

Оригинальные статьи

УДК [616-002.2]

ЗУЕВА И. Б.^{1,3}, КРИВОНОСОВ Д. С.^{1,3},
УРУМОВА Е. Л.¹, БУЧ А. В.¹,
СМИРНОВА А. Ю.¹, БАРАНЦЕВИЧ Е. Р.^{1,2}

Воспаление и когнитивные функции у пациентов с метаболическим синдромом

¹ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д.2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

³ Санкт-Петербургский медико-социальный институт 195009, Россия, Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, 72А
e-mail: iravit@yandex.ru

Реферат

Цель исследования — изучение взаимосвязи между уровнем С-реактивного белка и фибриногена и показателями когнитивных функций у пациентов с метаболическим синдромом.

В результате проведённого исследования было продемонстрировано, что у пациентов с метаболическим синдромом и когнитивными нарушениями по сравнению с группой без когнитивных расстройств были выше параметры воспаления. Увеличение С-реактивного белка ассоциировалось со снижением оперативной памяти и показателя быстроты реакции и способности концентрировать внимание, тогда как увеличение уровня фибриногена было ассоциировано со снижением показателей процессов запоминания, сохранения и воспроизведения информации, логической памятью и ориентировкой во времени и пространстве. Активация процессов воспаления может отражать один из возможных патофизиологических механизмов, влияющих на развитие когнитивного дефицита у пациентов с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, когнитивные нарушения, С-реактивный белок, фибриноген.

Введение

Учитывая демографические тенденции, связанные с увеличением продолжительности жизни и улучшением выживаемости при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе инсульте ожидается увеличение количества пациентов с сосудистой деменцией [1, 18]. В ряде исследований было показано, что повышение С-реактивного белка (СРБ) может быть не только маркером развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и когнитивных расстройств [13]. Уровень СРБ достаточно стабилен на протяжении суток и может отражать уровень воспалительного ответа [14].

В единичных работах было показано, что высокий уровень фибриногена ассоциирован с повышенным риском развития сосудистых когнитивных нарушений [8]. Кроме того, было продемонстрировано, что воспаление может быть ассоциировано с морфологическими изменениями головного мозга [9, 19]. В то же время другие исследователи не смогли выявить ассоциации между маркерами воспаления и когнитивными расстройствами [17]. У пациентов старше 75 лет увеличение уровня СРБ было ассоциировано с более высоким уровнем когнитивных функций. Авторы предположили, что, возможно, активация воспаления в очень пожилом возрасте

может обладать защитным механизмом, задерживая развитие когнитивных нарушений. Таким образом, до сих пор не ясно, является ли воспаление одним из факторов, влияющих на развитие и прогрессирование когнитивных расстройств.

Цель исследования — изучить взаимосвязь между уровнем С-реактивного белка и фибриногена и показателями когнитивных функций у пациентов с метаболическим синдромом.

Материал и методы исследования

Всем больным проводилось клиническое обследование с исследованием антропометрических показателей (окружности талии (ОТ), окружности бёдер (ОБ), окружность шеи (ОШ), индекса массы тела (ИМТ)). Осуществлялся забор крови для определения уровня глюкозы плазмы, С реактивного белка, фибриногена и показателей липидного спектра с помощью реактивов фирмы «Abbott» (Германия) на биохимическом анализаторе (производство ARCHИТЕКТ С8000, Германия).

Для исключения значимой тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Когнитивные функции оценивались

с помощью применения нейропсихологических шкал: краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE)), батарея тестов на лобную дисфункцию, тест рисования часов, тест «10 слов по Лурии». Субъективные жалобы на нарушение памяти и внимания оценивались с помощью опросника CFQ (Cognitive Failures Questionnaire). Результат теста CFQ < 1 оценивался нами как показатель незначительного числа жалоб, результат CFQ > 1 оценивался как показатель негативной оценки собственных когнитивных функций. Для оценки быстроты реакции и способности концентрировать внимание была использована проба Шульте. Для оценки памяти применялась шкала памяти Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS).

Количественная оценка когнитивных функций определялась методом когнитивного вызванного потенциала (КВП) с помощью ЭМГ/ВП Nicolet Viking Select.

В исследование были включены 178 пациентов с метаболическим синдромом (МС). Средний возраст составил 47,2±5,7 лет. Критерии МС были определены согласно европейским рекомендациям [12]. Были сформированы 2 группы. В первую группу 80 (44,94%) вошли пациенты с МС без когнитивных нарушений. Вторую группу 98 (55,06%) составили пациенты с МС и когнитивными расстройствами. В группе пациентов с МС и когнитивными нарушениями по сравнению с группой без когнитивных расстройств выявлено достоверное повышение латентного периода КВП (357,55±16,09 и 343,17±18,37 мсек, соответственно, p<0,01) и снижение амплитуды КВП (8,2±3,9 и 10,2±4,1 мкВ, соответственно, p<0,01). В группе с когнитивными нарушениями MMSE был достоверно ниже, по сравнению с группой без когнитивных расстройств (26,78±2,13 и 27,92±1,98 баллов, p<0,01). В группе с когнитивными нарушениями отмечалось снижение процессов запоминания и воспроизведения информации (5,78±1,31 и 7,15±1,06 баллов, p<0,01), снижение результатов по шкале памяти Векслера (снижение воспроизведения рядов цифр в прямом и обратном порядке, снижение воспроизведения геометрических фигур и парных ассоциаций) (113,61±14,09 и 120,73±14,18 баллов, p<0,01), снижалась быстрота реакции и способность концентрировать внимание (215,21±24,04 и 181,15±23,95 баллов, p<0,01) по сравнению с пациентами без когнитивных расстройств.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 с применением параметрических и непараметрических

методов в зависимости от характера распределения данных. Показатели представлены в виде M±SD. При систематизации и статистической обработке данных различия считались достоверными при уровне значимости p<0,05.

Результаты исследования

У пациентов с МС и когнитивными нарушениями по сравнению с больными без когнитивных расстройств был выше уровень СРБ (3,42±1,01 и 1,63±1,18 мг/л, соответственно, p<0,01), фибриногена (3,68±0,80 и 2,96±0,73 г/л, соответственно, p<0,01) (Таблица 1).

Уровень СРБ возрастал с увеличением ИМТ (r=0,42, p<0,01), ОТ (r=0,37, p<0,001), ОБ (r=0,30, p<0,01), ОШ (r=0,22, p<0,01). С увеличением инсулина (r=0,41, p<0,01) и индекса инсулинорезистентности (r=0,45, p<0,01) увеличивался СРБ.

Установлена корреляционная связь между уровнем СРБ и результатами теста «рисования часов» (r=-0,29, p<0,01), быстротой реакции и способностью концентрировать внимание (r=0,31, p<0,01), показателем процессов запоминания, сохранения и воспроизведения информации (r=-0,40, p<0,01) и результатами шкалы памяти Векслера (логическая память, ориентировка и осведомленность, воспроизведение геометрических фигур и парных ассоциаций) (r=-0,26, p<0,01). Уровень СРБ был ассоциирован с жалобами пациентов на расстройство памяти и внимания (r=0,31, p<0,01). При проведении корреляционного анализа взаимосвязи между уровнем СРБ и результатом теста MMSE получено не было. Отмечалась ассоциация между уровнем СРБ и латентным периодом КВП (r=0,43, p<0,01).

При множественном регрессионном анализе с использованием ОТ, ИМТ, массы тела было выявлено, что наибольшее влияние на уровень СРБ у пациентов с когнитивными нарушениями оказывала величина ОТ (β=0,31, p<0,05):

$$\text{СРБ} = -9,6 + \text{ОТ} \times 0,067 \quad (R^2 = 0,51; F = 3,44; p < 0,05).$$

Уровень фибриногена коррелировал с ОШ (r=0,49, p<0,01) и ИМТ (r=0,61, p<0,01). Уровень СРБ коррелировал с уровнем фибриногена (r=0,37, p<0,01). Уровень фибриногена был ассоциирован с показателем процессов запоминания, сохранения и воспроизведения информации (r=-0,33, p<0,01) и показателями теста памяти Векслера (логическая память, воспроизведение парных ассоциаций и геометрических фигур) (r=-0,44, p<0,01). Отмечалась корреляционная связь между уровнем фибриногена и латентным периодом (r=0,47, p<0,01) и амплитудой (r=-0,39, p<0,01) КВП.

Уровни С-реактивного белка и фибриногена в обследованных группах

| Показатель | МС без КН n= 80 | МС с КН n= 98 |
|----------------|--------------------|------------------|
| СРБ, мг/л | 1,63± 1,18 | 3,42±1,01 * |
| Фибриноген г/л | 2,96±0,73 | 3,68±0,80* |

Примечания: МС — метаболический синдром; КН — когнитивные нарушения; СРБ — С-реактивный белок; * — p<0,01 в сравнении с группой пациентов без когнитивных нарушений.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Обсуждение результатов

По результатам настоящего исследования, у пациентов с МС и когнитивными нарушениями наблюдалось более выраженное повышение уровней СРБ и фибриногена - маркеров воспалительного процесса и нарушений в свёртывающей системе крови. Эпидемиологические исследования показали, что повышение уровня СРБ у здоровых мужчин и женщин является предиктором сердечно-сосудистого риска [5, 16]. СРБ является одним из маркеров воспаления, синтезируется печенью и регулируется цитокинами [3]. В ряде исследований было показано, что повышение концентрации СРБ, фибриногена ассоциировано с тяжестью атеросклеротического процесса [6]. В Rotterdam Study (2007), Edinburgh Study (2007) было показано, что повышение концентрации СРБ ассоциировано с когнитивным дефицитом [13].

В японском исследовании по типу случай-контроль повышение уровня С-реактивного белка и антител к *Chlamydia pneumoniae* преобладало при сосудистой деменции по сравнению с болезнью Альцгеймера [10]. Однако в исследование включались пациенты старше 65 лет. Как известно, ожирение характеризуется провоспалительным состоянием и повышением уровня СРБ. Источником продукции цитокинов, регулирующих концентрацию СРБ в крови, может быть подкожно-жировая клетчатка [15]. В нашем исследовании у пациентов с МС и когнитивными нарушениями была выше ОТ по сравнению с группой без когнитивного дефицита, отчасти этим можно объяснить более высокие значения СРБ у больных с когнитивным дефицитом.

Уровень СРБ был ассоциирован с результатом теста «рисования часов» ($r=-0,29$, $p<0,01$), способностью концентрировать внимание ($r=0,31$, $p<0,01$), объёмом оперативной памяти ($r=-0,40$, $p<0,01$), показателем, отражающим состояние логической памяти, ориентировки во времени и пространстве ($r=-0,26$, $p<0,01$). В исследовании ряда авторов отмечалось снижение объёма оперативной памяти у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением [2].

Таким образом, в нашем исследовании продемонстрирована ассоциация СРБ с отдельными когнитивными функциями. При появлении у пациентов жалоб на расстройство памяти и внимания отмечалось повышение СРБ ($r=0,31$, $p<0,01$), что подтверждает необходимость раннего обследования пациентов с

МС на наличие когнитивного дефицита. Повышение уровня фибриногена является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Фибриноген, возможно, способен стимулировать атерогенез путём его превращения в фибрин, который в свою очередь связывает холестерин липопротеида низкой плотности и стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке [7]. В нашем исследовании уровень фибриногена был ассоциирован с объёмом оперативной памяти ($r=-0,33$, $p<0,01$), логической памятью ($r=-0,44$, $p<0,01$).

Фибриноген является неактивным предшественником фибрина, основного компонента белка тромба. Фибриноген, большая сложная молекула, не проникающая через гематоэнцефалический барьер. В эксперименте было показано, что у мышей с болезнью Альцгеймера происходит повреждение гематоэнцефалического барьера и он становится проницаемым для факторов воспаления.

Известно, что структура мембраны гематоэнцефалического барьера состоит из специальных эндотелиальных клеток. Основная функция этих клеток заключается в защите центральной нервной системы. Эта функция может быть ослаблена, когда плотные соединения между клетками эндотелия изменяются в связи с воспалением. Это ведет к повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера. Фибриноген накапливается во внесосудистом пространстве головного мозга, вызывая нейродегенеративные изменения [4].

Выводы

1. У пациентов с метаболическим синдромом и когнитивными расстройствами уровень С-реактивного белка и фибриногена был выше по сравнению с больными без когнитивных расстройств.
2. Уровень С-реактивного белка был ассоциирован с быстротой реакции и способностью концентрировать внимание, показателем процессов запоминания, сохранения и воспроизведения информации и латентным периодом КВП. Объём оперативной памяти был ассоциирован с уровнем фибриногена.
3. Активация процессов воспаления может отражать один из возможных патофизиологических механизмов, влияющих на развитие когнитивного дефицита у пациентов с метаболическим синдромом.

Литература

1. Зуева И.Б. Сосудистые когнитивные нарушения: возможные механизмы развития. Артериальная гипертензия // 2013; Т.19. №4. С. 326-333.
2. Моносова, К.И., Баранова Е.И., Пиотровская В.Р., Шляхто Е.В. Прогностическое значение уровней эндогенных каннабиноидов в развитии когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 319-328.
3. Castell J., Gomez-Lechion M., David M. Acute phase response of human hepatocyte: regulation of acute phase protein synthesis by interleukin-6 // Hepatology. 1990; 12: P.1179-1186.
4. Cortes-Canteli M., Zamolodchikov D., Ahn H.J.,

Strickland S., Norris E.H. Fibrinogen and altered hemostasis in Alzheimer's disease // J Alzheimers Dis. 2012; 32.

5. Danesh J., Pepys M.B. C-reactive protein in healthy and in sick populations // Eur Heart J. 2000; Oct; 21(19): 1564-5.

6. de Maat M.P., Pieterasma A., Kofflard M. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers // Atherosclerosis. 1996; V. 121: P.185-191.

7. Ernst E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor-interrelationship with infections and inflammation // Eur. Heart J. 1993; 14: P.82-87.

8. Gallacher J., Bayer A., Lowe G. Is sticky blood bad

for the brain?: Hemostatic and inflammatory systems and dementia in the Caerphilly Prospective Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010;30(3):P. 599–604.

9. Gianaros P.J., Marsland A.L., Sheu L.K., Erickson K.I., Verstynen T.D. Inflammatory pathways link socioeconomic inequalities to white matter architecture // *Cereb Cortex.* 2013;23:2058–2071.

10. Ivan C.S., Seshadri S., Beiser A. Dementia after stroke: the Framingham Study // *Stroke.* 2004;35(6): P. 1264–1268.

11. Kannel W.B., Wolf P.A., Castelli W.P. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study // *JAMA.* 1987;258:P.1183–1186.

12. Mansia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Blood Press.* – 2007. - 16(3):135–232.

13. Marioni R.E., Stewart M.C., Murray G.D., Deary I.J. et al. Peripheral levels of fibrinogen, C-reactive protein, and plasma viscosity predict future cognitive decline in individuals without dementia // *Psychosom Med.* 2009; Oct;71(8):901–6.

14. Meier-Ewert H.K., Ridker P.M., Rifai N. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects // *Clin. Chem.* 2001;47:P.426–230.

15. Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A. Human subcutaneous adipose tissue release IL6 but not TNF-alpha in vivo // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82:P.4196–4200.

16. Ridker P.M., Stampfer M.J., Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease // *JAMA.* 2001;May 16;285(19):2481–5.

17. Silverman J.M., Beeri M.S., Schmeidler J., Rosendorff C. et al. C-reactive protein and memory function suggest antagonistic pleiotropy in very old nondemented subjects // *Age Ageing.* 2009;38:237–241.

18. Ukraintseva S., Sloan F., Arbeeve K., Yashin A. Increasing rates of dementia at time of declining mortality from stroke. *Stroke* // 2006;37(5):P. 1155–1159.

19. Verstynen T.D., Weinstein A., Erickson K.I., Sheu L.K., Marsland A.L., Gianaros P.J. Competing physiological pathways link individual differences in weight and abdominal adiposity to white matter microstructure // *NeuroImage.* 2013;79:129–137.

UDK [617.7–007.681]

Zueva I. B.^{1,3}, Krivonosov D. S.^{1,3}, Urumova E. L.¹, Butch A. V.¹, Smirnova A. Y.¹, Baranzevich E. R.^{1,2}

Inflammation and cognitive function in patients with metabolic syndrome

¹ Federal North-West medical research centre named after V. A. Almazov 197341, 2 Akkuratov st., St. Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University 197022, L'va Tolstogo str. 6/8, Saint Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg medical-social Institute, 195009, Kondrat'evskij prospekt, 72A, Saint Petersburg, Russia
e-mail: iravit@yandex.ru

Abstract

The purpose of this study was to explore the relationship between the level of C-reactive protein and fibrinogen, and indices of cognitive function in patients with metabolic syndrome.

As a result of this study, it was demonstrated that patients with metabolic syndrome and cognitive impairment compared with the group without cognitive disorders was higher parameters of inflammation. The increase in C-reactive protein was associated with reduced memory and increased speed of reaction and ability to concentrate, whereas an increase in fibrinogen levels was associated with lower indicators of the processes of storing, preserving and reproduction of information, logical memory and orientation in time and space. Activation of inflammation could reflect one of the possible pathophysiological mechanisms that affect the development of cognitive deficits in patients with metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, cognitive disorders, C-reactive protein, fibrinogen.

References

1. Zueva I. B. Vascular cognitive impairment: possible mech. Zueva I.B. Sosudistye kognitivnye narusheniya: vozmozhnye mehanizmy razvitiya. *Arterial'naja gipertenzija* // 2013;T.19.№4.S. 326–333. [In Russian].

2. Monosova, K.I., Baranova E.I., Piotrovskaja V.R., Shljahto E.V. Prognosticheskoe znachenie urovnej jendogennyh kannabinoidov v razvitiu kognitivnyh narushenij u pacientov s arterial'noj gipertenziej i abdominal'nym ozhireniem // *Arterial'naja gipertenzija.* – 2015. – T. 21, № 3. – S. 319–328. [In Russian].

3. Castell J., Gomez-Lechion M., David M. Acute phase response of human hepatocyte: regulation of acute phase protein

synthesis by interleukin-6 // *Hepatology.* 1990;12:P.1179–1186.

4. Cortes-Canteli M., Zamolodchikov D., Ahn H.J., Strickland S., Norris E.H. Fibrinogen and altered hemostasis in Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis.* 2012;32.

5. Danesh J., Pepys M.B. C-reactive protein in healthy and in sick populations // *Eur Heart J.* 2000;Oct;21(19):1564–5.

6. de Maat M.P., Pieterasma A., Kofflard M. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers // *Atherosclerosis.* 1996;V .121:P.185–191.

7. Ernst E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

interrelationship with infections and inflammation // Eur. Heart J. 1993;14:P.82-87.

8. Gallacher J., Bayer A., Lowe G. *Is sticky blood bad for the brain?: Hemostatic and inflammatory systems and dementia in the Caerphilly Prospective Study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010;30(3):P. 599–604.

9. Gianaros P.J., Marsland A.L., Sheu L.K., Erickson K.I., Verstynen T.D. *Inflammatory pathways link socioeconomic inequalities to white matter architecture // Cereb Cortex.* 2013;23:2058–2071.

10. Ivan C.S., Seshadri S., Beiser A. *Dementia after stroke: the Framingham Study // Stroke.* 2004;35(6): P. 1264–1268.

11. Kannel W.B., Wolf P.A., Castelli W.P. *Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study // JAMA.* 1987;258:P.1183-1186.

12. Mansia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. *2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Blood Press.* – 2007.- 16(3):135-232.

13. Marioni R.E., Stewart M.C., Murray G.D., Deary I.J. et al. *Peripheral levels of fibrinogen, C-reactive protein, and*

plasma viscosity predict future cognitive decline in individuals without dementia // Psychosom Med. 2009; Oct;71(8):901-6.

14. Meier-Ewert H.K., Ridker P.M., Rifai N. *Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects // Clin. Chem.* 2001;47:P.426-230.

15. Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A. *Human subcutaneous adipose tissue release IL6 but not TNF-alpha in vivo // J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82:P.4196-4200.

16. Ridker P.M., Stampfer M.J., Rifai N. *Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease // JAMA.* 2001;May 16;285(19):2481-5.

17. Silverman J.M., Beerli M.S., Schmeidler J., Rosendorff C. et al. *C-reactive protein and memory function suggest antagonistic pleiotropy in very old nondemented subjects // Age Ageing.* 2009;38:237–241.

18. Ukraintseva S., Sloan F., Arbeeve K., Yashin A. *Increasing rates of dementia at time of declining mortality from stroke. Stroke // 2006;37(5):P. 1155–1159.*

19. Verstynen T.D., Weinstein A., Erickson K.I., Sheu L.K., Marsland A.L., Gianaros P.J. *Competing physiological pathways link individual differences in weight and abdominal adiposity to white matter microstructure // NeuroImage.* 2013;79:129–137.