

ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ

Долгова И.Н.¹, Хыбыртова М.Р.², Батурин В.А.¹, Муратова А.Ю.²

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России», Ставрополь, e-mail: i.dolgova@inbox.ru;

²ГБУЗ СК ГKB СМП г. Ставрополя, e-mail: H.marina91@mail.ru

Проведено изучение клинических и инструментальных данных у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ). В I и II основных клинических группах с ХИМ I и ХИМ II стадии в каротидном и вертебробазилярном бассейнах выявили диффузное очаговое поражение брахиоцефальных артерий при наличии гемодинамически не значимых стенозов атеросклеротического характера. При нейровизуальном исследовании выявлены атрофические и дисциркуляторные изменения вещества головного мозга, наиболее выраженные во II основной группе. Нейropsychологическое тестирование выявило снижение когнитивных функций легкой и умеренной степени, наиболее выраженное во II основной группе с ХИМ II стадии. Определены значения аутоантител к NMDA-рецепторам в группах с легкими и умеренными когнитивными нарушениями. Максимальные значения концентрации аутоантител к NMDA-рецепторам отмечены во II основной группе с умеренными когнитивными нарушениями. Показано изменение иммунологических данных у пациентов с хронической ишемией мозга, наиболее выраженное во II стадии заболевания. Выявлена диагностическая роль аутоантител к NMDA-рецепторам при хронической ишемии мозга, которые можно рассматривать как фактор риска у данной категории пациентов.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, когнитивные нарушения, аутоантитела к NMDA-рецепторам.

FACTORS OF FORMATION OF CHRONIC CEREBROVASCULAR DISORDERS

Dolgova I.N.¹, Khybyrtova M.R.², Baturin V.A.¹, Muratova A.Yu.²

¹Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia», Stavropol, e-mail: i.dolgova@inbox.ru;

²GBUZ SK GKB SMP, Stavropol, e-mail: H.marina91@mail.ru

The study of clinical and instrumental data in patients with chronic cerebral ischemia was carried out. Diffuse focal lesion of the brachiocephalic arteries in the presence of hemodynamically insignificant atherosclerotic stenoses was detected in the carotid and vertebrobasilar basins in the I and II main clinical groups with stage I and II chronic cerebral ischemia in the carotid and vertebrobasilar basins. Neuroimaging revealed atrophic and dyscirculatory changes in the brain substance, most pronounced in the II main group. Neuropsychological testing revealed a decrease in cognitive functions of mild and moderate degrees, most pronounced in the II main group with chronic cerebral ischemia II art. The values of autoantibodies to NMDA receptors were determined in groups with mild and moderate cognitive impairment. The maximum concentrations of autoantibodies to NMDA receptors were observed in the II main group with moderate cognitive impairment. The change in immunological data in patients with chronic cerebral ischemia was shown, the most pronounced in the II stage of the disease. The diagnostic role of autoantibodies to NMDA receptors in chronic cerebral ischemia has been revealed, which can be considered as a risk factor in this category of patients.

Keywords: chronic brain ischemia, cognitive disorders, autoantibodies to NMDA receptors.

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – наиболее частое патологическое состояние в практике невролога, проявляющееся многообразными общемозговыми симптомами, требующими своевременной ранней диагностики для их устранения [1–4]. Распространенность заболевания обусловлена широким спектром факторов, формирующих цереброваскулярные расстройства, среди которых: атеросклеротические изменения сосудов мозга, кардиальная патология, эндокринные нарушения, изменения свертывающей системы и

другие, более редкие нарушения. Прогноз течения заболевания определяется степенью когнитивных нарушений [5–7]. Известно, что глутаматергическая система тесно связана с такими важными функциями, как память, обучение, концентрация внимания, процессы запоминания. Согласованная работа системы обеспечивает пластичность синапсов, рост и развитие нейронов, регуляцию движений. Основными ионотропными рецепторами глутаматергической системы являются NMDA-рецепторы, дисфункция которых сопровождается негативными симптомами, нарушениями процессов запоминания новой информации, сложностью в обучении [8]. Изучение и поиск патогенетических механизмов клинических проявлений при ХИМ, разработка диагностических критериев, в том числе иммунологических, отражающих познавательную функцию мозга, имеют практическую направленность и необходимы для адекватного подхода к лечению данной проблемы.

Цель исследования: изучить клинические проявления у пациентов с хронической ишемией мозга и показать роль NMDA-рецепторов в формировании когнитивных нарушений.

Материал и методы исследования

На базе неврологического отделения ГКБ СМП г. Ставрополя обследованы 100 пациентов с хроническими цереброваскулярными нарушениями. Диагноз хронической ишемии мозга (ХИМ) I стадии установлен у 49 человек, включенных в I основную группу, а ХИМ II стадии – у 51 человека, включенного во II основную группу. Средний возраст обследованных составил $61,18 \pm 8,19$ года. Из них было 75 (75%) женщин и 25 (25%) мужчин. Контрольную группу составили 45 человек соответствующего возраста без клинических проявлений ХИМ. В исследование включали пациентов при отсутствии в анамнезе эпизодов острых нарушений мозгового кровообращения, перенесенных черепно-мозговых травм, эпилепсии, воспалительных заболеваний нервной системы, хронической патологии сердца, сопутствующей патологии эндокринной системы. Все пациенты прошли комплексное клиничко-биохимическое исследование. Использовали современные методы инструментальной диагностики. С целью изучения степени распространения и стенозов в системе экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий применяли метод дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (ДС БЦА). Для исключения очагового поражения вещества головного мозга, изучения структуры и степени атрофии использовали метод магнитно-резонансной томографии (МРТ). Состояние липидного обмена оценивали по следующим параметрам: общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), коэффициент атерогенности. Исследование проводили на автоматическом биохимическом анализаторе RX IMOLA (США) с использованием реактивов фирмы Randox (Великобритания). Контроль качества проводили с использованием контрольных сывороток трех уровней значения показателей (нормального,

высокого и низкого). Для определения выраженности когнитивных нарушений применяли нейропсихологические тесты: Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCa), тест запоминания 10 слов (ЗаС). Иммунологическое исследование проводили на основе определения *in vitro* количественно в сыворотке крови содержания специфических IgG-аутоантител (мкг/мл) к NMDA-рецептору. Концентрацию сывороточных аутоантител определяли с использованием иммуноферментного анализа при помощи автоматического иммуноферментного анализатора «Лазурит» (Dyplex Technologies, США). Определение концентрации аутоантител в сыворотке проводили с помощью тест-систем, разработанных в ООО НПО «ИммуноТэкс» (Россия, Ставрополь). Исследование выполнялось в ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии» г. Ставрополя. При статистической обработке данных применяли программу STATISTICA 12.0. В ходе статистического анализа данных применялись методы: определение характеристик переменных с использованием теста Шапиро–Уилка; критерий Пирсона хи-квадрат с оценкой таблиц сопряженности; сравнение независимых групп производилось с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (для двух групп); для трех и более групп применялся дисперсионный анализ ANOVA (Н-тест Краскела–Уоллиса); корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении анамнеза, клинических, объективных и инструментальных данных отмечено, что основными проявлениями заболевания были общемозговые симптомы в сочетании с рассеянной очаговой симптоматикой. В I основной группе среди жалоб были головные боли, возникающие при физической, умственной нагрузке, периодически головокружение, усиливающееся при перемене положения головы, метеозависимость, снижение работоспособности, снижение концентрации внимания, памяти, раздражительность. Во II основной группе пациенты отмечали более выраженные и стойкие симптомы, которые сохранялись значительно чаще и хуже регрессировали на фоне лечения. Наиболее часто выявлялись головокружение, шаткость при ходьбе, тошнота, снижение памяти на текущие события, сложности при усвоении нового материала, эмоциональная неустойчивость, инсомния.

Неврологическая симптоматика, выявленная при осмотре пациентов в I и II основных группах, представлена в таблице 1.

Таблица 1

Очаговые неврологические симптомы у пациентов в I и II основных группах

№п/п	Очаговые симптомы	I группа, ХИМ I,	II группа, ХИМ II,
------	-------------------	------------------	--------------------

		n=49 абс (%)	n=51 абс (%)
1.	Слабость конвергенции	17 (34,7%)	26 (50,1%)
2.	Надъядерный парез лицевого нерва	13 (26,5%)	23 (45%)
3.	Парез подъязычного нерва	3 (6,1%)	21 (41,2%)
4.	Симптомы «орального автоматизма»	11 (22,4%)	28 (55%)
5.	Анизорефлексия	16 (32,6%)	34 (66,7%)
6.	Интенция при выполнении пальценосовой пробы	17 (34,7%)	37 (72,5%)
7.	Неустойчивость в позе Ромберга	19 (38,8%)	31 (60,8%)
8.	Симптом Россоломо верхний	4 (8,2%)	14 (27,4%)

Из данных таблицы видно, что рассеянная очаговая симптоматика чаще выявлялась у пациентов в группе с ХИМ II стадии.

Состояние данных липидного спектра оценивали на основании показателей липидограммы, представленных в таблице 2.

Таблица 2.

Изменение показателей липидограммы в основных группах I и II и в группе контроля

Показатель	Контрольная группа n= 45 (X±m)	Основная группа I, ХИМ I, n=49 (X±m)	Основная группа II, ХИМ II, n=51 (X±m)
Холестерин, ммоль/л	3,55±0,56	5,74±0,62*	7,2±0,63
ЛПВП ммоль/л	1,71±0,16	1,65±0,15	0,91±0,15**
ЛПНП ммоль/л	2,62±0,34	3,71±0,32*	3,96±0,34
Триглицериды, ммоль/л	0,81±0,12	1,37±0,14*	1,77±0,14**
Коэффициент атерогенности	1,8±0,14	2,8±0,15*	3,9±0,16 **

*– различия достоверны в сравнении с контрольной группой

**– различия достоверны в сравнении с группой ХИМ I

Липидограмма у пациентов с начальными проявлениями энцефалопатии характеризуется увеличением уровня холестерина на 61% ($p<0,01$) относительно показателей контрольной группы. Установлено достоверное увеличение уровня ЛПНП ($p<0,05$) и триглицеридов ($p<0,01$), коэффициент атерогенности достоверно превышал показатель здоровых пациентов и составил 2,8 ($p<0,001$). Показатель ЛПВП имел тенденцию к снижению, однако изменения не были достоверны.

При проведении анализа показателей липидограммы пациентов, страдающих энцефалопатией II стадии, мы установили изменения параметров в сравнении с данными основной группы I с ХИМ I. Уровень общего холестерина и ЛПНП превышал аналогичный на

25% и 6% соответственно. Показатель триглицеридов составил 1,77 ммоль/л и статистически значимо превышал аналогичный в основной группе I ($p < 0,05$). Коэффициент атерогенности был выше на 67% ($p < 0,001$). Уровень ЛПВП был существенно ниже в сравнении с данными основной группы I ($p < 0,001$).

Полученные данные липидограммы иллюстрируют усиление проатерогенных процессов и снижение антиатерогенных ЛПВП у пациентов с начальной стадией энцефалопатии – ХИМ I в сравнении с показателями группы контроля. Аналогичные изменения липидного спектра установлены у пациентов основной группы II в сравнении с данными основной группы I.

Оценку степени снижения когнитивных функций провели с помощью нейропсихологических тестов. Получены следующие результаты. Медиана оценки по тесту МоСа в группе пациентов с легкими КН составила 24 балла с интерквартильным размахом от 24 до 25 баллов, в группе пациентов с умеренными КН – 22 балла с интерквартильным размахом от 21 до 22 баллов. В группе контроля медиана оценки КН составила 26 баллов с интерквартильным размахом от 26 до 27 баллов. При изучении связи оценки по тесту МоСа в зависимости от выраженности КН выявлено, что максимальные значения оценки по изучаемому тесту отмечены у пациентов группы контроля, а минимальные – в группе пациентов с умеренными КН в группе с ХИМ II стадии. Значения по МоСа тесту в группе с легкими КН в группе с ХИМ I стадии были ниже, чем в контрольной группе. Частота встречаемости более низкой оценки по тесту МоСа выявлена в группе пациентов с умеренными КН, а максимальная – в группе контроля. Представленные различия были статистически значимы (Pearson Chi-square: 239,804, $df=16$, $p=0,001$), связь между исследуемыми критериями очень сильная ($V=0,96$).

По тесту запоминания 10 слов (ЗаС) медиана оценки в группе пациентов с легкими КН составила 8 баллов с интерквартильным размахом от 7 до 9 баллов, в группе с умеренными КН – 6 баллов с интерквартильным размахом от 5 до 6 баллов. В группе контроля медиана оценки по ЗаС составила 9 баллов с интерквартильным размахом от 8 до 10 баллов. При изучении связи оценки по тесту ЗаС в зависимости от выраженности КН установлено, что показатели теста в группе с умеренными КН у пациентов с ХИМ II стадии были ниже, чем в группе с легкими КН в группе с ХИМ I стадии. В группе контроля показатели теста ЗаС были максимальными. Представленная закономерность являлась статистически значимой (Pearson Chi-square: 260,000, $df=10$, $p=0,001$), связь между исследуемыми критериями очень сильная ($V=0,99$).

Взаимосвязь снижения когнитивных функций в I и II основных группах с иммунологическими нарушениями проводили на основании изучения аутоантител (АТ) к

NMDA-рецепторам. При сравнении показателей аутоантител к NMDA-рецепторам в основных и контрольной группах выявлено, что в группе с легкими КН медиана аутоантител составила 23,3 мкг/мл, интерквартильный размах – от 14,45 до 34,09. У пациентов в группе с умеренными КН медиана аутоантител – 24,09 мкг/мл, интерквартильный размах составил от 14,65 до 34,09. В контрольной группе медиана АТ к NMDA-рецепторам составила 4,29 с интерквартильным размахом от 3,10 до 6,20 мкг/мл. Представленные значения АТ к NMDA-рецепторам являлись статистически значимыми. Максимальные значения АТ к NMDA-рецепторам определялись у пациентов с умеренными КН (Kruskal–Wallis test: $H(2, n=130) = 59,61462; p=0,0001$).

Парное сравнение значений аутоантител к NMDA-рецепторам у пациентов с легкими и умеренными КН статистически значимых различий не установлено (критерий Манна–Уитни, $p=0,87$).

По данным ДС БЦА в I и II основных группах выявляли диффузно-очаговые изменения стенок брахиоцефальных артерий атеросклеротического характера. Отмечены гемодинамически не значимые извитости хода обеих внутренних сонных артерий (гемодинамические стенозы до 35–45%); гемодинамически пограничные извитости хода правой и левой позвоночных артерий в проксимальных сегментах; стенозы проксимальных сегментов обеих позвоночных артерий (гемодинамические стенозы 30–40%; 40–45%); признаки формирования дефицита кровотока в вертебробазиллярном бассейне справа. Асимметрия кровотока в позвоночных артериях в сравнении с контрлатеральной стороной сохранялась в пределах допустимых значений. Гемодинамически значимых стенозов в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах не выявляли. Для пациентов с ХИМ II стадии во II основной группе по данным БС БЦА выявляли стенозирующую патологию значительно чаще, чем в группе с ХИМ I стадии в I основной группе.

По результатам, полученным при выполнении МРТ вещества головного мозга, выявили изменения вещества мозга атрофического и дисциркуляторного характера. У пациентов I и II основных групп отмечали единичные очаги дисциркуляторного глиоза в белом веществе полушарий мозга. Субарахноидальное пространство большого мозга было неравномерно расширено по конвексимальной поверхности, в области конвексимальных борозд и Сильвиевых щелей на фоне атрофических изменений вещества мозга. В желудочковой системе головного мозга по данным МРТ выявляли асимметрию боковых желудочков, отсутствие их расширения, также III и IV – хорошо дифференцированы, не расширены. Отмечались МР-признаки наружной заместительной гидроцефалии.

Заключение

Хронические ишемические поражения мозга атеросклеротического характера

проявляются многообразными общемозговыми симптомами, среди которых диагностируют когнитивные нарушения различной степени выраженности, наличие которых прогнозирует течение и исход патологического процесса. Инструментальные данные выявляют степень очагового поражения стенок брахиоцефальных артерий, а нейровизуальные данные – атрофические и дисциркуляторные нарушения. В данном исследовании продемонстрирована роль иммунологических данных в клинической картине хронического сосудистого поражения мозга. Показано, что реакция иммунной системы в виде синтеза аутоантител к NMDA-рецепторам повышается при выраженных диффузных поражениях мозга атеросклеротического характера, что наблюдалось на II стадии ХИМ. Выявленные изменения глутаматергической системы в виде увеличения количества аутоантител к NMDA-рецепторам в сыворотке крови больных взаимосвязаны с изменениями когнитивной функции, подтвержденными субъективными жалобами и объективными результатами нейропсихологического тестирования, данными инструментальных исследований. Наши результаты перекликаются с ранее предложенными утверждениями о роли глутаматергической системы как важном разделе в изучении сложных познавательных функций мозга, а также ее реакции в условиях дефицита мозгового кровотока, дислипидемии, при метаболических нарушениях. Выявлена диагностическая роль аутоантител к NMDA-рецепторам при хронических цереброваскулярных нарушениях, которые можно рассматривать как фактор риска и один из патогенетических механизмов изучаемой патологии у данной категории пациентов. Этот диагностический тест необходимо учитывать при выборе адекватного терапевтического метода лечения, планировании реабилитационных мероприятий. Участие иммунологических механизмов в формировании клинической картины цереброваскулярных нарушений указывает на включение в схему лечения препаратов из группы модуляторов глутаматергической системы для ранней профилактики когнитивной недостаточности у пациентов с данной патологией.

Список литературы

1. Гусев Е.И. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга // Журнал психологии и психиатрии. 2015. №3. С.4-8.
2. Долгова И.Н., Хыбыртова М.Р., Карпов С.М., Симхес Ю.В. Основные причины цефалгического синдрома при хронической ишемии мозга // Росс. журнал боли. 2018. №2(56). С.78.
3. Путилина М.В. Хроническая ишемия головного мозга. Важность симптоматической терапии в повышении качества жизни больных // Справочник поликлинического врача. 2012.

№4. С. 71-75.

4. Стародубцев А.А., Долгова И.Н. Реабилитация больных молодого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией // Врач. 2019. №3. С.59-63.
5. Захаров В.В., Локшина А.Б. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // РМЖ. Неврология и психиатрия. 2009. №17 (20). С. 1325-1329.
6. Михеев Н.Н. Определение нейрометаболизма у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями // Вестник рентгенологии и радиологии. 2015. №2. С. 15-22.
7. Неверовский Д.В. Проявления и диагностика дисциркуляторной энцефалопатии // Клиническая геронтология. 2012. №11-12. С. 57-65.
8. Lu W. Cryo-EM structures of the triheteromeric NMDA receptor and its allosteric modulation. Science. 2017. Vol. 335. Is. 6331.0 P. 127-139.