

УДК 612.171.7-02-06:612.172.1:616.8]-07(045)

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОСТОЯНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Акимова Н.С., Зувев В.В., Мартынович Т.В., Соколов И.М., Шварц Ю.Г.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздравоохранения России, Саратов, e-mail: astraveritas@yandex.ru

Изучались взаимосвязи между показателями, условно характеризующими тяжесть хронической сердечной недостаточности (ХСН), когнитивными нарушениями и изменениями серого вещества головного мозга. У 57 больных с ХСН I-IV ФК проводились когнитивные тесты, эхокардиография, ЯМРТ головного мозга, определялась концентрация NT-proBNP. Использовались непараметрический и канонический корреляционный анализ и программа STATISTICA 7. В результате была выявлена достоверная взаимосвязь между выраженностью ХСН, микроповреждениями и уменьшением толщины серого вещества головного мозга, а также степенью когнитивных нарушений.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, когнитивные нарушения

CORRELATIONS BETWEEN SEVERITY OF CHRONIC HEART FAILURE AND CONDITION OF CENTRAL NERVOUSE SYSTEM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Akimova N.S., Zuev V.V., Martinovich T.V., Sokolov I.M., Shvarts Y.G.

GBOU VPO «Saratov State medical university named after V.I. Razumovsky» Minzdravsocrazvitiya of Russia, Saratov, e-mail: astraveritas@yandex.ru

Correlations between group characteristics of patients with chronic heart failure, their cognitive function and morphologic changes of brain cortex were studied. Cognitive tests, echocardiography, MRI of the brain and measurement of NT-proBNP in venous blood were performed in 57 patients with I-IV functional class of chronic heart failure. Program STATISTICA7 (methods of canonical correlation analyses and nonparametric correlation analyses) were used to assess the results. Strong interactions between significance of chronic heart failure, micro-damage of the brain and thinning of grey substance of the brain; and the degree of cognitive dysfunction were revealed.

Keywords: chronic heart failure, cognitive impairments

Хроническая сердечная недостаточность наряду с артериальной гипертензией (АГ) является одной из экстрацеребральных причин, приводящих к патологии мозгового кровообращения [5, 6, 7, 8, 9, 10].

Нарастание тяжести сердечной недостаточности, проявляющееся, в частности, в нарушении сократительной функции сердца, снижении сердечного выброса, вызывает ухудшение церебрального кровотока, способствуя формированию или утяжелению когнитивных расстройств (снижение памяти, внимания, интеллекта, замедление психических процессов), которые по мере прогрессирования могут достигать степени деменции (слабоумия) [6, 7, 8, 10].

Недостаточно исследованными являются взаимосвязи между когнитивными расстройствами, изменениями в головном мозге и наличием у пациента хронической сердечной недостаточности. Имеется крайне мало научных работ по этой тематике, авторы которых упоминают о наличии определенных повреждений головного мозга, связанных с когнитивным дефицитом, у больных ХСН [8, 9]. Однако следует отметить, что исследуемые группы в этих

работах включали пациентов с различной сопутствующей патологией, в частности, с сахарным диабетом или даже с перенесенным инсультом, что затрудняет и зачастую делает невозможной этиологическую дифференцировку патологических изменений в головном мозге. Кроме того, исследуемые группы были, как правило, малочисленны, не более 10–15 пациентов, и разнородны по этиологии ХСН.

Следует отметить, что ХСН, когнитивные нарушения и состояние серого вещества, как правило, характеризуются совокупностью показателей, связанных между собой, но имеющих самостоятельное значение. При этом не существует каких-либо исключительно важных переменных.

Таким образом, изучение связи ХСН с когнитивными нарушениями и изменениями в головном мозге представляется и актуальным, и методически возможным при помощи канонического анализа.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь тяжести хронической сердечной недостаточности с когнитивными нарушениями у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы исследования

Критерием включения в исследование являлась ХСН I-IV ФК на фоне ИБС.

В исследование не включались больные, у которых отмечались острые или подострые формы ИБС, выраженная экстракардиальная патология, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, гемодинамически значимые стенозы и атеросклеротические бляшки артерий головы и шеи по данным дуплексного исследования, признаки деменции по шкале mini mental score examination (MMSE), возраст старше 65 лет. Кроме того, в исследование не включались больные с противопоказаниями к ЯМРТ.

Выбор таких критериев включения и исключения обусловлен следующими соображениями. Наиболее частой причиной развития ХСН является ишемическая болезнь сердца [5]. Больные же с миокардитами, врожденными и приобретенными пороками сердца и другими ассоциированными с ХСН заболеваниями, во многих отношениях не сопоставимы с пациентами, страдающими ИБС, встречаются относительно редко и, очевидно, нуждаются в отдельном исследовании. Выбор критериев исключения объясняется также необходимостью максимально исключить все возможные заболевания и состояния, способные быть самостоятельной причиной повреждения головного мозга. Исключать по этой причине АГ посчитали нецелесообразным, т.к. АГ, как и ИБС, – одна из наиболее частых причин ХСН. По данным литературы, распространенность АГ среди населения, по возрасту соответствующего нашей исследуемой группе, достигает 62%, а среди больных ИБС – 70% [2, 4]. Таким образом, исследуемая нами группа является, насколько это возможно, и однородной, и представительной.

В результате в группу исследуемых включено 57 больных с ХСН в возрасте от 49 до 65 лет (средний возраст составил 54,5 года), из них мужчин – 31, женщин – 26, больных с АГ – 53.

Кроме общеклинического обследования проводились электрокардиография, стандартная эхокардиография, ультразвуковое исследование сосудов головы и шеи, ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМРТ) головного мозга и определение концентрации NT-pro-BNP в венозной крови пациентов. В группу показателей, характеризующих тяжесть ХСН, были выделены фракция выброса, функциональный класс по NYHA, уровень NT-proBNP, конечнодиастолический размер левого желудочка и конечносистолический размер левого предсердия.

ЯМРТ проводилась на аппарате PHILIPS ACHIEVE 1,5 T1. Соответственно стандартной методике проведения ЯМРТ определялась толщина серого вещества головного мозга в затылочном, лобном, теменном, височном отделах головного мозга [3]. Дополнительно к стандартной диффузионно-взвешенной методике визуализации головного мозга посредством ЯМРТ проводилось вычисление коэффициентов диффузии молекул воды в сером веществе различных отделов головного мозга, а именно: в затылочном, лобном, теменном, базальном отделах головного мозга.

Когнитивные функции оценивались посредством вербального и невербального подтестов Векслера (5 и 7 варианты), корректурной пробы Бурдона. Для исключения деменции использовалась шкала MMSE. С помощью данных методик проводится оценка опе-

ративных памяти и внимания, степени усвоения зрительно-двигательных навыков, показателей переключаемости и истощаемости внимания. Выбор именно этих тестов обусловлен их широкой распространенностью [2, 4].

При помощи непараметрического корреляционного анализа (коэффициент Kendall) изучались взаимосвязи коэффициентов диффузии между собой, а также с такими характеристиками, как возраст, пол, наличие артериальной гипертонии, число перенесенных инфарктов миокарда, стандартные параметры эхокардиограммы, функциональный класс ХСН, уровень NT-pro-BNP.

Взаимосвязи между группами показателей когнитивных функций, диффузии в сером веществе головного мозга и, параметрами, характеризующими степень выраженности хронической сердечной недостаточности, изучались посредством канонического анализа [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Выявленные средние величины показателей, характеризующих ХСН, у наших пациентов соответствуют литературным данным [5, 9]. Так, среднее значение фракции выброса левого желудочка составило 46%, средний конечно-диастолический размер левого желудочка – 5,5 см, конечно-систолический размер левого предсердия – 4,1 см, средний уровень NT-proBNP – 531,5 pg/ml. Полученные характеристики корректурной пробы Бурдона (в частности, медиана показателя концентрации внимания составила 0,88) соответствовали оценке выполнения пробы – «хорошо». Что касается результатов субтестов Векслера, их медианы результатов были чуть ниже общего среднего уровня (например, средний результат субтеста Векслера 5 составил 11, при считающемся нормальным среднем уровне от 12 до 14) [4].

Существенной взаимосвязи между результатами когнитивных тестов и возрастом, полом, стажем гипертонии, наличием перенесенного инфаркта миокарда у наших пациентов установлено не было, что, очевидно, было обусловлено особенностями отбора больных: возраст не старше 65 лет, а также исключение пациентов с заболеваниями и состояниями, способными быть самостоятельной причиной повреждения головного мозга.

Результаты канонического анализа приведены в таблице.

Сильная и достоверная связь ($R = 0,93$, $p < 0,05$) была установлена между группой показателей, характеризующих ХСН, и результатами когнитивных тестов, причем наибольший канонический вес имели уровень NT-pro-BNP, конечно-систолический размер левого предсердия, с одной стороны, и способность к концентрации

внимания, оцениваемая корректурной пробой Бурдона, с другой. Посредством парного корреляционного анализа были найдены отрицательные связи средней силы между функциональным классом ХСН, уровнем NT-pro-BNP и субтестами Векслера 5 и 7, а также скоростью выполнения пробы Бурдона. Положительные достоверные связи отмечались между фракцией выброса и субтестом Векслера 7 и между конечно-систолическим размером левого предсердия и точностью выполнения корректурной пробы Бурдона. Таким образом, чем выше

были функциональный класс ХСН и значение NT-proBNP, чем меньше фракция выброса левого желудочка и чем больше размеры левого предсердия, тем хуже были результаты тестов, а тяжесть ХСН в целом была связана с когнитивными способностями. Остается не до конца ясным, насколько непосредственно влияние ХСН на когнитивные функции, и если оно опосредуется, то как. Как влияет ХСН на «субстрат» интеллекта, можно уточнить при исследовании взаимосвязи тяжести ХСН и состояния серого вещества головного мозга.

Результаты канонического анализа взаимосвязей между группами показателей когнитивных функций, диффузии в сером веществе головного мозга и параметрами, характеризующими степень выраженности хронической сердечной недостаточности

	Показатели толщины серого вещества головного мозга	Показатели коэффициентов диффузии серого вещества головного мозга	Показатели когнитивных тестов
Показатели ХСН	$R^* = 0,85$ $p^{**} = 0,01$	$R = 0,9$ $p = 0,05$	$R = 0,92$ $p = 0,005$
Показатели толщины серого вещества головного мозга	-	$R = 0,8$ $p = 0,12$	$R = 0,93$ $p = 0,02$
Показатели коэффициентов диффузии серого вещества головного мозга	-	-	$R = 0,88$ $p = 0,25$

Примечания:

* – Коэффициент канонической корреляции;

** – Критерий достоверности.

При каноническом анализе взаимосвязей показателей, характеризующих ХСН, с толщиной серого вещества была выявлена высокая степень достоверности наличия этих связей ($R = 0,85$, $p < 0,05$). Наиболее значимый вес внесли толщина серого вещества теменной доли и уровень NT-proBNP. При парном корреляционном анализе были выявлены следующие статистически достоверные средние по силе связи: между конечным систолическим размером левого предсердия и толщиной серого вещества теменного отдела (отрицательная связь), фракцией выброса и толщиной серого вещества затылочного отдела (положительная связь) и между функциональным классом ХСН и толщиной серого вещества затылочного и теменного отделов головного мозга (отрицательная связь). Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что увеличение размеров левого предсердия, нарастание класса ХСН и уменьшение фракции выброса ассоциируются с уменьшением толщины серого вещества теменной и затылочной долей. Поскольку одним из возможных объяснений этого может быть связанное с ХСН ухудшение церебрального кровотока, вероятно, приводящее к по-

следующему развитию атрофии коры, эти данные подтверждают негативное влияние ХСН на анатомическую структуру головного мозга. Последнее, очевидно, играет немалую роль в снижении когнитивных способностей. В некоторой мере полученные результаты схожи с данными работы Mary A. Woo, где было показано, что с прогрессированием ХСН связано уменьшение объема серого вещества височных долей и базальных ядер [8].

Высокая степень достоверности была определена и при каноническом анализе связей группы признаков, характеризующих ХСН, с коэффициентами диффузии ($R = 0,90$, $p < 0,05$). При проведении парного корреляционного анализа были установлены связи средней силы между коэффициентом диффузии серого вещества базальных ядер головного мозга и фракцией выброса, функциональным классом ХСН и концентрацией NT-proBNP. Следует отметить, что связи с фракцией выброса были отрицательны (то есть, чем ниже фракция выброса, тем выше коэффициент диффузии, и наоборот), а с функциональным классом ХСН и уровнем NT-proBNP – положительны. Известно, что коэффици-

ент диффузии увеличивается, в частности, при уменьшении количества нейронов в головном мозге, что косвенно отражает выраженность микроморфологических изменений в головном мозге [3]. Исходя из этого, можно предположить, что наличие ХСН оказывает собственное негативное влияние на микроструктуру головного мозга, и оно тем больше, чем выше функциональный класс ХСН и уровень NT-proBNP, и чем ниже фракция выброса. С учетом наличия относительно частых корреляций изучаемых показателей ХСН с состоянием теменных и затылочных долей, возможно, именно эти доли головного мозга являются наиболее «чувствительными» к обусловленному ХСН ухудшению перфузии серого вещества. Очевидно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Статистически значимой и сильной (коэффициент канонической корреляции $R = 0,93$, $p = 0,01$) была связь между совокупностью результатов когнитивных тестов и показателями толщины серого вещества головного мозга. Определение канонических весов [1] показало, что особенно значимыми для формирования этой связи оказались толщина серого вещества височной доли и тесты, характеризующие оперативную память (субтест Векслера 5) и внимание (субтест Векслера 7 и корректурная проба Бурдона). Необходимо отметить, что наиболее «весомый» субтест Векслера 5 оценивает оперативную слуховую память, а одними из функций височной доли, как известно, являются именно механизмы памяти, синтез и анализ слуховых ощущений. Следовательно, полученные взаимосвязи вряд ли можно отнести к случайным.

Каноническая корреляция между показателями когнитивных тестов и коэффициентами диффузии головного мозга была статистически не значима. При детальном анализе взаимосвязей посредством определения парной корреляции были установлены достоверные связи между коэффициентом диффузии серого вещества височных долей и скоростью выполнения корректурной пробы Бурдона; и между коэффициентом диффузии серого вещества затылочных долей и показателем переключаемости внимания и точностью выполнения корректурной пробы Бурдона. Из всего многообразия функций височных и затылочных долей головного мозга следует выделить восприятие зрительной информации (характерно для затылочных долей) и ее переработку (в этом процессе кроме затылочных долей участвуют также и височные).. Корректурная проба

Бурдона – тест зрительного восприятия, и, таким образом, с его помощью можно оценить способность к анализу зрительной информации. В определенной мере это подтверждает наличие выявленных в данной работе парных корреляций. Однако отсутствие канонической корреляции в этом случае позволяет считать, что изменения более стабильного показателя, толщины серого вещества, надежнее объясняет снижение когнитивных способностей у пациентов с ХСН.

Найденные нами взаимосвязи подтверждают возможность использования выбранных тестов для оценки когнитивных функций головного мозга у больных ХСН, более того, показывают непосредственную связь результатов используемых методик тестирования с морфологическими особенностями головного мозга. Следует отметить, что результаты части тестов у пациентов с ХСН не выходили за пределы нормы и нами обсуждаются относительные колебания этих параметров. Вместе с тем субтесты Векслера, преимущественно характеризующие память и внимание, демонстрировали результаты ниже нормы.

Выводы

1. Показатели оперативной памяти и внимания, такие характеристики корректурной пробы, как скорость и точность ее выполнения и способность к концентрации внимания, ухудшались при нарастании функционального класса ХСН, при повышении уровня NT-pro-BNP, увеличении конечно-систолического размера левого предсердия и снижении фракции выброса левого желудочка.

2. Выявлено, что увеличение размеров левого предсердия, повышение уровня NT-pro-BNP, нарастание функционального класса ХСН и уменьшение фракции выброса левого желудочка ассоциируется с уменьшением толщины серого вещества теменных и затылочных долей и увеличением коэффициента диффузии серого вещества базальных ядер.

3. Выраженная и статистически значимая межгрупповые взаимосвязи между клинико-лабораторными маркерами ХСН, результатами когнитивных тестов, а также значениями коэффициентов диффузии и толщины серого вещества головного мозга позволяют предположить, что хроническая сердечная недостаточность через вызванные ею микро- и макроморфологические изменения структуры серого вещества головного мозга, может вносить весомый вклад в развитие когнитивного дефицита.

Список литературы

1. Каримов Р.Н., Шварц Ю.Г. Статистика для врачей, биологов и не только. Часть 2. Как изучать связи. – Саратов: Изд-во Саратовского медицинского университета, 2009. – 188 с.
2. Остроумова О.Д., Десницкая И.В. Влияние Розувастатина на когнитивные функции // *Consilium medicum*. – 2007. – №1(2). – С. 61–63.
3. Петер А. Ринкк. Магнитный резонанс в медицине. – М.: Гэотар-мед, 2003. – 248 с.
4. Старчина Ю.А. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств при артериальной гипертонии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 16 с.
5. Alain Cohen-Solal, Gerasimos Filippatos, Kenneth Dickstein et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // *European heart journal*. – 2008. – №29. – P. 2388–2442.
6. Almeida O.P., Flicker L. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning // *Intern Med J*. – 2001. – №31(5). – P. 290–5.
7. George A Heckman, Christopher J Patterson, Catherine Demers et al. Heart failure and cognitive impairment: Challenges and opportunities // *Clinical interventions in aging*. – 2007. – №2. – P. 209–218.
8. Mary A. Woo, Paul M. Macey, Gregg C. Fonarow et al. Regional brain gray matter loss in heart failure // *Journal of applied physiology*. – 2003. – №2. – P. 677–684.
9. Mary A. Woo, Rajesh Kumar, Paul M. Macey et al. Brain Injury in Autonomic, Emotional, and Cognitive Regulatory Areas in Patients with Heart Failure // *Journal of cardiac failure*. – 2009. – №15(3). – P. 214–223.
10. Vogels R.L., Oosterman J.M., van Harten B. et al. Profile of cognitive impairment in chronic heart failure // *Journal of the American geriatrics society*. – 2007. – №11. – P. 2152–2153.

Рецензенты:

Олейников В.Э., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии Медицинского института Пензенского государственного университета, г. Пенза;

Клочков В.А., д.м.н., зав. лабораторией артериальной гипертонии ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздравразвития России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 11.10.2011.