансформироваться в болезнь Альцгеймера [3, 11]. Это подтверждается и результатами современных клинико-эпидемиологических исследований. Показано, что у больных с тяжелой ишемической болезнью сердца сенильные бляшки, одно из основных патоморфологических проявлений БА, выявляются в большем количестве, а у пациентов с артериальной гипертензией отмечается увеличение числа не только сенильных бляшек, но и нейрофибриллярных клубочков [12]. Возможно, что в основе причинной

связи между аритмиями и риском возникновения БА [3] лежат нарушения, обусловленные феноменом реперфузии после кратковременного снижения мозгового кровотока при аритмиях и связанным с этим оксидантным стрессом. Рассматривая взаимосвязь БА и сосудистых изменений, следует учитывать и то, что характерная для БА церебральная амилоидная ангиопатия может приводить не только к лобарным кровоизлияниям (что хорошо известно), но также к поражению мелких церебральных (кортикальных и лептоменингеальных) сосудов с возникновением небольших завершенных и незавершенных инфарктов мозга [3, 12]. При этом необходимо учитывать вазоактивные свойства β-амилоида — он может вызывать вазоспазм даже в низких концентрациях [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. **Яхно Н.Н., Захаров В.В.** Деменции. М.: Медпресс-информ, 2011. 272 с.
2. **Fratiglioni L., Launer L.J., Andersen K. et al.** Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic diseases in the elderly research group // Neurology.* 2000. Vol. 54 (11 Suppl 5). P. S10–S15.
3. **Левин О.С., Трусова Н.А.** Сосудистые факторы риска болезни Альцгеймера // *Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова.* 2013. Т. 113, № 7. С. 3–12.
4. **Schneider J.A., Bennett D.A.** Where vascular meets neurodegenerative disease // *Stroke.* 2010. Vol. 41 (10 Suppl). P. S144–S146.
5. **Schneider J.A.** High blood pressure and microinfarcts: a link between vascular risk factors, dementia, and clinical Alzheimer's disease // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009. Nov. Vol. 57, N 11. P. 2146–2147. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02521.x.
6. **Ritter A., Pillai J.A.** Treatment of vascular cognitive impairment // *Curr Treat. Options Neurol.* 2015. Aug; Vol. 17, N 8. P. 367. doi: 10.1007/s11940-015-0367-0.
7. **Дзизинский А.А., Пузырев В.П.** Наследственность и атеросклероз. М.: Наука, 1977. 176 с.
8. **Мясников А.Л.** Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина, 1965. 615 с.
9. **McCarron M.O., Delong D., Alberts M.J.** APOE genotype as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease: a meta-analysis // *Neurology.* 1999. Vol. 53, N 6. P. 1308–1308.
10. **Voevoda M.I., Ustinov S.N., Yudin N.S. et al.** Association of the CCR2 chemokine receptor gene polymorphism with myocardial infarction // *Dokl. Biol. Sci.* 2002. Vol. 385, N 1–6. P. 367–370.
11. **Суханов А.В., Диптан А.В., Качалова Г.А., Шураева Г.А.** Метаболический синдром — фактор риска когнитивных нарушений у пожилых участников групп здоровья // *Успехи геронтологии.* 2018. Т. 31, № 3. С. 423–427.
12. **Дамулин И.В.** Когнитивные расстройства сосудистого генеза: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты // *Нервные болезни.* 2012. № 4. С. 14–20.

**COGNITIVE IMPAIRMENT IN THE ELDERLY AT FAMILY CASES
OF ATHEROSCLEROSIS-ASSOCIATED DISEASES**

A.V. Sukhanov

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

The assessment of the cognitive testing success in the elderly (by the Mini-Cog test) depending on the presence of a burdened family anamnesis by stroke and dementia in the parents of the examined persons has been performed. 305 people were examined (participants of the health groups in the Regional Gerontological Center – continuous series): 31 (10.2 %) men and 274 (89.8 %) women. The average age of men was 71.4 ± 7.2 years, women – 67.4 ± 7.6 years. It was shown that the burdened family anamnesis by atherosclerosis-associated diseases (stroke and dementia) has a negative impact on the state of cognitive functions in the elderly.

Keywords: aging, cognitive functions, atherosclerosis-associated diseases, stroke, dementia.

*Статья поступила 18 марта 2019 г.,
принята в печать 22 апреля 2019 г.*