

УДК 616.831-005-0017.17-009.85-06:616.89)-074(470.53-25)

## НЕЙРОТРОФИНЫ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

*С.В. Цепилов<sup>1</sup>, Ю.В. Каракулова<sup>2\*</sup>*

<sup>1</sup>Курорт «Ключи», с. Суксун, Пермский край,

<sup>2</sup>Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия

## BLOOD NEUROTROPHINS IN CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

*S.V. Tsepilov<sup>1</sup>, Yu.V. Karakulova<sup>2\*</sup>*

<sup>1</sup>Health Resort “Klyuchi”, s.Suksun, Perm Krai

<sup>2</sup>Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Russian Federation

---

**Цель.** Изучить эмоциональный, когнитивный статус, качество жизни и количественное содержание нейротрофических факторов BDNF, CNTF в сыворотке крови у больных с I и II стадией хронической ишемии мозга (ХИМ).

**Материалы и методы.** Обследовано 73 пациента (13 мужчин и 60 женщин, средний возраст –  $63 \pm 6$  лет) с ХИМ, находившихся на курорте «Ключи» Пермского края. Проводилось психометрическое тестирование и определение сывороточных нейротрофических факторов (Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF)).

**Результаты.** У обследованных пациентов выявлены когнитивные и эмоциональные нарушения различной степени и снижение количественного содержания BDNF в сыворотке крови ( $386,4 \pm 107$  пг/мл). Средний показатель CNTF составил  $125 \pm 10,5$  пг/мл, что не отличалось от контрольных цифр. Уровень BDNF коррелировал со степенью когнитивных нарушений и выраженностью неврологического дефицита.

**Выводы.** У пациентов с ХИМ наблюдается снижение когнитивных функций, связанных с недостатком мозгового нейротрофического фактора BDNF в крови, который возникает, вероятно, в результате снижения мозговой активности в условиях обедненного кровотока в мозге.

**Ключевые слова.** Хроническая ишемия мозга, когнитивные расстройства, нейротрофический фактор головного мозга.

**Aim.** To study the emotional and cognitive statuses, quality of life as well as quantitative content of neurotrophic factors such as blood serum BDNF, CNTF in patients with stages I and II chronic cerebral ischemia (CCI).

**Materials and methods.** Seventy three patients (13 men and 60 women with a mean age of  $63 \pm 6$  years) with CCI were examined and treated at the Health Resort “Klyuchi”. All of them underwent psychometric testing and determination of serum neurotrophic factors (brain-derived neurotrophic factor (BDNF), ciliary neurotrophic factor (CNTF)).

**Results.** Cognitive and emotional disorders of different degrees and decrease in quantitative blood serum BDNF content ( $386,4 \pm 107$  pg/ml) was revealed. A mean index of CNTF was  $125 \pm 10,5$  pg/ml, that did not differ from the control figures; BDNF level correlated with the degree of cognitive disorders and manifestation of neurological deficit.

---

© Цепилов С.В., Каракулова Ю.В., 2016

тел. +7 912 884 40 07

e-mail: julia.karakulova@mail.ru

[Цепилов С.В. – врач-невролог; Каракулова Ю.В. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии имени профессора В.П. Первушина].

**Conclusions.** Among CCI patients there was observed a reduction in cognitive functions connected with deficit of cerebral neurotrophic factor BDNF in blood, which occurs, probably, as a result of decrease in cerebral activity in conditions of depleted cerebral blood flow.

**Key words.** Chronic cerebral ischemia, cognitive disorders, cerebral neurotrophic factor.

## ВВЕДЕНИЕ

Под термином хроническая ишемия мозга (ХИМ) следует понимать медленно прогрессирующую церебральную дисфункцию, возникающую вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани в условиях церебральной гипоперфузии [2, 7]. Термин «хроническая ишемия мозга» используется в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра вместо применявшегося ранее термина «дисциркуляторная энцефалопатия». По данным различных авторов, когнитивные нарушения сосудистого генеза выявляются у 5–22 % пожилых лиц [9, 10], при этом на аутопсии сосудистые изменения микровазкулярной природы обнаруживают примерно у трети пожилых лиц. В зарубежной литературе и Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделено несколько нозологических единиц хронической недостаточности мозгового кровообращения, отличных по этиологическому фактору. В частности, представлены церебральный атеросклероз (I67.2), прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера, I67.3), гипертензивная энцефалопатия (I 67.4), хроническая ишемия мозга (I 67.8), цереброваскулярная болезнь неуточненная (I67.9).

Этиология и патогенез ХИМ обусловлены нарушением ауторегуляции мозгового кровотока. Величина мозгового кровотока прямо пропорциональна перфузионному давлению, которое зависит от сердечного

выброса, и обратно пропорциональна сопротивлению мозговых сосудов. Постоянный уровень перфузии мозговой ткани регулируется системой ауторегуляции, контролирующей приток крови к разным отделам головного мозга в пределах системного артериального давления от 60 до 150 мм рт. ст., а поддержание достаточного уровня мозгового кровотока возможно лишь до тех пор, пока не развились выраженные изменения мелких сосудов мозга, которые представляют «метаболический уровень» мозгового кровообращения [7, 8]. Таким образом, основой начальных проявлений ХИМ является диссоциация между метаболическими потребностями мозга и возможностью их обеспечения адекватным уровнем церебрального кровообращения. Это положение усугубляется в условиях огромной информационной и эмоциональной нагрузки на человека в современном обществе, требующей высокой активации метаболизма центральной нервной системы, что компенсируется увеличением перфузионного давления мозговой ткани, прежде всего за счет повышения системного артериального давления (АД) [6, 8]. В результате длительной «нищенской» церебральной перфузии в мозге запускается сложный каскад реакций с явлениями гипоксии, некроза и апоптоза, нарушается синаптическая пластичность и функциональная активность нейронов, что обуславливает клиническую картину заболевания. Одним из главных клинических проявлений ХИМ являются когнитивные нарушения [2, 6, 7]. В экспериментальных работах показано, что степень когнитивных наруше-

ний напрямую зависит от процессинга нейротрофического мозгового фактора (Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), который участвует в стимуляции роста нервных клеток, репаративных процессах нервной ткани [1, 4, 12]. В экспериментальных работах при других видах патологии определены такие нейротрофические факторы, как фактор роста нервов, нейротрофический мозговой фактор, глиальный нейротрофический фактор, участвующие в стимуляции роста нервных клеток, индуцирующих дифференцировку нейронов, усиливающие репаративные процессы нервной ткани после повреждения [7, 12]. В настоящее время известно [11], что нейрогенез происходит не только в эмбриональном и раннем постнатальном периодах, но и у взрослого человека в течение жизни преимущественно в субвентрикулярной зоне и зубчатой извилине. Вышеперечисленные исследования позволяют предположить участие нейротрофических факторов в процессах восстановления за счет стимуляции нейрогенеза и активации нейрорепаративных процессов.

В последние годы, несмотря на определенные успехи изучения этиологии, патогенетических механизмов, клиники ХИМ [2, 6], формирование действенной системы реабилитации и профилактики в известной мере сдерживается отсутствием работ по изучению функционального состояния мозга на основе комплексного анализа вегетативных и нейропсихологических показателей, позволяющих наиболее точно характеризовать состояние адаптации [3, 8].

*Цель работы* – изучить эмоциональный, когнитивный статус, качество жизни и количественное содержание нейротрофических факторов BDNF, CNTF в сыворотке крови у больных с I и II стадией ХИМ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 73 человека с I–II стадией ХИМ, находившихся на курорте «Ключи» Пермского края. Среди них было 13 мужчин (18 %) и 60 женщин (82 %) в возрасте от 42 до 82 лет. Средний возраст пациентов составил  $63 \pm 6$  лет. Критерием включения было наличие факторов риска развития сосудистых церебральных нарушений (артериальной гипертензии и/или атеросклероза), субъективные и объективные признаки когнитивных расстройств, являющихся диагностическим ядром ХИМ. При поступлении проводилось общеклиническое, неврологическое (шкала National Institutes of Health-National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NIH-NINDS), шкала повседневной активности Бартелл), психометрическое тестирование всех больных (шкала депрессии Бека, тест реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера-Ханина, опросник и схема вегетативных нарушений, краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE) и батареи лобной дисфункции – FAB). Для определения сывороточных нейротрофических факторов BDNF и CNTF использовался сэндвич-метод иммуноферментного анализа с помощью наборов SEA 011Hu ELICA BDNF, CNTF. Контрольную группу составили 18 относительно здоровых добровольцев, сопоставимых с лицами основной группы по полу и возрасту. Среди них было 15 (83,3 %) женщин и 3 (16,6 %) мужчины в возрасте 49–74 года. Средний возраст обследуемых составил  $61,22 \pm 4,2$  г. Данные методы исследования были использованы до лечения больных на курорте «Ключи». Статистическая обработка результатов проводилась на IBM PC с помо-

щью интегрированного пакета для статистического анализа Statistica v.6 (описательная статистика, непараметрические методы).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При первом визите пациенты жаловались на головные боли (54 %), снижение памяти (100 %) и настроения (74 %), шум в голове (22 %), нарушение координации движений (38 %). При объективном неврологическом осмотре выявлены нарушение процессов конвергенции (12 %), симптомы орального автоматизма (68 %), пирамидная недостаточность легкой степени (28 %), амиостатический синдром (18 %), нарушение координации движений (32 %), эмоциональные и мнестические расстройства различной степени выраженности.

Средний балл по шкале NIHSS до лечения в группе пациентов с ХИМ составил  $3,08 \pm 0,9$ , степень инвалидизации по шкале Barthell –  $94,5 \pm 6,2$  балла (в группе контроля –  $97,5 \pm 0,83$  балла,  $p = 0,045$ ). Анализ состояния эмоционально-личностной сферы больных ХИМ по шкале депрессии Бека (самоопросник) определил наличие тяжелой депрессии у 3 пациентов, выраженной депрессии – у 7, умеренной – у 23 человек, легкой – у 22. У 18 обследованных по данной шкале депрессии не выявлено. Среднее значение депрессии по шкале Бека составило  $10,86 \pm 1,4$ , что соответствует легкой степени (субдепрессия) и достоверно ( $p < 0,05$ ) превышает аналогичный показатель в группе контроля ( $8,28 \pm 1,25$  балла). Тест Спилбергера-Ханина показал высокий уровень ситуативной и личностной тревожности ( $44,5 \pm 8,5$  и  $46,2 \pm 5,02$  балла соответственно), что существенно ( $p < 0,05$ ) превышает средние цифры группы контроля ( $35,06 \pm 1,24$  и  $40,61 \pm 1,46$ ).

Тестирование когнитивных функций пациентов с ХИМ при помощи шкалы MMSE выявило снижение оценки до  $25,08 \pm 2,22$  балла, что достоверно ( $p = 0,01$ ) меньше, чем у здоровых лиц группы контроля ( $28,67 \pm 0,21$ ). Батарея лобной дисфункции также выявила снижение среднего показателя у пациентов с ХИМ до  $14,9 \pm 2,6$  балла (здоровые –  $16,83 \pm 0,20$ ,  $p = 0,030$ ). При ранжировании результатов краткой шкалы оценки психического статуса у 58 человек имели место додементные когнитивные нарушения, у 13 человек выявлена деменция легкой степени выраженности, у 2 – умеренной степени.

Содержание BDNF у пациентов с ХИМ оказалось существенно ниже, чем в контрольной группе относительно здоровых лиц ( $916,00 \pm 229,53$  пг/мл), не страдающих когнитивными нарушениями и хроническим цереброваскулярным заболеванием, и составило  $386,4 \pm 107$  пг/мл. Средний количественный показатель другого нейротрофина, который относится к семейству нейрокининов и в большей степени связан с жизнедеятельностью глиальных клеток, – CNTF составил  $125 \pm 10,5$  пг/мл, что достоверно не отличалось от контрольных цифр ( $162,20 \pm 22,3$ ).

Уровень BDNF, как показал корреляционный анализ, взаимосвязан с когнитивными, эмоциональными показателями и выраженностью неврологического статуса. При исследовании продемонстрировано, что чем меньше значения количественного содержания гуморального BDNF, тем более низкие показатели когнитивного статуса и более выраженная неврологическая симптоматика регистрировались у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Увеличение мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови способствовало уменьшению тревоги, депрессии.

## Выводы

Результаты исследования продемонстрировали, что у всех обследованных пациентов с ХИМ имеют место эмоциональные нарушения тревожно-депрессивного спектра и когнитивные расстройства различной степени выраженности. Хотя пациенты чаще всего жаловались на головную боль, головокружение, шум в ушах, быструю утомляемость, когнитивные нарушения следует признать наиболее существенным проявлением заболевания. У большинства пациентов с ХИМ преобладали нейродинамические и регуляторные когнитивные нарушения, связанные с дисфункцией соответственно I (энергетического, лимбико-ретикулярного комплекса) и III (аналитико-синтетического, лобной доли) структурно-функциональных блоков по А.Р. Лурия [5]. Это проявлялось замедленностью психической деятельности, ослаблением внимания, снижением речевой активности, нарушением планирования, организации и контроля деятельности, что соответствовало в большинстве случаев (80 % пациентов) степени легких и умеренных когнитивных нарушений. Однако у 20 % обследованных пациентов выявлены когнитивные нарушения по типу легкой (13 человек) и умеренной (2 больных) деменции.

Второй важный вывод из проведенного исследования: выявленные у пациентов с ХИМ эмоциональные нарушения тревожно-депрессивного спектра и когнитивные расстройства коррелируют со снижением уровня нейротрофических факторов мозга, в частности BDNF. Можно предположить, что потребности нейротрофических факторов, необходимых для процессов нейрогенеза,

регенерации и нейропластичности в условиях хронической гипоксии мозга, возрастают и характеризуют снижение мозговой активности в условиях обедненного кровотока. Полученные результаты способствуют поиску эффективных методов лечения и реабилитации пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью, направленных на повышение нейрорегенераторных возможностей мозга.

## Библиографический список

1. *Гомазков О.А.* Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. М: Икар 2006; 332.
2. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М.: Медицина 2001; 328.
3. *Ковальчук В.В.* Терапевтические возможности улучшения когнитивных функций, психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов после инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015; 12: 92–98.
4. *Каракулова Ю.В., Амирахова Л.Ш.* Роль нейротрофинов в восстановлении после ишемического инсульта под влиянием нейропротекторной терапии. Неврологический журнал 2014; 6: 36–39.
5. Сосудистые заболевания нервной системы. Под ред. Е.В. Шмидта. М.: Медицина 1975; 284.
6. *Федин А.И.* Современные аспекты нейропротекции и нейропластичности: от теории к практике. Инновационные подходы к нейропротекции: материалы науч.-практ. конф. М. 2012.
7. *Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М.* Молекулярные ме-

ханизмы формирования ишемической толерантности головного мозга (Обзор литературы. Часть 2). Вестник Российской академии медицинских наук 2012; 7: 20–29.

8. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. Российский медицинский журнал 2002; 10 (12–13): 28–37.

9. Grigsby J., Kaye K., Sherterly S.M. *et al.* Prevalence of disorders of executive cognitive functioning among elderly. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 213–220.

10. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. *et al.* Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology* 2000; 54: 447–451.

11. Tyler W.J., Perrett S., Pozzo-Miller L.D. The role of neurotrophins in neurotransmitter release. *Neuroscientist* 2002; 8: 524–531.

12. Webster M.J. *et al.* BDNF mRNA expression during postnatal development, maturation and aging of the human prefrontal cortex. *Dev Brain Res* 2002; 139 (2): 139–150.

Материал поступил в редакцию 5.10.2016