

ПРОБЛЕМА СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Акимова Н.С.¹, Соколов И.М.¹, Хромых А.Ю.¹, Мартынович Т.В.¹

¹ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112), e-mail: astraveritas@yandex.ru.

В данном научном обзоре приведен системный анализ исследований, посвященных изучению влияния кардиальной патологии на морфологическое и функциональное состояние центральной нервной системы, в особенности на появление нарушений со стороны высшей нервной деятельности головного мозга, к которым, в частности, относится развитие или утяжеление уже имеющихся когнитивных расстройств, а также со стороны психоэмоциональной сферы, проявляющиеся тревогой и депрессией. Особое внимание уделено проблеме умеренных когнитивных расстройств, возникающих на фоне хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. Рассматриваются патогенетические механизмы развития когнитивных расстройств, а также морфологические изменения головного мозга при данной патологии. Оцениваются возможные методы диагностики когнитивной дисфункции, тревоги и депрессии и принципы их лекарственной и немедикаментозной коррекции.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, центральная нервная система, когнитивные функции, тревога, депрессия.

THE PROBLEM OF COMORBIDITY OF CHRONIC HEART FAILURE AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM

¹Akimova N.S., ¹Sokolov I.M., ¹Hromykh A.Y., ¹Martynovich T.V.

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: astraveritas@yandex.ru.

This research review provides a systematic analysis of studies examining the influence of cardiac pathology on morphological and functional state of the central nervous system, in particular on the onset of disorders of higher nervous activity of the brain, which include, in particular, is the development or worsening of existing cognitive disorders, and psycho-emotional sphere, manifested by anxiety and depression. Special attention is paid to the problem of mild cognitive disorders arising on a background of chronic heart failure of ischemic genesis. In this article are pathogenetic mechanisms of the development of cognitive disorders, as well as morphological changes of the brain by this disease discussed. Eventual methods for diagnosis of cognitive dysfunction, anxiety and depression and the principles of their medicinal and non-pharmacological correction are evaluated.

Keywords: chronic heart failure, central nervous system, cognitive functions, anxiety, depression.

В последнее время внимание все большего числа исследователей обращается к влиянию кардиальной патологии на морфологическое и функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС), в особенности на появление нарушений со стороны высшей нервной деятельности головного мозга, к которым, в частности, относится развитие или утяжеление уже имеющихся когнитивных расстройств [13; 14; 26].

Существует ряд тестов, посредством которых возможно проведение оценки когнитивного статуса. Остановимся на некоторых из них, наиболее изученных и часто применяющихся в мировых исследованиях: в частности, mini mental state examination (MMSE) (краткая шкала оценки психического статуса) – в основном используется для выявления тяжелых нарушений, достигающих степени деменции. Проведение теста занимает

около 10-15 минут, чувствительность по выявлению УКР составляет всего 18% [13; 24]. Еще более кратким и менее времязатратным является методика «мини-ког», включающая тесты рисования часов и запоминания трех слов. В ряде случаев эта методика также позволяет ответить на вопрос, имеются ли у пациента когнитивные нарушения (как правило, опять-таки, уже тяжелой степени), и занимает всего 3-4 минуты, однако обладает еще более низкой чувствительностью в отношении УКР, чем MMSE [13; 24]. Более чувствительными для выявления УКР являются такие тесты, как Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест), методика Векслера, корректурная проба Бурдона, позволяющая многосторонне изучить показатели внимания, и некоторые другие [13].

Одновременно с проблемой несвоевременности диагностики начальных стадий расстройств когнитивного статуса в ряде случаев присутствует и недооценка роли некоторых факторов риска в развитии когнитивных нарушений. Больные с кардиальной патологией, безусловно, нуждаются в особом внимании в этом отношении.

Стоит, пожалуй, отметить, что первое известное упоминание о непосредственных взаимосвязях функционирования головного мозга и сердца относится примерно к 1552 году до нашей эры, и встречается в папирусе Эберса – древнеегипетском своде медицинских знаний [18].

В настоящее время в свете проблемы когнитивных нарушений у больных кардиологического профиля наиболее изученными являются когнитивные расстройства при артериальной гипертензии. Многочисленные исследования выявили наличие различных патологических морфологических изменений головного мозга, в частности очагов глиоза и лейкоареоза, и установили связь между формированием лейкоареоза и развитием когнитивных нарушений у таких больных [10]. Кроме того, в возникновении и прогрессировании когнитивных нарушений принимают участие и другие сердечно-сосудистые заболевания и синдромы, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий, приобретенные пороки и протезированные клапаны сердца и, безусловно, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [17]. Рядом исследователей было установлено, что наличие ХСН в два раза увеличивает риск развития КР, а их распространенность среди больных, страдающих недостаточностью кровообращения, по данным разных авторов, достигает 30-80% случаев [15].

В настоящее время механизм формирования КР под влиянием ХСН не является изученным в достаточной степени. Главным патогенетическим фактором считается снижение сердечного выброса, что приводит к церебральной гипоперфузии. Кроме того, возникающее при миокардиальной дисфункции повышение давления в венозной системе может приводить к переполнению интракраниальных венозных синусов и яремных вен,

итогом чего может быть нарушение абсорбции цереброспинальной жидкости и ее накопление в субарахноидальном пространстве, мозговых цистернах (наружная гидроцефалия) и иногда в мозговых желудочках (внутренняя гидроцефалия). В свою очередь, это также нарушает перфузию головного мозга [14; 15]. Как известно, у страдающих ХСН пациентов выявляются повышенные уровни тромбин/антитромбинового комплекса, бетатромбоглобулина и D-димера, что способствует состоянию гиперкоагуляции [23]. В связи с чем упоминается о возможной роли микроэмболий сосудов головного мозга в развитии когнитивной дисфункции на фоне ХСН, особенно при наличии дилатации полостей сердца и, соответственно, нарушении внутрисердечной гемодинамики [25]. Возникающая при ХСН гиперактивация таких систем, как РААС, САС, повышенная продукция провоспалительных цитокинов, очевидно, также оказывает патологическое влияние на мозговую кровоток [11]. В настоящее время опубликованы результаты исследований, авторы которых выявили связи между наличием ХСН, КР и уменьшением как общего объема головного мозга, так и объема отдельных базальных ядер и развитием атрофии коры различных долей головного мозга, преимущественно теменных и затылочных [26]. Следует отметить, что практически все эти исследования включали небольшое количество пациентов, в ряде случаев не исключалась сопутствующая патология, способная также участвовать в развитии когнитивного дефицита, в частности такие заболевания, как сахарный диабет, перенесенное ОНМК в анамнезе и некоторые другие. Кроме того, больные были, как правило, разнородны по этиологии ХСН и по возрасту, а нейропсихологическое тестирование либо ограничивалось шкалой MMSE, которая, как упоминалось, недостаточно чувствительна для выявления УКР, либо, напротив, было чрезвычайно обширным и, соответственно, крайне времязатратным [26]. Однако в этой связи особенного внимания заслуживает исследование, посвященное изучению взаимосвязей когнитивных нарушений и изменений головного мозга: наблюдались 35 пациентов с систолической ХСН ишемического генеза (ФВ<40% по Simpson), 56 больных ИБС, не страдающих ХСН, и группа относительно здоровых добровольцев, не имеющих ни ХСН, ни ИБС, состоящая из 64 человек. Австралийские ученые при проведении данного исследования постарались учесть ряд вышеперечисленных недостатков предыдущих работ, в частности обследовали пациентов с ХСН только ишемической этиологии, а к критериям исключения относили такие заболевания, как ОНМК в анамнезе и острый инфаркт миокарда в течение 30 дней до начала участия пациента в исследовании, поскольку данные состояния, безусловно, могли повлиять на когнитивные функции обследованных. Однако в этой связи логичным было бы предположить и исключение пациентов с сахарным диабетом, что не было предусмотрено дизайном. Основные результаты исследования следующие: пациенты с ХСН, по сравнению с

другими группами обследованных, имеют достоверно более низкие показатели памяти и скорости психомоторных процессов, меньшую толщину коры головного мозга лобных, височных и теменных долей и в целом меньший общий объем головного мозга [16]. Исследование, направленное на изучение морфологического и функционального состояния ЦНС у пациентов с ХСН ишемического генеза, было проведено 57 больным с хронической сердечной недостаточностью I-IV ФК на фоне ишемической болезни сердца. Проводились когнитивные тесты, эхокардиография, ЯМРТ головного мозга, определялась концентрация NT-proBNP, использовался канонический анализ и программа STATISTICA 6.0.

В результате исследования была выявлена взаимосвязь между выраженностью ХСН, микроморфологическими повреждениями и уменьшением толщины серого вещества головного мозга (в затылочных и теменных долях), средних ножек мозжечка, а также степенью когнитивных нарушений [1-4].

Таким образом, очевидна важность задачи коррекции когнитивных расстройств в комплексном лечении больных с ХСН. Необходимо отметить, что широко применяемые для лечения деменции ингибиторы ацетилхолинэстеразы не показали значимого эффекта в терапии УКР [21]. В свете последних исследований перспективным представляется применение дофаминергических препаратов [5; 7].

Пирибедил – селективный агонист допаминовых рецепторов D2/D3 с альфа2-норадренергической активностью. В настоящее время широко применяется для лечения болезни Паркинсона. Его эффективность в терапии этого заболевания доказана рядом международных клинических рандомизированных исследований [6]. Пирибедил также обладает способностью улучшать периферическую и церебральную гемодинамику, что немаловажно при гипоперфузии головного мозга, обусловленной ХСН [8]. Сравнительно немного исследований посвящено изучению эффективности пирибедила в терапии УКР, а именно: исследование, проводившееся в 2001 году Nagaraja D. и Jayashree S. (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включающее 60 пациентов старше 60 лет); Российское эпидемиологическое исследование «Прометей» (проводилось в 2005-2007 гг. и включало более 2000 человек); «Панорама» (простое открытое исследование эффективности Пронорана в лечении УКР в общей медицинской практике, в которое были включены 15 человек в возрасте от 50 до 80 лет) и «ФУЭТЕ» (Российское мультицентровое исследование терапии УКР, проводилось в 2011-2012 гг. среди пациентов в возрасте от 40 до 85 лет и страдающих артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом) [5; 7; 8]. Следует отметить, что в данные исследования включались пациенты с когнитивной дисфункцией различной этиологии. В исследованиях «Прометей» и «Панорама», а также в исследовании, проводившемся Nagaraja D. и Jayashree

S., в качестве тестов, оценивающих наличие и степень УКР, использовались шкала *mini mental score examination* и тест рисования часов, считающиеся в настоящее время недостаточно чувствительными для выявления додементных расстройств [5]. В исследовании «ФУЭТЕ» применялись МоСА-тест и опросник самооценки памяти Мак-Нейра, позволяющие многосторонне оценивать когнитивные функции пациентов, однако в комплексе занимающие около 1-1,5 часов от всего процесса обследования пациентов [7].

На основании проведенных исследований пирибедил был рекомендован к применению для коррекции УКР, в том числе и у больных кардиологического профиля [8].

Наряду с медикаментозной терапией и профилактикой УКР, тревоги и депрессии, не менее важным представляется и изучение эффективности немедикаментозных путей воздействия, таких как снижение массы тела при наличии ожирения, применение дозированных физических упражнений, усиление умственных нагрузок, отказ от вредных привычек, и, безусловно, коррекция питания [9]. В частности, одним из компонентов рекомендуемой диеты является горький шоколад, богатый биофлавоноидами. В ранее проводившихся исследованиях было показано, что регулярное употребление шоколада с высоким содержанием какао способствует уменьшению риска общей и сердечно-сосудистой смертности, снижению количества инсультов и инфарктов, улучшению функции эндотелия сосудов [19]. Некоторыми авторами представлены результаты научных работ, оценивающих связь шоколада с когнитивными функциями. В частности, было установлено улучшение показателей памяти и внимания, а также усиление церебрального кровотока у пациентов старше 60 лет, в течение 30 дней ежедневно употребляющих 200 мл горячего шоколада с высоким содержанием биофлавоноидов [20]. В исследовании же, проводившемся в группе здоровых волонтеров (студентов одного из американских университетов), горький шоколад не показал значимого улучшения когнитивных функций [22]. Кроме того, следует отметить, что исследования, посвященные изучению влияния применения шоколада и какао-напитков на когнитивные функции, немногочисленны и, как правило, все они включали пациентов с различным генезом УКР [20; 22]. В исследовании по изучению эффективности применения горького шоколада в коррекции УКР, тревоги и депрессии у больных ХСН ишемического генеза было выявлено достоверное улучшение результатов когнитивных тестов [12].

Список литературы

1. Акимова Н.С., Михель Н.Д., Хромых А.Ю., Шварц Ю.Г. Исследование эффективности применения горького шоколада в коррекции умеренных когнитивных

расстройств, тревоги и депрессии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза // Сердечная недостаточность. - 2014. - Т. 15. - № 3. - С. 185–188.

2. Акимова Н.С., Мартынович Т.В., Шварц Ю.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 (часть 2). - С. 223–227.

3. Акимова Н.С., Персашвили Д.Г., Каримов Р.Н. [и др.] Канонический анализ в изучении взаимосвязи когнитивных нарушений и состояния серого вещества головного мозга при хронической сердечной недостаточности // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2011. - Т. 10. - № 2. - С. 396–401.

4. Акимова Н.С., Персашвили Д.Г., Шварц Ю.Г. и др. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС // Сердечная недостаточность. - 2011. - Т. 67. - № 5. - С. 282–285.

5. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // Неврол. журн. - 2006. - Т. 11. - № 3. - С. 27–32.

6. Клинико-фармакоэкономический анализ применения препарата пирибедил (Проноран) в лечении болезни Паркинсона / А.Е. Мильчакова, Г.Р. Попов, А.В. Быков, А.Б. Гехт // Журнал неврологии и психиатрии. - 2008. - № 4. - С. 49-55.

7. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (по данным Российского мультицентрового исследования «ФУЭТЕ») / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, Е.Я. Страчунская [и др.] // Неврологический журнал. - 2012. - № 4. - С. 49-55.

8. Морозова Т.Е., Рыкова С.М. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения // Consilium medicum. - 2010. - № 9. - С. 85–89.

9. Национальные Рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. [и др.] // Сердечная недостаточность. - 2013. - Т. 14. - № 7 (81). - С. 379-472.

10. Остроумова О.Д., Резникова К.У. Когнитивные нарушения при артериальной гипертонии и возможности их коррекции // Врач. - 2011. - № 14. - С. 33-38.

11. Пожарская Н.И., Скворцов А.А. Роль нейрогормональных систем в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Русский медицинский журнал. - 1999. - Т. 7. - № 2. - С. 19-23.

12. Шварц Ю.Г., Акимова Н.С., Мартынович Т.В. Анализ изменений белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной

недостаточностью и ишемической болезнью сердца // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2013. - Т. 9. - № 1. - С. 78–82.

13. A review of screening tests for cognitive impairment / B. Cullen, B. O'Neill, J.J. Evans [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2007. - Vol. 78. - N 8. - P. 790–799.

14. 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. - Vol. 31. - N 5. - P. 290–295.

15. Bennet S.J., Sauve M.J. Cognitive deficits in patients with heart failure: a review of the literature // J. Cardiovasc. Nurs. - 2003. - Vol. 18. - N 3. - P. 219–242.

16. Cognitive and brain changes associated with ischaemic heart disease and heart failure / O.P. Almeida, G.J. Garrido, C. Beer [et al.] // Eur. Heart J. - 2012. - Vol. 33 (14). - P. 1769–1776.

17. Cognitive function in patients with decompensated heart failure: the Cognitive Impairment in Heart Failure (CogImpair-HF) study / Ingrid Kindermann, Denise Fischer, Julia Karbach [et al.] // European Heart Journal. - 2012. - Vol. 14. - N 4. - P. 404–413.

18. Ebbell B. The Papyrus Ebers. The Greatest Egyptian Medical Document. - Copenhagen : Levin & Munksgaard, 1937. - 52 p.

19. Effect of Dark Chocolate on Arterial Function in Healthy Individuals / Ch. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, N. Alexopoulos [et al.] // Am. J. Hypertension. - 2005. - Vol. 18. - N 6. - P. 785–791.

20. Field D.T., Williams C.M., Butler L.T. Consumption of cocoa flavanols results in an acute improvement in visual and cognitive functions // Physiol. Behav. - 2011. - Vol. 103 (3-4). - P. 255–260.

21. Heather S. Anderson, Michael Hoffmann, Richard J. Caselli. Mild cognitive impairment. [Электронный ресурс]. - URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1136393-overview#all> (дата обращения: 01.07.2013).

22. Intake of flavonoid-rich wine, tea, and chocolate by elderly men and women is associated with better cognitive test performance / E. Nurk, H. Refsum, C.A. Drevon [et al.] // J. Nutr. - 2009. - Vol. 139. - N 1. - P. 120–127.

23. Platelet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure / S.M. Jafri, T. Ozawa, E. Mammen [et al.] // Eur. Heart J. - 1993. - Vol. 14. - P. 205–212.

24. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology / R.C. Petersen, J.C. Stevens, M. Ganguli [et al.] // Neurology. - 2001. - Vol. 56. - N 9. - P. 1133–1142.

25. Pullicino P.M., Hart J. Cognitive impairment in congestive heart failure?: embolism vs hypoperfusion // *Neurology*. - 2001. - Vol. 57. - P. 1945-1946.
26. Regional brain gray matter loss in heart failure / Mary A. Woo, Paul M. Macey, Gregg C. Fonarow [et al.] // *Journal of applied physiology*. - 2003. - N 2. - P. 677-684.

Рецензенты:

Козлова И.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, г. Саратов;

Олейников В.Э., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Терапии» Медицинского института ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет» Минобрнауки России, г. Пенза.