

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© ТЫНТЕРОВА А.М., 2024

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАННЕЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

А.М. Тынтерова

Федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия

Резюме

Целью исследования являлось определение активности цитокинов семейства CXC у пациентов с когнитивными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта

Материал и методы. Обследовано 78 пациентов с диагнозом «Ишемический инсульт». В зависимости от состояния когнитивных функций, оценивавшихся с применением шкалы Montreal Cognitive Assessment (MoCA), пациенты разделены на две группы: 1-я группа — 58 пациентов, имеющих когнитивное снижение (≤ 25 баллов по MoCA); 2-я группа — 20 пациентов без когнитивного снижения. Нейропсихологическое обследование проводилось на 2-й день госпитализации и включало исследование эпизодической памяти, управляющих функций, речи, гнозиса, праксиса, параметров опросника родственников о когнитивном снижении у пожилого человека (IQCODE). Лабораторная диагностика включала оценку уровня хемокинов семейства CXC (CXCL10, CXCL11, CXCL9, CXCL1, CXCL8) и цитокина TNF- α в плазме крови пациентов на 2-й день госпитализации. Статистический анализ проводился с использованием языка программирования Python, библиотеки Pandas и SciPy.

Результаты. Статистический анализ выявил более высокий уровень хемокинов IP-10/CXCL10 ($p = 0,002$) и Gro- α /CXCL1 ($p = 0,044$) у пациентов 1-й группы, статистически значимые корреляции показателей MoCA и IQCODE с концентрациями IP-10/CXCL10 и Gro- α /CXCL1, корреляции концентрации IP-10/CXCL10 с функциями семантической обработки информации ($r = -0,512$), предметного гнозиса ($r = -0,211$), памяти ($r = 0,275$) речи ($r = -0,400$), уровня Gro- α /CXCL1 — с семантической обработкой информации ($r = -0,418$).

Заключение. Исследование хемокинов кластера CXC представляет собой актуальное и многообещающее направление в диагностике и оценке прогрессирования ранних постинсультных когнитивных нарушений смешанного генеза в силу минимальной инвазивности и высокой специфичности. Необходимо дальнейшее проведение исследований, направленных на верификацию хемокинов CXCL, в частности IP-10/CXCL10 и Gro- α /CXCL1, как потенциальных молекулярных маркеров неврологического повреждения при нейродегенеративных и воспалительных заболеваниях центральной нервной системы.

Ключевые слова: ишемический инсульт, когнитивная функция, цитокины, IP-10/CXCL10 и Gro- α /CXCL1

Для цитирования: Тынтерова А.М. Иммунологические маркеры ранней когнитивной дисфункции в остром периоде ишемического инсульта. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(2):24–33. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-2-24-33

Для корреспонденции: Тынтерова А.М., e-mail: antynterova@mail.ru

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование было проведено в рамках проекта «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта.

Информация об авторе

Тынтерова А.М., <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>; e-mail: antynterova@mail.ru

EARLY COGNITIVE DYSFUNCTION DEVELOPMENT IMMUNOLOGICAL PREDICTORS IN THE ISCHEMIC STROKE ACUTE PERIOD

Tynterova A.M.

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Abstract

The purpose of the study is activity identification CXC family cytokines in patients with cognitive impairments in the acute period of ischemic stroke.

Material and methods. 78 patients with diagnosis “Ischemic stroke” were examined. Depending on cognitive impairment (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)) patients were divided into two groups: the 1st group — 58 patients with cognitive decline (MoCA ≤ 25 points); the 2nd group — 20 patients without cognitive decline. Neuropsychologic testing was performed on the second day of hospitalisation and included episodic memory, executive function, speech, gnosis, praxis and IQCODE parameters examination. Laboratory diagnosis consisted of level assessing of CXC family chemokines (CXCL10, CXCL11, CXCL9, CXCL1, CXCL8) and TNF- α cytokine in patients’ plasma on the second day of hospitalisation. Statistical analysis was employed using the Python programing language and its libraries Pandas and SciPy.

Results. Statistical analysis revealed the highest level of IP-10/CXCL10 chemokines ($p = 0.002$) and Gro- α /CXCL1 ($p = 0.044$) in patients of the 1st group, statistically significant correlations of MoCA and IQCODE with IP-10/CXCL10 and Gro- α /CXCL1 concentrations, correlations of IP-10/CXCL10 concentrations with semantic information

processing functions ($r = -0.512$), subject gnosis ($r = -0.211$), memory ($r = 0.275$), speech ($r = -0.400$), and Gro-a/CXCL1 level with semantic information processing ($r = -0.418$).

Conclusion. The study of chemokines of the CXC cluster represents a relevant and promising direction in the diagnosis and assessment of progression of early post-stroke cognitive impairment of mixed genesis due to minimal invasiveness and high specificity. Further studies are needed to verify CXCL chemokines, particularly IP-10/CXCL10 and Gro-a/CXCL1 as potential molecular markers of neurological damage in neurodegenerative and inflammatory diseases of the central nervous system.

Key words: ischemic stroke, cognitive function, cytokines, IP-10/CXCL10, Gro-a/CXCL1.

For citation: Tynterova A.M. Early cognitive dysfunction development immunological predictors in the ischemic stroke acute period. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(2):24–33. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-2-24-33

For correspondence: Tynterova A.M., e-mail: antynterova@mail.ru

Conflict of interest. The author declares there is no conflict of interest.

Acknowledgements. This work was performed within the scope of the Agreement #FZWM-2020-0013, «Priority 2030» Program.

Information about author

Tynterova A.M., <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>; e-mail: antynterova@mail.ru

Received 01.02.2024

Accepted 08.04.2024

Сокращения: БА — болезнь Альцгеймера; ИИ — ишемический инсульт; ПИКН — постинсультные когнитивные нарушения; BI — Barthel Index (индекс Бартеля); IQCODE — опросник родственника о когнитивном снижении у пожилого человека (Informant Questionnaire On Cognitive Decline in the Elderly); MoCA — Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций; mRS — Modified Rankin scale (модифицированная шкала Рэнкина) NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale (шкала тяжести инсульта Национального института здоровья).

Введение. Когнитивное снижение является одним из ведущих факторов инвалидизации и социально-бытовой дезадаптации пациентов, перенесших инсульт [1, 2]. Полиморфизм ранних постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН) обусловлен факторами, непосредственно связанными с инсультом, а также наличием доинсультного когнитивного снижения, обусловленного цереброваскулярной и/или нейродегенеративной патологией [3]. Смешанная природа раннего постинсультного когнитивного дефицита наиболее часто рассматривается как болезнь Альцгеймера (БА) с цереброваскулярным заболеванием и предполагает наличие проявлений нейродегенеративного и цереброваскулярного заболевания, тесно связанных между собой [4]. Традиционно диагностика когнитивного снижения базируется на данных нейровизуализации и психометрических тестов. Нейропсихологическое тестирование позволяет выявить доминирующий компонент когнитивного расстройства. В случае преобладания сосудистых расстройств на первое место выходят нарушения управляющих функций и внимания, тогда как клинический фенотип в рамках нейродегенеративного заболевания манифестирует преимущественно ухудшением мнестической функции [5, 6]. Данные рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной

томографии значимо повышают диагностическую достоверность, выявляя локализацию и объем инсульта, атрофические изменения, постинсультные изменения, лейкоареоз. Однако нейровизуализационные признаки не являются патогномоничными, и результаты следует интерпретировать в зависимости от клинического контекста [7]. Патогенетические механизмы, лежащие в основе смешанной деменции, вследствие взаимного потенцирования перекрывают клинические и нейропсихологические фенотипы и визуализационные признаки, что обуславливает необходимость поиска специфических биомаркеров когнитивных расстройств у пациентов, перенесших инсульт, одним из которых является концентрация цитокинов в плазме крови. В настоящее время накоплено достаточно данных, характеризующих связь повышения концентраций интерлейкинов, интерферонов и TNF- α с развитием ранней постинсультной когнитивной дисфункции [8, 9]. Наряду с традиционными цитокинами, перспективным направлением является изучение взаимосвязи дифференциальной экспрессии представителей другого класса регуляторов — хемокинов с изменениями когнитивно-функционального статуса пациента с ишемическим инсультом (ИИ) [10]. На сегодняшний день у человека идентифицировано более 60 хемокинов, составляющих, согласно современной классификации, две основные группы — подсемейство CXC и CC (C — остатки цистеина, X — аминокислотный остаток, разделяющий цистеины) с различной структурой и биологическими свойствами. Хемокинами кластера CXC, наиболее связанными с механизмами ишемии, являются лиганды рецепторов CXCR2 (Gro-a/CXCL1, IL-8/CXCL8) и CXCR3 (IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11, MIG/CXCL9) [11]. Учитывая роль нейровоспаления в патогенезе ИИ и БА, исследование уровня цитокинов представляет собой перспективное направление в ранней диагностике когнитивных нарушений смешанного характера.

Цель исследования — определить активность хемокинов кластера CXС и их связь с когнитивными нарушениями у пациентов в остром периоде ИИ.

Материал и методы. В исследование включено 78 пациентов первичного сосудистого центра с диагнозом «Ишемический инсульт в каротидном бассейне». Размер выборки исследования предварительно не рассчитывали. Диагноз был подтвержден на основании клинико-диагностических методов в рамках стандарта оказания медицинской помощи больным инсультом. Подтип ИИ верифицировался в соответствии с критериями TOAST. Оценка нейровизуализационных показателей осуществлялась по данным рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии. В качестве скрининга для оценки наличия нейрокогнитивного расстройства использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)), на основании результатов которой у пациентов диагностировался когнитивный дефицит. В зависимости от когнитивной дисфункции пациенты разделены на две группы: 1-я группа — 58 пациентов, имеющих когнитивное снижение (≤ 25 баллов по MoCA), из них 32 (55,2%) мужчины, 26 (44,8%) женщин (средний возраст пациентов составил $64, 9 \pm 9,6$ года); 2-я группа — 20 пациентов без когнитивного снижения, из них 12 (60,0%) мужчин, 8 (40,0%) женщин (средний возраст пациентов составил $68, 7 \pm 8,7$ года).

Критерии включения в исследование: клинические признаки и симптомы, соответствующие диагнозу «Ишемический инсульт в каротидном бассейне»; возраст от 60 до 80 лет; балл по NIHSS ≤ 16 ; ясный уровень сознания пациентов на момент исследования.

Критерии исключения включали существующее ранее неврологическое или психиатрическое заболевание, затрудняющее неврологическую и функциональную оценку; декомпенсацию коморбидных состояний; наличие грубой моторной и сенсорной афазии, ИИ в вертебробазилярном бассейне.

При поступлении осуществлялась оценка неврологических расстройств по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)), степень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale (mRS)), показатель повседневной активности в соответствии с индексом Бартеля (Barthel Index (BI)). С целью выявления когнитивного снижения пациента до инсульта применялся опросник родственника о когнитивном снижении у пожилого человека (Informant Questionnaire On Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE)), который позволил ретроспективно оценить информацию о когнитивных функциях пациента в течение десятилетнего периода. Нейропсихологическое тестирование проводилось на 2-й день госпитализации. Эпизодическая память исследовалась путем оценки повторения 10 слов (тест Лурия). Для оценки управляющих функций использовалась методика словесно-цветовой интерференции с использованием теста Струпа. Речевая функция исследовалась с помощью

субшкал MoCA (тесты на повторение двух синтаксически сложных предложений, беглость речи) и оценки семантической обработки информации (понимание идиом). Для оценки перцепции использовался тест для исследования предметного гнозиса (Бостонский тест называния). С целью оценки праксиса применялись тесты на конструктивный праксис (тест срисовывания 4 геометрических фигур) и идеаторный праксис (выполнение сложных движений, включающих серию простых действий). Для исследования уровня внимания использовался тест Бурдона.

Лабораторная диагностика включала оценку концентрации хемокинов семейства CXCL (IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11, MIG/CXCL9, Gro-a/CXCL1, IL-8/CXCL8) и цитокина TNF- α в плазме крови пациентов. Анализ проводился методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном автоматическом анализаторе (Bio-Plex® 200 Systems, «Bio-Rad», США) с использованием коммерческой тест-системы (Bio-Plex Human Panel, 40-Plex Assay, «Bio-Rad», США). Результаты выражали в пг/мл.

Нейровизуализационные признаки гиперинтенсивности белого вещества сосудистого происхождения (лейкоареоз) и вторичной атрофии головного мозга определялись согласно MPT-стандартам исследования церебральной микроангиопатии (STAndards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE)). Степень выраженности лейкоареоза оценивалась с использованием визуальной шкалы Fazekas. Биомаркеры нейродегенерации альцгеймеровского типа, согласно рекомендациям Американского института изучения старения и Альцгеймеровской ассоциации (National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIAAA)), верифицировались на основании выявления атрофии преимущественно в медиобазальных отделах височной коры с использованием шкалы атрофии медиальной височной доли (Medial Temporallobe Atrophy (MTA)).

Статистический анализ. Для статистической обработки данных использовали стандартный пакет прикладных программ SPSS Statistics V23.0 for Windows, язык программирования Python, библиотеки Pandas и SciPy. Характер распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3]. Данные с нормальным распределением сравнивали с помощью дисперсионного теста ANOVA для зависимых и независимых выборок. Для данных, не подчиняющихся нормальному распределению, применяли непараметрический критерий Уилкоксона. Анализ различий частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Уровень статистической значимости соответствовал $p < 0,05$.

Таблица 1

Основные характеристики пациентов с ишемическим инсультом

Параметры	1-я группа, n = 58	2-я группа, n = 20	p
Демографические характеристики, n (%)			
Мужчины	32 (55,2)	12 (60)	0,708
Женщины	26 (44,8)	8 (40)	0,708
Средний возраст, годы	65, 91 ± 9,6	68, 72 ± 8,7	0,322
Подтип ИИ, n (%)			
Кардиоэмболический ИИ	22 (37,9)	10 (50)	0,357
Лакунарный ИИ	15 (25,9)	3 (15)	0,319
Атеротромботический ИИ	19 (32,8)	4 (20)	0,279
ИИ неустановленной этиологии	2 (3,4)	3 (15)	0,747
Преморбидный фон, n (%)			
Атеросклероз (> 50%)	26 (50)	12 (60)	0,438
Сахарный диабет	11 (18,9)	4 (20)	0,914
Повторный ИИ	9 (15,5)	4 (20)	0,641
Параметры нейровизуализации, n (%)			
ИИ в правой гемисфере	28 (48,3)	8 (40,0)	0,520
ИИ в левой гемисфере	30 (51,7)	12 (60,0)	0,521
Лобная кора	12 (20,7)	3 (15,0)	0,577
Подкорковые структуры	16 (27,6)	8 (40,0)	0,300
Лобно-височная кора	2 (3,4)	1 (5,0)	0,747
Височная кора	7 (12,1)	3 (15,0)	0,738
Теменная кора	11 (18,9)	3 (15,0)	0,387
Теменно-височная	10 (17,3)	2 (10,0)	0,694
Атрофия коры головного мозга	16 (27,6)*	1 (5,0)	0,035
Лейкоареоз	26 (44,8)	8 (40,0)	0,696
Клинические шкалы, баллы, Me [Q1; Q3]			
NIHSS	7,5 [4; 14]*	5,5 [3; 9]	0,001
BI	83 [70; 100]	85 [65; 90]	0,142
mRS	2,6 [0; 4]	2,5 [1; 4]	0,748
MoCA	21 [18; 25]*	25 [25; 26]	< 0,001
IQCODE	86,4 ± 9,8*	77,35 ± 6,8	< 0,0001

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ИИ — ишемический инсульт; BI — индекс Бартеля (от англ. Barthel Index); IQCODE — опросник родственника о когнитивном снижении у пожилого человека (от англ. Informant Questionnaire On Cognitive Decline in the Elderly); MoCA — Монреальская шкала оценки когнитивных функций (от англ. Montreal Cognitive Assessment); mRS — модифицированная шкала Рэнкина (от англ. Modified Rankin Scale); NIHSS — шкала тяжести инсульта Национального института здоровья (от англ. National Institutes of Health Stroke Scale).

Для оценки связи параметров когнитивной функции с показателями лабораторной диагностики вычисляли коэффициент корреляции (r). Значение « r » находилось в промежутке от -1 до 1 , где -1 — это полная обратная зависимость, 0 — отсутствие какой-либо зависимости, 1 — полная прямая зависимость. Для оценки корреляции непрерывных значений, включающих признаки, исчисляемые в баллах, выбрали метод Фехнера, который использовали для вычисления коэффициентов корреляции в маленьких выборках:

$$r_f = \frac{n_a - n_b}{n_a + n_b},$$

Table 1

Main clinical characteristics of patients with ischemic stroke

Parameters	Group 1, n = 58	Group 2, n = 20	p
Demographic characteristics, n (%)			
Men	32 (55.2)	12 (60)	0.708
Women	26 (44.8)	8 (40)	0.708
Mean age	65.91 ± 9.6	67.72 ± 8.7	0.322
Type of ischemic stroke (TOAST), n (%)			
IS (atherothrombotic)	22 (37.9)	10 (50)	0.357
IS (cardioembolic)	15 (25.9)	3 (15)	0.319
IS (lacunar)	19 (32.8)	4 (20)	0.279
IS of undetermined etiology	2 (3.4)	3 (15)	0.747
Comorbid pathology, n (%)			
Atherosclerosis (> 50%)	26 (50)	12 (60)	0.438
Diabetes	11 (18.9)	4 (20)	0.914
Repeated stroke	9 (15.5)	4 (20)	0.641
Neuroimaging parameters, n (%)			
Right hemisphere	28 (48.3)	8 (40.0)	0.520
Left hemisphere	30 (51.7)	12 (60.0)	0.521
Frontal cortex	12 (20.7)	3 (15.0)	0.577
Basal ganglia	16 (27.6)	8 (40.0)	0.300
Frontal temporal cortex	2 (3.4)	1 (5.0)	0.747
Temporal cortex	7 (12.1)	3 (15.0)	0.738
Parietal cortex	11 (18.9)	3 (15.0)	0.387
Parietal and temporal cortex	10 (17.3)	2 (10.0)	0.694
Cortical atrophy	16 (27.6)*	1 (5.0)	0.035
Leukoaraiosis	26 (44.8)	8 (40.0)	0.696
Clinical scales (points), Me [Q1; Q3]/M ± SD			
NIHSS	7.5 [4; 14]*	5.5 [3; 9]	0.001
BI	83 [70; 100]	85 [65; 90]	0.142
mRS	2.6 [0; 4]	2.5 [1; 4]	0.748
MoCA	21 [18; 25]*	25 [25; 26]	< 0.001
IQCODE	86.4 ± 9.8*	77.35 ± 6.8	< 0.0001

Note: * — statistically significant differences between groups ($p < 0.05$); BI — Barthel Index; IQCODE — Informant Questionnaire On Cognitive Decline in the Elderly; IS — Ischemic stroke; MoCA — Montreal Cognitive Assessment; mRS — Modified Rankin Scale; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale.

где n_a — число совпадений знаков отклонений индивидуальных величин от среднего значения; n_b — число несовпадений.

Наличие корреляции между величинами подтверждалось, если коэффициент превышал пороговое значение по модулю $0,2$. Значимость показателя « r » статистически подтверждали при помощи вычисления p -значения. В качестве порога выбрали стандартное значение — $0,05$. Если p -значение было меньше $0,05$, считали, что значимость коэффициента корреляции подтверждается статистически. Коэффициенты корреляции с p -значением выше $0,05$ исключали из рассмотрения.

Результаты. Основываясь на данных клинической картины заболевания и результатах

Таблица 2

Когнитивный статус пациентов (баллы, M ± SD)

Параметры	1-я группа, n = 58	2-я группа, n = 20	p	Методы оценки
Речь	1,92 ± 0,7*	2,57 ± 0,7	0,0006	МоСА (3 балла)
Память	4,68 ± 1,5*	6,23 ± 1,0	0,0001	Тест Лурия (повторение 10 слов)
Управляющие функции	6,34 ± 3,6*	12,20 ± 3,2	< 0,0001	Тест Струпа (20 баллов)
Восприятие	30,78 ± 4,5*	35,28 ± 4,9	0,0006	Бостонский тест (40 баллов)
Конструктивный праксис	4,29 ± 0,8	4,60 ± 0,6	0,117	Срисовывание 4 фигур (5 баллов)
Идеаторный праксис	4,09 ± 0,9*	4,55 ± 0,6	0,037	Выполнение сложных движений (5 баллов)
Семантическая обработка информации	2,03 ± 1,8	2,65 ± 0,9	0,144	Понимание идиом (3 балла)
Внимание	4,10 ± 1,3	4,43 ± 1,4	0,340	Тест Бурдона (5 баллов)

Примечание: * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Table 2

Cognitive status of patients (scores, M ± SD)

Parameters	Group 1, n = 58	Group 2, n = 20	p	Assessment methods
Speech	1.92 ± 0.7*	2.57 ± 0.7	0.0006	MoCA (3 points)
Memory	4.68 ± 1.5*	6.23 ± 1.0	0.0001	Luria test (10 points)
Executive function	6.34 ± 3.6*	12.20 ± 3.2	< 0.0001	Stroop test (20 points)
Perception	30.78 ± 4.5*	35.28 ± 4.9	0.0006	Boston Naming Test (40 points)
Constructive praxis	4.29 ± 0.8	4.60 ± 0.6	0.117	Copying 4 figures (5 points)
Ideational praxis	4.09 ± 0.9*	4.55 ± 0.6	0.037	Execution of complex movements (5 points)
Semantic information processing	2.03 ± 1.8	2.65 ± 0.9	0.144	Understanding of idioms (3 points)
Attention	4.10 ± 1.3	4.43 ± 1.4	0.340	Bourdon–Wiersma test (5 points)

Note: * — statistically significant differences between groups (p < 0.05).

инструментальных методов обследования, у пациентов были верифицированы подтипы ишемического инсульта (по критериям TOAST), нейровизуализационные параметры, коморбидная патология, неврологический и когнитивный дефицит (табл. 1).
Как видно из данных табл. 1, при поступлении все пациенты имели умеренную тяжесть инсульта по NIHSS, умеренное ограничение в самообслуживании по BI, легкое/умеренное нарушение жизнедеятельности по шкале mRS. Недементные когнитивные нарушения были выявлены у 50 (64,1%), деменция — у 8 (10,2%) больных в общей

когорте. Согласно результатам тестирования по основным клиническим шкалам у пациентов 1-й группы выявлены более значимая тяжесть ИИ по NIHSS (p = 0,001), когнитивный дефицит по МоСА (< 0,001) и степень доинсультного когнитивного снижения по IQCODE (< 0,001). Анализ нейровизуализационных признаков выявил статистически значимое преобладание атрофических изменений коры головного мозга у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой (p = 0,035). Значимых отличий по другим признакам между группами не было выявлено (p > 0,05).

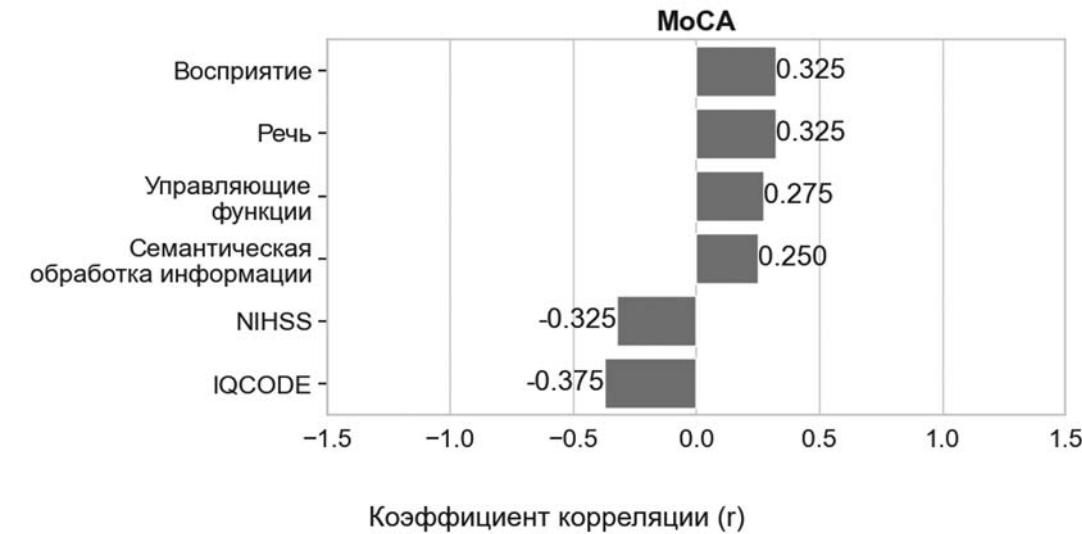


Рис. 1. Корреляция общего показателя Монреальской шкалы оценки когнитивных функций с когнитивными показателями и тяжестью инсульта (баллы)
Fig. 1. Correlation of the Montreal Cognitive Assessment total score with cognitive parameters and stroke severity (scores)

Пациенты с ПИКН имели снижение во всех сферах. Наиболее значимая дисфункция отмечалась в отношении восприятия, идеаторного праксиса, снижения памяти, речевой и управляющих функций (табл. 2).

Корреляционный анализ между показателями общего когнитивного снижения (MoCA), отдельных когнитивных доменов и клинических шкал выявил связи различной силы и направленности (рис. 1). Наиболее значимая положительная корреляция значений MoCA была выявлена с параметрами речевой функции ($r = 0,325$, $p < 0,0001$), восприятия ($r = 0,325$, $p = 0,0001$). Отрицательная корреляция

была установлена в отношении параметра IQCODE ($r = -0,375$, $p < 0,0001$) и NIHSS ($r = -0,325$, $p = 0,0007$).

Исследование концентрации цитокинов IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11, MIG/CXCL9, Gro-a/CXCL1, IL-8/CXCL8 и TNF- α в плазме крови пациентов выявил более высокий уровень IP-10/CXCL10 ($p = 0,002$) и Gro-a/CXCL1 ($p = 0,044$) у пациентов 1-й группы в сравнении со второй (рис. 2).

При оценке связи показателя когнитивного дефицита по шкале MoCA с уровнем цитокинов была установлена разной тесноты обратная связь с концентрацией всех хемокинов кластера CXCL и TNF- α . Статистически значимая отрицательная корреляция

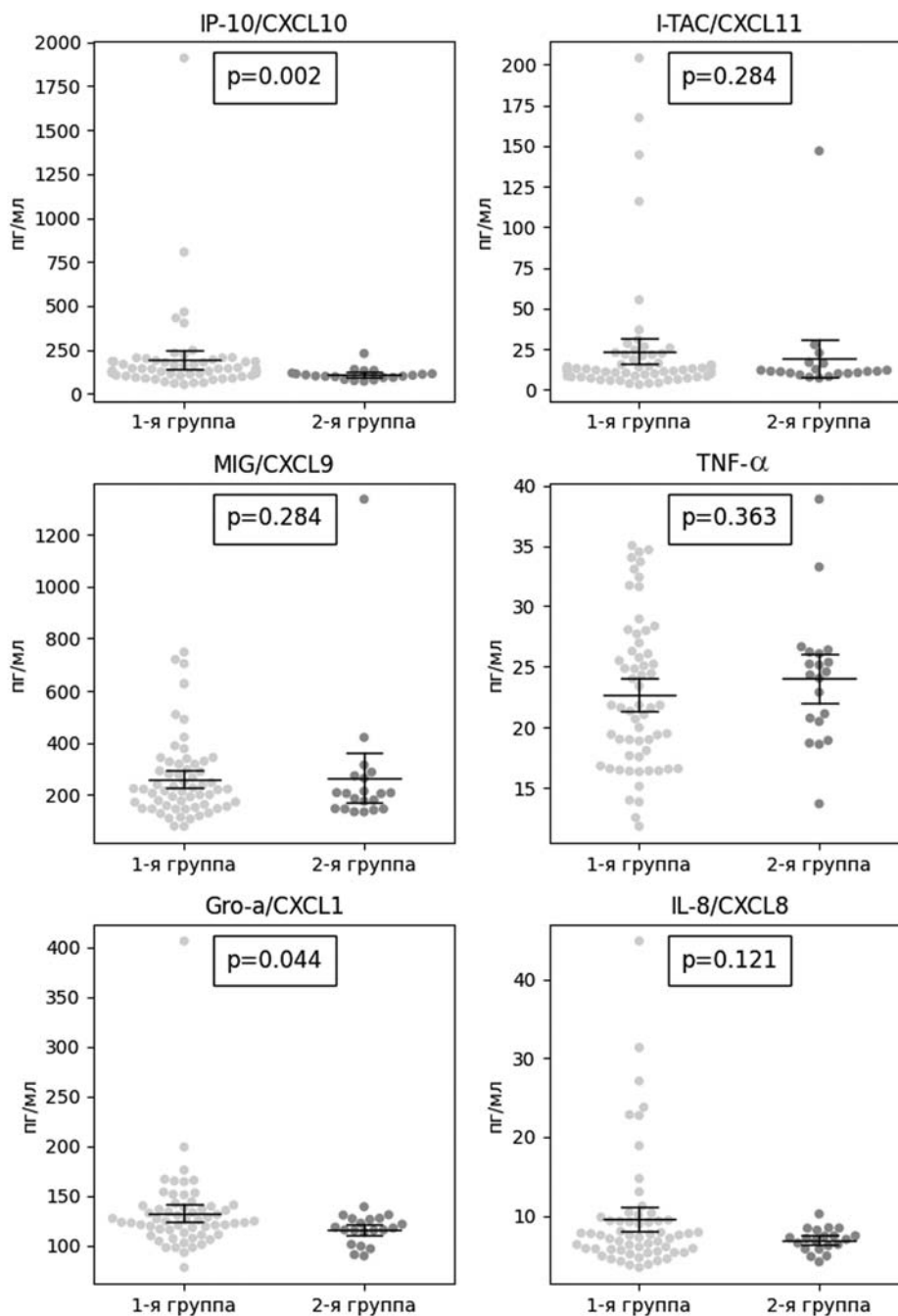


Рис. 2. Показатели уровня концентрации цитокинов (пг/мл) у пациентов с ишемическим инсультом
Fig. 2. Cytokine concentration levels (pg/ml) in patients with ischemic stroke

показателя MoCA наблюдалась в отношении показателей IP-10/CXCL10 ($r = -0,444, p < 0,0001$), ITAC/CXCL11 ($r = -0,374, p = 0,003$) и Gro-a/CXCL1 ($r = -0,313, p = 0,00075$). Оценка корреляционных взаимоотношений показателя IQCODE с концентрацией цитокинов выявила значимую положительную взаимосвязь концентраций IP-10/CXCL10 ($r = 0,411, p = 0,001$) и Gro-a/CXCL1 ($r = 0,280, p = 0,00066$) со степенью доинсультного когнитивного снижения (рис. 3).

При исследовании корреляционных взаимоотношений уровня цитокинов и показателей когнитивной дисфункции в различных сферах отрицательная корреляция была выявлена в отношении IP-10/CXCL10 с параметрами мнестической ($r = -0,305, p = 0,032$) и речевой ($r = -0,400, p = 0,0042$) функций, семантической обработки информации ($r = -0,512, p = 0,0035$) и перцепции ($r = -0,311, p = 0,0016$). Также обратная корреляционная связь была установлена между концентрациями Gro-a/CXCL1 ($r = -0,418, p = 0,0017$) и I-TAC/CXCL11 ($r = -0,299, p = 0,0044$) с проявлениями семантической афазии и IL-8/CXCL8 ($r = -0,313, p = 0,007$) с нарушениями эпизодической памяти (табл. 3).

Обсуждение. В настоящем исследовании когнитивный дефицит был выявлен у 75% больных со снижением до уровня деменции в 10,2% случаев. Полученные результаты соответствуют многочисленным данным отечественных и зарубежных исследований, согласно которым додементный когнитивный дефицит у пациентов, перенесших ИИ, выявляется в 70–90% случаев, а развитие деменции может достигать 40% [12, 13]. У пациентов наблюдался мультифункциональный тип когнитивной дисфункции с преимущественным снижением в сферах перцепции, речевой (снижение беглости речи) и управляющих функций. Данные нарушения могут быть ассоциированы как с развитием цереброваскулярного заболевания, так и с доинсультным когнитивным снижением сосудистой и нейродегенеративной этиологии, что

Таблица 3

Корреляции показателей концентрации цитокинов с когнитивными доменами

Семантическая обработка информации	IP-10/CXCL10, Gro-a/CXCL1
Память (повторение 10 слов)	IP-10/CXCL10, IL-8/CXCL8
Управляющие функции	Не найдено
Внимание	Не найдено
Конструктивный праксис	Не найдено
Ориентация	Не найдено
Идеаторный праксис	Не найдено
Речь	IP-10/CXCL10
Восприятие	IP-10/CXCL10, IL-8/CXCL8

Table 3

Correlations of cytokine levels with cognitive impairment

Cognitive impairment	Increased cytokine concentrations
Semantic aphasia	IP-10/CXCL10, Gro-a/CXCL1
Memory loss	IP-10/CXCL10, IL-8/CXCL8
Executive dysfunction	Not detected
Constructional apraxia	Not detected
Attention loss	Not detected
Ideational apraxia	Not detected
Speech impairment	IP-10/CXCL10
Object agnosia	IP-10/CXCL10, IL-8/CXCL8

подтверждается в настоящем исследовании корреляционными взаимоотношениями показателей MoCA с параметрами IQCODE и NIHSS.

Причинами развития ПИКН, непосредственно связанными с развитием церебральной ишемии, являются локализация ИИ, тяжесть инсульта и множественное очаговое поражение серого и белого вещества головного мозга при повторных инсультах, как клинически явных, так и «немых» [14, 15]. В настоящем исследовании значимых отличий в отношении локализации очага ишемии и нейровизуализационных признаков повторного инсульта между группами выявлено не было. Результаты демонстрируют более высокий балл по NIHSS в группе пациентов с ПИКН

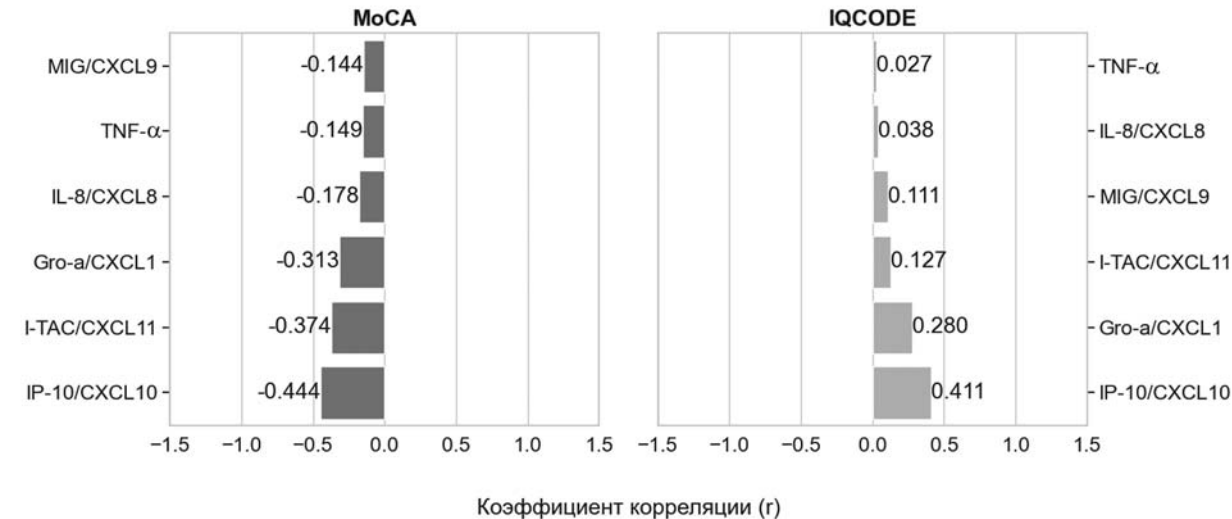


Рис. 3. Корреляция уровня цитокинов (пг/мл) с показателями шкал MoCA и IQCODE (баллы)
Fig. 3. Correlation of cytokine levels (pg/ml) with MoCA and IQCODE scale scores (scores)

и отрицательную корреляцию показателя неврологического дефицита с выраженностью когнитивной дисфункции (MoCA), что позволяет рассматривать степень тяжести инсульта в качестве фактора, влияющего на состояние когнитивной сферы в остром периоде ИИ. Широкую распространенность, гетерогенность и полиморфизм ПИКН в настоящее время все более активно связывают с декомпенсацией предшествующей ИИ когнитивной дисфункции различной этиологии. Результаты настоящего исследования демонстрируют более высокий балл по IQCODE и его значимую обратную корреляцию с показателем MoCA у пациентов с ПИКН, что в совокупности с нейровизуализационными признаками (наличие лейкоареоза, вторичной и первичной корковой атрофии) отражает значимость преморбидного когнитивного дефицита в качестве предиктора развития и прогрессирования ПИКН в остром периоде ИИ.

Речевые нарушения могут быть компонентом моторной афазии при ишемии в бассейне средней мозговой артерии, что непосредственно связано с ИИ. С другой стороны, снижение беглости речи как ведущего нарушения в рамках речевой дисфункции может быть признаком дефицита обработки языковой информации на семантическом и прагматическом уровнях у пациентов, имеющих когнитивное снижение нейродегенеративной природы до развития инсульта [16, 17]. Нарушения в сфере зрительного гнозиса также носят двойственную природу. В отсутствие поражения заднего сосудистого бассейна, предметную агнозию можно расценивать как вторичную ассоциативную агнозию, связанную с недостаточностью лобно-подкорковых взаимодействий на фоне резвившегося ИИ. Также снижение зрительной перцепции может быть ассоциировано с нарушением номинативной функции речи, снижением эксплицитной памяти и нарушением семантической обработки информации у пациентов с преморбидной нейродегенерацией [18]. Нарушение управляющих функций связано как с ишемическим поражением лобно-подкорковых структур, так и с преморбидным дефектом проспективной памяти.

Таким образом, структура когнитивного снижения, нейровизуализационные признаки дегенерации и хронической ишемии в совокупности с цереброваскулярным событием дают основание для верификации когнитивных расстройств у пациентов с ранним ПИКН [19].

Несмотря на достаточный исследовательский опыт в отношении клеточных механизмов ишемического инсульта, в настоящее время все еще нет полного понимания и обоснования молекулярной основы патогенеза ранних постинсультных когнитивных нарушений [20]. Исследование концентраций цитокинов кластера CXCL, взаимодействующих с хемокиновым рецептором CXCR3 (IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11, MIG/CXCL9), продемонстрировало значительное превалирование концентрации IP-10/CXCL10 в плазме крови больных с когнитивной дисфункцией в сравнении с контрольной группой

пациентов. В отличие от хемокинов I-TAC/CXCL11 и MIG/CXCL9, которые индуцируются только интерфероном γ (IFN- γ), IP-10/CXCL10 может активироваться интерферонами α и β , а также фактором некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкином-1 β , что обуславливает его плеiotропность со сложным паттерном хемотаксических и нехемотаксических функций [21, 22]. В центральной нервной системе IP-10/CXCL10 непосредственно участвует в реализации механизмов нейротрансмиссивного гомеостаза, синапто-, ангио- и нейрогенеза, нарушение которых является ключевым звеном гибели клеток после ишемического повреждения [23]. С другой стороны, иксайтотоксическое действие хемокинов CXCL лежит в основе увеличения продукции бета-амилоида, aberrантной активности и апоптоза нейронов, тем самым способствуя развитию БА [24, 25]. Оценка концентраций хемокинов, являющихся лигандами рецептора CXCR2 (Gro-a/CXCL1, IL-8/CXCL8), выявила экспрессию Gro-a/CXCL1 у пациентов, имеющих когнитивный дефицит. Системная продукция Gro-a/CXCL1 в острый период ИИ непосредственно связана с его хемотрактантными свойствами в отношении нейтрофилов, участия в процессах свободно-радикального окисления, асептического воспаления и тромбообразования в остром периоде ИИ [26]. Связь повышения концентрации CXCL1 с тяжестью инсульта также подтверждается результатами исследований последних лет, которые демонстрируют прямую корреляцию повышения уровня CXCL1 в острой фазе ИИ с объемом гиподенсивных участков головного мозга по данным нейровизуализации [27]. Изменение концентрации хемокина Gro-a/CXCL1 также отражает процессы нейродегенерации, что связано с нарушением процессов нейрогенеза и изменения работы астроглии, олигодендроглии и микроглии. Экспериментальные исследования демонстрируют повышение уровня CXCL1 в клетках-предшественниках нейронов гиппокампа человека у пациентов с БА, а также экспрессию Gro-a/CXCL1 в зонах зубчатой извилины и микроглии после индуцированного повреждения головного мозга на моделях экспериментальных животных [28, 29]. Полученные ранее экспериментальные и клинические данные сопоставимы с результатами настоящего исследования и могут объяснить взаимоотношения экспрессии Gro-a/CXCL1 и IP-10/CXCL10 с показателями общего (MoCA) и преморбидного (IQCODE) когнитивного снижения. Оценка корреляционных взаимоотношений концентраций цитокинов с различными когнитивными доменами продемонстрировала связи различной тесноты в отношении концентраций IP-10/CXCL10, Gro-a/CXCL1 с такими показателями, как семантическая афазия, предметная агнозия, снижение памяти и речевые нарушения, более характерными для когнитивного дефицита нейродегенеративной или смешанной природы [30].

Несмотря на полученные результаты, вопрос взаимосвязи иммунного и когнитивного статуса остается дискуссионным и требует проведения дальнейших

исследований, направленных на изучение цитокинового профиля и выявление релевантных иммунологических показателей у пациентов с ПИКН с учетом клинико-функциональных, анамнестических и демографических параметров.

Ограничения исследования. Основным ограничением была недостаточная выборка пациентов, что обусловлено лимитированными возможностями лабораторной диагностики и исключением из регистрационных данных пациентов с тяжелым инсультом.

Заключение. Исследование хемокинов кластера СХС представляет собой актуальное и многообещающее направление в диагностике и оценке прогрессирования ранних постинсультных когнитивных нарушений смешанного генеза в силу минимальной инвазивности и высокой специфичности. Несмотря на результаты, демонстрирующие диагностическую и прогностическую ценность Gro- α /CXCL1 и IP-10/CXCL10, необходимо дальнейшее проведение исследований, направленных на изучение иммунного статуса пациентов и верификации потенциальных биомаркеров когнитивных расстройств различной этиологии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest

Финансирование исследований и публикаций. Исследование было проведено в рамках проекта «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта.

Funding. This work was performed within the scope of the Agreement #FZWM-2020-0013, «Priority 2030» Program.

Этический комитет и информированное согласие. Данное когортное исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта» (протокол №2 от 27.04.21). Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвовавших в исследовании.

Institutional review board statement. The study was approved by the Independent Ethical Committee of the Center for Clinical Research of Kant Baltic Federal University (Protocol №2 of April 27, 2021). Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клочихина О.А., Шпрах В.В., Стаховская Л.В., Полунина О.С., Полунина Е.А. Динамика показателей заболеваемости инсультом и смертности от него за восьмилетний период на территориях, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(1):75–80. [Klochikhina O., Shprach V.V., Stakhovskaya L.V., Polunina O.S., Polunina E.A. Dynamics of stroke morbidity and mortality over an eight-year period in the territories included in the Federal program for the reorganization of care for stroke patients. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(1):75–80. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.10
2. Lim J.S., Lee J.J., Woo C.W. Post-Stroke Cognitive Impairment: Pathophysiological Insights into Brain Disconnectome

- from Advanced Neuroimaging Analysis Techniques. *J Stroke*. 2021;23(3):297–311. doi: 10.5853/jos.2021.02376
3. Gottesman R.F., Schneider A.L., Zhou Y., Coresh J., Green E., Gupta N. et al. Association Between Midlife Vascular Risk Factors and Estimated Brain Amyloid Deposition. *JAMA*. 2017;317(14):1443–1450. doi: 10.1001/jama.2017.3090
4. Román G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T., Cummings J.L., Masdeu J.C., Garcia J.H. et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurol*. 1993;43(2):250–260. doi: 10.1212/wnl.43.2.250.
5. Табеева Г.Р. Смешанная деменция: роль цереброваскулярной патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):111–116. [Tabeeva G.R. Mixed dementia: the role of cerebrovascular pathology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(9):111–116. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201811809111
6. Pinho J., Quintas-Neves M., Dogan I., Reetz K., Reich A., Costa A.S. Incident stroke in patients with Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11:16385. doi: 10.1038/s41598-021-95821-x
7. Loeffler D.A. Modifiable, Non-Modifiable, and Clinical Factors Associated with Progression of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2021;80(1):1–27. doi: 10.3233/JAD-201182.
8. Быкова А.Ю., Кулеш А.А., Кайлева Н.А., Кулина Е.М., Шестаков В.В. Взаимосвязь динамики сывороточных концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-10 с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(4):16–25. [Bykova A.Yu., Kulesh A.A., Kayleva N.A., Kuklina E.M., Shestakov V.V. Interrelation of the dynamics of serum concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-10 with clinical data in acute ischemic stroke and the strategy of reperfusion therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(4):16–25. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2019-4-16-25
9. Прилуцкая И.А., Крюк Ю.Я. Уровни фактора некроза опухолей α у больных ишемическим инсультом. *Медицинская иммунология*. 2019;21(4):755–764. [Prilutskaya I.A., Kryuk Yu.Ya. Levels of tumor necrosis factor alpha in patients with ischemic stroke. *Medical Immunology (Russia)*. 2019;21(4):755–764. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-755-764
10. Hughes C.E., Nibbs R.J.B. A guide to chemokines and their receptors. *FEBS J*. 2018;285(16):2944–2971. doi: 10.1111/febs.14466.
11. Zhou F., Sun Y., Xie X., Zhao Y. Blood and CSF chemokines in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Res Ther*. 2023;15(1):107. doi: 10.1186/s13195-023-01254-1
12. Tang E.Y.H., Price C.I., Robinson L., Exley C., Desmond D.W., Köhler S. et al. Assessing the Predictive Validity of Simple Dementia Risk Models in Harmonized Stroke Cohorts. *Stroke*. 2020;51(7):2095–2102. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.027473
13. Парфенов В.А. Когнитивные нарушения после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):22–27. [Parfenov V.A. Poststroke cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):22–27. (In Russ.)]. doi: 0.14412/2074-2711-2019-4-22-27
14. Desai R.H., Reilly M., van Dam W. The multifaceted abstract brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018;373(1752):20170122. doi: 10.1098/rstb.2017.0122
15. Weaver N.A., Kuijf H.J., Aben H.P., Abrigo J., Bae H.J., Barbay M. et al. Strategic infarct locations for post-stroke cognitive impairment: a pooled analysis of individual patient data from 12 acute ischaemic stroke cohorts. *Lancet Neurol*. 2021;20(6):448–459. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00060-0
16. Cole R.H., Clark C.N., Poole N.A. Semantic dementia: a complex and culturally influenced presentation. *BJPsych Bull*. 2023 Jan 31:1–7. doi: 10.1192/bjb.2022.100

17. Васенина Е.Е., Левин О.С. Нарушение речи при нейродегенеративных заболеваниях как проявление дисфазии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):50–59. [Vasenina EE, Levin OS. Speech disorders in neurodegenerative diseases as dysphasia manifestation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(5):50–59. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202012005150
18. Тихомиров Г.В., Григорьева В.Н. Зрительная предметная агнозия сложных форм у больных с острым ишемическим инсультом. *Практическая медицина*. 2019;17(7):107–110. [Tikhomirov G.V., Grigoryeva V.N. Visual object agnosia for complex shapes in patients with acute ischemic stroke. *Practical Medicine*. 2019;17 (7):107–110. (In Russ.)]. doi: 10.32000/2072-1757-2019-7-107-110
19. Rost N.S., Brodtmann A., Pase M.P., van Veluw S.J., Biffi A., Duering M. et al. Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. *Circ Res*. 2022;130(8):1252–1271. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319951
20. Doyle K.P., Buckwalter M.S. Immunological mechanisms in poststroke dementia. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(1):30–36. doi: 10.1097/WCO.0000000000000783
21. Berchiche Y.A., Sakmar T.P. CXCL Chemokine Receptor 3 Alternative Splice Variants Selectively Activate Different Signaling Pathways. *Mol Pharmacol*. 2016;90(4):483–95. doi: 10.1124/mol.116.105502
22. Phares T.W., Stohlman S.A., Hinton D.R., Bergmann C.C. Astrocyte-derived CXCL10 drives accumulation of antibody-secreting cells in the central nervous system during viral encephalomyelitis. *J Virol*. 2013;87(6):3382–92. doi: 10.1128/JVI.03307-12
23. Liu C.Y., Yang Y., Ju W.N., Wang X., Zhang H.L. Emerging Roles of Astrocytes in Neuro-Vascular Unit and the Tripartite Synapse With Emphasis on Reactive Gliosis in the Context of Alzheimer's Disease. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:193. doi: 10.3389/fncel.2018.00193
24. Amin M., Vakilian A., Mahmoodi M.H., Hassanshahi G., Falahati-Pour S.K., Dolatabadi M.R., Nadimi A.E. Circulatory Levels of C-X-C Motif Chemokine Ligands 1, 9, and 10 Are Elevated in Patients with Ischemic Stroke. *Eurasian J Med*. 2017;49(2):92–96. doi: 10.5152/eurasianjmed.2017.17022
25. Wojcieszak J., Kuczyńska K., Zawilska J.B. Role of Chemokines in the Development and Progression of Alzheimer's Disease. *J Mol Neurosci*. 2022;72(9):1929–1951. doi: 10.1007/s12031-022-02047-1
26. Gill D., Sivakumaran P., Wilding P., Love M., Veltkamp R., Kar A. Trends in C-reactive protein levels are associated with neurological change twenty-four hours after thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2016;25(8):1966–1999. doi: 10.1016/J.JSTROKECEREBROVASC.2016.05.003
27. Boro M., Balaji K.N. CXCL1 and CXCL2 Regulate NLRP3 Inflammasome Activation via G-Protein-Coupled Receptor CXCR2. *J Immunol*. 2017;199(5):1660–1671. doi: 10.4049/jimmunol.1700129
28. Huang F., Lan Y., Qin L., Dong H., Shi H., Wu H. et al. Astragaloside IV Promotes Adult Neurogenesis in Hippocampal Dentate Gyrus of Mouse through CXCL1/CXCR2 Signaling. *Molecules*. 2018;23(9):2178. doi: 10.3390/molecules23092178
29. Korbecki J., Gąssowska-Dobrowolska M., Wójcik J., Szatkowska I., Barczak K., Chlubek M., Baranowska-Bosiacka I. The Importance of CXCL1 in Physiology and Noncancerous Diseases of Bone, Bone Marrow, Muscle and the Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4205. doi: 10.3390/ijms23084205
30. Sanchez E., Wilkinson T., Coughlan G., Mirza S., Baril A.A., Ramirez J. et al. Association of plasma biomarkers with cognition, cognitive decline, and daily function across and within neurodegenerative diseases: Results from the Ontario Neurodegenerative Disease Research Initiative. *Alzheimers Dement*. 2023 Dec 17. doi: 10.1002/alz.13560. Epub ahead of print. PMID: 38105605.

Поступила 01.02.2024
Принята к печати 08.04.2024