

Содержание церебрального нейротрофического фактора у пациентов пожилого возраста в остром периоде ишемического инсульта

Ю. В. Абраменко, к.м.н., доцент
Т. А. Слюсарь, д.м.н., проф.

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

Evaluated serum levels of brain-derived neurotrophic factor (bdnf) in elderly patients with acute ischemic stroke

Yu. V. Abramenko, T. A. Slyusar
Tver State Medical University, Tver, Russia

Резюме

Цель исследования. Определить содержание церебрального нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови пожилых пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) в сопоставлении с показателями клинических шкал. **Материалы и методы.** Определено содержание церебрального нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови у пациентов пожилого возраста в остром периоде ИИ (n = 39), у пациентов пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) (n = 28) и у сопоставимых с ними по полу и возрасту лиц контрольной группы (n = 26). У больных в остром периоде ИИ проводилась оценка по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), индексу мобильности Ривермид, модифицированной шкале Ренкина и индексу повседневной активности Бартела. **Результаты.** Содержание BDNF в сыворотке крови пациентов в остром периоде ИИ ($6585,39 \times 10$ нг/мл) было достоверно ниже, чем у пациентов с ХИГМ ($8449,84 \times 10$ нг/мл) и у лиц контрольной группы ($16565,65 \times 10$ нг/мл) ($p < 0,01$). Выявлены достоверные корреляции между средним уровнем содержания BDNF в сыворотке крови у пациентов в остром периоде ИИ и выраженностью неврологического дефицита, уровнями повседневной активности и функциональной независимости ($p < 0,01$). Полученные данные могут иметь значение для индивидуализации диагностических и терапевтических мероприятий у пожилых пациентов в остром периоде ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, церебральный нейротрофический фактор (BDNF), шкала NIHSS, индекс мобильности Ривермид, модифицированная шкала Ренкина, индекс повседневной активности Бартела.

Summary

Objective. To find relationships between serum levels of BDNF and clinical characteristics of elderly patients with acute ischemic stroke. **Material and methods.** We measured serum levels of BDNF in elderly patients with acute ischemic stroke (n = 39), in elderly patients with chronic brain ischemia (CBI) (n = 28) and in gender and age matched healthy controls (n = 26). Patient's status was assessed using the NIHSS, the Rivermead mobility index, the modified Renkin scale, the Barthel ADL index. **Results.** The serum levels of BDNF were significantly lower in acute ischemic stroke patients ($6,585.39 \times 10$ ng/ml) as compared to patients with CBI ($8,449.84 \times 10$ ng/ml) and healthy controls ($16,565.65 \times 10$ ng/ml) ($p < 0.01$). The serum levels of BDNF in acute ischemic stroke patients were strongly correlated with degree of neurological deficit, levels of daily activity and functional independence ($p < 0.01$). The received data may be important for individualization of diagnostics and therapeutic interventions in elderly patients with acute ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), the NIHSS, the Rivermead mobility index, the modified Renkin scale, the Barthel ADL index.

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются одной из ведущих причин смертности (в остром периоде инсульта из 100 больных умирают 35–40) и инвалидизации населения во всем мире. Ежегодно в России регистрируется 450 тыс. случаев ОНМК. Заболеваемость ишемическим инсультом (ИИ) достигает 2,5–3,0 случая на 1 тыс. человек в год. Среди лиц старше 50–55 лет частота мозговых инсультов увеличивается в 1,8–2,0 раза в каждом последующем десятилетии жизни. Показатель инвалидизации после перенесенного инсульта составляет 3,2 случая на 10 тыс. че-

ловек, лидируя среди причин стойкой утраты трудоспособности [2, 4].

Согласно современным представлениям [3], расстройства церебральной циркуляции и нарушение обеспечения тканей головного мозга кислородом, возникающие при ИИ, приводят к развитию целого каскада множественных биохимических процессов, включающих нарушение мембранной целостности и ионного транспорта, прогрессирующий протеолиз, дисбаланс нейромедиаторов и других систем химических регуляторов, и в конечном счете индукцию процессов апоптоза, ведущих к гибели попу-

ляций нервных клеток. В последние годы интенсивно изучается участие в патогенезе острой церебральной ишемии различных нейротрофических ростовых факторов (НРФ), которые являются физиологически активными полипептидами, регулирующими рост и дифференцировку нейронов в процессе филогенеза, а также способствующими формированию новых синаптических связей в постнатальном периоде [7]. Показано, что НРФ могут как вовлекаться в патологический процесс неспецифично (как отголосок общей картины ишемического «шторма» в структурах мозга), так и играть

роль протективных факторов или, наоборот, соучастников картины патогенеза [1].

В настоящее время большое внимание уделяется церебральному нейротрофическому фактору (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), отвечающему за пролиферацию, дифференцировку, структурно-функциональную стабильность и поддержание жизнеспособности нейронов. Также BDNF является регулятором стимулзависимого синаптогенеза и долговременной потенциации в различных отделах головного мозга [8]. На экспериментальных моделях продемонстрирован нейропротективный эффект BDNF при остром ИИ: внутривенное введение конъюгированной формы BDNF с моноклональными антителами рецептора трансферрина оказывало защитное действие на ишемизированный мозг крысы. Эффект выражался в существенном (до 70%) снижении объема кортикального инсульта при наблюдении от 24 часов до семи суток [9]. Снижение экспрессии BDNF наблюдается при болезни Альцгеймера и других формах деменции, болезни Паркинсона, хорее Геттингтона, сахарном диабете второго типа, ожирении, метаболическом синдроме и ряде психиатрических заболеваний [5, 10]. Исследование содержания НРФ в сыворотке крови пожилых пациентов с острым ИИ представляет интерес с точки зрения оптимизации их лечения путем применения лекарственных средств нейротрофического действия.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось определение содержания церебрального нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови пожилых пациентов в остром периоде ИИ в сопоставлении с показателями клинических шкал.

Материалы и методы исследования

Обследовали 39 пациентов с впервые развившимся ишемическим инсультом в возрасте от 60 до 74 лет (21 женщина и 18 мужчин, средний возраст $64,8 \pm 1,2$ года), го-

спитализированных в течение первых трех часов с момента появления клинических симптомов. Диагноз устанавливали на основании принятых в нашей стране критериев. Всем больным, включенным в исследование, проводилась терапия в соответствии со стандартами РФ, рекомендуемыми для лечения ИИ (приказ МЗ РФ № 1740н от 29.12.2012). У 24 пациентов ИИ развился в каротидном бассейне: у 14 — слева, у 10 — справа. У 15 пациентов диагностировали ИИ в вертебробазилярном бассейне (ВББ). Группу сравнения составили 28 пациентов (15 женщин и 13 мужчин, средний возраст $65,1 \pm 1,1$ года) с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) II стадии на фоне артериальной гипертензии и ее сочетания с атеросклерозом. В группу контроля вошли 26 практически здоровых лиц (14 женщин и 12 мужчин, средний возраст $64,5 \pm 1,1$ года).

Критериями включения больных в исследование были: возраст от 60 до 74 лет; ИИ, верифицированный результатами компьютерной томографии головного мозга и ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, с локализацией процесса в каротидном или вертебробазилярном бассейне; уровень сознания по шкале комы Глазго (при поступлении в стационар) — 13–15 баллов; выраженность неврологического дефицита по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) (при поступлении в стационар) — от 10 до 17 баллов; преобладающая клиническая симптоматика — афатические расстройства и парезы конечностей различной степени выраженности; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: геморрагический инсульт (внутричерепное или субарахноидальное кровоизлияние); тотальная афазия; психомоторное возбуждение; угнетение сознания (по шкале комы Глазго менее 13 баллов); тяжелое соматическое состояние; перенесенные инсульты.

Оценка состояния пациентов с ИИ проводилась в первый день

при поступлении и на 10-й день заболевания с использованием шкалы NIHSS, индекса мобильности Ривермид, модифицированной шкалы Ренкина, индекса повседневной активности Бартела. Концентрацию BDNF в сыворотке крови измеряли иммуноферментным методом у пациентов с ИИ в первый день при поступлении, а также у пациентов с ХИГМ II стадии и пожилых лиц контрольной группы.

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

Результаты и обсуждение

Выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS в первый день при поступлении у пациентов с ИИ в каротидном бассейне и с ИИ в ВББ статистически значимо не различалась. При оценке динамики клинического состояния больных на 10-й день заболевания выявлен значительный регресс симптоматики (более чем на 4 балла) в обеих группах пациентов ($p < 0,05$ – $0,01$), однако у пациентов с ИИ в ВББ регресс достоверно был более выражен по сравнению с показателем у пациентов с ИИ в каротидном бассейне ($p < 0,05$) (см. табл.).

При исследовании динамики изменения индекса мобильности Ривермид отмечено, что в первый день при поступлении средний результат был несколько хуже у пациентов с ИИ в каротидном бассейне ($1,8 \pm 0,1$ балла, возможность самостоятельных поворотов в кровати), чем с ИИ в ВББ ($2,3 \pm 0,1$ балла, переход из положения лежа в положение сидя), однако не достигал статистической значимости. На 10-й день заболевания отмечена достоверная положительная динамика индекса мобильности Ривермид у пациентов в обеих группах ($p < 0,01$), однако средний результат был статистически значимо выше у пациентов с ИИ в ВББ ($7,5 \pm 0,2$ балла, ходьба по комнате) по сравнению с больными с ИИ в каротидном бассейне ($6,5 \pm 0,1$ балла, перемещение на стул и обратно без посторонней помощи) ($p < 0,05$) (см. табл.).

Таблица

Динамика регресса неврологического дефицита и восстановления функциональной активности у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (баллы, $M \pm m$)

Показатель	ИИ в каротидном бассейне (n = 24)		ИИ в ВББ (n = 15)	
	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день
Шкала NIHSS	13,5 $\pm$ 0,1	8,9 $\pm$ 0,2*	13,3 $\pm$ 0,2	6,5 $\pm$ 0,2**, °
Индекс мобильности Ривермида	1,8 $\pm$ 0,1	6,5 $\pm$ 0,1**	2,3 $\pm$ 0,1	7,5 $\pm$ 0,2**, °
Модифицированная шкала Ренкина	4,9 $\pm$ 0,1	4,1 $\pm$ 0,1*	4,6 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,1*, °
Индекс повседневной активности Бартела	20,2 $\pm$ 0,1	48,9 $\pm$ 0,2**	26,8 $\pm$ 0,2	63,1 $\pm$ 0,1**, °

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — достоверные различия показателя по сравнению с исходными; ° — $p < 0,05$; °° — $p < 0,01$ — достоверные различия показателя у пациентов с ИИ в каротидном бассейне и с ИИ в ВББ.

При оценке уровня функциональной активности по модифицированной шкале Ренкина выявлено достоверное снижение среднего балла к 10-му дню заболевания у пациентов с ИИ независимо от локализации ($p < 0,05$). Однако у пациентов с ИИ в ВББ полученный результат соответствовал умеренным признакам инвалидности (больной нуждается в некоторой посторонней помощи, но может самостоятельно ходить), тогда как у пациентов с ИИ в каротидном бассейне на 10-й день заболевания средний балл по модифицированной шкале Ренкина трактовался как выраженное нарушение жизнедеятельности (см. табл.).

При анализе динамики уровня повседневной активности по шкале Бартел отмечено статистически значимое улучшение показателей у пациентов с ИИ независимо от локализации к 10-му дню исследования ($p < 0,01$). Однако результат, достигнутый после завершения исследования, у пациентов с ИИ в ВББ следует расценивать как умеренную зависимость в повседневной жизни и возможности дальнейшей реабилитации без ограничений, а у пациентов с ИИ в каротидном бассейне — как выраженную зависимость в повседневной жизни и возможность дальнейшей реабилитации с посторонним сопровождением (см. табл.).

Содержание BDNF в сыворотке крови пациентов с ИИ ($6585,39 \times 10$ нг/мл) было достоверно ниже ($p < 0,01$), чем у пациентов с ХИГМ II стадии ($8449,84 \times 10$ нг/мл) и у пожилых лиц контрольной группы ($16565,65 \times 10$ нг/мл). При этом уровень BDNF в сыворотке крови

у пациентов с ХИГМ II стадии оказался также статистически значимо более низким, чем у пожилых лиц контрольной группы ($p < 0,01$). Содержание BDNF в сыворотке крови пациентов с ИИ в каротидном бассейне независимо от стороны локализации ($6467,90 \times 10$ нг/мл) оказалось достоверно ниже ($p < 0,05$), чем при наличии ИИ в ВББ ($7353,91 \times 10$ нг/мл). Учитывая, что дефицит НРФ считается результатом угнетения их синтеза в условиях ограничения перфузии и гипоксии ткани головного мозга [1], можно предположить, что более низкое содержание BDNF в крови пациентов при формировании инфаркта мозга в каротидном бассейне в определенной степени может служить индикатором большей тяжести патологического цереброваскулярного процесса. Это подтверждалось менее выраженным регрессом неврологического дефицита по шкале NIHSS и более низкими уровнями повседневной активности и функциональной независимости по индексу мобильности Ривермида, модифицированной шкале Ренкина и индексу повседневной активности Бартела на 10-й день заболевания у пациентов с ИИ в каротидном бассейне по сравнению с соответствующими показателями у больных с ИИ в ВББ ($p < 0,05-0,01$) (см. табл.). Статистически значимых различий между уровнем BDNF в сыворотке крови у пациентов с ИИ разного пола независимо от локализации очага инфаркта в головном мозге установлено не было.

Выявлены достоверные корреляции между средним уровнем

содержания BDNF в сыворотке крови и выраженностью неврологической симптоматики по шкале NIHSS, а также средними баллами по индексу мобильности Ривермида, модифицированной шкале Ренкина и индексу повседневной активности Бартела, которые оказались более сильными на 10-й день заболевания (соответственно $r = -0,73$; $r = 0,55$; $r = -0,68$ и $r = 0,69$; $p < 0,01$), чем в первый день ($r = -0,49$; $r = 0,31$; $r = -0,36$ и $r = 0,39$; $p < 0,05$). Это подтверждает данные литературы о решающей роли НРФ в восстановлении функций при сосудистых поражениях нервной системы [10]. Физические упражнения способствуют повышению концентрации BDNF, которое четко коррелирует с улучшением когнитивных функций и качеством жизни больных, при этом чем старше пациенты, тем более выражен этот эффект [6]. Это обосновывает целесообразность как можно более раннего включения рациональной лечебной физкультуры в план лечения и реабилитации пожилых пациентов с ИИ, конечно, с учетом тяжести состояния больного.

Заключение

Таким образом, у пожилых пациентов в остром периоде ИИ выявлен более низкий уровень BDNF в сыворотке крови по сравнению с пациентами с ХИГМ II стадии и практически здоровыми лицами пожилого возраста. Концентрация BDNF в сыворотке крови пациентов с ИИ в каротидном бассейне оказалась также достоверно ниже, чем при наличии ИИ в ВББ. То есть снижение

содержания BDNF в сыворотке крови пациентов в остром периоде ИИ может служить индикатором тяжести патологического цереброваскулярного процесса. Установлена взаимосвязь между концентрацией BDNF в сыворотке крови и выраженностью неврологического дефицита, а также уровнями повседневной активности и функциональной независимости пациентов в остром периоде ИИ. В связи с этим при обследовании пациентов пожилого возраста в остром периоде ИИ рекомендуется определять концентрацию BDNF в сыворотке крови с целью оценки активности церебральных нейропластических изменений и прогнозирования эффективности последующей реабилитации. Помимо препаратов, включенных в стандарты РФ для лечения ОНМК (гемодилюция, гипотензивные и нейрометаболические препараты, антиагреганты, анти-

коагулянты, статины), в комплексное лечение пожилых больных с ИИ уже на ранних стадиях целесообразно включать препараты, главной мишенью терапевтического воздействия которых должна стать стимуляция нейропластичности. Поэтому изучение влияния лекарственных средств на экспрессию нейротрофинов, в частности BDNF, представляется весьма перспективным направлением в оптимизации лечения и реабилитации больных с ИИ.

Список литературы

1. Боголепова А.Н., Чуканова Е.И. Проблема нейропластичности в неврологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. № 8. С. 72–75.
2. Гусев Е.Б., Коновалов А.Н., Никифоров А.С. Клиническая неврология. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014.
3. Федин А.И. Клинические аспекты патогенетической терапии ишемии головного мозга. Минимизация негативного прогноза. М.: ООО «АСТ», 2016.
4. Шмонин А.А., Панов И.Ю., Симаненкова А.В., Просвирина М.С., Чеканов С.С., Мельникова Е.В., Власов Т.Д. Эндогенная нейтропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин, пре- и посткондиционирование. Оригинальные статьи. Экспериментальная неврология. 2010. № 4, вып. 3. С. 329–35.
5. He M., Wang G. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Acta. Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai). 2014. Vol. 46. P. 426–427.
6. Leckie L., Oberlin L.E., Voss M.W. et al. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. Front. Hum. Neurosci. 2014. Vol. 8. P. 985–986.
7. Park H., Poo M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. Nat. Rev. Neurosci. 2013. Vol. 14. P. 7–23.
8. Waterhouse E.G., Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. Mol. Cell. Neurosci. 2009. Vol. 42. P. 81–89.
9. Zhang Y., Pardridge W.M. 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. Vol. 32 (6). P. 1378–1384.
10. Zuccato C., Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. Eur. J. Neurosci. 2009. Vol. 23 (6). P. 311–322.

Для цитирования. Абраменко Ю.В., Слюсарь Т.А. Содержание церебрального нейротрофического фактора у пациентов пожилого возраста в остром периоде ишемического инсульта // Медицинский алфавит. Серия «Неврология и психиатрия». — 2019. — Т. 1. — 2 (377). — С. 48–51.



СТОП-ИНСУЛЬТ



ВРЕМЯ ЖИТЬ!

Всероссийская Премия
в области борьбы с инсультом

В Москве вручат Всероссийскую премию «Время жить!» в области борьбы с инсультом

14 марта 2019 года в Москве во второй раз пройдет торжественная церемония вручения Всероссийской премии «Время жить!». Она учреждена Национальной ассоциацией по борьбе с инсультом (НАБИ) и Союзом реабилитологов России при поддержке Министерства здравоохранения РФ и является частью федерального социально-образовательного проекта «Стоп-Инсульт».

Информация о премии: <http://stop-insult.ru>