

Когнитивные расстройства при сердечной недостаточности: роль нарушения микроциркуляции

© А.Ш. ЧИМАГОМЕДОВА, З.Р. ДЖИОЕВА, З.М. АХИЛЬГОВА, М.В. КУРКИНА, А.Г. АВТАНДИЛОВ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

Резюме

Одним из наиболее частых заболеваний, связанных с когнитивными нарушениями у пациентов пожилого возраста, является хроническая сердечная недостаточность, приводящая к когнитивному снижению в 25–80% случаев. В обзоре рассматриваются роль поражения сосудов различного калибра и общие механизмы нарушения микроциркуляции в развитии как сердечной, так и хронической цереброваскулярной недостаточности. Считается, что их понимание может помочь в разработке более эффективных подходов в терапии кардиоваскулярной и цереброваскулярной патологии.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, сосудистая деменция, сердечная недостаточность, расстройства микроциркуляции, эндотелиальная дисфункция.

Информация об авторах:

Чимагомедова А.Ш. — <https://orcid.org/0000-0002-4078-9240>; e-mail: achcha5@mail.ru

Джигоева З.Р. — <https://orcid.org/0000-0003-0286-4120>

Ахильгова З.М. — <https://orcid.org/0000-0003-1662-4507>

Куркина М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5554-4772>

Автандилов А.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-8967-0902>

Автор, ответственный за переписку: Чимагомедова Ачча Шахбулатовна — e-mail: achcha5@mail.ru

Как цитировать:

Чимагомедова А.Ш., Джигоева З.Р., Ахильгова З.М., Куркина М.В., Автандилов А.Г. Когнитивные расстройства при сердечной недостаточности: роль нарушения микроциркуляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(10 вып. 2):54–60. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010254>

Cognitive impairment in heart failure: the role of microcirculation abnormalities

© A.SH. CHIMAGOMEDOVA, Z.R. DZHIOEVA, Z.M. AKHILGOVA, M.V. KURKINA, A.G. AVTANDILOV

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Abstract

Heart failure is one of the most frequent causes predisposing to cognitive impairment where its prevalence varies from 25 to 80% of cases. In this review, the mechanisms of microcirculatory abnormalities, which play a potential role in the development of cognitive impairment in patients with heart failure, are considered. Understanding of these mechanisms will help in the development of targeted therapy of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Keywords: cognitive impairment, vascular dementia, heart failure, microcirculation abnormalities, endothelial dysfunction.

Information about authors:

Chimagomedova S.S. — <https://orcid.org/0000-0002-4078-9240>; e-mail: achcha5@mail.ru

Dzhioeva Z.R. — <https://orcid.org/0000-0003-0286-4120>

Zarina M.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1662-4507>

Kurkina M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5554-4772>

Avtandilov A.G. — <https://orcid.org/0000-0002-8967-0902>

Corresponding author: Chimagomedova A.S. — e-mail: achcha5@mail.ru

To cite this article:

Chimagomedova ASH, Dzhioeva ZR, Akhilgova ZM, Kurkina MV, Avtandilov AG. Cognitive impairment in heart failure: the role of microcirculation abnormalities. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(10 вып 2):54–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010254>

Основными сосудистыми заболеваниями, приводящими к поражению мозга, являются артериальная гипертензия и атеросклероз. Но в последние годы было установлено, что скрытое повреждение мозга, в частности, проявляющееся когнитивными нарушениями, часто наблюдается при других заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе сердечной недостаточности (СН). СН характеризуется нарушением способности поддерживать кровообращение, вовлекает широкий сложный каскад физиологических изменений, которые приводят к дисфункции не только сердца, сосудов, почек, но и головного мозга. Считают, что развитие когнитивных нарушений при СН закономерно связано с гипоперфузией, но в последние годы появились данные, свидетельствующие о том, что механизм развития дисфункции мозга гораздо сложнее.

Проблема деменции приобретает все более актуальное значение в связи с увеличением доли пожилых людей в популяции. В 2015 г. в мире насчитывалось 46,8 млн лиц с деменцией, к 2017 г. их число должно было достичь 50 млн, при этом, исходя из прогноза, число пациентов должно удваиваться каждые 20 лет. Тем не менее в последние годы в некоторых экономически развитых странах (Великобритания, Германия, Франция) появились обнадеживающие данные о стабилизации и даже снижении численности пациентов с деменцией. Предполагают, что эта динамика связана с улучшением социально-экономических факторов, бытовых условий, уменьшением стрессогенности окружающей обстановки, а также мероприятиями, направленными на контроль сосудистых факторов риска и формирование здорового образа жизни (контроль АД и липидов крови, отказ от курения, увеличение физической активности, снижение массы тела, средиземноморская диета). К сожалению, это не изменяет общих тенденций, на которые влияет ситуация и в странах с низким и средним доходом, где живет большая часть человечества и где число больных деменцией продолжает расти [1]. В последние десятилетия роль сосудистых факторов риска в развитии когнитивных нарушений подверглась существенному пересмотру. Стало ясным, что их роль не ограничивается лишь инициацией сосудистого повреждения мозга с формированием гетерогенного субстрата сосудистой деменции, но также является важнейшим предиктором нейродегенеративного процесса, приводящего к развитию болезни Альцгеймера и, возможно, к деменции с тельцами Леви.

Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) играют важную роль в развитии основных форм когнитивных нарушений не только сосудистых, но и нейродегенеративных, таких как болезнь Альцгеймера. Чем старше становится человек, тем большую роль начинает играть нарушение микроциркуляции в головном мозге, предшествующее развитию нейродегенеративного процесса. При этом когнитивные нарушения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями приводят к изменению приверженности к терапии, снижению качества жизни, снижению выживаемости, отражая в целом более тяжелое течение болезни. Повышенный риск когнитивных нарушений показан у лиц с артериальной гипертензией, атеросклерозом, инфарктом миокарда, гиперлипидемией и некоторыми другими заболеваниями.

Одним из наиболее распространенных состояний, сопровождающихся когнитивным снижением, является СН, при которой повышается риск не только деменции, но и острого нарушения сознания в виде делирия (острая кардиальная энцефалопатия).

Сосудистые факторы риска и когнитивные нарушения

Частота когнитивных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), по данным различных исследований, колеблется от 25 до 80%. Показано, что у пациентов с СН когнитивные нарушения развиваются раньше, а риск деменции у пациентов пожилого возраста с СН в 2 раза выше, чем в общей популяции. Причины развития когнитивных нарушений при СН в первую очередь связаны с гипоперфузией головного мозга, что может приводить к кардиальной энцефалопатии. При этом могут существовать общие механизмы развития поражения как сосудов и сердца, так и головного мозга. В некоторых исследованиях показано улучшение когнитивных функций после хирургического лечения кардиальной патологии, и даже после пересадки сердца [2]. Поиск факторов, способствующих их развитию, в том числе учитывая возможность обратимости когнитивных нарушений, является актуальной проблемой кардионеврологии.

В развитии когнитивных нарушений играет роль целый ряд патофизиологических факторов: ремоделирование сосудов, нарушение ауторегуляции, эндотелиальная дисфункция, нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), системное воспаление и факторов, приводящих к мультифокальному поражению головного мозга. При СН больше страдают регуляторные функции, внимание, эпизодическая память, речевая активность, снижается скорость мышления [3–7]. Степень выраженности когнитивных нарушений у пациентов с СН выше, чем у пациентов с другими ССЗ. При нейровизуализации у пациентов с СН с когнитивными нарушениями обнаруживаются полиморфные изменения и диффузное поражение белого вещества головного мозга, множественные лакунарные инфаркты и микроинфаркты, в конечном итоге приводящие к церебральной атрофии. В результате преимущественно страдает функция лобных долей, о чем свидетельствует снижение церебрального метаболизма по данным ПЭТ у пациентов с СН и когнитивными нарушениями 31% по сравнению с группой контроля [8].

Гетерогенность СН

ХСН — заболевание, сопровождающееся неадекватной перфузией органов и тканей, связанное с дисфункцией миокарда [7]. В течение многих лет СН ассоциировали со снижением сердечного выброса. Однако в последние годы удалось выявить, что почти треть больных имеет сохранную фракцию выброса на фоне всех типичных симптомов СН [8]. Анализ 25 клинических исследований, где оценивалось состояние систолической функции ЛЖ у больных с ХСН, показал, что систолическая функция была нормальной более, чем у трети пациентов в возрасте до 75 лет. Согласно данным национального регистра США, на долю госпитализаций по поводу декомпенсации состояния пациентов с СН с сохранной фракцией выброса среди пациентов с ХСН приходится около 50% случаев. По данным популяционных исследований, развитию СН с сохранной фракцией выброса больше подвержены женщины (62%), а также пациенты с артериальной гипертензией, ожирением, сахарным диабетом [9, 10]. В последние годы все большее внимание уделяется изучению когнитивных нарушений, факторов, влияющих на риск развития деменции, у пациентов с СН с сохранной фракцией выброса.

Для СН с сохранной фракцией выброса характерно изменение артериоло-капиллярного кровотока, которое ведет

к снижению мышечной массы человека [11]. Учитывая системный характер структурно-функциональных изменений сосудистого русла при СН с сохраненной фракцией выброса, можно предположить, что аналогичный процесс происходит и в мозговых сосудах. Нарушение сердечной деятельности влияет на активность головного мозга, а нейронные сигналы влияют на сердечно-сосудистый континуум, в некоторых случаях способствуя обострению и прогрессированию СН [12]. Также повышенное пульсовое давление может менять мозговую микроциркуляцию и индуцировать ремоделирование микроциркуляторного русла [13].

Роль жесткости крупных артерий в развитии когнитивных нарушений

Как говорилось выше, СН с сохраненной фракцией выброса представляет собой фенотипически гетерогенное состояние, а ее развитию часто сопутствуют сочетание нескольких коморбидных состояний, таких как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ХОБЛ и др. В последние годы установлено, что основными факторами риска СН с сохраненной фракцией выброса являются возраст и артериальная гипертензия. К возрастным изменениям относятся нейрогуморальная дисрегуляция (ангиотензин II, эндотелин) и повышение содержания провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей альфа и т.д.).

Систолическая гипертензия чаще всего является результатом связанных с возрастом увеличения артериальной жесткости и скорости пульсовой волны [14–17]. У людей пожилого возраста аорта не способна демпфировать пульсовую волну на фоне повышенной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличения синтеза эндотелина, метаболических нарушений. При этом нарастающая «усталость» сосудов сопровождается разрывом эластических мембран и накоплением коллагена, который способствует раннему отражению пульсовых волн за счет увеличения сопротивления периферических артерий [18, 19]. Коморбидные состояния при СН с сохраненной фракцией выброса (ожирение, гипертензия, диабет, ночное апноэ, анемия, почечная недостаточность) независимо друг от друга связаны с повышением жесткости артерий [20]. Тем не менее жесткость артериальной стенки у больных с СН с сохраненной фракцией выброса выше, чем у людей с теми же коморбидными состояниями, но без наличия СН.

Повышение систолического АД на фоне нарастающей артериальной жесткости создает избыточную нагрузку на сердце, что в сочетании с нарушениями микроциркуляторного русла миокарда может приводить к диастолической дисфункции ЛЖ и несоответствию постнагрузки [21]. Со временем на фоне увеличения жесткости миокарда и диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов развиваются одышка и усталость [22, 23].

Повышенный индекс массы тела также является фактором риска развития СН [24]. Ожирение связано с гипертрофией левого желудочка и начинающейся дисфункцией ЛЖ. Было показано, что висцеральное ожирение было связано с развитием концентрической гипертрофии левого желудочка, а нижнее ожирение — с эксцентрической ГЛЖ [25]. Последнее было доказано в экспериментальной работе A. Dengo и соавт. [26], в которой у мышей с метаболическим синдромом ожирение предшествует увеличению жесткости артерий. Увеличение артериальной жесткости авторы связывают с активацией симпатической нервной системы,

снижением синтеза оксида азота и воспалением. Уменьшение артериальной жесткости коррелирует с уменьшением общего веса тела и абдоминального ожирения [26, 27].

В дополнение к увеличению жесткости артерий патогенез СН с сохраненной фракцией выброса проходит через несколько этапов: симпатическая активация увеличивает постнагрузку ЛЖ, гипоксическая легочная вазоконстрикция уменьшает преднагрузку ЛЖ, окислительный стресс стимулирует воспаление и гипоксию, предрасполагает к предсердным и желудочковым аритмиям [28, 29]. Коморбидные состояния (сахарный диабет, ХОБЛ, ожирение, синдром ночного апноэ) усиливают системное провоспалительное состояние в сосудистом русле, что приводит к развитию воспаления эндотелия с нарушением его функций. При этом снижается биодоступность оксида азота, содержание монофосфатагуанозина и активность протеинкиназы G в кардиомиоцитах, что влечет за собой развитие гипертрофии миокарда, увеличение напряжения покоя из-за гипофосфорилирования титина. Жесткие кардиомиоциты и интерстициальный фиброз способствуют развитию высокой диастолической жесткости левого желудочка (ЛЖ) и сердечной недостаточности [30]. В процессе развития фиброза сосудов происходит накопление коллагена, фибронектина и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Поражение стенки артерий на начальном этапе проявляется ремоделированием сосудов. В работе H. Intengan и соавт. [31] показали, что сосудистое ремоделирование ведет к стабилизации артериального давления на высоком уровне. На процессы ремоделирования сосудов значимое влияние оказывают матриксные металлопротеиназы (ММП). Например, одна из ММП — матриксная металлопротеиназа-1 (ММП-1, коллагеназа) способна осуществлять деградацию коллагенов. Активность ММП-1 контролируется тканевым ингибитором матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1). По мнению некоторых исследователей, ТИМП-1 является сывороточным маркером фиброзных изменений в сосудистой стенке [31].

Артериальная жесткость может начаться еще в молодом возрасте до появления когнитивных нарушений [32]. В работе N. Thorin и соавт. [33] показана связь возраста с ростом пульсового давления и его влияния на цереброваскулярные изменения, являющиеся причинами снижения когнитивных функций. Известно, что рост пульсового давления связан с нарастанием жесткости сосудов эластического и мышечно-эластического типа и увеличением отраженной волны, что приводит к ухудшению кровоснабжения головного мозга. Авторы делают вывод, что повышенная жесткость периферических артерий, нарастающая с возрастом, способствует повышению пульсового давления в мелких сосудах головного мозга, что может вызывать функциональные, метаболические, структурные нарушения.

Эндотелиальная дисфункция в развитии когнитивных нарушений

Ведущее значение в механизме регуляции мозгового кровообращения принадлежит эндотелию. В реализации эндотелиального механизма также принимает участие базальная мембрана, через «сито» которой проникают различные частицы [34, 35]. Состояние эндотелия в сосудах разного калибра и разной локализации может иметь отличия. Артериолы и капилляры мозга отличаются тем, что эндотелиальные клетки образуют непрерывную стенку. В расщеплениях базальной мембраны эндотелия выявляются особые от-

ростчатые клетки — перicyты, имеющие многочисленные щелевые соединения с эндотелиоцитами. Снаружи капилляры окружены сетью ретикулярных волокон и редкими адвентициальными клетками. В физиологических условиях эндотелий выполняет следующие функции: регулирует тонус сосудов, пролиферацию, обладает антикоагулянтной, про- и противовоспалительной, про- и антиоксидантной активностью, ему принадлежит чрезвычайно важная роль в инициации атеросклеротических изменений сосудистой стенки, ремоделировании сосудов, ангиогенезе [36—38].

Продукция эндотелиальных факторов релаксации, таких как оксид азота (NO), простаглицлин и эндотелий-зависимый гиперполяризирующий фактор обеспечивает вазодилатирующую функцию эндотелия [39]. Среди них основное значение имеет NO, который присутствует во всех эндотелиальных клетках независимо от размера и функции сосудов. Эндотелий постоянно секретирует определенные количества NO, который поддерживает нормальный тонус артериальных сосудов. Стимулирующее действие на синтез NO оказывают ацетилхолин, брадикинин, гистамин, АДФ, АТФ и тромбин, физические факторы (поток крови и пульсовое давление), а также вазоконстрикторы, вазопрессин. Образовавшийся NO легко проникает в гладкомышечные клетки сосудов, приводит к снижению концентрации кальция, расслаблению гладкой мускулатуры и вазодилатации. В то же время артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение приводят к окислительному стрессу с образованием самого мощного окислителя — пероксинитрита (OONO⁻) [39]. Сосудосуживающие и провоспалительные свойства эндотелия способствуют развитию воспаления сосудистой стенки с повышенной выработкой индуцирующих его медиаторов, в результате чего уменьшается биодоступность NO с перерождением гладкомышечного слоя сосудов и развитием соединительной ткани. Известно, что с возрастом под влиянием артериальной гипертензии происходят структурно-функциональные изменения в сосудистой системе, сопровождающиеся снижением эластичности артериальных сосудов от аорты до артериол (100—300 мкм) и нарастанием их жесткости [40].

Помимо NO регуляторную функцию выполняет также монооксид углерода (CO), который оказывает не такое мощное, но длительное релаксирующее действие на сосуды [41]. В особенности выраженный эффект отмечен в отношении микроциркуляторного русла головного мозга [42, 43]. Также была выявлена его способность подавлять сократительную активность миоцитов коронарных артерий, немного позже была определена его способность вызывать релаксацию изолированных мышечных [44]. В организме эндогенный CO образуется в результате расщепления гема гемоксигеназой (Heme-Oxygenase — HO) в микромолярных концентрациях. Известны две изоформы этого фермента: индуцибельная (HO-1) и конститутивная (HO-2). Последняя является основным CO-продуцирующим ферментом в сосудистой системе. Вазодилатирующий эффект CO проявляется и при нарушенной функции эндотелия, так как действует непосредственно на мышечные клетки сосудов в отличие от NO [45, 46].

Взаимодействие мелких и крупных мозговых сосудов в развитии когнитивных нарушений

В последние годы особое внимание уделяется роли поражения мелких мозговых сосудов (церебральной микроангиопатии) в развитии когнитивных нарушений. В меньшей

степени изучается роль крупных мозговых сосудов, поражение которых является основной причиной церебрального инсульта. Между тем часто встречается сочетание поражения как крупных, так и мелких церебральных сосудов, часто приводящее к синергизму патологии.

Основной функцией крупных магистральных артерий является обеспечение постоянства мозгового кровообращения при изменении среднего АД в пределах от 60 до 160—180 мм рт.ст. — ауторегуляция мозгового кровообращения. Магистральные артерии обеспечивают относительную независимость мозгового кровотока от изменений общего артериального давления. При этом сопротивление в сосудах, которые расположены к периферии от виллизиева круга, практически не меняется. Однако, если уровень давления превышает эти границы или нарушены механизмы регуляции в магистральных артериях, возникают изменения адекватного кровоснабжения мозга и появляются активные реакции пиальных артерий, основной функцией которых является перераспределение потока крови при резком усилении нейрональной активности или ослаблении притока крови в локальные участки мозга [47]. Мелкие пиальные и внутримозговые артерии способствуют адекватному распределению получаемой мозгом «квоты» питательных веществ в пользу наиболее работающих нейронов. Этому способствует деятельность нейроваскулярных единиц, состоящих из мелкого сосуда, многочисленных кровоснабжаемых им нейронов и окружающих их астроцитов и перicyтов. Благодаря деятельности этой системы в результате восстанавливается соответствие между кровоснабжением мозга и метаболическими потребностями [47].

Эндотелиальные клетки активно вовлечены в регуляцию мозгового кровотока: в ответ на гуморальные, нейрональные и метаболические стимулы они продуцируют и выделяют ряд вазодилататоров (NO, простаглицлин, брадикинин) и вазоконстрикторов (эндотелин, ангиотензин II), регулирующих тонус сосудов, тем самым изменяя мозговую гемодинамику. Вызванная сенсорными стимулами функциональная гиперемия коры обеспечивает повышение уровня кровотока в соответствии с потребностями активированных нейронов. Этот процесс сопровождается вазодилатацией и опосредован целым рядом вазоактивных ионов (прежде всего калия и кальция), метаболическими факторами (прежде всего NO, оксидом углерода, гипоксией, лактатом, аденозином), некоторыми нейромедиаторами (глутаматом, дофамином, ацетилхолином). С возрастом способность эндотелиальных клеток поддерживать сосудистый гомеостаз уменьшается, что приводит к снижению мозгового кровотока и повышению сопротивления сосудов мозга.

П.А. Мотавкин и В.М. Черток [48] собрали данные, полученные при изучении структурных элементов стенки артерий головного мозга. Результатом этих исследований был следующий вывод: артерии головного мозга располагают субстратом для реализации многозвеньевых аппарата управления функциями сосудов. При этом различные сегменты сосудистой системы, которые обеспечивают кровоснабжение головного мозга, отличаются друг от друга не только строением, но и реакцией. На одни и те же стимулы магистральные, пиальные или внутримозговые артерии реагируют неодинаково. Эндотелиальная дисфункция, формирующаяся с возрастом, и процесс воспаления сосудистой стенки на фоне окислительного стресса при-

водят к ремоделированию сосудистого русла, включая сосуды головного мозга.

Известно, что развитие ХСН, независимо от значений фракции выброса, сопровождается нарушениями нейрогуморальной регуляции сосудистой системы [49]. При этом эффекты ангиотензина II и Na приводят к системному спазму сосудов сопротивления (артериол), что ухудшает кровоснабжение органов (сердца, мышц, сосудистой стенки (*vasa—vasorum*)), а также ухудшает мозговой кровоток, приводя к хронической сосудистой энцефалопатии, проявляющейся когнитивным снижением.

Повышенная артериальная жесткость нарушает паттерн кровотока, вследствие чего увеличивается передача энергии пульсовой волны в микроциркуляторное русло, что приводит к повреждению последнего. При повышении артериальной жесткости увеличивается зависимость кровяного давления от объема циркулирующей крови, а чувствительность барорецепторов снижается, что приводит к нестабильности артериального давления. В этом случае в результате периодической гипотонии возникает ишемия перивентрикулярных водораздельных зон. С. Tsao и соавт. [50] в своем исследовании показали, что повышенная каротидно-феморальная скорость пульсовой волны (индикатор повышенной аортальной жесткости) коррелирует с уменьшением объема головного мозга, повышением гиперинтенсивности белого вещества на МРТ и ростом числа «немых» инфарктов головного мозга; связи с когнитивными функциями не было. Повышение центрального пульсового давления и среднего АД коррелирует с уменьшением объема головного мозга и повышением гиперинтенсивности белого вещества, соответственно, и с когнитивными нарушениями для обоих видов давления. Таким образом, ремоделирование сосудистой стенки, связанное с возрастным и сердечно-сосудистым факторами риска, приводит к повышению артериальной жесткости и пульсового АД, распространяющимися дистально и нарушающими микроциркуляцию, тем самым способствуя развитию инсультов, микроинфарктов, лейкоареоза и атрофии головного мозга с когнитивными нарушениями.

Дисциркуляторная энцефалопатия как субстрат когнитивных нарушений при ХСН

Развитие когнитивных нарушений при ХСН связано с повторяющимися ишемическими эпизодами в зонах кровоснабжения мелких пенетрирующих артерий в условиях нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, что приводит к постепенному накоплению ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге, таких как лейкоэнцефалопатия (диффузное поражение белого вещества с зонами глиоза и утраты аксонов), множественные лаку-

нарные инфаркты в глубинных отделах мозга, микроинфаркты, микрогеморрагии, а также атрофия коры больших полушарий и гиппокампа. Нейровизуализационным признаком диффузного поражения белого вещества является лейкоареоз. Лейкоэнцефалопатия при эндотелиальной дисфункции развивается вследствие хронической гипоперфузии головного мозга, нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения, протромботических изменений, артериосклероза и увеличения проницаемости ГЭБ с проникновением компонентов плазмы в сосудистую стенку и окружающую паренхиму головного мозга. При повреждении ГЭБ изменения в белом веществе формируются прежде всего в мозолистом теле. Поврежденный ГЭБ пропускает в периваскулярное белое вещество головного мозга такие компоненты плазмы, как протеазы, иммуноглобулины, компоненты активированной системы комплемента и цитокины, оказывающие негативное воздействие на миелин напрямую или посредством опсонизации, повышая фагоцитарную активность микроглии. Таким образом, есть веские основания полагать, что эндотелиальная дисфункция лежит в основе нарушения мозгового кровотока и функции ГЭБ, что приводит к когнитивным нарушениям.

Возможность развития когнитивных нарушений при СН с сохранной фракцией выброса

В настоящее время в литературе имеется единственная экспериментальная работа, в которой было показано, что сосудистые когнитивные нарушения отмечаются на ранней стадии развития СН с сохранной фракцией выброса. Основной механизм ее развития, независимо от гипоперфузии головного мозга, включает гиперреактивность тромбоцитов и воспалительную активацию эндотелия сосудов головного мозга [51].

Таким образом, несмотря на большое количество экспериментальных данных при СН, механизмы развития когнитивных нарушений при СН с сохранной фракцией выброса недостаточно изучены. Повышенный интерес вызывает изучение когнитивных изменений в процессе их формирования у пациентов с СН с сохранной фракцией выброса, учитывая фенотипически неоднородный контингент таких больных, и в то же время однонаправленный механизм сосудистых изменений, протекающих с разной скоростью, в зависимости от коморбидных состояний. Есть основание считать, что выявление факторов, влияющих на когнитивные функции у пациентов с СН, поможет спрогнозировать дальнейшее течение и разработать направленную терапию.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Васенина Е.Е., Левин О.С., Сонин А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(6):87-95.
Vasina E, Levin O, Sonin A. Modern trends in epidemiology of dementia and management of patients with cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(6):87-95.
<https://doi.org/10.17116/jnevro20171176287-95>
- Gruhn N, Larsen F, Boesgaard S, Knudsen G, Mortensen S, Thomsen G, Aldershvile J. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke*. 2001;2:2530-2533.
<https://doi.org/10.1161/hs1101.098360>
- Katsanos AH, Parisis J, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Paraskevaidis I, Triantafyllou N, Kargiotis O, Voumvourakis K, Alexandrov AV, Tsiygoulis G. Heart failure and the risk of ischemic stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2016;362:182-187.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.01.053>
- Pressler SJ, Subramanian U, Kareken D, Perkins SM, Graduz-Pizlo I, Sauv e MJ, Ding Y, Kim J, Sloan R, Jaynes H, Shaw RM. Cognitive deficits in chronic heart failure. *Nurs Res*. 2010;59:127-139.
<https://doi.org/10.1097/NNR.0b013e3181d1a747>
- Alwerdt J, Edwards JD, Athilingam P, O'Connor ML, Valdes EG. Longitudinal differences in cognitive functioning among older adults with and without heart failure. *J Aging Health*. 2013;25:1358-1377.
<https://doi.org/10.1177/0898264313505111>
- Alagiakrishnan K, Mah D, Ahmed A, Ezekowitz J. Cognitive decline in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016;21:661-673.
<https://doi.org/10.1007/s10741-016-9568-1>
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;37(27):2129-2200.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- Kitzman DW, Upadhye B, Vasu S. What the dead can teach the living: the systemic nature of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131:522-524.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014420>
- Lye M, Wisniacki N. Heart failure in the elderly: a diastolic problem? *J Heart Failure*. 2000;2(2):133-136.
[https://doi.org/10.1016/s1388-9842\(00\)00068-4](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(00)00068-4)
- Yancy C, Lopatin M, Stevenson L. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. A report from the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE) database. *Am Coll Cardiol J*. 2006;47:76-84.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.022>
- Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL, Mirzoyev SA, Rodeheffer RJ, Chirinos JA, Redfield MM. Comorbidity and Ventricular and Vascular Structure and Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Community Based Study. *Circulation*. 2012;5(6):669-671.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.968594>
- McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, Cohen-Solal A, Kindermann I, Manito N, Pfister O, Pohjant hti-Maaroos H, Taylor J, Comin-Colet J. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(12):1664-1672.
<https://doi.org/10.1002/ejhf.1305>
- Van Sloten TT, Protogerou AD, Henry RM, Schram MT, Launer LJ, Stehouwer CD. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2015;53:21-30.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.03.011>
- Nilsson PM. Hemodynamic aging as the consequence of structural changes associated with early vascular aging (EVA). *Aging Dis*. 2014;5:109-113.
<https://doi.org/10.14336/AD.2014.0500109>
- Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107:2864-2869.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000069826.36125.B4>
- Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Mitchell GF. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308:875-881.
<https://doi.org/10.1001/2012.jama.10503>
- Куркина М.В., Автандилов А.Г., Крутовцев И.А. Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):615-621.
Kurkina MV, Avtandilov AG, Krutovtsev IA. The role of factors affecting the formation of chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):615-621.
- Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:932-943.
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29>
- Donato AJ, Eskurza I, Silver AE, Levy AS, Pierce GL, Gates PE, Seals DR. Direct evidence of endothelial oxidative stress with aging in humans: relation to impaired endothelium-dependent dilation and upregulation of nuclear factor-kappaB. *Circ Res*. 2007;100:16591666.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000269183.13937.e8>
- Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalic M, Hurst RT, Tajik AJ. Non-invasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc*. 2010;85:460-472.
<https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0336>
- Hart CY, Meyer DM, Tazelaar HD, Grande JP, Burnett JC Jr, Housmans PR, Redfield MM. Load versus humoral activation in the genesis of early hypertensive heart disease. *Circulation*. 2001;104:215-220.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.104.2.215>
- Zile MR, Gaasch WH, Patel K, Aban IB, Ahmed A. Adverse left ventricular remodeling in community-dwelling older adults predicts incident heart failure and mortality. *JACC Heart Fail*. 2014;2:512-522.
<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.03.016>
- Vogel MW, Slusser JP, Hodge DO, Chen HH. The natural history of pre-clinical diastolic dysfunction: a population-based study. *Circ Heart Fail*. 2012;5:144-151.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.959668>
- Ndumele CE, Coresh J, Lazo M, Hoogeveen RC, Blumenthal RS, Folsom AR, Selvin E, Ballantyne CM, Nambi V. Obesity, subclinical myocardial injury, and incident heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2:600-607.
<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.05.017>
- Neeland IJ, Gupta S, Ayers CR, Turer AT, Rame JE, Das SR, Berry JD, Khera A, McGuire DK, Vega GL, Grundy SM, de Lemos JA, Drazner MH. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:800-807.
<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000532>
- Dengo AL, Dennis EA, Orr JS, Marinik EL, Ehrlich E, Davy BM, Davy KP. Arterial destiffening with weight loss in overweight and obese middle-aged and older adults. *Hypertension*. 2010;55:855-861.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147850>
- Zebekakis PE, Nawrot T, Thijs L, Balkstein EJ, van der Heijden-Spek J, Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME, Staessen JA. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *J Hypertens*. 2005;23:1839-1846.
<https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000179511.93889.e9>
- Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, Gami AS, Gilman G, Svatikova A, Amin RS, Lopez-Jimenez F, Khandheria BK, Somers VK. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 2007;99:1298-1302.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.12.052>
- Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2008;118:1080-1111. Erratum in: *Circulation*. 2009;119:e380.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.002>

30. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 62(4):263-271. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>
31. Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension*. 2001;38(2):581-587. <https://doi.org/10.1161/hy09t1.096249>
32. Pase MP, Himali JJ, Mitchell GF, Beiser A, Maillard P, Tsao C, Larson MG, DeCarli C, Vasani RS, Seshadri S. Association of Aortic Stiffness With Cognition and Brain Aging in Young and Middle-Aged Adults: The Framingham Third Generation Cohort Study. *Hypertension*. 2016;67(3):513-519. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06610>
33. Thorin-Trescases N, de Montgolfier O, Pinçon A, Raignault A, Caland L, Labbé P, Thorin E. Impact of pulse pressure on cerebrovascular events leading to age-related cognitive decline. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2018;314(6):1214-1224. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00637.2017>
34. Chertok VM. The functional morphology of the base brain arteries: thesis. Vladivostok. 1977;225:22.
35. Верюгина Н.И., Чимагомедова А.Ш., Старовойтова И.М., Левин О.С. Эндотелиальная дисфункция при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;6(2):73-80. Verjugina NI, Chimagomedova ASH, Sarovoitova IM, Levin OS. Endothelial dysfunction in chronic vascular encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;6(2):73-80. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176273-80>
36. Dimmeler F, Zeiher AM. Endothelial cells apoptosis in angiogenesis and vessel regression. *Circulat Res*. 2000;87:434-444. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2577-y>
37. Maiorana A, O'Driscoll G, Dembo L, Cheetham C, Goodman C, Taylor R, Green D. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. *Am J Physiol*. 2000;279:1999-2005. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.279.4.H1999>
38. Vane J, Anggård E, Botting R. Regulatory functions of the vascular endothelium. *The New England Journal of Medicine*. 1990;323(1):27-36. <https://doi.org/10.1056/NEJM199007053230106>
39. Gimbrone MA. Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1995;75:67-70. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(95\)80016-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(95)80016-1)
40. Axel R Pries, Badimon L. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *European Heart Journal Advance Access published*. 2015;36(43):3134-3146. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv100>
41. Achouh PE, Simonet S, Fabiani J-N, Verbeuren TJ. Carbon monoxide induces relaxation of human internal thoracic and radial arterial grafts. *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery*. 2008;7(6):959-962. <https://doi.org/10.1510/icvts.2008.180489>
42. Andresen JJ, Shafi NI, Durante W, Bryan RM. Effects of carbon monoxide and heme oxygenase inhibitors in cerebral vessels of rats and mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:223-230. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00058.2006>
43. Brian JE, Heistad DD, Faraci FM. Effect of carbon monoxide on rabbit cerebral arteries. *Stroke*. 1994;25:639-644. <https://doi.org/10.1161/01.str.25.3.639>
44. Johnson FK, Johnson RA. Carbon monoxide promotes endothelium dependent constriction of isolated gracilis muscle arterioles. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285:536-541. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00624.2002>
45. Naik JS, Walker BR. Heme-oxygenase-mediated vasodilation involves vascular smooth muscle cell hyperpolarization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:220-228. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01131.2002>
46. Qin X, Kwansa H, Bucci E, Dore S, Boehning D, Shugar D, Koehler R. Role of heme oxygenase-2 in pial arteriolar response to acetylcholine in mice with and without transfusion of cell-free hemoglobin polymers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295(2):498-504. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00188.2008>
47. Mchedlishvili GI, Nikolajshvili LS, Antija RV. The researches of pial arteries response mechanisms in hyper- and hypotension. *Fiziol zhurn SSSR*. 1976;62(3):104-114.
48. Motavkin PA, Chertok VM. The histophysiology of vascular mechanisms in cerebral circulation. M.: Medicina; 1980.
49. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*. 1981;28(1):89-94. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(81\)90370-2](https://doi.org/10.1016/0024-3205(81)90370-2)
50. Tsao CW, Seshadri S, Beiser AS, Westwood AJ, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Larson MG, Benjamin EG, Wolf PA, Vasani RS, Mitchell GF. Relations of arterial stiffness and endothelial function to brain aging in the community. *Neurology*. 2013;81(11):984-991. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a43e1c>
51. Marta Smeda, Anna Kieronska, Mateusz G. Adamski, Bartosz Proniewski, Magdalena Sternak, Tasnim Mohaisen, Kamil Przyborowski, Katarzyna Derszniak, Dawid Kaczor, Marta Stojak, Elzbieta Buczek, Agnieszka Jaszt, Joanna Wietrzyk and Stefan Chlopicki. Nitric oxide deficiency and endothelial-mesenchymal transition of pulmonary endothelium in the progression of 4T1 metastatic breast cancer in mice. *Breast Cancer Research*. 2018;20(1):86. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1013-z>

Поступила 15.06.2020

Received 15.06.2020

Принята к печати 08.07.2020

Accepted 08.07.2020