

КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУННЫЕ МАРКЕРЫ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ

Тынтерова А.М.¹, Баранцевич Е.Р.², Шушарина Н.Н.¹, Хоймов М.С.¹, Горбачева А.В.³

¹ Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ Городская больница № 2, Калининград, Россия

Резюме

Цель исследования — изучить структуру когнитивных нарушений и иммунный статус пациентов с изменениями, соответствующими церебральной микроангиопатии (ЦМА).

Материал и методы. Обследовано 65 пациентов с МРТ — критериями ЦМА. В зависимости от степени гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) в соответствии с визуальной шкалой Fazekas, пациенты были рандомизированы в 2 группы: 1-я группа — 40 пациентов с ГИБВ стадии Fazekas 2; 2-я группа — 25 пациентов с ГИБВ стадии Fazekas 3. Контрольную группу составили 24 пациента соответствующей возрастной категории без МРТ-признаков ЦМА. Когнитивные функции исследовались с использованием шкалы MoCA, дополнительных тестов для оценки памяти, управляющей функции, внимания, перцепции и праксиса. Лабораторная диагностика включала оценку концентраций интерлейкинов (ИЛ), моноцитарных хемоаттрактантных протеинов (Monocyte chemoattractant proteins, MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8, MCP-3/CCL-7, MCP-4/CCL13), макрофагального белка воспаления (Macrophage inflammatory protein-1d, MIP-1d /CCL15), фактора ингибирования миелоидных предшественников (Myeloid progenitor inhibitory factor — 1, MPIF-1/CCL23) и фактора некроза опухоли — альфа (Tumor necrosis factor alpha, TNFα).

Результаты. В сравнении с группой контроля, у пациентов 1-й и 2-й групп были выявлены более выраженные когнитивная дисфункция, лакунарное поражение, распространенность гипертонической болезни и ожирения, у пациентов 2-й группы — превалирование МРТ — признаков ЦМА, снижение перцепции, памяти и управляющих функций. Выявлено повышение ИЛ-16 у пациентов обеих групп; MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8, MIP-1d/CCL15, ИЛ-6, ИЛ-1b и TNFα — во 2-й группе в сравнении с 1-й и контрольной группами.

Заключение. Прогрессирование церебральной микроангиопатии, объективизированное данными МРТ, сопровождается нарастанием когнитивного дефицита преимущественно в мнестической и управляющей сферах. Результаты исследования позволяют рассматривать повышенную продукцию ИЛ-16 в качестве индикатора прогрессирования ЦМА, экспрессию ИЛ-1b, ИЛ-6, TNFα, MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8 и MIP-1d/CCL15 — в качестве биомаркеров атеро — и ангиогенеза у пациентов с выраженными проявлениями церебральной микроангиопатии.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия; цитокины; STRIVE; когнитивные нарушения

Для цитирования: Тынтерова А.М., Баранцевич Е.Р., Шушарина Н.Н., Хоймов М.С., Горбачева А.В. Клинические и иммунные маркеры возраст-зависимой церебральной микроангиопатии. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(5):37–45. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-37-45

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование было проведено в рамках Государственного задания FZWM-2024-0013.

Информация об авторах

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

Баранцевич Е.Р., <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>; e-mail: professorerb@mail.ru

Шушарина Н.Н., <https://orcid.org/0000-0002-8848-6134>; e-mail: nnshusharina@gmail.com

Хоймов М.С., <https://orcid.org/0000-0001-8056-2019>; e-mail: matthewkhoimov@gmail.com

Горбачева А.В., <https://orcid.org/0009-0001-7444-1736>; e-mail: Vps-anna@mail.ru

CLINICAL AND IMMUNE MARKERS OF AGE-DEPENDENT CEREBRAL MICROANGIOPATHY

Tynterova A.M.¹, Barantsevich E.R.², Shusharina N.N.¹, Khoimov M.S.¹, Gorbacheva A.V.³

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

² Federal St.Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, St Petersburg, Russia

³ State budget health care organisation City Hospital No. 2, Kaliningrad, Russia

Abstract

The aim of the study was to investigate the pattern of cognitive impairment and immune status of patients with MRI changes corresponding to CMA.

Material and methods. 65 patients with CMA according to the MRI criteria were examined. Depending on the degree of white matter hyperintensity (Fazekas scale), patients were divided into 2 groups: Group 1 — 40 patients with Fazekas stage 2; Group 2 — 25 patients with Fazekas stage 3. The control group consisted of 24 patients of the corresponding age category without MRI signs of CMA. Cognitive function was investigated using MoCA and additional tests to assess memory, executive function, attention, perception and praxis. Laboratory diagnostics included assessment of interleukin concentrations (IL), monocyte chemoattractant proteins (MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8, MCP-3/CCL-7, MCP-4/CCL13), macrophage inflammatory protein-1d (MIP-1d /CCL15), myeloid progenitor inhibitory factor — 1,

(MIP-1/CCL23) and tumor necrosis factor alpha (TNFα).

Results. Compared to the control group, patients in groups 1 and 2 showed more pronounced cognitive dysfunction, lacunar lesions, prevalence of hypertension and obesity, in the 2nd group of patients — prevalence of MRI — signs of CMA, decreased memory, perception and executive functions. Increased level of IL-16 in patients of both groups, higher concentrations of MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8, and MIP-1 d/CCL15, IL-6, IL-1b and TNFα were found in the 2nd group compared to the 1st and the control groups.

Conclusion. Progression of cerebral microangiopathy objectified by MRI data is accompanied by increasing cognitive deficit mainly in the mnesic and executive spheres. The results of the study allow us to consider increased IL-16 production as an indicator of CMA progression, and the expression of IL-1b, IL-6, TNFα, MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8 and MIP-1d/CCL15 as biomarkers of athero- and angiogenesis in patients with severe cerebral microangiopathy.

Key words: cerebral microangiopathy; cytokines; STRIVE; cognitive impairment

For citation: Tynterova A.M., Barantsevich E.R., Shusharina N.N., Khoymov M.S., Gorbacheva A.V. Clinical and immune markers of age-dependent cerebral microangiopathy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(5):37–45. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-37-45

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

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Funding. This work was performed within the scope of the State assignment FZWM-2024-0013.

Information about authors

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

Barantsevich E.R., <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>; e-mail: professorerb@mail.ru

Shusharina N.N., <https://orcid.org/0000-0002-8848-6134>; e-mail: nnshusharina@gmail.com

Khoymov M.S., <https://orcid.org/0000-0001-8056-2019>; e-mail: matthewkhoimov@gmail.com

Gorbacheva A.V., <https://orcid.org/0009-0001-7444-1736>; e-mail: Vps-anna@mail.ru

Received 27.01.2024

Accepted 18.03.2024

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; ГБ — гипертоническая болезнь; ГИБВ — гиперинтенсивность белого вещества; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ПВП — периваскулярные пространства; ЦМА — церебральная микроангиопатия; IL — интерлейкины; MoCA — Монреальская шкала оценки когнитивных функций (от англ. Montreal Cognitive Assessment); STRIVE — Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging.

Введение. Возраст-ассоциированная (спорадическая неамилоидная) церебральная микроангиопатия (ЦМА) является ведущей причиной формирования сосудистых когнитивных расстройств различной степени тяжести в пожилом возрасте [1]. В настоящее время имеется четкое понимание в отношении клинических и инструментальных критериев ЦМА. Нейровизуализационные признаки церебральной микроангиопатии в соответствии с международными рекомендациями Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging (STRIVE) включают лакуны и гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) предположительно сосудистого происхождения; «свежие» лакунарные инфаркты; расширение периваскулярных пространств; церебральные микрокровоизлияния и вторичную церебральную атрофию [2]. Ведущим клиническим синдромом ЦМА является когнитивная дисфункция с преимущественным нарушением мнестических, нейродинамических и управляющих функций [3]. Несмотря на многочисленные исследования последних лет, патогенетические аспекты

развития и прогрессирования ЦМА остаются недостаточно раскрытыми. В качестве одного из важных механизмов развития ЦМА рассматривается воспаление сосудистой стенки, ведущее к нарушению функции эндотелия сосудов микроциркуляторного русла [4]. В отличие от инструментальных критериев, в настоящее время не существует четких лабораторных, в том числе иммунологических, индикаторов эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза. В связи с чем, изучение иммунного статуса и поиск специфических биомаркеров патологии малых сосудов представляется многообещающим направлением исследований. На сегодняшний день накоплено достаточно данных, демонстрирующих роль изменения концентраций цитокинов «первого поколения», включающих IL-1, IL-6, IL-16, TNF-α и INF-γ в патогенезе изменений сосудов микроциркуляторного русла [5]. Другим перспективным направлением является изучение влияния экспрессии различных групп хемокинов на процессы атеро- и ангиогенеза в структуре ЦМА. Выделяют две основные группы хемокинов — СХС и СС, где С — остатки цистеина, Х — аминокислотный остаток, разделяющий цистеины [6]. В зависимости от связи с тем или иным хемокиновым рецептором, ветвь СС — хемокинов включает лиганды CR1-CR9 рецепторов. Особый интерес в настоящее время представляют хемоаттрактанты для моноцитов, действие которых опосредовано взаимодействием с рецепторами CR1/CR2 — MCP-1/CCL2, MCP-3/CCL7, MCP-2/CCL8, MCP-4/CCL13, MIP-1d / CCL15, MIP-1/CCL23 [7].

Цель исследования — изучить структуру когнитивных нарушений и иммунный статус пациентов с МРТ-изменениями, соответствующими ЦМА.

Материал и методы. Данное когортное исследование проводилось с июня 2023 по май 2024 г. на базе неврологического отделения ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи». В исследование было включено 65 пациентов основной группы с ЦМА в соответствии с критериями STRIVE. В зависимости от степени ГИБВ по данным МРТ в соответствии с визуальной шкалой Fazekas, пациенты основной группы были рандомизированы в две группы. В 1-ю группу вошло 40 пациентов с ГИБВ стадии Fazekas 2; во 2-ю группу вошли 25 пациентов с ГИБВ стадии Fazekas 3. Контрольную группу составили 24 пациента соответствующей возрастной категории без МРТ-признаков ЦМА.

Сбор анамнеза включал оценку демографических параметров и коморбидной патологии. Общий балл когнитивного снижения оценивался в соответствии со шкалой МоСА. 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 МоСА (тесты на повторение двух синтаксически сложных предложений, беглость речи). Для оценки перцепции использовался тест для исследования предметного гнозиса (Бостонский тест называния). С целью оценки конструктивного праксиса применялся тест срисовывания 4-х геометрических фигур. Для исследования уровня внимания использовался Тест Бурдона.

Нейровизуализационные признаки ЦМА определялись в соответствии с критериями STRIVE по данным МРТ (магнитно-резонансный томограф Optima, MR450w 1.5T) с применением следующего протокола сканирования: DWI, T2* (hemo), Flair, T2- и T1-ВИ режимы. Степень выраженности ГИБВ оценивалась с использованием визуальной шкалы Fazekas (режим T2/ Flair: Fazekas 0 — отсутствие ГИБВ; Fazekas 1 — единичные очаги; Fazekas 2 — наличие единичных/частично сливных очагов; Fazekas 3 — наличие сливных очагов). Церебральные микрокровоизлияния (гипоинтенсивные очаги) определялись в T2* (hemo) режиме, лакуны и расширенные ПВП (МРТ — сигнал, идентичный цереброспинальной жидкости) — в T2/T1-ВИ и Flair режимах. Рассматривались МРТ — маркеры типичной для возраст-ассоциированной ЦМА локализации — в области базальных ганглиев и глубококом белом веществе. В количественном отношении оценивалось наличие единичных/немногочисленных ($n < 10$) и множественных ($n > 10$) МРТ — индикаторов ЦМА.

Лабораторная диагностика включала оценку концентраций цитокинов в плазме крови. Анализ проводился методом проточной флуориметрии, двухлучевым лазерным автоматическим анализатором (Bio-Plex® 200 Systems, Bio-Rad, США), используя коммерческие тест-системы (Bio-Plex Human Panel, 40-Plex Assay, Bio-Rad, США). Оценивались

концентрации интерлейкинов (IL-1b, IL-6, IL-16), СС — хемокинов — лиганд рецепторов CCR1/CCR2 (MCP-1/CCL2, MCP-3/CCL-7, MCP-2/CCL8, MCP-4/CCL13, MIP-1d /CCL15, MIP-1/CCL23) и TNF α .

Критериями включения являлись клинические и МРТ — признаки возраст-ассоциированной ЦМА; возраст от 60 до 80 лет.

Критерии исключения включали декомпенсацию соматического заболевания; наличие МРТ — изменений головного мозга кроме признаков, соответствующих ЦМА, включая острый и подострый период малого субкортикального инфаркта, ЦМА другой этиологии (амилоидная, наследственная, воспалительная, иммуноопосредованная и т.д.).

Для статистической обработки данных применялся 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). Сравнительный статистический анализ данных с нормальным распределением проводился с помощью дисперсионного теста ANOVA. Для множественного сравнения переменных с целью отклонения ложноположительных результатов применяли поправку Бонферрони. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Уровень статистической значимости соответствовал $p < 0,05$. Стандартизированное значение Z для МоСА-теста и когнитивных доменов рассчитывалось по следующей формуле:

$$Z = \frac{(x - X)}{SD},$$

где: x — результат обычного теста для конкретного пациента, X — среднее значение и SD — стандартное отклонение для данного теста, вычисленное из референсной выборки.

Результаты. У пациентов были верифицированы следующие демографические и клинические признаки (табл.1). В сравнении с группой контроля, у пациентов 1-й и 2-й групп были выявлены более выраженная когнитивная дисфункция в соответствии с МоСА ($p < 0,0001$), распространенность гипертонической болезни ($p < 0,0001$, $p = 0,0016$) и ожирения ($p = 0,0001$, $p = 0,001$). Статистически значимых отличий по другим признакам между группами выявлено не было ($p > 0,0125$).

В сравнении с группой контроля у пациентов обеих групп было выявлено превалирование лакунарного поражения ($p = 0,010$, $p = 0,0005$). Значимое нарушение управляющих ($p < 0,0001$), мнестической ($p = 0,0012$) и перцепционной ($p < 0,0001$) функций, а также наличия микрокровоизлияний ($p = 0,0012$) и расширенных ПВП ($p < 0,0001$) было выявлено у пациентов 2-й группы.

Таблица 1

Основные характеристики пациентов

	1-я группа, n = 40	2-я группа, n = 25	контрольная группа, n = 24	p
Демографические показатели, n (%), M ± σ				
мужчины	18 (45,0)	12 (48,0)	12 (50,0)	P1 = 0,698; P2 = 0,888; P3 = 0,813
женщины	22 (55,0)	13 (52,0)	12 (50,0)	P1 = 0,698; P2 = 0,888; P3 = 0,813
возраст	66,94 ± 5,9	67,82 ± 5,3	67,41 ± 5,5	P1 = 0,752; P2 = 0,791; P3 = 0,545
Коморбидная патология, n (%)				
Сахарный диабет 2 тип	7 (17,5)	6 (24,0)	1 (4,16)	P1 = 0,118; P2 = 0,047; P3 = 0,523
ИИ в анамнезе	4 (10,0)	5 (20,0)	1 (4,16)	P1 = 0,395; P2 = 0,091; P3 = 0,399
ИМТ	29,0 ± 2,9*	28,42 ± 2,8*	25,16 ± 1,9	P1 = 0,0001; P2 = 0,001; P3 = 0,429
Гипертоническая болезнь	38 (95,0)*	22 (88,0)*	11 (45,8)	P1 < 0,0001; P2 = 0,0016; P3 = 0,303
ГХ	19 (47,5)	12 (56,0)	13 (54,2)	P1 = 0,603; P2 = 0,899; P3 = 0,504
Когнитивная функция, баллы, M ± σ				
MoCA	23,50 ± 2,9*	22,45 ± 2,2*	27,65 ± 2,8	P1 < 0,0001; P2 < 0,0001; P3 = 0,126

Примечание: P1 — показатель статистического отличия между параметрами 1-й группы с контролем; P2 — показатель статистического отличия между параметрами 2-й группы с контролем; P3 — показатель статистического отличия параметров между 1-й и 2-й группами; * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,0125$ с поправкой Бонферрони); ИИ — ишемический инсульт, ИМТ — индекс массы тела, ГХ — гиперхолестеринемия.

Table 1

Main characteristics of patients

	Group 1, n = 40	Group 2, n = 25	Control, n = 24	p
Demographic characteristics, n (%), M ± σ				
Men	18 (45.0)	12 (48.0)	12 (50.0)	P1 = 0.698; P2 = 0.888; P3 = 0.813
Women	22 (55.0)	13 (52.0)	12 (50.0)	P1 = 0.698; P2 = 0.888; P3 = 0.813
Mean age	66.94 ± 5.9	67.82 ± 5.3	67.41 ± 5.5	P1 = 0.752; P2 = 0.791; P3 = 0.545
Comorbidity, n (%)				
Diabetes Type 2	7 (17.5)	6 (24.0)	1 (4.16)	P1 = 0.118; P2 = 0.047; P3 = 0.523
History of IS	4 (10.0)	5 (20.0)	1 (4.16)	P1 = 0.395; P2 = 0.091; P3 = 0.399
BMI	29.0 ± 2.9*	28.42 ± 2.8*	25.16 ± 1.9	P1 = 0.0001; P2 = 0.001; P3 = 0.429
Hypertonic disease	38 (95.0)*	22 (88.0)*	11 (45.8)	P1 < 0.0001; P2 = 0.0016; P3 = 0.303
HC	19 (47.5)	12 (56.0)	13 (54.2)	P1 = 0.603; P2 = 0.899; P3 = 0.504
Cognitive function, points, M ± σ				
MoCA	23.50 ± 2.9*	22.45 ± 2.2*	27.65 ± 2.8	P1 < 0.0001; P2 < 0.0001; P3 = 0.126

Note: P1 — indicator of statistical difference between the parameters of the 1st group with control; P2 — indicator of statistical difference between the parameters of the 2nd group with control; P3 — indicator of statistical difference between parameters between the 1st and 2nd groups; * — differences in indicators are statistically significant ($p < 0.0125$ with Bonferroni correction); IS — ischemic stroke, BMI — body mass index, HC — hypercholesterolemia.

Сравнительный анализ параметров у пациентов с ЦМА выявил более значимое расстройство восприятия ($p < 0,0001$) и управляющих функций ($p = 0,0035$) у пациентов 2-й группы в сравнении с больными 1-й группы (таблица 2).

Количественная оценка микрокровоизлияний выявила многочисленные микрогеморрагии ($n > 10$) у 2 (0,5%) пациентов 1-й группы и 4 (16%) больных 2-й группы. Множественное лакунарное поражение ($n > 10$) было верифицировано у 3 человек (7,5%) в 1-й группе и 5 пациентов (20%) — во 2-й группе. В остальных случаях были выявлены единичные или немногочисленные МРТ-признаки ЦМА.

При оценке сывороточных концентраций интерлейкинов и TNFα у пациентов с ЦМА в сравнении с группой контроля, статистически значимое повышение было отмечено в отношении IL-16 у пациентов обеих групп; IL-6, IL-1b и TNFα — у пациентов 2-й группы. Сравнительная характеристика между группами пациентов с различной степенью ГИБВ,

выявила статистически более высокие концентрации IL-6 во 2-й группе пациентов (рис. 1).

Сравнительная оценка уровня хемокинов подсемейства CC в группах выявила более высокие концентрации MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8 и MIP-1d/CCL15 у пациентов 2-й группы в сравнении с группой контроля и MCP-1/CCL2, MCP-4/CCL13 и MIP-1d/CCL15 — в сравнении с 1-й группой (рис. 2).

Обсуждение. Практически у всех пациентов с ЦМА был выявлен когнитивный дефицит с наибольшим снижением в группе больных с ГИБВ Fazekas 3. Наиболее значимые нарушения были выявлены в сферах памяти, перцепции и управляющих функций, что, в целом, характеризует полифункциональный тип сосудистого когнитивного расстройства [8]. Также у пациентов с ЦМА в сравнении с контрольной группой преобладала гипертоническая болезнь, сахарный диабет и ожирение различной степени, что согласуется с данными многочисленных исследований, демонстрирующих артериальную гипертензию и метаболический

Таблица 2

Основные характеристики когнитивных функций и нейровизуализационных параметров пациентов

Параметры	1-я группа, n = 40	2-я группа, n = 25	контрольная группа, n = 24	p
Когнитивный статус, M ± σ				
Речь Субшкалы MoCA	2,54 ± 0,8	2,26 ± 0,7	2,74 ± 0,8	P1 = 0,336; P2 = 0,0195; P3 = 0,055
Эпизодическая память Тест Лурия	6,79 ± 1,5	5,84 ± 1,7*	7,09 ± 1,3	P1 = 0,419; P2 = 0,0012; P3 = 0,021
Управляющие функции Тест Струпа	11,35 ± 2,8	9,24 ± 2,6*^	12,63 ± 2,0	P1 = 0,0548; P2 < 0,001; P3 = 0,0035
Восприятие Бостонский тест называния	37,12 ± 1,3	34,25 ± 1,6*^	37,92 ± 2,3	P1 = 0,0568; P2 < 0,001; P3 < 0,001
Внимание Тест Бурдона	4,2 ± 1,5	3,88 ± 2,6	4,6 ± 1,5	P1 = 0,305; P2 = 0,243; P3 = 0,531
Конструктивный праксис Срисовывание 4 геометрических фигур	4,82 ± 0,8	4,78 ± 0,7	4,82 ± 1,0	P1 = 1,00; P2 = 0,871; P3 = 0,837
Нейровизуализация, n (%)				
Лакуны	8 (22,5)*	10 (40,0)*	0 (0)	P1 = 0,010; P2 = 0,0005; P3 = 0,131
Расширенные ПВП	23 (57,5)	21 (84,0)*	6 (25,0)	P1 = 0,115; P2 < 0,0001; P3 = 0,0262
Микрокровоизлияния	9 (22,5)	11 (44,0)*	1 (4,2)	P1 = 0,051; P2 = 0,0012; P3 = 0,061

Примечание: P1 — показатель статистического отличия между параметрами 1-й группы с контролем; P2 — показатель статистического отличия между параметрами 2-й группы с контролем; P3 — показатель статистического отличия параметров между 1-й и 2-й группами; * — различия в сравнении с группой контроля; ^ — различия в сравнении с другими группами (p < 0.0125 с поправкой Бонферрони); ПВП — периваскулярные пространства.

Table 2

Main characteristics of cognitive function and neuroimaging parameters of patients

Parameters	Group 1, n = 40	Group 1, n = 25	Control, n = 24	p
Cognitive status, points, M ± σ				
Speech MoCA subscales	2.54 ± 0.8	2.26 ± 0.7	2.74 ± 0.8	P1 = 0.336; P2 = 0.0195; P3 = 0.055
Episodic memory Luria test	6.79 ± 1.5	5.84 ± 1.7*	7.09 ± 1.3	P1 = 0.419; P2 = 0.0012; P3 = 0.021
Executive functions Stroop test	11.35 ± 2.8	9.24 ± 2.6*^	12.63 ± 2.0	P1 = 0.0548; P2 < 0.001; P3 = 0.0035
Perception Boston Naming Test	37.12 ± 1.3	34.25 ± 1.6*^	37.92 ± 2.3	P1 = 0.0568; P2 < 0.001; P3 < 0.001
Attention Bourdon–Wiersma test	4.2 ± 1.5	3.88 ± 2.6	4.6 ± 1.5	P1 = 0.305; P2 = 0.243; P3 = 0.531
Constructive praxis Copying 4 figures	4.82 ± 0.8	4.78 ± 0.7	4.82 ± 1.0	P1 = 1.00; P2 = 0.871; P3 = 0.837
Neuroimaging, n (%)				
Lacunes	8 (22.5)*	10 (40.0)*	0 (0)	P1 = 0.010; P2 = 0.0005; P3 = 0.131
Dilated perivascular space	23 (57.5)	21 (84.0)*	6 (25.0)	P1 = 0.115; P2 < 0.0001; P3 = 0.0262
Microhemorrhages	9 (22.5)	11 (44.0)*	1 (4.2)	P1 = 0.051; P2 = 0.0012; P3 = 0.061

Note: P1 — indicator of statistical difference between the parameters of the 1st group with control; P2 — indicator of statistical difference between the parameters of the 2nd group with control; P3 — indicator of statistical difference between parameters between the 1st and 2nd groups; * — differences are statistically significant compared to the control group; ^ — differences are statistically significant compared to the other groups (p < 0.0125 with Bonferroni correction). PVS — perivascular space.

синдром в качестве факторов риска развития изменений мелких церебральных артерий [9, 10]. Оценка иммунологического профиля выявила повышение концентраций IL-16 независимо от степени ГИБВ с преобладанием у пациентов с ГИБВ Fazekas 3, что позволяет рассматривать данный цитокин в качестве воспалительного маркера ранних изменений микрососудистого русла и прогрессирования степени ГИБВ [11]. Наибольшая экспрессия IL-1b, IL-6 и TNFα отмечалась у пациентов с ГИБВ Fazekas 3, что подтверждает результаты исследований, демонстрирующих данные цитокины в качестве ключевых модуляторов воспалительных механизмов

эндотелиальной дисфункции преимущественно за счет активации сигнального пути универсального транскрипционного фактора NF-kB (nuclear factor kB), контролирующего экспрессию генов иммунного воспаления, продукции цитокинов, клеточного цикла и апоптоза [12, 13]. К настоящему времени также имеются данные, демонстрирующие связь первичных провоспалительных цитокинов с нейровизуализационными проявлениями ЦМА, такими как «немые» инфаркты, вторичная атрофия, степень ГИБВ, глубокие и лобарные микрокровоизлияния, что согласуется с результатами настоящего исследования [14, 15]. В отличие от достаточно хорошо

изученных механизмов регулирующего влияния экспрессии интерлейкинов и TNF α на процессы ангиогенеза, роль провоспалительных СС-хемокинов в патогенезе ЦМА в настоящее время недостаточно исследована. Полученные нами результаты демонстрируют более высокий уровень хемокинов MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8 и MIP-1d/CCL15 у пациентов с ГИБВ тяжелой степени (Fazekas 3). Одним из наиболее изученных СС-хемокинов, связанных с процессами атеро- и ангиогенеза, в настоящее время считается MCP-1/CCL2 [16]. Прямое и стимулированное высвобождение CCL2, являющегося мощным хемоаттрактантом моноцитов, регулирует ряд патологических процессов, включающих дальнейшую экспрессию IL-1 и TNF α , активацию внутриклеточных

протеинкиназ PI3K (Phosphoinositide 3-kinase) и MAPK (Mitogen-activated protein kinase), что потенцирует нейровоспаление и дисфункцию церебрального эндотелия у пациентов с заболеванием мелких сосудов головного мозга [17, 18]. Участие MIP-1d/CCL15 и MCP-2/CCL8 в патогенезе повреждения малых церебральных сосудов и прогрессирования сосудистых когнитивных расстройств в настоящее время остается малоизученной. Существуют единичные исследования, демонстрирующие ангиогенную активность CCL15 *in vitro* и *in vivo* за счет стимулирования хемотаксической миграции, дифференцировки эндотелиальных клеток и циркулирующих фиброцитов [19]. В отношении CCL8, обсуждается его роль в процессах

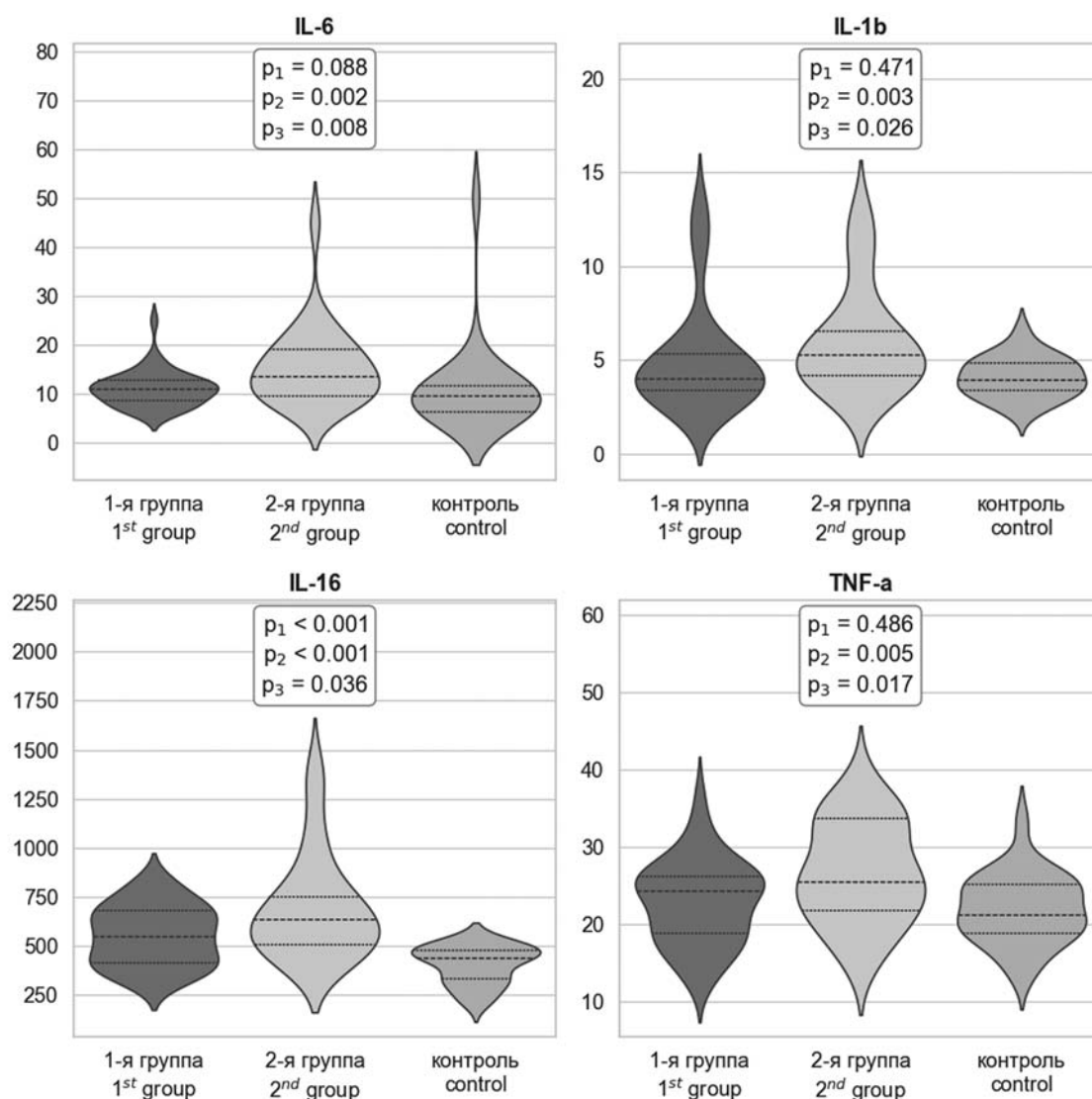


Рис. 1. Показатели сывороточных концентраций интерлейкинов и TNF α (пг/мл) у пациентов с ЦМА и контрольной группы. *Примечание:* P1 — показатель статистического отличия между параметрами 1-й и контрольной групп; P2 — показатель статистического отличия между параметрами 2-й и контрольной групп; P3 — показатель статистического отличия между параметрами 1-й и 2-й групп, ($p < 0.0125$ с поправкой Бонферрони)

Fig. 1. Indicators of serum concentrations interleukins and TNF α (pg/ml) in patients with CMA and control group. *Note:* P1 — indicator of statistical difference between the parameters of the 1st group with control; P2 — indicator of statistical difference between the parameters of the 2nd group with control; P3- indicator of statistical difference between the parameters of the 1st and 2nd groups, ($p < 0.0125$ with Bonferroni correction)

регуляции ангиогенеза за счет регуляции активности Nox2-НАДФН-оксидазы и хемоаттракции моноцитов, что потенциально ведет к активации оксидативного стресса, нейровоспаления и пролиферации эндотелиальных клеток микрососудистого русла [20].

Ограничения. Основным ограничением явилась недостаточная выборка пациентов, что было

обусловлено лимитированными возможностями лабораторной диагностики.

Заключение. Прогрессирование церебральной микроангиопатии, объективизированное данными МРТ сопровождается нарастанием когнитивного дефицита преимущественно в мнестической и управляющей сферах. Результаты исследования позволяют рассматривать повышенную продукцию

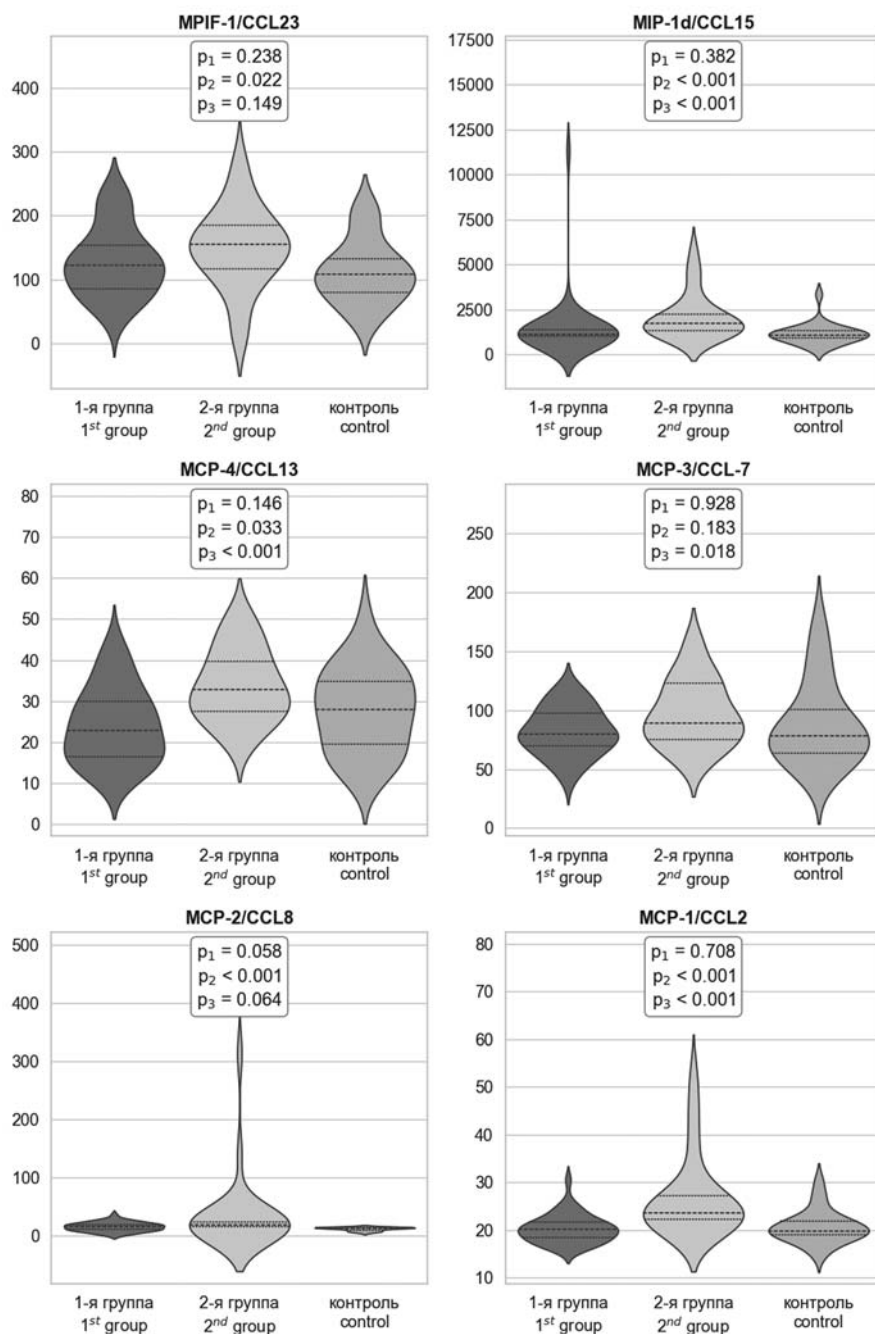


Рис. 2. Показатели сыровороточных концентраций СС — хемокинов (пг/мл) у пациентов с ЦМА и контрольной группы

Примечание: P1 — показатель статистического отличия между параметрами 1-й группы с контролем; P2 — показатель статистического отличия между параметрами 2-й группы с контролем; P3 — показатель статистического отличия между параметрами 1-й и 2-й групп, ($p < 0.0125$ с поправкой Бонферрони)

Fig. 2. Indicators of serum concentrations of CC — chemokines (pg/ml) in patients with CMA and control group

Note: P1 — indicator of statistical difference between the parameters of the 1st group with control; P2 — indicator of statistical difference between the parameters of the 2nd group with control; P3 — indicator of statistical difference between the parameters of the 1st and 2nd groups, ($p < 0.0125$ with Bonferroni correction)

IL-16 в качестве индикатора прогрессирования ЦМА, а экспрессию IL-1b, IL-6, TNF α , хемокинов MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8 и MIP-1d/CCL15 — в качестве биомаркеров атеро- и ангиогенеза у пациентов с выраженными проявлениями церебральной микроангиопатии. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения многоцентровых исследований с большим размером выборки для определения потенциальной ценности хемокинов-лигандов CCR1/CC2 рецепторов в качестве иммунологических маркеров эндотелиальной дисфункции и связанных с ней патологий мелких сосудов головного мозга.

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; протокол №46 от 04.02.24). 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, April 27, 2021; Protocol №46 of February 04, 2024). Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование было проведено в рамках Государственного задания FZWM-2024-0013.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хрулев А.Е., Шиянова Н.А., Григорьева В.Н., Власов Г.Н., Козулина Л.С., Егорская А.Т. Церебральная микроангиопатия по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов, находящихся на длительном программном гемодиализе. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(2):43–52. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-2-43-52>
2. Khrulev A.E., Shiyanova N.A., Grigorieva V.N., Vlasov G.N., Kozulina L.S., Egorskaya A.T. Cerebral microangiopathy according to magnetic resonance imaging of the brain in patients undergoing long-term programmed hemodialysis. *Russian Neurological Journal*. 2022;27(2):43–52 (Russian). <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-2-43-52>
3. Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, de Leeuw FE, Debette S, Frayne R, Jouvent E, Rost NS, Ter Telgte A, Al-Shahi Salman R, Backes WH, Bae HJ, Brown R, Chabriat H, De Luca A, deCarli C, Dewenter A, Doubal FN, Ewers M, Field TS, Ganesh A, Greenberg S, Helmer KG, Hilal S, Jochims ACC, Jokinen H, Kuijff H, Lam BYK, Leberner G, MacIntosh BJ, Maillard P, Mok VCT, Pantoni L, Rudilosso S, Satizabal CL, Schirmer MD, Schmidt R, Smith C, Staals J, Thrippleton MJ, van Veluw SJ, Vemuri P, Wang Y, Werring D, Zedde M, Akinyemi RO, Del Brutto OH, Markus HS, Zhu YC, Smith EE, Dichgans M, Wardlaw JM. Neuroimaging standards for research into small vessel disease-advances since 2013. *Lancet Neurol*. 2023 Jul;22(7):602–618. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00131-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00131-X)
4. Bir SC, Khan MW, Javalkar V, Toledo EG, Kelley RE. Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Aug;30(8):105864. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105864>
5. Соловьева ЭЮ, Амелина ИП. Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению. *Медицинский Совет*. 2020;(2):16–24. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-16-24>
6. Soloveva EY, Amelina IP. Cerebral small vessel disease's impact on the development of chronic cerebral ischemia: paradigms of treatment. *Medical Council*. 2020 ;(2):16–24 (Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-16-24>
7. Zhang DD, Cao Y, Mu JY, Liu YM, Gao F, Han F, Zhai FF, Zhou LX, Ni J, Yao M, Li ML, Jin ZY, Zhang SY, Cui LY, Shen Y, Zhu YC. Inflammatory biomarkers and cerebral small vessel disease: a community-based cohort study. *Stroke Vasc Neurol*. 2022 Aug;7(4):302–309. <https://doi.org/10.1136/svn-2021-001102>
8. Hughes C. E., Nibbs, R. J. B. A guide to chemokines and their receptors. *FEBS J*. 2018 Aug;285(16):2944–2971. <https://doi.org/10.1111/febs.14466>
9. Feng Y. Q., Xu Z. Z., Wang Y. T., Xiong Y., Xie W., He Y. Y., Chen L., Liu G. Y., Li X., Liu J., Wu Q. Targeting C-C Chemokine Receptor 5: Key to Opening the Neurorehabilitation Window After Ischemic Stroke. *Front Cell Neurosci*. 2022 Apr 28;16:876342. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.876342>
10. Боголепова А.Н., Мхитарян Э.А., Левин О.С. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2024;124(4-2):12–16. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404212>
11. Bogolepova AN, Mkhitarayan EA, Levin OS. Cognitive impairment in cerebrovascular diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4-2):12–16 (Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404212>
12. Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л., Евдокименко А.Н. Современное состояние проблемы церебральной микроангиопатии при артериальной гипертензии. *Архив патологии*. 2021;83(6):45–53. <https://doi.org/10.17116/20218306145>
13. Gulevskaya TS, Anufriev PL, Evdokimenko AN. Current state of cerebral microangiopathy in hypertension. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2021;83(6):45–53 (Russian). <https://doi.org/10.17116/20218306145>
14. Мхитарян Э.А., Фатеева В.В. Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия, ассоциированная с сосудистыми факторами риска: как распознать на гериатрическом приеме. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024;(1):49–55. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2024-49-55>
15. Mkhitarayan E.A., Fateeva V.V. Age-Dependent Cerebral Microangiopathy Associated with Vascular Risk Factors: How to Recognize the Signs? *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024;(1):49–55 (Russian). <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2024-49-55>
16. Dri E, Lampas E, Lazaros G, Lazarou E, Theofilis P, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory Mediators of Endothelial Dysfunction. *Life (Basel)*. 2023 Jun 20;13(6):1420. <https://doi.org/10.3390/life13061420>
17. Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Забитова М.Р., Кремнева Е.И., Шабалина А.А., Макарова А.Г., Цыпуштанова М.М., Филатов А.С., Калашникова Л.А., Кротенкова М.В. Кластеризация диагностических МРТ-признаков церебральной микроангиопатии и ее связь с маркерами воспаления и ангиогенеза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2020;120(12-2):22–31. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012012222>
18. Dobrynina LA, Gnedovskaya EV, Zabitova MR, Kremneva EI, Shabalina AA, Makarova AG, Tzipushtanova MM, Filatov AS, Kalashnikova LA, Krotchenkova MV. Clustering of diagnostic MRI signs of cerebral microangiopathy and its relationship with markers of inflammation and angiogenesis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(12-2):22–31 (Russian) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012012222>
19. Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, Hoesel B, Schoergenhofer C, Datler H, Hohensinner P, Basilio J, Petzelbauer P, Assinger A, Schmid JA. Cell Type-Specific Roles of NF- κ B Link-

- ing Inflammation and Thrombosis. *Front Immunol.* 2019 Feb 4;10:85. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00085>.
14. Ren B, Tan L, Song Y, Li D, Xue B, Lai X, Gao Y. Cerebral Small Vessel Disease: Neuroimaging Features, Biochemical Markers, Influencing Factors, Pathological Mechanism and Treatment. *Front Neurol.* 2022 Jun 14;13:843953. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.843953>.
15. Kong Q, Xie X, Wang Z, Zhang Y, Zhou X, Wu L, Yu Z, Huang H, Luo X. Correlations of Plasma Biomarkers and Imaging Characteristics of Cerebral Small Vessel Disease. *Brain Sci.* 2024 Mar 12;14(3):269. <https://doi.org/10.3390/brainsci14030269>.
16. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021 Dec;101(Pt B):107598. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>.
17. Нуржанова З.М., Башкина О.А., Самотруева М.А., Шилова А.А. Патогенетическая роль моноцитарного хемоаттрактанта. *Доктор.Ру.* 2023;22(7):53–57. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-7-53-57>
- Nurzhanova Z.M., Bashkina O.A., Samotrueva M.A., Shilova A.A. Pathogenetic role of monocytic chemoattractant. *Doctor.Ru.* 2023;22(7):53–57 (Russian). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-7-53-57>
18. Jian B, Hu M, Cai W, Zhang B, Lu Z. Update of Immunosenescence in Cerebral Small Vessel Disease. *Front Immunol.* 2020 Nov 18;11:585655. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585655>.
19. Pang N, Lin Z, Wang X, Xu L, Xu X, Huang R, Li X, Li X, Li J. Endothelial cell-derived CCL15 mediates the transmigration of fibrocytes through the CCL15-CCR1 axis in vitro. *Mol Med Rep.* 2020 Dec;22(6):5339–5347. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11610>.
20. Xue S, Tang H, Zhao G, Fang C, Shen Y, Yan D, Yuan Y, Fu W, Shi Z, Tang X, Guo D. C-C motif ligand 8 promotes atherosclerosis via NADPH oxidase 2/reactive oxygen species-induced endothelial permeability increase. *Free Radic Biol Med.* 2021 May 1;167:181–192. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.022>.

Поступила 27.01.2024
Принята к печати 08.06.2024