

DOI: 10.15690/vramn685

А.А. Кулеш<sup>1</sup>, В.Е. Дробаха<sup>1</sup>, И.В. Некрасова<sup>2</sup>, Е.М. Куклина<sup>2</sup>, В.В. Шестаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,  
Пермь, Российская Федерация

<sup>2</sup> Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук,  
Пермь, Российская Федерация

# Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта

**Обоснование.** Постинсультные когнитивные нарушения представляют собой клинически гетерогенное состояние, отдельные варианты которого не могут быть полностью дифференцированы нейropsихологически, что обуславливает необходимость активного поиска биомаркеров. **Цель исследования:** проанализировать показатели нейровоспаления, нейродегенерации в сочетании с нейровизуализационными маркерами у пациентов с различными видами постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде заболевания. **Методы.** У 72 пациентов проводилось определение когнитивного статуса с классификацией его на 3 варианта: нормальный когнитивный статус, дисрегуляторные и смешанные когнитивные нарушения. В каждой подгруппе определялись концентрации цитокинов (IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ , IL10) в ликворе и сыворотке,  $\beta$ -амилоида 1–40 в ликворе, а также измерялись ряд морфометрических показателей и фракционная анизотропия основных зон интереса. В группу контроля вошли 15 индивидов без цереброваскулярного заболевания. **Результаты.** Во всех подгруппах пациентов определялся более высокий уровень IL10 в сыворотке по сравнению с контролем. У пациентов с дисрегуляторными когнитивными нарушениями выявлены более высокий уровень IL1 $\beta$  и IL10 в ликворе, IL6 в сыворотке, а также более низкая фракционная анизотропия в зоне ипсилатерального таламуса по сравнению с пациентами без когнитивного дефицита и наибольший размер очага. У пациентов с дисрегуляторными и смешанными когнитивными нарушениями выявлены большая площадь лейкоареоза и объем желудочков, а также сниженная фракционная анизотропия в зоне контралатерального цингулярного пучка по сравнению с больными с нормальным когнитивным статусом. Пациенты со смешанными когнитивными нарушениями характеризовались более низкой фракционной анизотропией противоположного очагу нижнего фронтотемпорального пучка по сравнению с пациентами с дисрегуляторным познавательным дефицитом. **Заключение.** Сывороточные и ликворные концентрации изученных цитокинов в совокупности с магнитно-резонансными показателями, в частности фракционной анизотропией, представляются информативными маркерами патогенетических вариантов постинсультных когнитивных нарушений.

**Ключевые слова:** инсульт, нейровоспаление,  $\beta$ -амилоид, цитокины, фракционная анизотропия, когнитивные нарушения.

**(Для цитирования:** Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Некрасова И.В., Куклина Е.М., Шестаков В.В. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. *Вестник РАМН.* 2016;71(4):304–312. doi: 10.15690/vramn685)

## Обоснование

Ежегодно около 16 млн людей в мире переносят первый инсульт, из них около 5,7 млн умирают, а 5 млн остаются функционально ограниченными [1]. Инвалидизация вследствие инсульта связана не только с его двигательными последствиями, но и с когнитивными нарушениями, риск развития которых после инсульта возрастает в 5–8 раз [2]. Клинические данные указывают на то, что комбинация инсульта и болезни Альцгеймера приводит к утяжелению постинсультных когнитивных нарушений [3, 4], поэтому целесообразной представляется оценка у инсультных пациентов биомаркеров болезни Альцгеймера, одним из которых является концентрация  $\beta$ -амилоида в ликворе [5].

Нейropsихологические подходы к классификации постинсультных когнитивных нарушений не позволяют достоверно разграничить их патогенетические варианты, что также обуславливает необходимость поиска специфических биомаркеров у больных инсультом. Одним из многообещающих подходов к дифференциальной диа-

гностике представляется сочетанная оценка маркеров нейровоспаления — важнейшего патогенетического звена инсульта, когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера, нейродегенерации, а также структурных церебральных факторов.

Так, показано, что инфаркт мозга вызывает вторичное, зачастую отсроченное поражение мозга за счет нейровоспаления [6]. Острое нейровоспаление обусловлено ответом резидентных иммунных клеток, микроглии, а также инфильтрацией мозга периферическими иммунными клетками [7]. Данный ответ приводит к выработке повреждающих медиаторов воспаления, включая интерлейкин (IL) 1 $\beta$ , IL6 и фактор некроза опухоли (TNF)  $\alpha$  [8]. Известно, что разрешение воспаления в мозге связано с продукцией противовоспалительных цитокинов, в частности IL10, который подавляет воспаление и оказывает нейропротективное действие на выжившие клетки.

IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL6 и IL10 — наиболее изучаемые цитокины при ишемии мозга. Показано, что IL1 обладает наибольшим эксайтотоксическим действием, тогда как TNF $\alpha$  может одновременно опосредовать повреждение

клеток и нейропротекцию. IL10 обладает протективным эффектом, в то время как роль IL6 остается противоречивой [9]. В недавних исследованиях было показано, что воспалительный ответ в ядре инфаркта связан с отсроченным развитием постинсультных когнитивных нарушений [10], а нарушение памяти после инсульта связано с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и нейродегенерацией [11].

Развитие методов нейровизуализации, особенно комбинация визуализации микроглии при помощи позитронно-эмиссионной томографии и диффузионно-тензорного изображения магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволило установить, что персистенция воспаления белого вещества головного мозга после подкоркового инсульта может привести к дегенерации даже интактных трактов в течение 6 мес наблюдения [12–14].

**Цель исследования:** анализ показателей нейровоспаления, нейродегенерации в сочетании с нейровизуализационными макро- и микроструктурными маркерами у пациентов с различными видами постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде заболевания.

## Методы

### Дизайн исследования

Проспективное, нерандомизированное, контролируемое исследование.

### Критерии соответствия

**Критерии включения в исследование:** острый период ишемического инсульта, нейровизуализационное подтверждение острого инфаркта мозга, способность пациента осуществлять продуктивный контакт с врачом для оценки когнитивного статуса, подписание информированного добровольного согласия.

**К критериям невключения** относились данные о наличии у пациента выраженных когнитивных нарушений до инсульта, других заболеваний нервной системы (таких как эпилепсия, последствия черепно-мозговой травмы, нейроинфекция и др.); заболеваний, сопровождающихся выраженным хроническим воспалением (инфекционные, ревматологические, дерматологические); гнойно-септических осложнений, а также любых соматических заболеваний в стадии декомпенсации; психической патологии и алкоголизма.

### Условия проведения

Исследование проведено на базе неврологического отделения для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК ГКБ № 4 г. Перми.

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось в течение 2015 г.

### Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам выполнялось стандартное неврологическое обследование. Для стандартизации оценки неврологического статуса применялась шкала инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS).

Оценка когнитивного статуса осуществлялась на 2–3-й нед заболевания посредством комплексного нейропсихологического тестирования, которое включало краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), батарею лобных тестов (Frontal Assessment Battery, FAB), тест рисования часов, тест на семантическую вербальную беглость, таблицы Шульте и тест пяти слов.

Пациентам проводили забор венозной крови (венепункция) и спинномозговой жидкости (люмбальная

A.A. Kulesh<sup>1</sup>, V.E. Drobakha<sup>1</sup>, I.V. Nekrasova<sup>2</sup>, E.M. Kuklina<sup>2</sup>, V.V. Shestakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

## Neuroinflammatory, Neurodegenerative and Structural Brain Biomarkers of the Main Types of Post-Stroke Cognitive Impairment in Acute Period of Ischemic Stroke

**Background.** Post-stroke cognitive impairment is a clinically heterogeneous condition, some types of which cannot be fully differentiated neuropsychologically that necessitates the active search for biomarkers. **Aims:** analyze parameters of neuroinflammation and neurodegeneration in combination with neuroimaging markers in patients with different types of post-stroke cognitive impairment in acute ischemic stroke. **Materials and methods.** In 72 patients we performed the assessment of cognitive status and distinguished 3 types: normal cognition, dysexecutive, and mixed cognitive impairment. In each group we determined the concentration of cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IL-10) in liquor and serum,  $\beta$ -amyloid 1–40 in liquor and a number of MRI morphometric parameters and fractional anisotropy. **Results.** In all groups of patients we detected higher level of IL-10 in serum compared with the control. Patients with dysexecutive cognitive impairment had higher concentration of IL-1 $\beta$ , IL-10 in liquor, IL-6 level in serum, lower fractional anisotropy of ipsilateral thalamus compared with patients with normal cognition and largest size of infarct. Patients with dysexecutive and mixed cognitive impairment had the higher area of leukoencephalopathy and ventricular volume, reduced fractional anisotropy of contralateral cingulum compared with patients with normal cognition. Patients with mixed cognitive impairment characterized by lower fractional anisotropy of contralateral fronto-occipital fasciculus compared with patients with dysexecutive cognitive deficit. **Conclusions.** Serum and cerebrospinal fluid concentrations of cytokines studied in combination with MRI parameters particularly fractional anisotropy seems to be informative biomarkers of pathogenic types of PSCI.

**Key words:** stroke, neuroinflammation, cytokines, A $\beta$  1–40, fractional anisotropy, cognitive impairment.

**(For citation:** Kulesh AA, Drobakha VE, Nekrasova IV, Kuklina EM, Shestakov VV. Neuroinflammatory, Neurodegenerative and Structural Brain Biomarkers of the Main Types of Post-Stroke Cognitive Impairment in Acute Period of Ischemic Stroke. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(4):304–312. doi: 10.15690/vramn685)

пункция) в разные сроки — с 4-го по 21-й день от начала заболевания. Полученные образцы крови и ликвора центрифугировали и замораживали при температуре  $-32^{\circ}\text{C}$ . В сыворотке и ликворе определяли концентрации IL1 $\beta$ , IL6, IL10 и TNF $\alpha$  методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем. Также оценивали содержание  $\beta$ -амилоида 1–40 в ликворе методом иммуноферментного анализа с использованием стандартной тест-системы.

В группу контроля по сывороточным концентрациям цитокинов вошли пациенты без инсульта и когнитивных нарушений в анамнезе. Забор ликвора в контрольной группе не проводился по этическим соображениям.

Всем пациентам выполнялось магнитно-резонансное обследование на магнитном томографе Brivo MR 355 1,5 T (GE Healthcare, США). Алгоритм сканирования включал импульсные последовательности T1, T2, FLAIR, диффузионно-взвешенные изображения. Также использовалась последовательность высокого разрешения, сильно взвешенная по T1-Ax, — 3D T1 FSPGR (Fast Spoiled Gradient-Recalled-Echo — градиентное эхо с разрушением) BRAVO (256 $\times$ 256, Slice thickness 1.2 mm, NEX=1, FOV 24.0, FA-12). Оценивались следующие МР-морфометрические показатели: объем головного мозга, объем желудочковой системы головного мозга, площадь лейкоареоза, размер очага инфаркта и объем гиппокампов.

С целью оценки трактов и вычисления фракционной анизотропии была проведена последовательность для получения диффузионно-тензорного изображения с использованием 12 направлений измерения. Полученные данные были обработаны в программе OsiriX v3.6.1 с использованием приложения DTIMar для построения карт фракционной анизотропии, приложения ADCMar для вычисления показателей измеряемого коэффициента диффузии, а также программы 3D Sliserv 4.4 для трехмерного построения трактов головного мозга.

В анализ вошли показатели, полученные в скорлупе, таламусе, гиппокампе, колоне, теле и валике мозолистого тела, передней и задней ножках внутренней капсулы, цингулярном пучке, верхнем продольном пучке, нижнем фронтоокипитальном пучке, а также в этих зонах на противоположных симметричных участках.

### **Исходы исследования**

#### **Основной исход исследования**

Основным исходом исследования является наличие или отсутствие когнитивных нарушений, а также их характер на 2–3-й нед ишемического инсульта.

#### **Дополнительные исходы исследования**

##### **Анализ в подгруппах**

Пациенты, перенесшие инсульт, были распределены на 3 подгруппы в зависимости от когнитивного статуса: с нормальным когнитивным статусом, дисрегуляторными и смешанными когнитивными нарушениями. Отнесение пациентов к одной из подгрупп выполнялось на основании комплексного нейропсихологического тестирования с учетом результатов FAB, таблиц Шульте и теста пяти слов. У пациентов, имеющих результат FAB  $\geq 16$  баллов, таблиц Шульте  $< 80$  с и теста пяти слов 5 баллов, устанавливался нормальный когнитивный статус. У пациентов с результатами FAB  $< 16$  баллов или таблиц Шульте  $\geq 80$  с при нормальном показателе теста пяти слов диагностировались дисрегуляторные когнитивные нарушения; у больных со снижением результатов всех указанных те-

стов — смешанные когнитивные нарушения. Методика классифицирования подробно описана в нашей предыдущей работе [15].

### **Методы регистрации исходов**

Методом регистрации исходов стало комплексное нейропсихологическое обследование.

### **Этическая экспертиза**

Протокол исследования № 98 от 14.11.2014 одобрен Локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ.

### **Статистический анализ**

#### **Принципы расчета размера выборки**

Размер выборки рассчитывался с учетом номограммы Альтмана, устанавливающей связь объема выборки, мощности статистического критерия, уровня значимости и стандартизированной разности.

#### **Методы статистического анализа данных**

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета программ Statistica 8.0. Количественные данные представлены как медиана (25–75-й процентиля). U-критерий Манна–Уитни использовался для сравнительного анализа двух независимых групп по количественному признаку, а критерий Краскела–Уоллиса — для сравнения трех выборок. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического метода Спирмана ( $r$ ).

## **Результаты**

### **Объекты (участники) исследования**

В исследовании принимали участие пациенты в остром периоде ишемического инсульта.

### **Основные результаты исследования**

В исследование включены 72 пациента в остром периоде ишемического инсульта и 15 лиц без инсульта и когнитивных нарушений, сопоставимые по возрасту. Подробная характеристика изученных подгрупп пациентов представлена в табл. 1. Пациенты со смешанными когнитивными нарушениями были старше, чем больные с нормальным когнитивным статусом. Различий в тяжести инсульта, представленности сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний, в распределении инсульта по патогенетическим подтипам не выявлено (см. табл. 1). Пациенты контрольной группы не отличались от больных, перенесших инсульт, по представленности сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний.

#### **Изучение уровня цитокинов**

Как представлено в табл. 2, у пациентов всех трех подгрупп определялся более высокий уровень IL10 в сыворотке по сравнению с контролем. У пациентов с дисрегуляторными когнитивными нарушениями выявлен более высокий уровень IL1 $\beta$  и IL10 в ликворе, а также IL6 в сыворотке по сравнению с пациентами с нормальным когнитивным статусом (рис. 1).

#### **Концентрация амилоида $\beta$ 1–40 в ликворе**

Различий в концентрации амилоида  $\beta$  1–40 между пациентами с основными клиническими вариантами постинсультных когнитивных нарушений не выявлено.

Таблица 1. Характеристика участников исследования

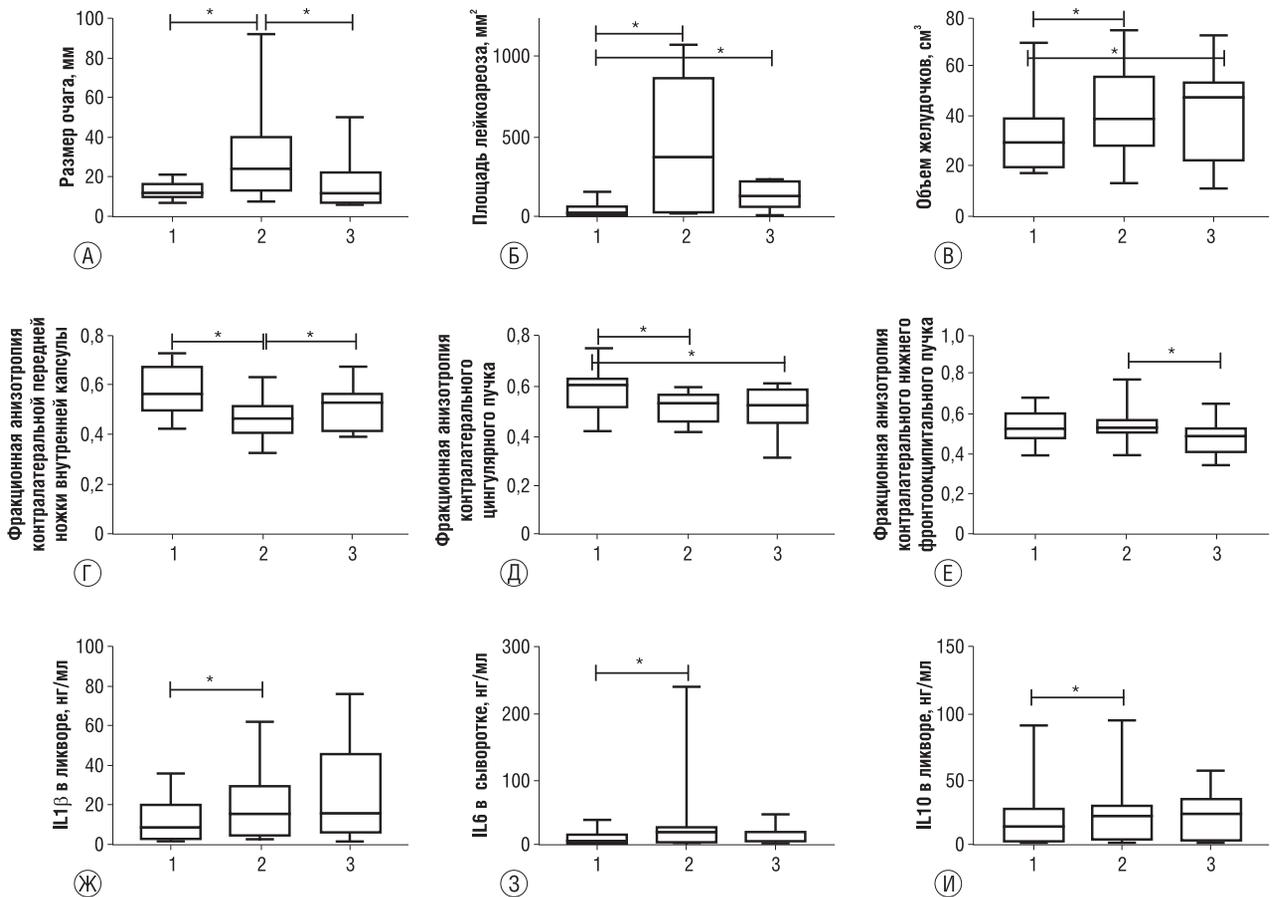
| Показатель                             | Группы наблюдения          |                             |                             | P <sub>1-3</sub> |
|----------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------|
|                                        | НКС <sup>(1)</sup><br>n=15 | ДРКН <sup>(2)</sup><br>n=21 | СмКН <sup>(3)</sup><br>n=21 |                  |
| Возраст, лет*                          | 59,5±10,0                  | 66,4±8,8                    | 67,8±8,2                    | 0,023            |
| Женщин, n (%)                          | 7 (46,7)                   | 8 (38,1)                    | 5 (23,8)                    | ns               |
| NIHSS при поступлении                  | 2 (1-3)                    | 3 (1-4)                     | 2 (1-3)                     | ns               |
| <i>Анамнестические данные</i>          |                            |                             |                             |                  |
| Повторный инсульт, n (%)               | 0 (0)                      | 4 (19,0)                    | 3 (14,3)                    | ns               |
| Гипертоническая болезнь, n (%)         | 15 (100)                   | 21 (100)                    | 20 (95,2)                   | ns               |
| Сахарный диабет, n (%)                 | 4 (26,7)                   | 4 (19,1)                    | 4 (19,1)                    | ns               |
| Фибрилляция предсердий, n (%)          | 2 (13,3)                   | 2 (9,5)                     | 2 (9,5)                     | ns               |
| Ишемическая болезнь сердца, n (%)      | 4 (26,7)                   | 5 (23,8)                    | 9 (42,9)                    | ns               |
| Инфаркт миокарда, n (%)                | 1 (6,7)                    | 3 (14,3)                    | 5 (23,8)                    | ns               |
| <i>Подтип инсульта (SSS-TOAST)* /%</i> |                            |                             |                             |                  |
| Атеросклероз крупных артерий           | 6                          | 16                          | 14                          | ns               |
| Окклюзия мелких сосудов                | 6                          | 3                           | 3                           | ns               |
| Кардиоэмболия                          | 1                          | 2                           | 4                           | ns               |
| Неопределенный                         | 0                          | 0                           | 0                           | ns               |

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: НКС — нормальный когнитивный статус, ДРКН — дисрегуляторные когнитивные нарушения, СмКН — смешанные когнитивные нарушения, SSS-TOAST — алгоритм классификации острого ишемического инсульта, NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья. ns — различия статистически незначимы. \* — среднее ± SD.

Таблица 2. Уровни цитокинов и β-амилоида в подгруппах пациентов с основными клиническими вариантами постинсультных когнитивных нарушений и группе контроля

| Показатель              | Группы наблюдения          |                             |                             |                                   | P                                                                      |
|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                         | НКС <sup>(1)</sup><br>n=15 | ДРКН <sup>(2)</sup><br>n=21 | СмКН <sup>(3)</sup><br>n=21 | Контроль <sup>(4)</sup><br>(n=15) |                                                                        |
| <i>Цитокины</i>         |                            |                             |                             |                                   |                                                                        |
| IL1β в ликворе, пг/мл   | 9,6<br>[3,8;21,0]          | 16,6<br>[5,2;30,0]          | 15,9<br>[6,8;46,1]          | -                                 | <sub>1-2</sub> 0,033                                                   |
| IL1β в сыворотке, пг/мл | 6,9<br>[4,1;9,9]           | 9,6<br>[4,9;18,2]           | 7,9<br>[5,2;15,9]           | 6,7<br>[1,9;13,8]                 | ns                                                                     |
| IL6 в ликворе, пг/мл    | 28,5<br>[4,5;47,3]         | 36,4<br>[12,8;54,9]         | 32,1<br>[28,8;36,7]         | -                                 | ns                                                                     |
| IL6 в сыворотке, пг/мл  | 8,8<br>[4,3;23,6]          | 23,2<br>[9,8;27,7]          | 22,5<br>[9,5;24,0]          | 18,0<br>[2,9;187,2]               | <sub>1-2</sub> 0,011                                                   |
| IL10 в ликворе, пг/мл   | 15,6<br>[4,0;25,4]         | 23,4<br>[4,9;31,1]          | 25,4<br>[4,9;36,3]          | -                                 | <sub>1-2</sub> 0,050                                                   |
| IL10 в сыворотке, пг/мл | 6,6<br>[5,5;17,7]          | 14,5<br>[5,7;20,8]          | 13,0<br>[8,1;25,9]          | 4,3<br>[3,8;6,4]                  | <sub>1-4</sub> 0,015<br><sub>2-4</sub> 0,0006<br><sub>3-4</sub> 0,0001 |
| TNFα в ликворе, пг/мл   | 11,7<br>[10,2;20,9]        | 13,2<br>[11,3;19,1]         | 12,3<br>[11,3;14,0]         | -                                 | ns                                                                     |
| TNFα в сыворотке, пг/мл | 11,9<br>[9,1;15,9]         | 14,8<br>[12,9;17,4]         | 13,5<br>[12,0;17,1]         | 15,0 [12,1;21,1]                  | <sub>1-2</sub> 0,056                                                   |
| <i>β-амилоид 1-40</i>   |                            |                             |                             |                                   |                                                                        |
| В ликворе, пг/мл        | 467,0<br>[129,9;526,5]     | 474,7<br>[176,2;526,1]      | 457<br>[268,9;486,4]        | -                                 | ns                                                                     |

Примечание. Данные представлены как медиана [интерквартильный размах].



**Рис. 1.** Различия морфометрических и диффузионно-тензорных показателей по результатам магнитно-резонансной томографии, а также уровня концентрации цитокинов в подгруппах пациентов с основными клиническими вариантами постинсультных когнитивных нарушений.

*Примечание.* 1 — нормальный когнитивный статус, 2 — дисрегуляторные когнитивные нарушения, 3 — смешанные когнитивные нарушения. \* —  $p < 0,05$ .

**Церебральные морфометрические данные и фракционная анизотропия**

Как представлено в табл. 3, пациенты с дисрегуляторными когнитивными нарушениями характеризовались наибольшим размером острого инфаркта мозга в сравнении с пациентами остальных групп. Как у пациентов с дисрегуляторными, так и у больных со смешанными познавательными нарушениями отмечались большие площадь лейкоареоза и объем боковых желудочков мозга по сравнению с пациентами с нормальным когнитивным статусом. У больных с дисрегуляторным когнитивным дефицитом наблюдалась более низкая фракционная анизотропия в зоне ипсилатерального таламуса по сравнению с больными без познавательного дефицита. Также для данной группы больных была характерна наименьшая фракционная анизотропия в зоне передней ножки внутренней капсулы на противоположной очагу стороне в сравнении с другими группами. У пациентов с дисрегуляторными и смешанными когнитивными нарушениями выявлена более низкая фракционная анизотропия в зоне контралатерального цингулярного пучка по сравнению с больными с нормальным когнитивным статусом. Пациенты со смешанным познавательным дефицитом характеризовались более низкой фракционной анизотропией противоположного очагу нижнего фронтоокипитального пучка по сравнению с пациентами с дисрегуляторными когнитивными нарушениями (см. рис. 1).

**Дополнительные результаты исследования**

**Взаимосвязь между концентрацией цитокинов и когнитивным статусом**

Выявлены корреляционные зависимости между уровнем IL1β в ликворе и результатом FAB ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,033$ ), уровнем IL1β и IL6 в сыворотке и результатом MMSE ( $r = -0,22$ ,  $p = 0,048$ ;  $r = -0,23$ ,  $p = 0,039$ ), а также уровнем IL10 в сыворотке и результатом MMSE ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,001$ ), MoCA ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,010$ ) и FAB ( $r = -0,33$ ;  $p = 0,030$ ) (рис. 2).

**Взаимосвязь между концентрацией амилоида β 1–40 в ликворе, нейровизуализационными данными и когнитивным статусом**

Выявлены корреляционные зависимости между концентрацией амилоида β 1–40 и результатом субшкал «Ориентация» MMSE ( $r = -0,28$ ;  $p = 0,033$ ), «Внимание» MoCA ( $r = -0,27$ ;  $p = 0,045$ ) и результатом теста пяти слов MoCA ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,046$ ). Концентрация белка была ассоциирована с объемом желудочков ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,014$ ) и гиппокампов ( $r = -0,66$ ;  $p = 0,019$ ), а также с фракционной анизотропией контралатерального гиппокампа ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,039$ ).

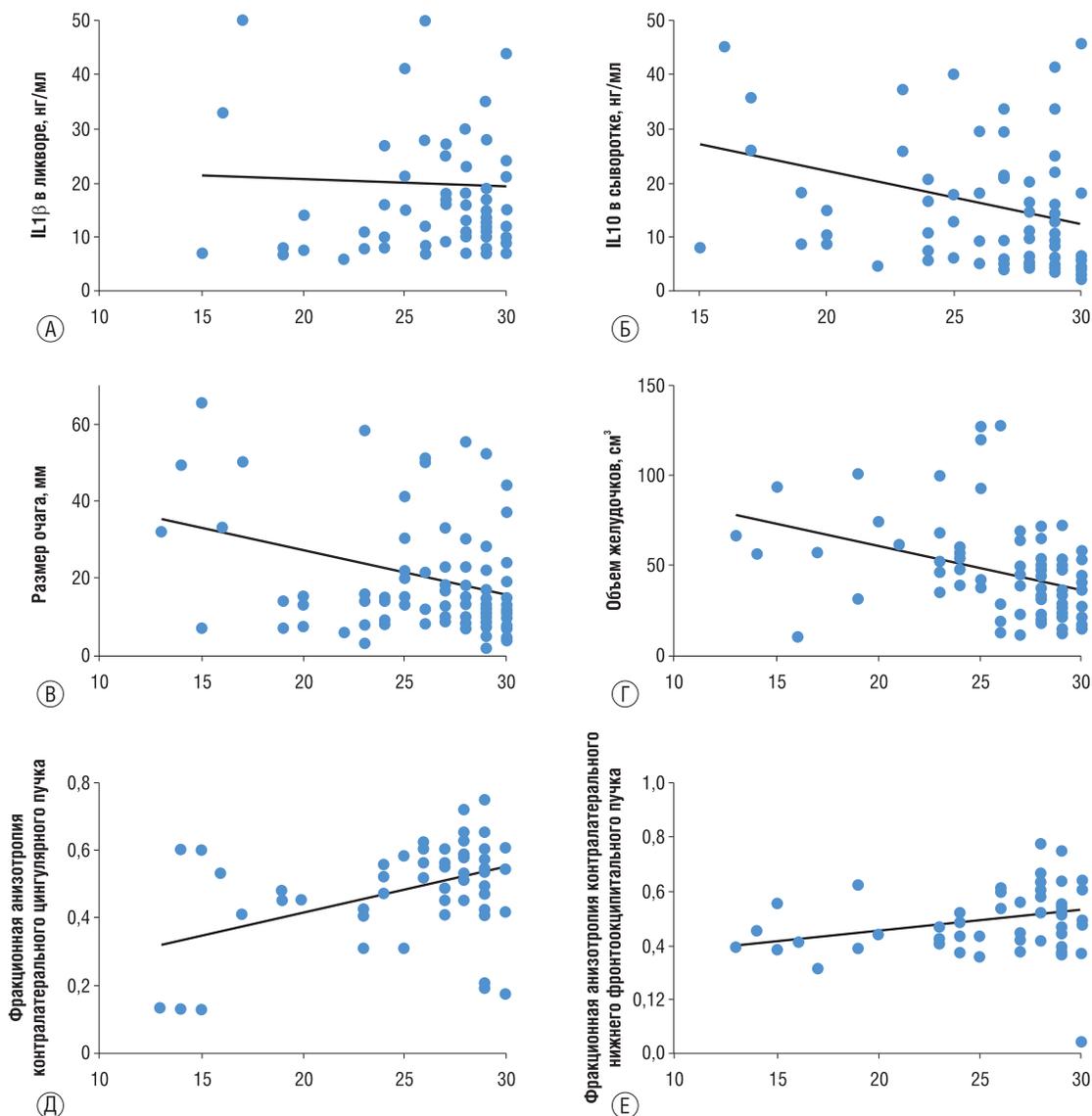
**Взаимосвязь между церебральными морфометрическими данными, фракционной анизотропией и когнитивным статусом**

Выявлены взаимосвязи результата MMSE с размером очага ( $p = 0,013$ ), площадью лейкоареоза ( $p = 0,012$ ), объ-

**Таблица 3.** Морфометрические и диффузионно-тензорные показатели (по результатам магнитно-резонансной томографии) в подгруппах пациентов с основными клиническими вариантами постинсультных когнитивных нарушений

| Показатель                                | Группы наблюдения          |                             |                             | P                              |
|-------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
|                                           | НКС <sup>(1)</sup><br>n=15 | ДРКН <sup>(2)</sup><br>n=21 | СмКН <sup>(3)</sup><br>n=21 |                                |
| Размер очага, мм                          | 12<br>[10;16]              | 24<br>[14;35]               | 11,8<br>[7;21]              | $_{1-2}0,005$<br>$_{2-3}0,010$ |
| Площадь лейкоареоза, мм <sup>2</sup>      | 23<br>[14;41]              | 367<br>[22;865]             | 129<br>[62;219]             | $_{1-2}0,044$<br>$_{1-3}0,012$ |
| Объем желудочков, см <sup>3</sup>         | 29<br>[21;34]              | 38,5<br>[28,5;54]           | 47<br>[23;52]               | $_{1-2}0,010$<br>$_{1-3}0,018$ |
| <i>Фракционная анизотропия</i>            |                            |                             |                             |                                |
| Таламус, ипсил.                           | 0,33<br>[0,32;0,38]        | 0,29<br>[0,26;0,32]         | 0,28<br>[0,25;0,37]         | $_{1-2}0,004$                  |
| Передняя ножка внутренней капсулы, контр. | 0,56<br>[0,51;0,66]        | 0,46<br>[0,42;0,51]         | 0,53<br>[0,41;0,55]         | $_{1-2}0,014$<br>$_{2-3}0,040$ |
| Цингулярный пучок, контр.                 | 0,60<br>[0,54;0,62]        | 0,53<br>[0,46;0,56]         | 0,52<br>[0,45;0,58]         | $_{1-2}0,033$<br>$_{1-3}0,050$ |
| Нижний фронтоокципитальный пучок, контр.  | 0,52<br>[0,48;0,57]        | 0,53<br>[0,51;0,56]         | 0,49<br>[0,41;0,53]         | $_{2-3}0,040$                  |

*Примечание.* Данные представлены как медиана [интерквартильный размах].



**Рис. 2.** Основные корреляции между морфометрическими и диффузионно-тензорными показателями по результатам магнитно-резонансной томографии, уровнем цитокинов и результатом MMSE

*Примечание.* MMSE — шкала оценки психического статуса.

емом желудочков ( $p < 0,001$ ), фракционной анизотропией ипсилатерального таламуса ( $p = 0,038$ ), контралатерального цингулярного пучка ( $p = 0,027$ ) и обоих нижних фронтоокципитальных пучков ( $p = 0,027$ ;  $p = 0,021$ ) (см. рис. 2). Также наблюдались множественные статистически значимые корреляции между экспрессией цитокинов и фракционной анизотропией определенных трактов, преимущественно нижнего фронтоокципитального пучка.

#### Нежелательные явления

При проведении исследования нежелательных явлений не наблюдалось.

### Обсуждение

#### Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование позволило оценить показатели нейровоспаления, нейродегенерации в сочетании с нейровизуализационными макро- и микроструктурными параметрами у пациентов с различными видами постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде заболевания. Было выявлено, что концентрация цитокинов,  $\beta$ -амилоида в спинномозговой жидкости, а также морфометрические и диффузионно-тензорные показатели ассоциированы с когнитивным статусом пациентов. Показатели нейровоспаления оказались информативными в дифференциации инсультных пациентов с дисрегуляторными когнитивными нарушениями и нормальным когнитивным статусом, а морфометрические данные и фракционная анизотропия различались у больных с дисрегуляторным и смешанным познавательным дефицитом. Различий в концентрации амилоида  $\beta$  1–40 между изученными группами не выявлено.

#### Обсуждение основного результата исследования

В результате исследования не выявлено различий между пациентами исследуемых групп по возрасту, анамнестическим данным и результатам рутинного лабораторного обследования. В целом, пациенты всех подгрупп в остром периоде ишемического инсульта по сравнению с контрольной группой имели более высокий уровень IL10 в сыворотке. Следует заметить, что IL10 является не только противовоспалительным цитокином, но и фактором, продуцируемым регуляторными лимфоцитами для ограничения избыточного иммунного ответа, эффекты которого имеют продленный характер, поэтому его повышенный уровень может указывать на имевшееся у пациентов интенсивное воспаление.

Пациенты с дисрегуляторными когнитивными нарушениями характеризовались более высоким уровнем противовоспалительного (IL10 в ликворе) и провоспалительных цитокинов (IL1 $\beta$  в ликворе и IL6 в сыворотке) по сравнению с больными с нормальным когнитивным статусом. Различий в экспрессии цитокинов между группами больных с дисрегуляторными и смешанными когнитивными нарушениями не выявлено, что указывает на значимость данных показателей только в качестве маркеров дисрегуляторного познавательного дефицита. Тот факт, что мы не обнаружили специфического ответа изученных цитокинов при смешанных когнитивных нарушениях после инсульта, может быть связан с тем, что у данной группы пациентов амнестический компонент познавательного дефицита не ассоциирован напрямую с альцгеймеровской патологией (это подтверждается в том числе отсутствием различий в ликворной концентрации

$\beta$ -амилоида между подгруппами), а представляет иной механизм гиппокампального повреждения, или же данный ответ может быть скрыт более мощным ответом на острый инсульт.

Экспрессия цитокинов была связана с когнитивным статусом пациентов. Так, уровни IL1 $\beta$  и IL10 коррелировали как с глобальными, так и с исполнительными когнитивными функциями, тогда как концентрация IL6 была ассоциирована только с глобальным когнитивным статусом. Выявленные взаимосвязи согласуются с данными о роли цитокинов в механизмах синаптической пластичности, важной для когнитивных процессов [16]. Например, показано, что IL1, IL6 и IL10 оказывают значительное влияние на когнитивные функции, особенно на память [17]; описана обратная U-образная взаимосвязь уровня IL1 $\beta$  и когнитивных функций [18]. Известно, что высокая концентрация IL6 в крови у пожилых лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска связана с худшими когнитивными функциями и ступенчатой когнитивным снижением [19], а повышенный уровень цитокина в среднем возрасте является предиктором когнитивных нарушений в дальнейшем [20].

Выявленная взаимосвязь между ликворной концентрацией амилоида  $\beta$  1–40 с состоянием функций внимания, памяти, а также ориентацией пациентов свидетельствует о роли нейродегенерации в развитии некоторых аспектов постинсультных когнитивных нарушений, несмотря на отсутствие различий в концентрации белка между подгруппами. Полученные данные в целом согласуются с результатами недавнего исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии, согласно которым пациенты с инсультом и отложением в мозге  $\beta$ -амилоида по альцгеймеровскому типу отличались более быстрым и выраженным когнитивным снижением в течение 3 лет наблюдения, а уровень отложения белка коррелировал с состоянием отдельных когнитивных сфер [21].

При оценке роли макро- и микроструктурных церебральных факторов в развитии постинсультных когнитивных нарушений было выявлено, что пациенты с дисрегуляторным когнитивным дефицитом характеризовались наибольшим размером острого ишемического инфаркта, выраженным лейкоареозом и расширением желудочков мозга, сниженной фракционной анизотропией ипсилатерального таламуса, контралатерального цингулярного и нижнего фронтоокципитального пучков. У пациентов со смешанными когнитивными нарушениями также отмечались значительный лейкоареоз, дилатация желудочков и нарушение интегральности цингулярного пучка на противоположной очагу стороне. От пациентов с дисрегуляторными когнитивными нарушениями больные со смешанным дефицитом отличались меньшим размером инфаркта, более высокой фракционной анизотропией контралатеральной передней ножки внутренней капсулы и более низкой фракционной анизотропией нижнего фронтоокципитального пучка на противоположной стороне. Таким образом, данные нейровизуализационные показатели можно рассматривать в качестве дифференциально-диагностических.

Также наблюдалась взаимосвязь между глобальным когнитивным статусом и размером очага, объемом боковых желудочков, микроструктурой ипсилатерального таламуса, контралатерального цингулярного и обоих нижних фронтоокципитальных пучков. Выявленные ассоциации согласуются с результатами исследования, которое показало, что инсультные пациенты с плохим когнитивным исходом характеризуются сниженной фракционной анизотропией в зонах левого полушария

головного мозга, тогда как больные с хорошим когнитивным исходом имеют снижение только в зоне колена мозолистого тела в сравнении с контролем [22]. Показано также, что при ишемическом инсульте отмечаются обратимые диффузионные изменения таламуса, которые вносят вклад в развитие когнитивных нарушений через 3 мес от начала заболевания [23].

С другой стороны, в литературе имеются указания на то, что когнитивный статус пациентов с умеренными когнитивными нарушениями без инсульта связан с целостностью трактов белого вещества. Так, поражение лобных внутрислоушарных и таламических проекционных трактов, формирующих лобно-подкорковые нейрональные круги, может быть предиктором скорости психических процессов у пациентов с возрастассоциированной болезнью мелких сосудов [24].

Выявленная нами взаимосвязь между когнитивным статусом и дилатацией желудочков соотносится с данными других авторов, полученных на популяции лиц без инсульта вне зависимости от степени лейкоареоза [25]. Более того, показано, что объем боковых желудочков частично объясняет доменспецифическую изменчивость когнитивных функций [26].

Таким образом, постинсультные когнитивные нарушения можно рассматривать как клинически и патогенетически гетерогенное состояние, в развитии которого важную роль играет нейровоспаление, негативное действие которого на познавательные процессы, вероятно, опосредуется повреждением ассоциативных трактов головного мозга. По-видимому, преобладание в структуре познавательного дефицита дисрегуляторных или дисмнестических нарушений обусловлено не наличием или отсутствием первичной альцгеймеровской дегенерации, а различным вовлечением проводящих путей. Так, до-

полнительное поражение одного из важнейших длинных ассоциативных путей — нижнего фронтоокципитального пучка при сохранности таламо-фронтальных проекций, вероятно, является решающим моментом в развитии у пациентов дисмнестических нарушений.

#### Ограничения исследования

Ограничением исследования в целом является отсутствие контрольной группы по содержанию цитокинов и  $\beta$ -амилоида в спинномозговой жидкости, а также морфометрическому и диффузионно-тензорному исследованию, что тем не менее не уменьшает значимости сопоставления данных показателей у пациентов с различными вариантами постинсультных когнитивных нарушений.

#### Заключение

В целом, проведенное исследование доказывает важную роль процессов нейровоспаления, нейродегенерации, а также нейровизуализационных макро- и микроструктурных изменений головного мозга в патогенезе постинсультных когнитивных нарушений.

#### Источник финансирования

Исследование проведено на средства авторов.

#### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol.* 2007;6(2):182–187. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70031-5.
- Merino JG. Dementia after stroke: high incidence and intriguing associations. *Stroke.* 2002;33(9):2261–2262.
- Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med.* 2014;2(8):80. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.05.
- Whitehead SN, Hachinski VC, Cechetto DF. Interaction between a rat model of cerebral ischemia and beta-amyloid toxicity: inflammatory responses. *Stroke.* 2005;36(1):107–112. doi: 10.1161/01.STR.0000149627.30763.f9.
- Sperling R, Johnson K. Biomarkers of Alzheimer disease: current and future applications to diagnostic criteria. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2013;19(2 Dementia):325–338. doi: 10.1212/01.CON.0000429181.60095.99.
- Tobin MK, Bonds JA, Minshall RD, et al. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(10):1573–1584. doi: 10.1038/jcbfm.2014.130.
- Aktas O, Ullrich O, Infante-Duarte C, et al. Neuronal damage in brain inflammation. *Arch Neurol.* 2007;64(2):185–189. doi: 10.1001/archneur.64.2.185.
- Janardhan V, Qureshi AI. Mechanisms of ischemic brain injury. *Curr Cardiol Rep.* 2004;6(2):117–123. doi: 10.1007/s11886-004-0009-8.
- Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med.* 2011;17(7):796–808. doi: 10.1038/nm.2399.
- Doyle KP, Quach LN, Sole M, et al. B-lymphocyte-mediated delayed cognitive impairment following stroke. *J Neurosci.* 2015;35(5):2133–2145. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4098-14.2015.
- Silva B, Sousa L, Miranda A, et al. Memory deficit associated with increased brain proinflammatory cytokine levels and neurodegeneration in acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(8):655–659. doi: 10.1590/0004-282X20150083.
- Thiel A, Radlinska BA, Paquette C, et al. The temporal dynamics of poststroke neuroinflammation: a longitudinal diffusion tensor imaging-guided PET study with <sup>11</sup>C-PK11195 in acute subcortical stroke. *J Nucl Med.* 2010;51(9):1404–1412. doi: 10.2967/jnumed.110.076612.
- Radlinska B, Ghinani S, Leppert IR, et al. Diffusion tensor imaging, permanent pyramidal tract damage, and outcome in subcortical stroke. *Neurology.* 2010;75(12):1048–1054. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f39aa0.
- Radlinska BA, Blunk Y, Leppert IR, et al. Changes in callosal motor fiber integrity after subcortical stroke of the pyramidal tract. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(8):1515–1524. doi: 10.1038/jcbfm.2012.37.
- Кулеш А.А., Шестаков В.В. Постинсультные когнитивные нарушения и возможности терапии препаратом целлекс // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2016. — Т.116. — №5. — С. 38–42. [Kulesh AA, Shestakov VV. Post-stroke cognitive impairment and the possibility of treatment with cellex. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova.* 2016;116(5):8–42. (In Russ).]
- Klipper E, Bashat DB, Bornstein NM, et al. Cognitive decline after stroke: relation to inflammatory biomarkers and hip-

- hocampal volume. *Stroke*. 2013;44(5):1433–1435. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000536.
17. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun*. 2011;25(2):181–213. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.015.
  18. Goshen I, Kreisel T, Ounallah-Saad H, et al. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(8–10):1106–1115. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.09.004.
  19. Mooijaart SP, Sattar N, Trompet S, et al. Circulating interleukin-6 concentration and cognitive decline in old age: the PROSPER study. *J Intern Med*. 2013;274(1):77–85. doi: 10.1111/joim.12052.
  20. Singh-Manoux A, Dugravot A, Brunner E, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein as predictors of cognitive decline in late midlife. *Neurology*. 2014;83(6):486–493. doi: 10.1212/WNL.0000000000000665.
  21. Liu W, Wong A, Au L, et al. Influence of Amyloid-beta on Cognitive Decline After Stroke/Transient Ischemic Attack: Three-Year Longitudinal Study. *Stroke*. 2015;46(11):3074–3080. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010449.
  22. Dacosta-Aguayo R, Grana M, Fernandez-Andujar M, et al. Structural integrity of the contralesional hemisphere predicts cognitive impairment in ischemic stroke at three months. *PLoS One*. 2014;9(1):e86119. doi: 10.1371/journal.pone.0086119.
  23. Fernandez-Andujar M, Soriano-Raya JJ, Miralbell J, et al. Thalamic diffusion differences related to cognitive function in white matter lesions. *Neurobiol Aging*. 2014;35(5):1103–1110. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.087.
  24. Dering M, Gesierich B, Seiler S, et al. Strategic white matter tracts for processing speed deficits in age-related small vessel disease. *Neurology*. 2014;82(22):1946–1950. doi: 10.1212/WNL.0000000000000475.
  25. Palm WM, Saczynski JS, van der Grond J, et al. Ventricular dilation: association with gait and cognition. *Ann Neurol*. 2009;66(4):485–493. doi: 10.1002/ana.21739.
  26. Dong C, Nabizadeh N, Caunca M, et al. Cognitive correlates of white matter lesion load and brain atrophy: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2015;85(5):441–449. doi: 10.1212/WNL.0000000000001716.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кулеш Алексей Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии ФДПО Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера  
**Адрес:** 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, **тел.:** +7 (982) 498-33-51, **e-mail:** aleksey.kulesh@gmail.com

**Дробаха Виктор Евгеньевич**, ассистент кафедры лучевой диагностики Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера  
**Адрес:** 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, **e-mail:** drobakha.v@gmail.com

**Некрасова Ирина Валерьевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН  
**Адрес:** 614081, Пермь, ул. Голева, д. 13, **e-mail:** nirina5@mail.ru

**Куклина Елена Михайловна**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН  
**Адрес:** 614081, Пермь, ул. Голева, д. 13, **e-mail:** ibis\_07@mail.ru

**Шестаков Владимир Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии ФДПО Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера  
**Адрес:** 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, **e-mail:** aleksey.kulesh@gmail.com