

## КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ, ХАРАКТЕРИСТИКИ ГИППОКАМПА И ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Трач О.В.<sup>1</sup>, Акимова Н.С.<sup>1</sup>, Зуев В.В.<sup>1</sup>, Персашвили Д.Г.<sup>1</sup>, Шварц Ю.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: link7fun@rambler.ru

Взаимосвязи когнитивной дисфункции с основными количественными характеристиками гиппокампа, компонентами липидного профиля и тяжестью хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) до настоящего времени остаются малоизученными. Обследованы 50 больных с ИБС и ХСН II–IV функционального класса (ФК). В исследование не включались больные с выраженной соматической патологией, способной оказать самостоятельное влияние на развитие морфологических изменений головного мозга. Проводились доплерэхокардиография (ДЭХОКГ), ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМРТ) головного мозга с вычислением объема и длины правого и левого гиппокампов, а также толщины серого вещества коры головного мозга. Определялись концентрация N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и липидный профиль. Когнитивные функции оценивались посредством вербального и невербального субтестов Векслера (5-й и 7-й варианты), корректурной пробы Бурдона. Посредством канонического корреляционного анализа выявлены значимые связи между группами признаков, характеризующих тяжесть ХСН, параметрами гиппокампа, компонентами липидного спектра и показателями когнитивных тестов. Парный корреляционный анализ показал, что снижение результатов субтеста Векслера 7 и скорости выполнения корректурной пробы Бурдона связано с увеличением размеров камер сердца, повышением ФК ХСН, уменьшением объема правого гиппокампа и повышением уровней холестерина (ХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Результаты субтеста Векслера 5 ниже при более высоком ФК ХСН, меньших фракциях выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и длине правого гиппокампа и более высоком уровне ЛПНП. Ухудшение показателей выполнения корректурной пробы Бурдона ассоциировано с более высоким ФК ХСН, меньшими ФВ ЛЖ и объемами правого и левого гиппокампов. Дислипидемия в сочетании с развитием и прогрессированием ХСН у пациентов с ИБС могут являться предикторами развития атрофии гиппокампа, что способно быть одной из непосредственных причин развития когнитивных нарушений у таких пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гиппокамп, липидный профиль, когнитивная дисфункция, центральная нервная система

## COGNITIVE FUNCTIONS, CHARACTERISTICS OF HIPPOCAMPUS AND LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ORIGIN

Trach O.V.<sup>1</sup>, Akimova N.S.<sup>1</sup>, Zuev V.V.<sup>1</sup>, Persashvili D.G.<sup>1</sup>, Shvarts Y.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO «Saratov state medical University named after V. I. Razumovsky Ministry of Health of Russia», Saratov, e-mail: link7fun@rambler.ru

The relationship of cognitive dysfunction with quantitative characteristics of the hippocampus, lipid profile and severity of chronic heart failure (CHF) in patients with coronary heart disease (CHD) has so far been little studied. 50 patients with coronary artery disease and chronic heart failure II-IV functional class (FC) were performed Doppler echocardiography (for ECHOCARDIOGRAPHY), MRI brain, verbal and non-verbal subtests Wechsler, correction test Bourdon was determined by the concentration of the N-terminal fragment of precursor brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and a lipid profile. Canonical correlation analysis revealed significant relationships between groups of signs characterizing the severity of CHF, hippocampal parameters, lipid spectrum and cognitive tests. Pair correlation analysis showed that the decrease in the results of the Wexler subtest 7 and the speed of the Bourdon correction test is associated with an increase in the size of the heart chambers, an increase in CHF FC, a decrease in the volume of the right hippocampus and an increase in the levels of CHF and LDL. The results of Wechsler subtest 5 below at higher FC, lower LVEF, and length of the right hippocampus and increased LDL. The deterioration in performance correction samples Bourdon is associated with higher FC CHF, lower left ventricular ejection fraction and volumes of right and left hippocampus. Dyslipidemia and progression of CHF in patients with coronary artery disease may be predictors of hippocampal atrophy, which may be one of the direct causes of cognitive impairment in such patients.

Keywords: chronic heart failure (CHF), hippocampus, lipid profile, cognitive dysfunction, Central nervous system

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – сложный клинический синдром, развивающийся при неспособности сердца обеспечить кровоснабжение органов и тканей на уровне нормального метаболизма [1]. Снижение сердечного выброса, нарушение сократительной функции сердца вызывают ухудшение церебрального кровотока, способствуя формированию и/или прогрессированию когнитивных расстройств (таких как снижение памяти, внимания, интеллекта, замедление психических процессов), которые в последующем могут достигать степени деменции [2, 3]. Как правило, пациенты, страдающие ХСН, в меньшей степени соблюдают предписанный режим лечения, что в свою очередь может ухудшать прогноз и выживаемость [4–6].

Атеросклероз коронарных артерий является одной из самых распространенных причин развития ХСН и, как следствие этого, наряду с атеросклерозом сосудов головы и шеи – одной из причин патологии мозгового кровообращения.

Одним из ранних маркеров умеренных когнитивных расстройств могут быть изменения в гиппокампе. В литературе упоминаются единичные исследования, посвященные изучению связей параметров гиппокампа с когнитивными функциями у больных ХСН, однако до настоящего времени эта проблема не освещена в достаточной степени [7, 8]. В частности, не проводилось изучение связей параметров когнитивных функций, морфологических показателей гиппокампа и признаков, характеризующих тяжесть ХСН именно ишемического генеза, при максимальном исключении всех заболеваний и состояний, способных самостоятельно приводить к развитию патологии со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

Цель исследования: изучить взаимосвязи показателей когнитивных функций, основных количественных характеристик гиппокампа, компонентов липидного профиля и параметров, характеризующих тяжесть ХСН, у пациентов с ИБС.

**Материалы и методы исследования.** Основным критерием включения являлась ХСН II–IV ФК ишемического генеза.

Основные клинические характеристики группы обследованных пациентов представлены в таблице 1.

В исследование не включались больные, у которых отмечались выраженная соматическая патология, способная оказать самостоятельное влияние на развитие морфологических изменений головного мозга, и употребление психоактивных веществ. Критериями исключения явились также гемодинамически значимые стенозы и атеросклеротические бляшки артерий головы и шеи.

Таблица 1

## Основные клинические характеристики групп обследованных (медиана и квартили)

Показатель	Пациенты с ХСН (n=50)
Возраст, лет	63,2 (41; 75)
Мужской пол, n (%)	46 (23)
Высшее образование, (%)	60 (30)
Рост, см	168 (155;190)
Масса тела, кг	88 (52,5;120)
Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), (%)	62 (33;78)
Концентрация NT-proBNP, пг/мл	385,5 (40; 1979)
Конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), см	5,2 (3,8; 6,6)
Конечно-систолический размер левого предсердия (КСР ЛП), см	4,0 (3,2; 5,8)
Конечно-диастолический размер правого желудочка (КДР ПЖ), см	3,0 (2,4; 3,7)
Конечно-систолический размер правого предсердия (КСР ПП), см	3,75 (3,2; 6,0)
Конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), см	3,2 (2,5; 5,4)
Перенесенный инфаркт миокарда, %	26 (13)
Артериальная гипертензия, n (%)	96 (48)
Векслер 5, баллы	10 (7;14)
Векслер 7, баллы	32 (14;54)
Корректирующая проба Бурдона (точность),	2 (0,357;20)
Корректирующая проба Бурдона (концентрация внимания)	0,81 (0,07;1)
Корректирующая проба Бурдона (скорость),	97 (57,7; 154)

Длина правого гиппокампа	0,3 (0,24; 0,4)
Объем правого гиппокампа	4,695 (2,03; 8,09)
Длина левого гиппокампа	0,305 (0,24; 0,37)
Объем левого гиппокампа	4,65 (2,34; 8,03)
Атеросклероз, n (%)	74(37)
Общий холестерин (ОХ), ммоль/л	4,885 (2,4; 9,66)
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	1,675 (0,6; 5,3)
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л	3,445 (1,4; 7,97)
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	0,97 (0,46; 2,7)

Выбор критериев включения и исключения основан на том, что, как известно, к наиболее частым причинам развития ХСН в Российской Федерации относятся: артериальная гипертензия (95,5%), ИБС (69,7%), перенесенный инфаркт миокарда (15,3%), сахарный диабет (15,9%). У большинства больных ХСН встречается комбинация ИБС и артериальной гипертензии (АГ). Фибрилляция предсердий как причина ХСН встречается в 12,8% случаев, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения – в 10,3%. Хроническая обструктивная болезнь легких составляет 13% от всех причин развития ХСН и как экстракардиальная причина ХСН в данном исследовании являлась критерием исключения. Пациенты с ХСН, обусловленной редкими причинами (перенесенные миокардиты – 3,6%, кардиомиопатии, токсические, в том числе ятрогенные, поражения миокарда различной этиологии, анемии — 12,3%), во многом не сопоставимы с больными ИБС, АГ, сахарным диабетом и, очевидно, нуждаются в отдельном исследовании [9]. Выбранные критерии исключения обусловлены также необходимостью максимального невключения всех возможных заболеваний и состояний, способных быть самостоятельной причиной повреждения головного мозга.

В результате в группу исследуемых включены 50 больных с ХСН в возрасте от 41 до 75 лет (средний возраст составил 63,2 года), из них мужчин – 23, женщин – 27, в том числе больных с АГ – 48. На аппарате PHILIPS ACHIEVE 1,5 Т пациентам проводилась ЯМРТ головного мозга с анализом состояния гиппокампа – части лимбической системы головного мозга, участвующей в механизмах формирования эмоций, консолидации памяти. С

помощью эхокардиографии измерялись параметры правых и левых отделов сердца, такие как КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КСР ЛП, КДР ПЖ, КСР ПП и фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Определялись концентрация NT-proBNP и липидный профиль. Кроме того, измерялась толщина серого вещества коры головного мозга. Оценка когнитивных функций проводилась посредством вербального и невербального субтестов Векслера (5-й и 7-й варианты), корректурной пробы Бурдона.

Взаимосвязи между группами показателей когнитивных функций, липидного спектра, параметрами, характеризующими степень выраженности ХСН (ФВ ЛЖ, ФК по NYHA, уровень NT-proBNP, КСР ЛЖ и КСР ЛП), и количественными характеристиками гиппокампа изучались посредством канонического корреляционного анализа (полученные данные представлены в таблице 2). При помощи непараметрического корреляционного анализа (коэффициенты Kendall при анализе ранговых показателей и Spearman – количественных) изучались взаимосвязи указанных признаков между собой.

Использовалась программа STATISTICA-8.

### Результаты исследования и их обсуждение

Таблица 2

	Компоненты липидного спектра	Количественные характеристики и гиппокампа	Показатели когнитивных тестов
Показатели ХСН	R*=0,61 p**=0,09	R=0,56 p<0,05	R= 0,66 p<0,05
Компоненты липидного спектра	–	R=0,61 p<0,05	R=0,65 p=0,06
Количественные характеристики гиппокампа	–	–	R=0,62 p=0,16

\* – коэффициент канонической корреляции.

\*\* – критерий достоверности.

Посредством канонического корреляционного анализа была установлена статистически значимая связь (R=0,66, p<0,05) между группой показателей, характеризующих тяжесть ХСН (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КСР ЛП, КДР ПЖ, КСР ПП, ФК), и результатами когнитивных тестов.

При проведении парного корреляционного анализа выявлены следующие слабые, но

статистически значимые связи: чем больше КСР, КСР ЛП, КСР ПП и выше ФК ХСН, тем ниже результат субтеста Векслер 7 и скорость выполнения корректурной пробы Бурдона ( $R=-0,3$ ,  $-0,38$ ,  $-0,44$ ,  $-0,55$  соответственно;  $R=-0,34$ ,  $-0,46$ ,  $-0,4$ ,  $-0,33$  соответственно); чем выше ФК ХСН, тем ниже результат субтеста Векслера 5 ( $R=0,57$  и  $R=0,69$ ); чем выше ФК ХСН, тем ниже концентрация внимания при выполнении корректурной пробы Бурдона (Kendall  $R=-0,37$ ); чем выше ФК ХСН, тем меньше точность выполнения корректурной пробы Бурдона ( $R=-0,32$ ).

Посредством канонического корреляционного анализа была установлена слабая связь ( $R=0,62$ ,  $p=0,16$ ) между группой показателей, характеризующих параметры гиппокампа, и результатами когнитивных тестов.

Однако при проведении парного корреляционного анализа выявлены следующие слабые, но статистически значимые связи: чем меньше объем правого гиппокампа, тем ниже результаты субтеста Векслера 5 ( $R=0,36$ ); чем меньше объемы правого и левого гиппокампов, тем ниже концентрация внимания и точность выполнения корректурной пробы Бурдона ( $R=0,38$ ,  $0,33$  и  $0,33$  соответственно).

Посредством парного корреляционного анализа установлены статистически значимые связи между размерами левого гиппокампа и показателями липидного обмена. Выявлено, что, чем выше уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и чем ниже концентрация липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), тем меньше длина левого гиппокампа ( $R=-0,34$  и  $R=0,33$  соответственно). Кроме того, чем выше уровень триглицеридов (ТГ), тем меньше объем и длина левого гиппокампа ( $R=-0,46$  и  $R=-0,46$  соответственно). Многомерный статистический анализ показал, что данные связи были независимыми от взаимосвязей с толщиной серого вещества.

При каноническом анализе группы показателей, характеризующих тяжесть ХСН, и количественных характеристик гиппокампа была установлена достоверная связь ( $R=0,56$ ,  $p<0,05$ ). Парный корреляционный анализ показал, что длина и объем правого гиппокампа несколько меньше у лиц с более высоким ФК ХСН ( $R=0,30$ ). Снижение ФВ ЛЖ также ассоциировалось с уменьшением длины правого гиппокампа ( $R=0,38$ ). Объем левого гиппокампа не сильно, но статистически значимо ( $p<0,05$ ) отрицательно коррелировал с размерами как левых, так и правых отделов сердца: чем больше КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КСР ЛП, КДР ПЖ, тем меньше объем левого гиппокампа ( $R=-0,31$ ,  $-0,32$ ,  $-0,30$ ,  $-0,31$  соответственно).

При каноническом анализе компонентов липидного спектра и показателей когнитивных тестов обнаружена достоверная связь ( $R=0,65$ ,  $p=0,06$ ).

При проведении парного корреляционного анализа выявлены следующие

статистически значимые связи: чем выше уровень ХС и ЛПНП, тем ниже результат субтеста Векслера 7 и скорость выполнения корректурной пробы Бурдона ( $R=0,34, 0,37, 0,39, 0,35$  соответственно); чем выше уровень ЛПНП, тем ниже результат субтеста Векслера 5 ( $R=0,33$ ).

Вероятно, наряду с собственно ХСН дислипидемия и связанный с нею атеросклероз не только мозговых, но и коронарных артерий (как одна из причин ХСН) опосредованно принимают участие в развитии ухудшения мозгового кровотока, что в свою очередь может способствовать появлению и/или прогрессированию как функциональных, так и органических изменений ЦНС.

Ранее было установлено, что увеличение клинической тяжести и ухудшение клинико-инструментальных характеристик ХСН при ИБС ассоциировано с уменьшением толщины серого вещества головного мозга и худшими показателями когнитивных тестов. Вероятно, имеющаяся у пациентов ХСН вызывает микроморфологические повреждения головного мозга и вследствие этого – постепенное уменьшение толщины серого вещества головного мозга, что в свою очередь приводит к когнитивным нарушениям [10]. С учетом этих данных вполне объяснимо, что тяжесть ХСН и наличие дислипидемии могут опосредованно влиять на структуру гиппокампа как одной из составляющих серого вещества головного мозга, отвечающую за когнитивные функции.

В целом полученные в работе данные позволяют полагать, что наличие дислипидемии, а также развитие и прогрессирование ХСН у пациентов с ИБС могут являться предикторами развития атрофии гиппокампа, что в свою очередь может быть одной из непосредственных причин развития когнитивных нарушений у данной категории пациентов. Таким образом, при диагностике и лечении пациентов с ХСН ишемического генеза, особенно при выявлении у них дислипидемии, не следует забывать о возможном развитии у таких больных атрофии гиппокампа, своевременно принимать меры по выявлению и коррекции когнитивной дисфункции, что в свою очередь может оказать положительное влияние на приверженность к лечению пациентов с ХСН и ИБС, снизить частоту госпитализаций и инвалидизации населения.

**Выводы.** У больных ХСН ишемического генеза отмечается достоверная отрицательная статистическая взаимосвязь между размерами гиппокампа и результатами когнитивных тестов.

Нарастание тяжести ХСН у больных с ИБС значимо ассоциировано с уменьшением размеров гиппокампа.

Ухудшение параметров липидного профиля связано с худшими показателями когнитивных тестов и меньшими размерами гиппокампа.

Дислипидемия, а также нарастание тяжести ХСН у пациентов с ИБС могут являться маркерами атрофии гиппокампа, возможно – одной из непосредственных причин развития когнитивного дефицита у этой категории пациентов.

### Список литературы

1. Сторожаков Г.И., Горбаченков А.А. Руководство по кардиологии: учебное пособие в 3 т. М.: ГЭОТАР Медиа, 2009. Т. 3. 512 с.
2. 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.
3. Азаренко В.Е., Потабашний В.А., Фесенко В.И., Князева О.В. Когнитивные нарушения у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза // Медицинские перспективы. 2018. № 2. С. 7-8.
4. Niizeki T., Iwayama T., Ikeno E., Watanabe M. Prognostic Importance of Hippocampal Atrophy in Patients With Chronic Heart Failure. *Am. J. Cardiol.* 2019. vol. 123. no. 1. P. 1109-1113. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.12.035.
5. Suzuki H., Matsumoto Y., Ota H., Sugimura K., Takahashi J., Ito K., Miyata S., Furukawa K., Arai H., Fukumoto Y., Shimokawa H. Hippocampal Blood Flow Abnormality Associated With Depressive Symptoms and Cognitive Impairment in Patients With Chronic Heart Failure. *Circ. J.* 2016. vol. 80. no 80. P. 1773-80. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0367.
6. Woo M.A., Ogren J.A., Abouzeid C.M., Macey P.M., Sairafian K.G., Saharan P.S., Thompson P.M., Fonarow G.C., Hamilton M.A., Harper R.M., Kumar R. Regional hippocampal damage in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2015. no 5. P. 494-500. DOI: 10.1002/ejhf.241.
7. Suzuki H., Matsumoto Y., Ota H., Kotozaki Y., Takahashi J., Ito K., Fukumoto Y., Kawashima R., Taki Y., Shimokawa H. Interactions between the heart and the brain in heart failure patients assessed by magnetic resonance imaging - interim results from Brain assessment and investigation in Heart Failure Trial (B-HeFT). *European Heart Journal.* 2013. vol. 34. no. P. 2732. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf309.P2732.
8. Andreas G., Ruediger C. B-D. Atrial fibrillation is associated with impaired cognitive function and hippocampal atrophy: silent cerebral ischaemia vs. Alzheimer's disease. *European Heart Journal.* 2008. no. 17. vol. 29. P. 2067-2069. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn343.
9. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А.,



Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. 2018. № 58 (S6).

10. Акимова Н.С., Персашвили Д.Г., Мартынович Т.В., Шварц Ю.Г. Взаимосвязь тяжести хронической сердечной недостаточности с состоянием центральной нервной системы при ишемической болезни сердца // Фундаментальные исследования. 2011. № 11 (3). С. 467-471.