

# О роли иммунологических механизмов в патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Г.Н. Жданов, Е.Б. Александрова  
ФГБУ «Поликлиника №5» УД Президента РФ

Обследованы 150 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I, II, III стадии, развившейся на фоне хронической сердечной недостаточности. Всем больным проводили оценку уровня антител к основному белку миелина в сыворотке крови. Обнаружена прямая зависимость между иммунологическими показателями, стадией хронической недостаточности мозгового кровообращения и тяжестью хронической сердечной недостаточностью.

**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая сердечная недостаточность, антитела к основному белку миелина.

150 patients with discirculatory encephalopathy of stages I, II, III which had developed under their chronic cardiac insufficiency were investigated in the study. The researchers assessed the level of antibodies to the main myelin protein in blood serum in all patients. The direct correlation between levels of immune parameters, stages of chronic cerebral insufficiency and severity of chronic cardiac insufficiency has been found out.

**Key words:** discirculatory encephalopathy, chronic cardiac insufficiency, antibodies to main myelin protein

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) является одной из наиболее распространенных форм цереброваскулярной патологии в пожилом возрасте и важнейшей причиной когнитивных расстройств, ухудшающих жизненный прогноз. Увеличение ее частоты среди лиц трудоспособного возраста, длительная нетрудоспособность и глубокая инвалидизация делают хроническую ишемию головного мозга серьезной медико-социальной проблемой [1, 3].

Исследования последних лет доказали тесную взаимосвязь между хронической цереброваскулярной дисфункцией и кардиальной патологией у пациентов без острых нарушений мозгового кровообращения [4, 12, 14–16]. Было установлено, что ДЭП представляет собой мозговое расстройство сосудистого генеза, развивающееся на фоне длительно существующей кардиологической патологии: гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН), врожденных и приобретенных пороков сердца, различных нарушений сердечного ритма. Показано, что основной причиной хронических церебральных расстройств могут явиться нарушение сократимости левого желудочка, колебание артериального давления с эпизодами гипотонии, метаболические сдвиги. Результатом данных патологических процессов являются нарушение микроциркуляции, церебральная ишемия и как следствие глутаматергическая эксайтотоксичность, оксидантный стресс, апоптоз, приводящие к многоочаговому или диффузному поражению головного мозга. Однако, несмотря на универсальность патогенетических механизмов гибели нейронов, процесс церебральной ишемии во многом зависит от фонового состояния метаболизма мозга и реактивности нейроиммунной системы [5, 6, 8, 11]. Считается, что именно нарушение взаимодействия нервной и иммунной систем может явиться ключевым моментом

неблагоприятного прогноза и прогрессивности течения ДЭП [2, 7, 9, 10]. Исходя из этого, изучение патогенетической роли аутоиммунного процесса в развитии и прогрессировании хронических цереброваскулярных заболеваний на фоне кардиальной патологии, и в частности ХСН, представляется одним из актуальных направлений кардионейроиммунологии.

Целью данного исследования явилось изучение роли иммунологических механизмов в патогенезе ДЭП у пациентов с ХСН.

## Материалы и методы

В исследование были включены 150 пациентов – 67 (44,6%) мужчин и 83 (55,3%) женщины в возрасте от 40 до 80 лет (средний возраст составил  $61,56 \pm 0,73$  года), страдающих ДЭП I, II, III стадии на фоне ХСН в работоспособном возрасте (до 65 лет) находились 43% пациентов. Контрольная группа включала 20 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола без признаков ДЭП и ХСН.

Всем больным проводилось общеклиническое, неврологическое, кардиологическое, клинико-лабораторное, биохимическое, иммунологическое и инструментальное исследование.

Клинико-лабораторное обследование предполагало проведение общего анализа крови и мочи. Биохимическим методом определяли содержание основного маркера воспалительных реакций – С-реактивного белка (СРБ), показатели углеводного (глюкоза), липидного (общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, триглицериды), белкового (общий белок и фракции) обмена, показатели обмена небелковых азотистых веществ (креатинин, мочевины); показатели активности ферментов и пигментного обмена (аланинаминотрансфераза – АлАТ), аспартатаминотрансфераза – АсАТ, би-

лирубин, тимоловая, сулемовая пробы, щелочная фосфатаза).

Иммунологическое исследование подразумевало определение антител к основному белку миеллина (ОБМ) в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Исследование проводили на спектрофотометре «Multiskan» при длине волны 492 нм, результаты выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.).

Диагноз ДЭП устанавливали в соответствии с общепринятыми в отечественной неврологии критериями, а также по данным ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы, компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Наличие ХСН подтверждали результатами электрокардиографического исследования в 12 отведениях на скорости 25 мм/с (аппарат «Hewlett-Packard Page Writer Xli», США) и эхокардиографического исследования (ультразвуковой аппарат «Vivid 7» фирмы GE Medical Systems, США) с использованием датчика с диапазоном частот от 2 до 3,5 МГц. Толерантность к физическим нагрузкам оценивали с помощью 6-минутного теста ходьбы (6-MTX) в соответствии со стандартным протоколом в коридоре длиной 60 м с использованием шагомера производства фирмы «Oregon Scientific» (США).

Из исследования исключали больных с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких, почек, печени, гемодинамически значимыми пороками сердца, кардиомиопатией, тяжелыми системными и аутоиммунными заболеваниями. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерной программы «Биостат», предусматривающей возможности параметрического и непараметрического анализа. Перед статистической обработкой проводили анализ исходных данных исследуемых групп пациентов по критерию нормальности распределения значений внутри групп методом однофакторного дисперсионного анализа. Для оценки межгрупповых различий использовали метод дисперсионного анализа, t-критерий Стьюдента, связь между признаками определяли методом корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Данные представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm m$ ) для количественных переменных и в виде процентных отношений для качественных переменных. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$  по t-критерию Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

На основании детально собранного анамнеза и выявления основных жалоб больных, возможных факторов риска и наличия неврологического дефицита, результатов кардиологического осмотра, а

также хронологии развития неврологических симптомов и дополнительных методов обследования всем пациентам был поставлен диагноз ДЭП на фоне ХСН.

В свою очередь анализ сердечно-сосудистых заболеваний, определяющих развитие ХСН, установил, что у 55% больных имелись объективные данные, свидетельствующие о перенесенном инфаркте миокарда, стенокардия напряжения отмечалась у 85%, гипертоническая болезнь обнаружена у 69%, у 31,6% пациентов имела место постоянная или персистирующая форма мерцательной аритмии. Сахарным диабетом 2-го типа страдали 19% пациентов. У 7% больных имело место ожирение.

Обследуемые предъявляли жалобы на головную боль (56,52%), головокружение (60,86%), неустойчивость при ходьбе (52,17%), нарушение сна (26%), шум в голове, ушах (21,73%), снижение памяти (34,78%).

Анализ неврологической симптоматики позволил выделить следующие неврологические синдромы: вестибуломожжечковый (у 55,7%), пирамидный (у 31,4%), псевдобульбарный (у 23,1%), сосудистого паркинсонизма (у 7,8%), легких и умеренных когнитивных нарушений (у 30,3%).

В зависимости от выраженности клинико-неврологической симптоматики все пациенты были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 45 (30%) больных с ДЭП I стадии, 2-ю группу – 95 (63,3%) больных с ДЭП II стадии и 3-ю группу – 10 (6,6%) больных с ДЭП III стадии. Необходимо отметить, что в 1-й группе было характерно преобладание субъективных расстройств в виде головной боли, головокружения, шума в голове, неустойчивости при ходьбе над объективными неврологическими синдромами. Во 2-й группе доминировали выраженные вестибуломожжечковый, когнитивный, псевдобульбарный синдромы и явления сосудистого паркинсонизма. В 3-й группе достоверно нарастала частота когнитивного и вестибуломожжечкового синдромов и практически отсутствовали субъективные жалобы.

Диагностика клинических симптомов ХСН по функциональным классам (NYHA) выявила у 18% больных I функциональный класс, у 50,7% – II функциональный класс, у 29,8% – III функциональный класс и у 2,1% – IV функциональный класс. При этом ХСН с фракцией выброса  $< 45\%$  была установлена у 95% и ХСН с фракцией выброса  $> 45\%$  – у 5% обследуемых.

Детальное изучение структуры хронической цереброваскулярной патологии в зависимости от функционального класса ХСН показало, что ДЭП прогрессирует пропорционально тяжести кардиальной патологии. При этом ДЭП I стадии чаще выявлялась у пациентов с I функциональным классом, тогда как ДЭП III стадии диагностировалась у больных с III и IV функциональными классами.

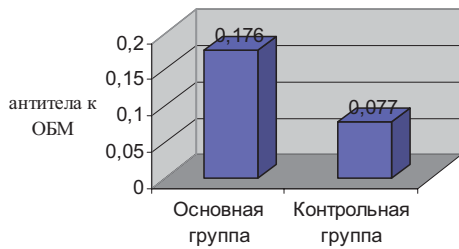


Рис. 1. Содержание антител к ОБМ в сыворотке крови у пациентов с ДЭП на фоне ХСН.

Проведенное иммунологическое исследование установило достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение уровня антител к ОБМ в сыворотке крови у всех пациентов с ДЭП по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе (рис. 1). Значимых различий в титре антител к ОБМ в зависимости от пола и возраста не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Клинико-иммунологическое сопоставление содержания антител к ОБМ в зависимости от стадии заболевания обнаружило увеличение их с утяжелением ДЭП (рис. 2). Различия между I, II и III стадией были достоверными ( $p < 0,001$ ).

При анализе связи между концентрацией антител к ОБМ, стадией ДЭП и функциональным классом ХСН в основной группе была выявлена прямая достоверная корреляционная зависимость ( $r = +0,78 \pm 0,02$  – между уровнем антител к ОБМ и I стадией ДЭП, I функциональным классом ХСН;  $r = +0,50 \pm 0,04$  – между уровнем антител к ОБМ и II стадией ДЭП, II функциональным классом ХСН;  $r = +0,92 \pm 0,01$  – между уровнем антител к ОБМ и III стадией ДЭП, III функциональным классом ХСН соответственно). Таким образом, уровень антител к ОБМ зависит от клинических проявлений и стадии ДЭП и варианта течения ХСН и ее тяжести.

При сопоставлении параметров магнитно-резонансной томографии и уровня антител к ОБМ у больных с ДЭП также установлена тесная положительная корреляционная зависимость между содержанием антител и наличием перивентрикулярного отека ( $r = +0,6$ ,  $p < 0,01$ ) и фокального повреждения белого вещества головного мозга ( $r = +0,8$ ,  $p < 0,01$ ), что доказывает участие процесса демиелинизации в патогенезе хронической ишемии головного мозга.

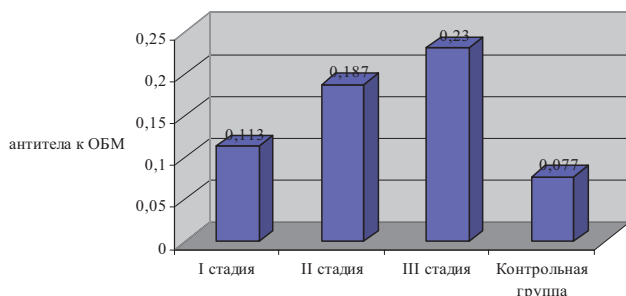


Рис. 2. Содержание антител к ОБМ в сыворотке крови в зависимости от стадии ДЭП.

Таким образом, проведенное клинико-иммунологическое исследование продемонстрировало роль аутоиммунных нарушений в хроническом ишемическом повреждении головного мозга. Установлено достоверное повышение уровня антител к ОБМ у пациентов с ДЭП, развившейся на фоне ХСН, по сравнению с таковым в контрольной группе. При этом содержание антител к ОБМ возрастало пропорционально степени выраженности ДЭП. Выявленные закономерности повышения титра антител к ОБМ в зависимости от функционального класса ХСН отражают гемодинамическую потребность головного мозга и возможности сердца. При ДЭП имеет место демиелинизирующий процесс в центральной нервной системе, сопровождающийся структурными нарушениями в виде нарастания перивентрикулярного отека и фокального повреждения белого вещества головного мозга, степень которого возрастает в соответствии не только с тяжестью заболевания, но и с прогрессированием ХСН.

Согласно полученным результатам, наличие аутоиммунного процесса при хронической церебральной ишемии позволяет рекомендовать включение в комплексное лечение больных с ДЭП, развившейся на фоне ХСН, лекарственных препаратов, обладающих иммуномодулирующими свойствами.

#### Литература

1. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010: 336 с.
2. Адо А.Д. //Вестн. РАМН. М. Медицина. 1993. №7. С. 48–51.
3. Антипенко Е. А. Хроническая ишемия головного мозга: терапевтические подходы с учетом состояния адаптационных процессов. //Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М. 2010. С. 36.
4. Верецагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997. С. 288.
5. Воробьева Н.А. Антитела изотопов IgG и IgE к основному белку миелина при демиелинизирующих заболеваниях. Дисс. ... канд. мед. наук. 1998. С. – 192.
6. Герасимова М.М., Жданов Г.Н. //Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. „Инсульт“, – приложение к журналу. 2001, вып. 4. С. 45–48.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина 2001. С. 328.
8. Жданов Г.Н. Клинические и иммунологические аспекты в дифференциальной диагностике, лечении и прогнозировании ишемического инсульта. //Дисс. ... докт. мед. наук. – М. 2007. С. 334.
9. Кардионеврология. //Под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фонакина. М. 2011. С. 264.
10. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. //Руководство. М.: Медицина. 1997. С. 352.
11. Малашиха Ю.А. Иммунный барьер мозга. М.: Медицина. 1986. С. 159.