

УДК 616.12-008.46-036.12:611.018.834:612.014.461:616.89-008.45]-072(045)

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ТОЛЩИНОЙ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА, КОЭФФИЦИЕНТАМИ ДИФФУЗИИ МОЛЕКУЛ ВОДЫ И КОГНИТИВНЫМИ ФУНКЦИЯМИ**

**Акимова Н.С., Мартынович Т.В., Персашвили Д.Г., Деревнина Е.С., Шварц Ю.Г.**  
ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Минздравоуразвития России, Саратов, e-mail: astraveritas@yandex.ru

Проводился анализ связи хронической сердечной недостаточности ишемического генеза с когнитивными нарушениями и изменениями белого вещества головного мозга. Были обследованы 57 больных с хронической сердечной недостаточностью I-IV ФК на фоне ишемической болезни сердца. Кроме общеклинического обследования выполнялись когнитивные тесты, эхокардиография, ЯМРТ головного мозга, определялась концентрация NT-proBNP. Было установлено, что при нарастании ХСН отмечается уменьшение толщины средних ножек мозжечка и изменение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга. Первоначально выявляется увеличение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга, при дальнейшем же прогрессировании ХСН отмечается последующее снижение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе. Очевидно, имеющаяся у пациентов ХСН вызывает микроморфологические повреждения головного мозга и, вследствие этого, постепенную атрофию белого вещества головного мозга, что вносит свой вклад в формирование когнитивных нарушений.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, когнитивная дисфункция, белое вещество головного мозга

**RELATIONSHIP BETWEEN SEVERITY OF CHF, DIFFUSION OF WATER MOLECULE AND THICKNESS OF WHITE MATTER OF THE BRAIN AND COGNITIVE FUNCTIONS**

**Akimova N.S., Martynovich T.V., Persashvili D.G., Derevnina E.S., Shvarts Y.G.**  
*State budget educational institution of high professional education «Saratov State medical university named after V.I. Razumovsky» Ministry of health care and social development of Russia, Saratov, e-mail: astraveritas@yandex.ru*

We have done the analysis of the relation of chronic heart failure of ischemic etiology with cognitive impairments and changes in the white matter of the brain. There were 57 patients with chronic heart failure of the I-IV FC on the background of coronary heart disease. In addition to common clinical examinations, cognitive tests, echocardiography, MRI of the brain, definition of the concentration of NT-proBNP were performed. It was established that during the increase of CHF marked decrease in the thickness of the medium-sized legs of the cerebellum and the changes of the coefficients of diffusion of water molecules in the white matter of the brain. Originally revealed the increase in the diffusion of water molecules in the white matter of the brain, in the future as the progression of CHF notes the decrease of the coefficients of diffusion of water molecules in the white matter. Obviously, CHF is an independent cause of micromorphological brain damage. Later, the progressive atrophy of the white matter of the brain, as a consequence of this micromorphological damage, develops. These cerebral changes is one of causes of cognitive disfunction.

**Keywords:** chronic heart failure, cognitive disfunction, white matter of the brain

Несвоевременная диагностика начальных стадий когнитивного расстройства и, соответственно, отсутствие адекватной терапии приводят к его дальнейшему прогрессированию (снижение памяти, внимания, интеллекта, замедление психических процессов) и постепенному развитию деменции. Особое внимание в этом отношении должно быть уделено больным с кардиальной патологией [6, 8, 9, 11, 14].

Ранее нами проводилось исследование связей когнитивных нарушений, тяжести хронической сердечной недостаточности с состоянием серого вещества головного мозга у пациентов с ХСН ишемического генеза и без какой-либо сопутствующей патологии, способной самостоятельно влиять на развитие когнитивного дефицита. Было установлено, что с увеличением клиниче-

ской тяжести и ухудшением инструментально-лабораторных характеристик ХСН отмечается ухудшение показателей когнитивных функций головного мозга, а также уменьшение толщины коры и нарастание коэффициентов диффузии (КД) молекул воды в сером веществе [1]. Довольно логично предположить связь между нарушением когнитивных функций и изменением состояния белого вещества головного мозга у подобных больных, ведь процессы, в которых задействовано белое вещество, а именно механизм и скорость передачи нервных импульсов, являются немаловажными в исполнении когнитивных функций [2]

**Цель исследования:** изучение связи хронической сердечной недостаточности с когнитивными нарушениями и изменениями белого вещества головного мозга.

### Материалы и методы исследования

Критерием включения в исследование являлась хроническая сердечная недостаточность I-IV функционального класса (ФК) на фоне ишемической болезни сердца.

В исследование не включались больные, у которых отмечались острые формы ишемической болезни сердца (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 ультразвукового исследования, признаки деменции по шкале mini mental score examination (MMSE), а также пациенты в возрасте старше 65 лет. Кроме того, в исследование не включались больные с противопоказаниями к ЯМРТ.

Выбор таких критериев включения и исключения обусловлен 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, соответствующему нашей исследуемой группе, достигает 62%, а среди больных ИБС – 70% [6].

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, в т.ч. больных с АГ – 53.

Группу сравнения составили 20 пациентов – 8 женщин и 12 мужчин не старше 65 лет (средний возраст 52,5 года), без ИБС и ХСН, и по всем остальным характеристикам соответствующие критериям включения и исключения пациентов основной группы. Все пациенты контрольной группы имели артериальную гипертензию, по поводу которой получали базисную гипотензивную терапию и АПФ, бетаблокаторами, часть пациентов получала малые дозы диуретиков. Таким образом, контрольная группа по основным характеристикам была максимально приближена к группе исследуемых и фактически отличалась от нее только отсутствием ишемической болезни сердца и ХСН, что позволяет уточнить независимость связи ХСН ишемического генеза с микро- и макроморфологическими изменениями головного мозга и нарушением когнитивных функций у пациентов основной группы.

Данные анамнеза и клинического осмотра занесены в формализованную историю болезни. Кроме общеклинического обследования проводились электрокардиография, стандартная эхокардиография, ультразвуковое исследование сосудов головы и шеи, ЯМРТ головного мозга и определение концентрации NT-pro-BNP в венозной крови пациентов. Все ультразвуковые исследования проводились на аппарате VIVID 3 PRO. Фракция выброса левого желудочка определялась по Симпсону.

ЯМРТ проводилась на аппарате PHILIPS ACHIEVE 1,5 T1. Соответственно стандартной диффузионно-взвешенной методике визуализации головного мозга посредством ЯМРТ определялась толщина белого вещества средних ножек мозжечка, кроме того, дополнительно проводилось вычисление коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе затылочного, лобного, теменного и височного отделов головного мозга.

Когнитивные функции оценивались посредством вербального и невербального субтестов Векслера (5 и 7 варианты), корректурной пробы Бурдона. Для исключения деменции использовалась шкала MMSE. Выбор именно этих тестов обусловлен их широкой распространенностью и хорошей валидностью [6].

При помощи непараметрического корреляционного анализа (коэффициент Kendall) изучались взаимосвязи коэффициентов диффузии между собой, а также с такими характеристиками, как возраст, пол, наличие артериальной гипертензии, число перенесенных инфарктов миокарда, стандартные параметры эхокардиограммы, функциональный класс ХСН, уровень NT-pro-BNP. Использовалась программа STATISTICA-7 [3].

### Результаты исследования и их обсуждение

Выявленные средние величины показателей, характеризующих ХСН у пациентов основной группы, соответствуют литературным данным [11, 12]. Так, среднее значение фракции выброса ЛЖ составило 46%, средний конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) – 5,5 см, конечно-систолический размер левого предсердия (КСР ЛП) – 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 10,39, при считающемся нормальным среднем уровне от 12 до 14) [6].

Существенной взаимосвязи между результатами когнитивных тестов и возрастом, полом, длительностью АГ, наличием перенесенного инфаркта миокарда у пациентов, включенных в исследование, 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.

В предыдущем исследовании нами были установлены статистически достоверные корреляции между ухудшением показателей когнитивных тестов и тяжестью ХСН [1]. В определенной мере эти результаты подтверждали предположение о самостоятельном влиянии ХСН на когнитивные функции.

При анализе взаимосвязей показателей, характеризующих ХСН, с параметрами белого вещества головного мозга был выявлен ряд статистически достоверных связей средней силы. Были установлены: отри-

пательная связь толщины средних ножек мозжечка с функциональным классом ХСН ( $R = -0,48$ ) и положительная – между толщиной средних ножек мозжечка и фракцией выброса ( $R = 0,46$ ). Значимыми представляются и достоверные положительные связи между ФК ХСН и коэффициентами диффузии молекул воды в белом веществе височных долей ( $R = 0,44$ ), лобных ( $R = 0,5$ ), теменных ( $R = 0,47$ ) и затылочных ( $R = 0,44$ ) и отрицательная связь между коэффициен-

том диффузии молекул воды в лобной доле и фракцией изгнания левого желудочка ( $R = -0,44$ ).

Таким образом, прогрессирование тяжести ХСН, в частности, снижение фракции выброса левого желудочка и нарастание функционального класса, коррелирует с уменьшением толщины средних ножек мозжечка (рис. 1) и изменением величин коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга (рис. 2).

Толщина средних ножек мозжечка у пациентов с I-IV ФК ХСН и у пациентов контрольной группы,  $p < 0,05$

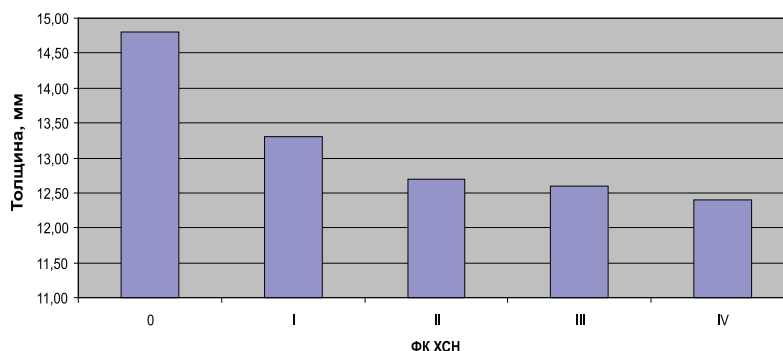


Рис. 1. Толщина средних ножек мозжечка у пациентов с I-IV ФК ХСН и у пациентов контрольной группы

Коэффициент диффузии белого вещества головного мозга у пациентов с I-IV ФК ХСН и у пациентов контрольной группы,  $p < 0,05$

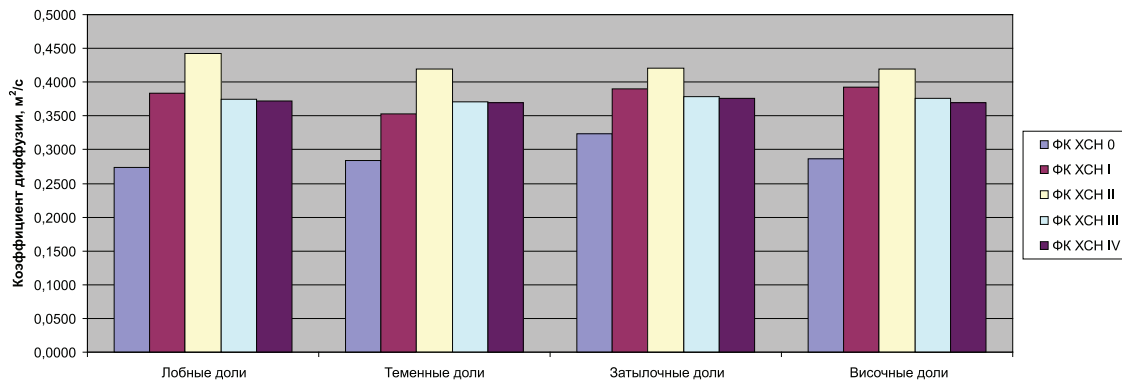


Рис. 2. Коэффициент диффузии белого вещества головного мозга у пациентов с I-IV ФК ХСН и у пациентов контрольной группы

Очевидно, полученные связи следует расценить как негативные макро- и микроморфологические изменения белого вещества головного мозга, в формировании которых непосредственно участвует ХСН, поскольку у данного контингента скорость диффузии в белом веществе обратно коррелирует с толщиной серого вещества головного мозга и толщиной ножек мозжечка, т.е. прямо связана с признаками атрофии мозга (таблица).

Выявленные взаимосвязи коэффициентов диффузии с показателями тяжести ХСН носят нелинейный характер. При прогрес-

сировании тяжести ХСН, в частности, при нарастании ФК, первоначально отмечается увеличение диффузии молекул воды в белом веществе, но при дальнейшем утяжелении ФК коэффициенты диффузии вновь снижаются, не достигая, однако, показателей контрольной группы (см. рис. 1). Учитывая снижение толщины средних ножек мозжечка, ассоциированное с нарастанием тяжести ХСН, можно предположить наличие некоторой атрофии белого вещества под действием ХСН, и, возможно, эта атрофия, связанная с уменьшением числа нерв-

ных волокон и увеличением межволоконных пространств, приводит к облегчению диффузии молекул воды в этих пространствах и увеличению скорости молекул. Кроме того, как упоминается в литературе, одним из универсальных факторов, способствующих развитию патологии белого вещества при различных формах церебральной микроангиопатии, развивающейся, в том числе, и под действием гипоперфузии, является нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что сопровождается экстравазацией компонентов плазмы как непосредственно в артериальную стенку (что способствует ее утолщению и дезинтеграции), так и в прилегающие области мозга с развитием периваскулярного отека (что может быть одним из механизмов поражения белого вещества), а также активацией микроглии [5, 10]. В литературе имеются

данные о том, что, в отличие от внутриклеточного отека (например, в остром периоде ишемического мозгового инсульта или при механической травме головного мозга), при котором отмечается снижение коэффициентов диффузии молекул воды в зоне поражения, при вазогенном, внеклеточном, отеке, напротив, выявляется их повышение [4, 13], и, таким образом, одной из причин увеличения коэффициентов диффузии белого вещества у больных с ХСН может быть развитие периваскулярного вазогенного отека, возможно, связанного с нарушением внутрикраниального венозного оттока, наблюдающемся при правожелудочковой недостаточности, и прогрессирующей при развитии ХСН гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводящими, в том числе, к увеличению проницаемости сосудистой стенки [5, 10, 12, 13].

Взаимосвязь коэффициентов диффузии молекул воды белого вещества головного мозга с коэффициентами диффузии молекул воды и толщиной коры

	КД БВ лобной доли	КД БВ теменной доли	КД БВ затылочной доли	КД БВ височной доли
Толщина средних ножек мозжечка	-0,43	-0,38	-0,36	-0,32
Толщина СВ лобной доли	-0,28	-0,29	-0,29	-0,25
Толщина СВ Теменной доли	-0,16	-0,21	-0,30	-0,15
Толщина СВ Затылочной доли	-0,40	-0,33	-0,46	-0,35
Толщина СВ Височной доли	-0,27	-0,26	-0,28	-0,21
КД СВ Лобной доли	0,64	0,68	0,71	0,72
КД СВ Теменной доли	0,74	0,79	0,83	0,82
КД СВ Затылочной доли	0,82	0,77	0,87	0,84
КД СВ Височной доли	0,75	0,80	0,84	0,77
КД СВ Базальных ядер	0,72	0,81	0,84	0,78

Последующее снижение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга при дальнейшем прогрессировании ХСН и увеличении ФК, возможно, объясняется, в том числе, и тем, что скорость диффузии молекул воды непосредственно зависит от степени миелинизации нервных волокон, составляющих белое вещество [12], и, таким образом, установленное нами снижение коэффициентов диффузии может быть связано именно с нарушением процессов или скорости миелинизации и ремиелинизации нервных волокон. Нельзя исключить что процесс демиелинизации начинается только при далеко зашедшей стадии ХСН, для которой свойственны дистрофические процессы в тканях. Очевидно, для уточнения результатов данной работы необходимо проведение более масштабных, в том числе и морфологических исследований.

Параметры белого вещества головного мозга были достоверно связаны и с результатами когнитивных тестов. Отмечено снижение скорости выполнения корректурной пробы Бурдона при увеличении коэффициента диффузии белого вещества теменной доли ( $R = -0,4$ ) и ухудшение результатов субтестов Векслера 5 и 7 при уменьшении толщины средних ножек мозжечка ( $R = 0,42$  и  $R = 0,41$  соответственно).

Немаловажным представляются связи толщины средних ножек мозжечка с результатами когнитивных функций. Ведь именно эта структура головного мозга преимущественно образована нервными путями, несущими информацию от коры больших полушарий к мозжечку и контролирующими его деятельность вне нашего сознания [2]. Не вызывает сомнений, что выполнение используемых в нашем исследовании когнитивных тестов было бы сильно затруднено

при грубых нарушениях координации движений или пространственной ориентации пациентов, но, возможно, и их незначительное ухудшение, обусловленное некоторым изменением передачи информации к мозжечку при уменьшении толщины его средних ножек, также участвуют в ухудшении когнитивного дефицита.

### Заключение

При нарастании ХСН отмечается уменьшение толщины средних ножек мозжечка и изменение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга. Первоначально выявляется увеличение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга (что может косвенно отражать уменьшение количества нервных волокон, увеличение межволоконных пространств белого вещества, а также развитие вазогенного отека белого вещества в результате гипоперфузии, затруднения интракраниального венозного оттока, гиперактивации системы РААС), при дальнейшем же прогрессировании ХСН отмечается последующее снижение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе, возможно, связанное с нарушением процессов миелинизации, и, вероятно, имеющаяся у пациентов ХСН вызывает микроморфологические повреждения головного мозга и, вследствие этого, постепенную атрофию белого вещества головного мозга, что вносит свой вклад в формирование когнитивных нарушений.

### Список литературы

1. Взаимосвязь тяжести хронической сердечной недостаточности с состоянием центральной нервной системы при ишемической болезни сердца / Н.С. Акимова, В.В. Зуев, Т.В. Мартынович, И.М. Соколов, Ю.Г. Шварц // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 11. – С. 467–471.
2. Дуглас Филдз. Вещественность белого вещества // *В мире науки*. – 2008. – №6. – С. 38–45.
3. 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.
4. Кротенкова М.В. Диагностика острого инсульта: нейровизуализационные алгоритмы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 45 с.
5. Левин О.С. Патология белого вещества при дисциркуляторной энцефалопатии: диагностические и терапевтические аспекты // *Трудный пациент*. – 2011. – № 12. – С. 134–136.
6. Старчина Ю.А. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств при артериальной гипертонии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 26 с.
7. 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.
8. Almeida OP. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning. / Almeida OP, Flicker L // *Intern Med J*. – 2001. – №31(5). – P. 290–2955.
9. Caplan LR. Cardiac encephalopathy and congestive heart failure: a hypothesis about the relationship // *Neurology*. – 2006. – №6. – P. 99–101.
10. Farrall A.J., Wardlaw J.M. Blood–brain barrier: Ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis // *Neurobiology of Aging*. – 2009. – №30. – P. 337–352.
11. 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.
12. Jennifer Ault, DO, DPT; Chief Editor: B Mark Keegan, MD, FRCPC. Marchiafava-Bignami Disease. – URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1146086-overview>.
13. Leonardo Rangel-Castilla, MD; Chief Editor: Allen R Wyle. Closed head trauma. – URL: <http://emedicine.medscape.com/article/251834-overview#a0101>.
14. 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.

### References

1. Akimova N.S. Vzaimosvjaz' tjazhesti hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti s sostojaniem central'noj nervnoj sistemy pri ishemicheskoj bolezni serdca / Akimova N.S., Zuev V.V., Martynovich T.V., Sokolov I.M., Shvarc Ju.G. *Fundamental'nye issledovanija*. 2011. no. 11. pp. 467–471.
2. Douglas Fildz. Vevestvennost' belogo vevestva. *V mire nauki*. 2008. no. 6. pp. 38–45.
3. Karimov R.N., Shvarc Ju.G. Statistika dlja vrachej, biologov i ne tol'ko... Chast' 2. Kak izuchat' svyazi. *Izdatel'stvo Saratovskogo medicinskogo universiteta*, 2009. 188 p.
4. Krotenkova M.V. Diagnostika ostrogo insul'ta: nejrovizualizacionnye algoritmy.: Avtoref. dis. dokt. med. nauk. Moskva 2011g. 45 p.
5. Levin O.S. Patologija belogo vevestva pri discirkuljatornoj jencefalopatii: diagnosticheskie i terapevicheskie aspekty. *Trudnyj pacient*. 2011. no. 12. pp. 134–136.
6. Starchina Ju.A. Rannjaja diagnostika i lechenie kognitivnyh rasstrojstv pri arterial'noj gipertonii.: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva 2006g. 26 p.
7. 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;29:2388–2442.
8. Almeida OP. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning / Almeida OP, Flicker L // *Intern Med J*. 2001. no. 31(5). pp. 290–2955.
9. Caplan LR. Cardiac encephalopathy and congestive heart failure: a hypothesis about the relationship // *Neurology*. 2006 no. 6. pp. 99–101.
10. Farrall A.J., Wardlaw J.M. Blood–brain barrier: Ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis. / Farrall A.J., Wardlaw J.M. // *Neurobiology of Aging*. 2009. no. 30. pp. 337–352.
11. George A Heckman, Christopher J Patterson, Catherine Demers et al. Heart failure and cognitive impairment: Challenges and opportunities. // *Clinical interventions in aging*. 2007. no. 2. pp. 209–218.
12. Jennifer Ault, DO, DPT; Chief Editor: B Mark Keegan, MD, FRCPC. Marchiafava-Bignami Disease. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1146086-overview>.
13. Leonardo Rangel-Castilla, MD; Chief Editor: Allen R Wyle. Closed head trauma. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/251834-overview#a0101>.
14. Mary A. Woo, Paul M. Macey, Gregg C. Fonarow et al. Regional brain gray matter loss in heart failure. // *Journal of applied physiology*. 2003. no. 2. pp. 677–684.

### Рецензенты:

Лямина Н.П., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздравсоцразвития России, г. Саратов;

Олейников В.Э., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней медицинского факультета Пензенского государственного университета, г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 01.11.2012.