

Паттерн когнитивных изменений и содержание церебрального нейротрофического фактора у пациентов с хронической ишемией головного мозга

Т. А. Слюсарь¹, И. Н. Слюсарь¹, И. В. Васильева²

¹ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России, Тверь

²ГБУЗ Тверской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Тверь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить паттерн когнитивных изменений и содержание церебрального нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ).

Материалы и методы. Обследовали 128 человек, которые были разделены на две группы: основная группа – 82 пациента (38 мужчин и 44 женщины) 60–74 лет с ХИГМ, контрольная группа – 46 человек, сопоставимых с пациентами основной группы по полу и возрасту лиц, но не имевших клинических проявлений ХИГМ. Когнитивные функции оценивали по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС), батарее тестов для оценки лобной дисфункции (БТАД). Исследовали внимание (проба Шульте), беглость речи (субтест «беглость речи» БТАД, тест вербальных ассоциаций), память (субтест «память» КШОПС; тест «5 слов») и зрительно-пространственные функции (тест рисования часов). Содержание BDNF в сыворотке крови пациентов определяли иммуноферментным методом.

Результаты. Паттерн когнитивных нарушений при ХИГМ характеризовался изменениями в доменах управляющих функций мозга и комплексного внимания. Содержание BDNF в сыворотке крови пациентов с ХИГМ было достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы; у мужчин более низкое по сравнению с пациентами женского пола. Выявлены достоверные корреляции между выраженностью когнитивных расстройств и уровнем содержания BDNF в сыворотке крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая ишемия головного мозга, церебральный нейротрофический фактор, когнитивные расстройства.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pattern of cognitive changes and content of cerebral neurotrophic factor in patients with chronic cerebral ischemia

T. A. Slyusar¹, I. N. Slyusar¹, I. V. Vasilyeva²

¹Tver State Medical University, Tver, Russia

²Clinical Emergency Hospital, Tver, Russia

SUMMARY

Objective. To study the pattern of cognitive changes and the content of cerebral neurotrophic factor (BDNF) in the blood serum of patients with chronic cerebral ischemia (CICI).

Materials and methods. We examined 128 people who were divided into two groups: the main group – 82 patients (38 men and 44 women) aged 60–74 years with CICI, the control group – 46 people comparable to the patients of the main group by gender and age, but without clinical manifestations of CICI. Cognitive functions were assessed using the Mini-Mental Status Scale (MMSE) and the Battery of Tests for the Assessment of Frontal Dysfunction (FMS). Attention (Schulte test), speech fluency (speech fluency subtest BTLD, verbal association test), memory (memory subtest KSHOPS; 5 words test) and visuospatial functions (clock drawing test) were studied. The content of BDNF in the blood serum of patients was determined by the enzyme immunoassay method.

Results. The pattern of cognitive impairment in CICI was characterized by changes in the domains of executive brain functions and complex attention. The content of BDNF in the blood serum of patients with CICI was significantly lower than that of the control group; in men is lower compared to female patients. Significant correlations were revealed between the severity of cognitive disorders and the level of BDNF in the blood serum.

KEYWORDS: chronic cerebral ischemia, cerebral neurotrophic factor, cognitive disorders.

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare no possible conflicts of interest.

Введение

Возрастающая распространенность, сложность патогенеза, прогрессивность течения хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) с частой инвалидизацией больных определяют ее медико-социальную значимость [1–3]. Наряду с двигательными и эмоциональными нарушениями, составляющими ядро клинической картины ХИГМ, одним из признаков поражения головного мозга, как органа-мишени при ХИГМ, считаются когнитивные

нарушения [4–6], которые разнообразны по клиническим проявлениям на разных этапах болезни и могут существенно влиять на социальную и бытовую адаптацию пациентов [7–10].

Ограничение перфузии и гипоксия ткани головного мозга при ХИГМ приводят к угнетению синтеза нейротрофических факторов, снижению нейропластичности и развитию апоптоза нейрональных структур, что является основным механизмом гибели нервных клеток при

ХИГМ [11–14]. В последние годы большое внимание уделяется церебральному нейротрофическому фактору (Brain-derived neurotrophic factor – BDNF), отвечающему за пролиферацию, дифференцировку, структурно-функциональную стабильность и поддержание жизнеспособности нейронов [15,16]. BDNF играет решающую роль в ослаблении активации микроглии и нейровоспаления, низкие уровни BDNF связаны с появлением или усугублением когнитивных нарушений [17, 18]. Исследование содержания нейротрофинов в сыворотке крови пациентов с ХИГМ в сопоставлении с результатами нейropsychологического исследования представляет интерес с точки зрения оптимизации применения в клинической практике лекарственных средств нейротрофического действия.

Цель исследования

Изучить паттерн когнитивных изменений и содержание церебрального нейротрофического фактора в сыворотке крови пациентов с хронической ишемией головного мозга.

Материалы и методы исследования

Обследовали 128 человек, которые были разделены на две группы: основная группа – 82 пациента (38 мужчин и 44 женщины) 60–74 лет (средний возраст соответственно $64,1 \pm 0,6$ и $65,2 \pm 0,7$ лет) с ХИГМ II стадии, обусловленной артериальной гипертензией и атеросклерозом. Пациенты контрольной группы (46 человек) были сопоставимы с пациентами основной группы по полу и возрасту, но не имели клинических проявлений ХИГМ.

Критериями включения больных в исследование были: возраст от 60 до 74 лет; наличие ХИГМ II стадии гипертонического, атеросклеротического, смешанного генеза; среднее или высшее образование; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: энцефалопатия не сосудистого генеза; тяжелые соматические, психические, эндокринные, гематологические, онкологические заболевания; перенесенные инсульты, черепно-мозговые травмы, инфекционные заболевания нервной системы; применение в течение последних 6 месяцев медикаментов, способных исказить результаты обследования (анксиолитики, антидепрессанты).

Всем пациентам было проведено нейровизуализационное (магнитно-резонансная томография – МРТ – головного мозга) и нейropsychологическое исследование. Общую тяжесть когнитивной дисфункции оценивали по суммарным показателям краткой шкалы оценки психического статуса – КШОПС (Mini Mental State Examination – MMSE) [19] и батареи тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД) (Frontal Assessment Battery – FAB) [20]. Исследовали внимание (проба Шульте) [21], беглость речи (субтест «беглость речи» БТЛД, тест вербальных ассоциаций) [22], память (субтест «память» КШОПС; тест «5 слов») [15] и зрительно-пространственные функции (тест рисования часов) [22]. Содержание церебрального нейротрофического фактора определяли в сыворотке крови пациентов иммуноферментным методом.

Количественные данные обрабатывали с помощью стандартного пакета программ SPSS 13.0 for Windows, использовали критерии t , χ^2 и коэффициент корреляции Пирсона. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе представленности выявленных клинических синдромов установлено преобладание проявлений лобной диспраксии ходьбы (замедленность походки, укорочение и неравномерность шага, затруднение в начале движений, неустойчивость при поворотах и увеличение площади опоры) у женщин (26,2%), чем у мужчин (15,4%; $p > 0,05$). У мужчин выявлена тенденция к большей частоте псевдобульбарных симптомов (25,6%, у женщин – 19,0%; $p > 0,05$) в виде легкой дизартрии, положительных рефлексов орального автоматизма, повышения глоточного, небного, нижнечелюстного рефлексов, реже дисфонии и дисфагии.

Общая оценка когнитивной сферы по суммарному баллу скрининговых шкал КШОПС и БТЛД (КШОПС не ниже 24 баллов, БТЛД не ниже 12 баллов) свидетельствовали об отсутствии у обследованных пациентов когнитивных расстройств дементного уровня. Выраженность когнитивных нарушений по суммарным баллам КШОПС и БТЛД была статистически значимо выше у мужчин (соответственно $26,6 \pm 0,3$ и $13,9 \pm 0,4$ балла), чем у женщин ($27,7 \pm 0,3$ и $14,8 \pm 0,4$ балла) ($p < 0,05$).

Время выполнения пробы Шульте у мужчин с ХИГМ ($56,8 \pm 1,1$ сек) превышало аналогичный показатель у женщин ($52,7 \pm 1,0$ сек; $p < 0,01$), что указывало на снижение у них скорости реакции и способности концентрировать внимание. В субтесте БТЛД «беглость речи» и в тестах на литеральные и категориальные вербальные ассоциации показатели у обследованных пациентов с ХИГМ были ниже нормы (у мужчин и женщин статистически значимо не различались).

Средний балл по субтесту КШОПС «память» был статистически значимо ниже у мужчин с ХИГМ. В тесте «5 слов» как при непосредственном, так и при отсроченном воспроизведении (после интерферирующего задания) мужчины называли достоверно меньше слов по сравнению с женщинами, введение подсказки улучшало показатели отсроченного воспроизведения.

Нарушения зрительно-пространственных функций (по тесту рисования часов) оказались более выраженными у женщин ($7,2 \pm 0,2$ балла), по сравнению с мужчинами ($8,0 \pm 0,2$ балла) ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с ХИГМ измененными оказались нейropsychологические показатели, отражающие способность к концентрации и поддержанию внимания, скорости образования ассоциаций и речевой продукции, что отмечали и другие исследователи [23–25]. Общая выраженность когнитивных нарушений (по скрининговым шкалам КШОПС и БТЛД) оказалась выше у мужчин, чем у женщин. Мужчины с ХИГМ, по сравнению с женщинами, имели более низкие результаты при тестировании внимания и вербальной памяти, а женщины отличались худшими показателями зрительно-

пространственных функций. Различия в характере когнитивных нарушений у больных с ХИГМ разного пола, по-видимому, могут определяться их исходными особенностями морфофункциональной организации головного мозга, вследствие чего мужчины изначально превосходят женщин по зрительно-пространственным способностям, а женщины – по речевым способностям и вербальной памяти.

Результаты проведенного нейропсихологического обследования подтверждались данными МРТ-исследования. У мужчин, у которых выявлена тенденция к большей частоте псевдобульбарных симптомов, регистрировалась большая выраженность и частота очаговых ишемических изменений вещества головного мозга в обоих полушариях (префронтальные и оперкулярные отделы коры головного мозга, внутренняя капсула) и верхних отделах мозгового ствола. Преобладание лобной диспраксии у женщин, вероятно, может быть связано с более выраженными изменениями у них белого вещества (лейкоареоз), по данным МРТ головного мозга, поскольку подобные нарушения обусловлены дисфункцией лобных долей, поражением белого вещества и нарушением связей передних отделов головного мозга с нижележащими структурами (таламус, мозжечок, лимбическая, окципитальная и париетальная кора) [8].

Более выраженные когнитивные нарушения у мужчин с ХИГМ (более низкие показатели вербальной памяти и внимания) могут быть связаны с преобладанием у них внутренней церебральной атрофии с преимущественным вовлечением в дегенеративный (атрофический) процесс левого (речевого) полушария и очаговых ишемических изменений вещества головного мозга в структурах, функционально значимых для развития когнитивных расстройств. У женщин церебральная атрофия менее выражена и носит симметричный характер. Также у мужчин при старении мозга в большей степени, чем у женщин, увеличивается вентрикулярный объем, что способствует функциональному разобщению лобной коры с нижележащими подкорковыми структурами, активно участвующими в когнитивных процессах [4, 8].

Таким образом, для когнитивного снижения на фоне ХИГМ характерен дефицит в доменах комплексного внимания (скорость обработки информации) и управляющих функций [6, 8]. Домен внимания, влияющий на скорость обработки информации, анатомически вовлекает широкий спектр как корковых, так и подкорковых структур. Изменение когнитивных функций на фоне старения и сосудистых факторов риска связано с синдромом «разобщения» корковых структур из-за повреждения проводников в белом веществе [8]. Сосудистая патология дополнительно влияет на функционирование памяти опосредовано, через домен управляющих функций и рабочую память [26].

Содержание BDNF в сыворотке крови пациентов с ХИГМ было достоверно ниже, чем у пожилых лиц контрольной группы. Уровень BDNF в сыворотке крови у мужчин с ХИГМ оказался статистически значимо более низким ($7815,14 \cdot 10$ нг/мл), чем у женщин

($8466,05 \cdot 10$ нг/мл), ($p < 0,05$). Выявлены достоверные корреляции между уровнем содержания BDNF в сыворотке крови и суммарным баллом БТЛД, которые оказались более сильными у мужчин ($r = 0,68$), чем у женщин ($r = 0,37$, $p < 0,05$).

Таким образом, снижение содержания BDNF в сыворотке крови патогенетически значимо для развития когнитивных расстройств у пожилых пациентов с ХИГМ, особенно мужского пола. В связи с этим в комплексное лечение больных с ХИГМ данной возрастной группы, наряду с препаратами, воздействующими на нейроваскулярные механизмы, и средствами симптоматической направленности, уже на ранних стадиях заболевания целесообразно включать препараты с доказанным нейротрофическим эффектом. Изучение влияния лекарственных средств на экспрессию нейротрофинов, в частности BDNF, представляется весьма перспективным направлением в оптимизации лечения и реабилитации больных с ХИГМ.

Список литературы / References

1. Парфенов ВА. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):61–67. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-35-61-67
Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(Suppl. 3):61–67. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-35-61-67
2. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестник. 2015;10(1):3–30.
Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Kardiologicheskij Vestnik. 2015;10(1):3–30 (In Russ.).
3. Гусев ЕИ, Чуканова ЕИ. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015;115(3):4–8.
Gusev EI, Chukanova EI. Modern pathogenetic aspects of chronic cerebral ischemia. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2015;115(3):4–8. (In Russ.).
4. Калинин МН, Яковлев НА, Слюсарь ТА. Хроническая ишемия головного мозга в пожилом возрасте (патогенетические и клинические аспекты). Тверь, 2016. 226.
Kalinkin MN, Yakovlev NA, Slyusar TA. Chronic cerebral ischemia in old age (pathogenetic and clinical aspects). Tver, 2016. 226. (In Russ.).
5. Воскресенская ОН, Захарова НБ, Тарасова ЮС и др. О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 10(1):32–6. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-32-36
Voskresenskaya ON, Zakharova NB, Tarasova YU, et al. Possible mechanisms of cognitive dysfunction in patients with chronic forms of cerebrovascular diseases. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018; 10(1): 32–6. (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-32-36
6. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste D V., Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders: The DSM-5 approach. Nature Reviews Neurology. 2014; 10(11): 634–42. doi:10.1038/nrneuro.2014.181.
7. Кулеш АА, Шестаков ВВ. Сосудистые недемментные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):68–75.
Kulesh AA, Shestakov VV. Diagnosis, treatment, and rehabilitation in patients with dizziness and cognitive impairment. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017;9(3):68–75. (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-76-80
8. Крупенин ПМ, Перепелов ВА, Перепелова Е и др. Компьютерный анализ данных магнитно-резонансной томографии головного мозга в верификации болезни мелких сосудов и умеренного когнитивного расстройства. Consilium Medicum. 2022;24(2):90–95. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201353
Krupenin P, Perepelov V, Perepelova E, et al. Verifying small vessel disease and mild cognitive impairment with a computational magnetic resonance imaging analysis. CONSILIUM MEDICUM. 2022; 24(2): 90–95. doi:10.26442/20751753.2022.2.201353
9. Zakharov VV, Savushkina IY, Mkhitarjan EA, et al. Age-Related Dynamics of Cognitive Functions in Persons Aged 50–85 Years. Advances in Gerontology. 2018; 8(1): 41–46. doi:10.1134/S2079057018010137.
10. Захаров ВВ. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. Неврология, психиатрия, психосоматика. 2012; 4 (2): 16–21.
Zakharov VV. Evolution of cognitive deficits: mild and moderate cognitive impairments. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2012; 4 (2): 16–21. (In Russ.).
11. Alonso M, Bekinshtein P, Cammarota M, et al. Endogenous BDNF is required for long-term memory formation in the rat parietal cortex. Learn. Mem. 2005; 12: 504–510.
12. Leckie L, Oberlin LE, Voss MW et al. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. Front. Hum. Neurosci. 2014; 8: 985–986.

13. Боголепова АН, Чуканова ЕИ. Проблема нейропластичности в неврологии. Журн. неврол. и психиатр. 2010; 110, 8: 72–75.
Bogolepova AN, Chukanova EI. The problem of neuroplasticity in neurology. Journal of neurol. and a psychiatrist. 2010; 110, 8: 72–75 (In Russ.).
14. Гомазков ОА. Апоптоз нейрональных структур и роль нейротрофических факторов. Биохимические механизмы эффективности пептидных препаратов мозга. Журн. неврол. и психиатр.: приложение «Инсульт». 2002; 7: 17–21.
Gomazkov OA. Apoptosis of neuronal structures and the role of neurotrophic factors. Biochemical mechanisms of the effectiveness of brain peptide drugs. Journal of neurol. and psychiatrist: "Stroke" application. 2002; 7: 17–21 (In Russ.).
15. Park H, Poo M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. Nat. Rev. Neurosci. 2013; 14: 7–23.
16. Waterhouse EG, Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. Mol. Cell. Neurosci. 2009; 42: 81–89.
17. Zhang Y, Partridge WM Neuroprotection in transient focal brain ischemia after delayed intravenous administration of brain-derived neurotrophic factor conjugated to a blood-brain barrier drug targeting system. Stroke. 2001; 32 (6): 1378–1384.
18. Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. Nature Rev. Neurology. 2009; 5 (6): 311–322.
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patient for the clinician. Journal of psychiatric research. 1975; 12(1): 129–138.
20. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. Neurology. 2000; 55: 1621–1626.
21. Блейхер ВМ, Крук ИВ, Боков СН. Методики для исследования внимания и психомоторных реакций. Клиническая патофизиология. М., 2002.
Bleicher VM, Kruk IV, Bokov SN. Methods for the study of attention and psychomotor reactions. Clinical pathopsychology. M., 2002. (In Russ.).
22. Lezak MD Neuropsychology assessment. NY: University Press, 1983. 768 p.
23. O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, Morris RG, Williams SCR, Markus HS. Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. Neurology. 2001; 57(4): 632–8. doi:10.1212/WNL.57.4.632.
24. Захаров ВВ, Яхно НН. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАРМЕД, 2003.
Zakharov VV, Yakhno NN. Memory disorders. M.: GEOTAR MED, 2003. (In Russ.).
25. Gauthier S, Touchon J Subclassification of mild cognitive impairment in research and in clinical practice. Alzheimer's Dis Relat Dis Ann. 2004; 61–70.
26. Kim HW, Hong J, Jeon JC. Cerebral Small Vessel Disease and Alzheimer's Disease: A Review. Frontiers in Neurology. 2020; 11(August): 1–11. doi:10.3389/fneur.2020.00927
27. Kujawski S, Kujawska A, Perkowski R, Androsiuk-Perkowska J, Hajec W, Kwiatkowska M, et al. Cognitive Function Changes in Older People. Results of Second Wave of Cognition of Older People, Education, Recreational Activities, Nutrition, Comorbidities, fUnctional Capacity Studies (COPERNICUS). Frontiers in Aging Neuroscience. 2021; 13(May): 1–12. doi:10.3389/fnagi.2021.653570.

Статья поступила / Received 20.05.24

Получена после рецензирования / Revised 24.05.24

Принята к публикации / Accepted 25.05.24

Сведения об авторах

Слюсарь Татьяна Александровна, д.м.н., профессор каф. неврологии, реабилитации и нейрохирургии¹. ORCID 0000-0002-4952-7669

Слюсарь Ирина Николаевна, медицинский психолог¹. ORCID 0000-0003-4857-2182

Васильева Инна Викторовна, врач-невролог². ORCID 0000-0002-4952-7881

¹ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России, Тверь

²ГБУЗ Тверской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Тверь

Автор для переписки: Слюсарь Татьяна Александровна. E-mail: slyusar.t@inbox.ru

Для цитирования: Слюсарь Т.А., Слюсарь И.Н., Васильева И.В. Паттерн когнитивных изменений и содержание церебрального нейротрофического фактора у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Медицинский алфавит. 2024; (12): 43–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-12-43-46>

About authors

Slyusar Tatyana A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Neurology, Rehabilitation and Neurosurgery¹. ORCID 0000-0002-4952-7669

Slyusar Irina N., medical psychologist¹. ORCID 0000-0003-4857-2182

Vasilyeva Inna V., neurologist². ORCID 0000-0002-4952-7881

¹Tver State Medical University, Tver, Russia

²Clinical Emergency Hospital, Tver, Russia

Corresponding author: Slyusar Tatyana A. E-mail: slyusar.t@inbox.ru

For citation: Slyusar T.A., Slyusar I.N., Vasilyeva I.V. Pattern of cognitive changes and content of cerebral neurotrophic factor in patients with chronic cerebral ischemia. Medical alphabet. 2024; (12): 43–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-12-43-46>

