

## Взаимосвязь факторов риска атеросклероза с состоянием центральной нервной системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Акимова Н. С., Мартынович Т. В., Персашвили Д. Г., Шварц Ю. Г.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского»

Минздрава России. Саратов, Россия

**Цель.** Изучить связи факторов риска атеросклероза с когнитивными функциями и состоянием центральной нервной системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза.

**Материал и методы.** 57 больным с ХСН I–IV функционального класса ишемического генеза проводились когнитивные тесты, ядерно-магнитно-резонансная томография головного мозга, дуплексное сканирование брахицефальных артерий, определялась концентрация С-реактивного белка, гомоцистеина, анализировали липидный спектр.

**Результаты.** Ухудшение показателей когнитивных тестов отмечалось при повышении уровня гомоцистеина, увеличении толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, снижении концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности. Уменьшение толщины коры и увеличение коэффициентов диффузии молекул воды в головном мозге было связано с повышением уровней

С-реактивного белка, снижением липопротеидов как высокой, так и низкой плотности, и уменьшением толщины комплексов интима-медиа сонных артерий. При снижении уровня липопротеидов низкой и высокой плотности наблюдается уменьшение толщины белого вещества средних ножек мозжечка.

**Заключение.** Существует взаимосвязь между факторами риска атеросклероза, когнитивными функциями и морфологическими изменениями центральной нервной системы.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, факторы риска атеросклероза, коэффициент диффузии молекул воды в головном мозге, толщина серого вещества головного мозга, когнитивные функции.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (4): 36–40

Поступила 22/04–2013

Принята к публикации 11/04–2014

### Interrelation of atherosclerosis risk factors and central nervous system condition in patients with chronic heart failure of ischemic origin

Akimova N. S., Martynovich T. V., Persashvili D. G., Shvarts Yu. G.

SBEI HPE Saratov State Medical University n.a. Razumovsky V. I. of the Ministry of Health, Saratov, Russia

**Aim.** Chronic heart failure is one of the factors of the development and progression of cognitive disorders. To study the relationships between risk factors of atherosclerosis and condition of the central nervous system in patients with chronic heart failure of ischemic etiology.

**Material and methods.** Cognitive tests, echocardiography, ultrasound investigation of carotid arteries, MRI of the brain and measurement of homocystein, CRP, lipid profile in venous blood were performed in 57 patients with I–IV functional class of chronic heart failure. Program STATISTICA7 (methods of incremental regression analysis) were used to assess the results.

**Results.** Strong interactions between worsening of cognitive functions and increase of homocystein level, increase of thickness of IMC, decrease of low-density lipoprotein cholesterol were revealed. Decrease of thickness of the cerebral grey matter and increase of apparent

diffusion coefficient of water molecules of the brain were associated with increased C-reactive protein levels, cholesterol of low density lipoproteins and high-density lipoproteins and with decrease of the thickness of carotid IMC. The decrease of thickness of middle legs of cerebellum was associated with reduced levels of low-density and high-density lipoprotein cholesterol.

**Conclusion.** The relationship between risk factors of atherosclerosis, cognitive functions, and morphological changes of the brain was revealed.

**Key words:** chronic heart failure. Ischemic heart disease, risk factors of atherosclerosis, cognitive functions, thickness of grey matter of the brain, the apparent diffusion coefficient of water molecules in the brain.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (4): 36–40

АГ — артериальная гипертония, БВ — белое вещество, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КД — коэффициент диффузии, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, СВ — серое вещество, СРБ — С-реактивный белок, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦНС — центральная нервная система, ЯМРТ — ядерно-магнитно-резонансная томография.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (904) 700–53–07; факс +7 (845) 252–54–02

e-mail: astraveritas@yandex.ru

[Акимова Н. С.\* — к.м.н., докторант и ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Мартынович Т. В. — аспирант и ассистент кафедры, Персашвили Д. Г. — врач функциональной диагностики КБ им. С. Р. Миротворцева, Шварц Ю. Г. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой].

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из факторов, способствующих развитию и прогрессированию когнитивных расстройств [1–4]. Как известно, наиболее частой причиной развития ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [3]. Очевидно, возникающая у таких пациентов гипоперфузия головного мозга, обусловленная, в частности, атеросклеротическими изменениями артериальной стенки, снижением сердечного выброса, патологической активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, является первичной причиной как микро-, так и макроморфологических изменений головного мозга, приводящих к развитию когнитивных нарушений [4].

Ранее были установлены связи тяжести ХСН с выраженностью когнитивных нарушений, а также с состоянием серого и белого вещества головного мозга у пациентов с ХСН ишемического генеза [4]. Весьма актуальным представляется изучение связи факторов риска (ФР) атеросклероза с когнитивными функциями и состоянием центральной нервной системы (ЦНС). В литературе имеются данные о том, что при утолщении комплекса интима-медиа (КИМ), увеличении концентрации гомоцистеина и С-реактивного белка (СРБ) отмечается атрофия коры головного мозга, лейкоареоза, что, в свою очередь, ассоциировано с возникновением когнитивных нарушений [5–8]. Известно, гиперхолестеринемия является одним из основных ФР атеросклероза, и, как следствие этого, ИБС, хронической ишемии головного мозга, таких сердечно-сосудистых событий, как инфаркты и инсульты [5]. Следовало бы ожидать и наличие несомненной связи гиперхолестеринемии с прогрессированием когнитивного дефицита. Однако в некоторых работах описываются прямо противоположные результаты, а именно, что снижение уровня как общего холестерина (ОХС), так и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) связано с ухудшением показателей когнитивных тестов [9]. Однако целенаправленно у больных ХСН подобные исследования не проводились. Связь маркеров атеросклероза с микроморфологическими повреждениями головного мозга также остается практически неизученной. Противоречивы результаты исследований, изучающих роль липидного спектра в свете данной проблемы [9, 10].

Таким образом, анализ взаимосвязи ФР атеросклероза, с когнитивными функциями и состоянием ЦНС у пациентов с ХСН ишемического генеза представляется актуальным.

## Материал и методы

Критерием включения в исследование являлась ХСН I–IV функционального класса на фоне подтвержденной ИБС. Включали пациентов, диагноз ИБС у которых уже

был верифицирован имеющимися результатами проб с физической нагрузкой или коронароангиографии, подтверждающими диагноз ИБС, или наличием инфаркта миокарда в анамнезе. В исследование не включали больных, у которых имели место острые или подострые формы ИБС, выраженная экстракардиальная патология, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, атеросклеротические бляшки артерий головы и шеи, приводящие к развитию гемодинамически значимых стенозов, по данным дуплексного исследования, признаки деменции по шкале MMSE (Mini-mental State Examination), возраст >65 лет. Кроме того, в исследование не включали больных с миокардитами, нарушениями функции щитовидной железы, выраженными клапанными пороками, с противопоказаниями к ядерно-магнитно-резонансной томографии (ЯМРТ).

Выбор таких критериев включения и исключения обусловлен следующими соображениями. Наиболее частой причиной развития ХСН является ИБС [11]. Больные же с миокардитами, врожденными и приобретенными пороками сердца и другими ассоциированными с ХСН заболеваниями, во многих отношениях не сопоставимы с больными ИБС, встречаются относительно редко и, очевидно, нуждаются в отдельном исследовании. Выбор критериев исключения объясняется также необходимостью максимально исключить все другие возможные заболевания и состояния, способные быть самостоятельной причиной повреждения головного мозга. Исключать по этой причине артериальную гипертензию (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 группа является, насколько это возможно, однородной и представительной.

В результате в группу исследуемых включены 57 больных с ХСН в возрасте 49–65 лет (средний возраст — 54,5 года), из них мужчин — 31, женщин — 26, больных АГ — 53 [4]. Следует отметить, что большинство пациентов (n=49) принимали статины, а именно: аторвастатин в дозе 10 мг, 20 мг или симвастатин в дозе 20–40 мг. Продолжительность приема варьировала от 3 мес. до 2,5 лет.

Кроме общеклинического обследования проводились ультразвуковое исследование сосудов шеи с вычислением толщины КИМ (ТКИМ) правой и левой сонных артерий, ЯМРТ головного мозга, определение липидного спектра, включающего ХС ЛНП, липопротеиды высокой плотности (ЛВП), триглицериды, концентрации СРБ, и гомоцистеина в венозной крови пациентов.

ЯМРТ выполняли на аппарате PHILIPS ACHIEVE 1,5 Tl. Соответственно стандартной методике проведения ЯМРТ определялась толщина серого вещества (СВ) головного мозга в затылочном, лобном, теменном, височном отделах [4, 11]. Дополнительно к стандартной диффузионно-взвешенной методике визуализации головного мозга посредством ЯМРТ проводилось вычисление коэффициентов диффузии (КД) молекул воды в СВ и белом веществе (БВ) различных отделов головного мозга: в затылочном, лобном, теменном, базальном отделах головного мозга.

Когнитивные функции оценивались посредством вербального и невербального подтестов Векслера

Средние значения основных клинических показателей у пациентов в зависимости от класса ХСН (M±SD)

Показатель	Все больные (n=54)	ХСН I–II ФК (n = 31)	ХСН III–IV ФК (n=23)
Возраст, лет	57,7±5,47	57,4±5,8	58,5±6,7
ФВ левого желудочка, %	51,5±15,9	52,5±13,3*	43,3±16,0*
Пациенты с ФВ<45%, %	35,1	25,8	65,1
Перенесенный инфаркт миокарда, n	30	17	13
Перенесенные процедуры реваскуляризации	8	4	4
Длительность ИБС, мес.	47,3±20,2	46,1±24,8	48,5±11,7
Длительность ХСН, мес.	41,9±19,4	40,7±22,3	47,1±13,2
ТКИМ левой сонной артерии, мм	1,02±0,16	1,04±0,19	1,08±0,12
ТКИМ правой сонной артерии, мм	1,02±0,17	1,05±0,20	1,11±0,15
Толщина средних ножек мозжечка, мм	13,11±1,40	13,22±1,01	12,82±1,7
Толщина СВ лобных долей, мм	4,26±0,96	3,96±0,54	3,93±0,68
Толщина СВ теменных долей, мм	3,83±0,74	3,76±0,42*	3,52±0,57*
Толщина СВ затылочных долей, мм	3,55±0,65	3,61±0,60	3,47±0,67
Толщина СВ височных долей, мм	4,71±0,82	4,32±0,50	4,42±0,86
КД СВ лобных долей, мм <sup>2</sup> /сек	0,405±0,062	0,427±0,059	0,393±0,06
КД СВ теменных долей, м <sup>2</sup> /сек	0,398±0,063	0,430±0,601*	0,413±0,062*
КД СВ затылочных долей, м <sup>2</sup> /сек	0,420±0,073	0,451±0,070	0,405±0,065
КД СВ височных долей, м <sup>2</sup> /сек	0,424±0,042	0,429±0,039	0,410±0,046
КД СВ базальных ядер, м <sup>2</sup> /сек	0,440±0,065	0,448±0,070	0,0443±0,080
КД БВ лобных долей, м <sup>2</sup> /сек	0,387±0,095	0,431±0,079*	0,375±0,104*
КД БВ теменных долей, м <sup>2</sup> /сек	0,373±0,078	0,408±0,072*	0,370±0,084*
КД БВ затылочных долей, м <sup>2</sup> /сек	0,388±0,067	0,415±0,055*	0,378±0,075*
КД БВ височных долей, м <sup>2</sup> /сек	0,387±0,078	0,414±0,069*	0,376±0,083*
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,43±5,83	14,23±7,22	14,93±3,74
СРБ, мг/дл	1,58±1,61	1,04±1,19	2,12±1,98
Триглицериды, ммоль/л	1,47±0,51	1,59±0,50	1,34±0,57
Общий ХС, ммоль/л	5,16±1,21	5,46±1,35	4,94±0,96
ЛВП, ммоль/л	0,88±0,44	0,87±0,57	0,82±0,16
ХС ЛНП, ммоль/л	3,61±1,16	3,86±1,36	3,51±0,91

Примечание: \* — отличия достоверны (p<0,05); ФВ — фракция выброса.

(5 и 7 варианты), корректурной пробы Бурдона. Для исключения деменции использовалась шкала MMSE. С помощью этих методик проводится оценка оперативных памяти и внимания, степени усвоения зрительно-двигательных навыков, показателей переключаемости и истощаемости внимания. Выбор именно этих тестов обусловлен их широкой распространенностью [4, 12].

Использовался анализ пошаговой регрессии посредством программы Statistica 7.0 [13].

## Результаты

Полученные средние значения основных клинических показателей обследованных пациентов представлены в таблице 1.

Существенной взаимосвязи между результатами когнитивных тестов, полом, стажем АГ, наличием перенесенного инфаркта миокарда у пациентов установлено не было, что, очевидно, было связано с особенностями отбора больных: возраст <65 лет, а также исключение пациентов с заболеваниями и состояниями, способными

быть самостоятельной причиной повреждения головного мозга.

Был выявлен ряд статистически достоверных взаимосвязей (таблица 2).

В предыдущих работах проводился анализ между морфологическими изменениями головного мозга, когнитивными функциями и тяжестью ХСН [4].

При пошаговом регрессионном анализе результатов когнитивных тестов и факторов, участвующих в патогенезе атеросклероза, полученные данные в основном соответствуют результатам большинства исследований, изучающих подобные взаимосвязи [5, 11]. Было установлено, что худшее выполнение пациентами субтеста Векслера 5 ассоциировано с повышением уровня гомоцистеина и увеличением ТКИМ. Таким образом, наличие ФР прогрессирования атеросклероза ассоциировано с утяжелением когнитивной дисфункции, в частности со снижением показателей памяти и внимания у пациентов с ХСН ишемического генеза. Кроме вышеописан-

Таблица 2

Основные результаты пошагового регрессионного анализа “влияния” ФР атеросклероза на показатели когнитивных тестов и морфологическими параметрами головного мозга\* (t; p)\*\*

Зависимые переменные	Предикторы (независимые переменные)					
	ТКИМ левой сонной артерии	ТКИМ правой сонной артерии	Гомоцистеин	СРБ	ХС ЛНП	ЛВП
Субтест Векслера 5	t= -2,12 p*=0,04		t= -1,93 p=0,05	t=1,12 p=0,17	t=2,49 p=0,02	
Субтест Векслера 7				t=1,02 p=0,18	t=2,42 p=0,02	
Толщина СВ лобных долей		t=3,74 p=0,01		t= -2,82 p=0,01		
Толщина СВ теменных долей		t=2,22 p=0,04				
Толщина СВ затылочных долей						t=1,96 p=0,05
КД СВ лобных долей				t=2,30 p=0,03		
КД СВ базальных ядер		t= -2,59 p=0,01		t=3,63 p=0,01		
КД БВ затылочных долей		t= -2,29 p=0,03		t=2,09 p=0,05		
Толщина средних ножек мозжечка					t=22,2 p=0,03	t=2,75 p=0,01

Примечание: \* — указаны только статистически значимые взаимосвязи; \*\* — t — критерий Стьюдента, p — уровень статистической значимости.

ных результатов, было выявлено и достоверное ухудшение результатов субтестов Векслера 5 и 7 при снижении уровня ХС ЛНП.

При изучении зависимости состояния ЦНС от факторов, связанных с развитием атеросклероза, был получен ряд статистически достоверных связей. Увеличение уровня СРБ достоверно связано со снижением толщины СВ теменных долей головного мозга и с нарастанием КД молекул воды в СВ лобных долей и базальных ядрах, а также в БВ затылочных долей головного мозга. Как упоминается в некоторых работах, изменение КД молекул воды в головном мозге может быть обусловлено развитием атрофических изменений в нем [4]. При снижении концентрации ЛВП отмечается уменьшение толщины ножек мозжечка и коры затылочных долей.

Наряду с ЛВП, отмечается положительная связь и между толщиной средних ножек мозжечка с ХС ЛНП. Еще более парадоксальными на первый взгляд выглядят положительные статистически достоверные связи между ТКИМ и толщиной коры лобных и теменных долей головного мозга. При большей ТКИМ отмечается снижение КД молекул воды в БВ затылочных долей и в СВ базальных ядер.

## Обсуждение

На первый взгляд, вышеописанные результаты противоречат существующему в литературе большому количеству данных о связи между уве-

личением ТКИМ и возникновением атрофических изменений головного мозга. Однако очевидно, что полученные обратные результаты могут быть обусловлены, в первую очередь, особенностями отбора пациентов исследуемой группы. Гемодинамически значимые стенозы и бляшки брахицефальных артерий являлись критерием исключения, и, вероятно, выраженность атеросклероза сосудов головы и шеи среди пациентов изучаемой группы не была настолько существенной, чтобы приводить к непосредственному нарушению кровоснабжения головного мозга, являясь предиктором возникновения мозговой атрофии. Известно, ЛНП принимают участие в формировании утолщения сосудистой стенки, и, вероятно, полученные связи с ТКИМ могут быть вторичны, и обусловлены, в первую очередь, именно наличием положительных статистически достоверных ассоциаций между атрофическими изменениями головного мозга и снижением уровня липидов [10]. В свою очередь, эти ассоциации можно объяснить тем, что ХС является структурным компонентом головного мозга, он участвует в образовании клеточных мембран, миелиновых оболочек, необходим для нормального функционирования ЦНС, что, в свою очередь, подтверждается улучшением результатов когнитивных тестов больных исследуемой группы при увеличении концентрации ХС ЛНП [9, 10]. Полученные результаты не исключают, что у пациентов с клинически

выраженным атеросклерозом брахицефальных сосудов может отмечаться отрицательное влияние ХС на состояние ЦНС, т.к. в этом случае увеличение его концентрации может приводить к прогрессированию атеросклеротических изменений артерий и дальнейшему ухудшению кровоснабжения головного мозга. Что касается воспалительного аспекта атеросклероза, оцениваемому в работе посредством измерения уровня СРБ, очевидно, что, независимо от клинической степени выраженности атеросклеротических изменений, синдром системного воспаления может отрицательно влиять на состояние ЦНС и, соответственно, результаты когнитивных тестов.

## Литература

1. Skvorcova VI, Stahovskaja LV, Gudkova VV, et al. Chronic Ischemic disease of the brain. *Consilium medicum* 2006; 1 (3); 92–4. Russian (Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Гудкова В.В. и др. Хроническая ишемия головного мозга. *Consilium medicum* 2006; 1 (3); 92–4).
2. Zaharov VV. Chronic cerebral ischemic insufficiency. *Difficult patient* 2005; 12; 54–5. Russian (Захаров В.В. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность. *Трудный пациент* 2005; 12; 54–5).
3. McMurray JJV (Chairperson), Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33; 1787–847.
4. Akimova NS, Martynovich TV, Persashvili DG, et al. Relationship between severity of CHF, diffusion of water molecules and thickness of white matter of the brain and cognitive functions. *Fundamental studies* 2012; 10 (2); 223–7. Russian (Акимова Н.С., Мартынович Т.В., Персашвили Д.Г. и др. Взаимосвязь тяжести хронической сердечной недостаточности с толщиной белого вещества головного мозга, коэффициентами диффузии молекул воды и когнитивными функциями. *Фундаментальные исследования* 2012; 10 (2); 223–7).
5. Cardenas VA, Reed B, Chao LL, et al. Assotiations among vascular risk factors, carotid atherosclerosis and cortical volume and thickness in older adults. *Stroke* 2012; 43 (11); 2865–70.
6. Firbank MJ, Narayan SK, Saxby BK, et al. Homocysteine is assotiated with hippocampal and white matter atrophy in older subjects with mild hypertension. *Internal Psychogeriatry* 2010; 22 (5); 804–11.
7. Corrado E, Rizzo M, Coppola G, et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010; 1 (17): 1–11.
8. Pico F, Dufouil C, Lévy C, et al. Longitudinal study of carotid atherosclerosis and white matter hyperintensities: the EVA — MRI cohort. *Cerebrovasc dis* 2012; 14 (2); 109–15.
9. Lee PH, Lim TS, Shin HW, et al. Serum cholesterol levels and the risk of multiple system atrophy: a case-control study. *Movement Disorders* 2009; 15; 24 (5): 752–8.
10. Soran H, Hama S, Yadav R, et al. HDL functionality. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23 (4); 353–66.
11. Peter A. Rinkk. *Magnetic resonance in medicine*. М.: "Gjeotar-med" 2003; 248 p. Russian (Петер А. Ринкк. *Магнитный резонанс в медицине*. М.: "Гэотар-мед" 2003; 248 с).
12. Ostroumova OD, Desnickaja IV. The influence of Rozuvastatin on cognitive functions. *Consilium medicum* 2007; 1 (2); 61–3. Russian (Остроумова О.Д., Десницкая И.В. Влияние Розувастатина на когнитивные функции. *Consilium medicum* 2007; 1 (2); 61–3).
13. Karimov RN, Shvarc JuG. *Statistics for doctors, biologists and not only... Part 2. How to study relationships*. Printing house of Saratov State medical University 2009; 188 p. Russian (Каримов Р.Н., Шварц Ю.Г. *Статистика для врачей, биологов и не только... Часть 2. Как изучать связи*. Изд-во Саратовского мед. унив-та 2009; 188 с).

## Заключение

Выявлено ухудшение показателей когнитивных тестов при относительном повышении уровня гомоцистеина, увеличении ТКИМ сонных артерий, снижении концентрации ХС ЛНП. Уменьшение толщины коры и увеличение КД молекул воды в головном мозге было связано с повышением уровней СРБ, снижением как ЛВП, так и ЛНП и уменьшением ТКИМ сонных артерий. При снижении уровней ЛНП и ЛВП наблюдается уменьшение толщины БВ средних ножек мозжечка. Таким образом, были установлены значимые, но неоднозначные связи между ФР атеросклероза, когнитивными функциями и морфологическими изменениями ЦНС.