

УДК 616.13-004.6:616-002

СТАДНІК С.М.

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

## ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЗАПАЛЬНИХ ФАКТОРІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОГНІТИВНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ НА ФОНІ БРАДІАРИТМІЙ

**Резюме.** Метою даного дослідження було вивчення клініко-діагностичного значення концентрації класичного маркера запалення (С-реактивного білка) та прозапальних маркерів (фактора некрозу пухлини альфа й інтерлейкіну-6) у пацієнтів із когнітивною дисфункцією на фоні різних клінічних форм брадіаритмій. Обстежено 47 пацієнтів (середній вік  $59,7 \pm 6,3$  року) з різними клінічними формами брадіаритмій на фоні ішемічної хвороби серця. Сформовано три групи: 22 пацієнти з атріовентрикулярною блокадою II ступеня, 14 — з атріовентрикулярною блокадою III ступеня, 11 — із синдромом слабкості синусового вузла та 20 пацієнтів без порушень серцевого ритму й провідності. У всіх пацієнтів визначали вміст СРБ, ФНО- $\alpha$  та ІЛ-6. За допомогою нейропсихологічних методик були виявлені когнітивні розлади в 36 пацієнтів, у яких визначали рівень маркерів запалення та їх кореляційні зв'язки з результатами нейропсихологічного тестування. Брадіаритмії супроводжувались підвищенням концентрації СРБ, ФНО- $\alpha$  та ІЛ-6 порівняно з пацієнтами без аритмій. За результатами тесту Mini-Mental State Examination (MMSE) виявили вірогідно меншу кількість балів у пацієнтів з атріовентрикулярною блокадою III ступеня та синдромом слабкості синусового вузла порівняно з контрольною групою. У пацієнтів контрольної групи вірогідні кореляційні зв'язки між ФНО- $\alpha$  та ІЛ-6 виявлені з показниками MMSE, тесту на вербальні асоціації та слухову пам'ять. За наявності когнітивних розладів ці кореляційні зв'язки змінювались. Вони виявлені між ФНО- $\alpha$  і результатами MMSE, проби Шульте. Вірогідні кореляційні зв'язки існують також між вмістом СРБ і результатами тестів Шульте і MMSE. Результати проведеного дослідження демонструють те, що показники локального імунного запалення можуть враховуватись при ранній діагностиці когнітивних розладів у пацієнтів із брадіаритміями.

**Ключові слова:** брадіаритмії, когнітивні розлади, цитокіни, С-реактивний білок.

Брадисистолічні порушення ритму серця (брадіаритмії) є широким спектром аритмій, що розрізняються за етіологією, патогенезом, механізмом виникнення та варіантами клінічного перебігу. Характерним наслідком більшості брадіаритмій є посилення серцевої недостатності та надмірне збільшення ступеня когнітивної дисфункції. Тривалість збереження брадіаритмії та прогресування когнітивних розладів (КР) — визначальний момент щодо якості життя, а також найближчого та віддаленого прогнозу в таких пацієнтів [2].

Незадоволення клініцистів станом проблеми терапії та профілактики когнітивної дисфункції в соматоневрології дає підстави активізувати дослідження в галузі вивчення патогенезу КР. Необхідно зауважити, що відповідні експериментальні та клінічні дослідження привели до уявлень про єдність генезу КР на їх ранніх стадіях. Більше того, це дало можливість розглядати розвиток КР в одному ряду з іншими хворобами старіння — атеросклерозом, гіпертонічною хворобою, цукровим діабетом II типу, виникнення яких тісно пов'язане з розвитком процесів хронічного системного запалення (ХСЗ) [4].

Під терміном «хронічне системне запалення» нині розуміють хронічну гіперактивність імунної системи, передусім її мононуклеарної фагоцитарної ланки, що продукує надмірну кількість цитокінів запалення — інтерлейкінів-1, -6, -8 (ІЛ-1, 6, 8), фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ) та інших протеїнів запалення. При цьому відмінність між ХСЗ та традиційним гострим запаленням, що розвивається у відповідь на інфекцію або травму, локально або системно, полягає в тому, що гостре запалення є, як правило, короткочасним епізодом, під час якого рівень цитокінів підвищується в десятки та сотні разів, тоді як чинник ХСЗ діє тривало, а вміст цитокінів підвищується в 3–4 рази [4].

Про ХСЗ у центральній нервовій системі (ЦНС) при дементивних процесах відомо з 80-х років минулого століття. Воно традиційно розглядалося як маркер протеїнопатії, як наслідок накопичення бета-амілоїду [21]. Але останніми роками роль ХСЗ як

© Стаднік С.М., 2014

© «Медицина невідкладних станів», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

важливого чинника розвитку КР, що знаходиться в патогенетичній ланці вище за амілоїдний каскад, почала особливо активно обговорюватися в літературі [10, 13]. Нині накопичено досить багато даних, що вказують на подвійну роль ХСЗ — і як причину протеїнопатії, і як її наслідок [28].

Уявлення про провідну роль ХСЗ у розвитку КР базується на трьох групах фактів, що були узагальнені в цілому ряді оглядів [8, 12, 15, 17, 18]. Факти першої групи стосуються протективної щодо когнітивного зниження дії нестероїдних протизапальних засобів (НСПЗ). Численні епідеміологічні проспективні дослідження вказують на протективну роль НСПЗ при КР. Зокрема, було показано, що усі НСПЗ (аспірин, індометацин, ібупрофен тощо) мають протективні властивості [12], оскільки здатні вибірково знижувати продукцію бета-амілоїду-42 та впливати на механізм запалення, не пов'язаний із протеїнопатією [23]. Хоча в ряді контрольованих досліджень ці дані не знайшли підтвердження, у деяких публікаціях [7, 10, 17] було встановлено, що не всі НСПЗ, а тільки інгібітори ЦОГ-1 мають протективний ефект. При цьому для одержання такого ефекту НСПЗ препарати в терапевтичних дозах повинні прийматися тривало. Крім того, виявилось, що починати використовувати такі засоби треба якомога раніше, бажано в пацієнтів віком до 75 років. При застосуванні в пізньому (старечому) віці протективний ефект відсутній. Були встановлені також [9] генотипові відмінності афективності залежно від АроЕ: особи з АроЕε4-генотипом гірше реагують на НСПЗ.

Друга група фактів, що свідчать про роль ХСЗ у патогенезі КР, стосується значного підвищення рівня маркерів запалення в периферичній крові [19, 23–25]. У першу чергу це стосується С-реактивного білка (СРБ). При використанні високочутливої методики було виявлено наявність цього маркера запалення практично в усіх хворих із КР [11]. Встановлено також підвищення вмісту ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-α та інших прозапальних цитокінів при деменціях [25]. У проспективних дослідженнях показано, що особи з підвищеною продукцією ФНП-α мають вищий ризик розвитку КР [19, 24]. Детальний аналіз результатів цих досліджень подано в огляді Р. McGeer [17]. У цій галузі досить переконливим є також 6-місячне спостереження G.S. Watson [26], у якому було встановлено, що введення синтетичного антагоніста ФНП-α у спинномозковий канал осіб із хворобою Альцгеймера приводить до істотного поліпшення показників за шкалою MMSE.

Третя група фактів вказує на роль активації макрофагів ЦНС (мікроглії й астроцитів) та гіперпродукції ними прозапальних цитокінів — ІЛ-1β, ІЛ-6, фактора хемоатракції макрофагів (MCP-1), ФНП-α у розвитку деменції [1, 22]. Відомо також, що для деменції характерне активування мікроглії [1, 8]. Із підвищеною прозапальною відповіддю мікроглії на стрес пов'язаний і підвищений ризик КР в осіб із генотипом АпоЕε4.

Підбиваючи підсумки даних щодо ролі ХСЗ у розвитку КР, необхідно виділити два моменти. По-перше, це спільність когнітивних та судинних змін. Патолофізіологічні механізми КР на ранніх, доклінічних стадіях виявляються загальними. При цьому конвергуючим чинником є ХСЗ, а НСПЗ і статини, що використовуються для профілактики судинних порушень, є чинниками, протективними не лише щодо КР, але й щодо атеросклерозу, що обумовлює розвиток багатьох хвороб старіння. Так, підвищений рівень прозапальних цитокінів є чинником ризику кардіоваскулярної патології, мононуклеарні макрофаги багато в чому визначають розвиток атеросклерозу та запалення в ЦНС [13, 14].

Вище вже йшлося про те, що дані процеси ставлять патогенез КР в один ряд із патогенезом інших хронічних захворювань людини, що розвиваються в процесі старіння. Це стосується в першу чергу атеросклерозу та його ускладнень [3, 5], есенціальної артеріальної гіпертензії, цукрового діабету II типу, хронічного неспецифічного захворювання легень, хвороби Альцгеймера та старіння [6]. Вважають, що причиною розвитку такої асоційованої з віком патології є тривала активація імунної системи [15]. Отже, можна констатувати, що, відповідно до даних досліджень останніх років, запалення, викликане активацією імунної системи мозку й усього організму, набуло визнання як один із провідних чинників ранніх стадій патогенезу когнітивної дисфункції.

Видається доцільним встановити взаємозв'язок неврологічної симптоматики не лише з показниками нейропсихологічного тестування, але й зі змінами активності маркерів запалення, що відіграють важливу роль у патогенезі як брадіаритмій, так і судинних когнітивних розладів.

**Мета дослідження** — вивчення клініко-діагностичного значення концентрації класичного маркера запалення (С-реактивного білка) та прозапальних маркерів (фактора некрозу пухлини альфа й інтерлейкіну-6) у пацієнтів із когнітивною дисфункцією на фоні різних клінічних форм брадіаритмій.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 47 пацієнтів віком від 40 до 75 років (середній вік  $59,7 \pm 6,3$  року) з різними клінічними формами брадіаритмій, що розвинулися на фоні ішемічної хвороби серця. У всіх обстежених не було виявлено гострих захворювань запального характеру як основної або супутньої патології і традиційні лабораторні показники запалення були в межах нормальних значень. Критеріями виключення були: наявність гострих або загострення хронічних запальних захворювань протягом двох тижнів до включення в дослідження; тяжка серцева недостатність (ФК III, IV за класифікацією NYHA); гострий інфаркт міокарда; захворювання щитоподібної залози; цукровий діабет; ревматична хвороба серця.

Дослідження проводили в два етапи.

На першому етапі провели визначення концентрації показників запалення (СРБ, ФНП-α, ІЛ-6) методом твердофазного імуноферментного аналізу

з використанням стандартних тест-систем у пацієнтів із різними клінічними формами брадіаритмій. Першу групу становили 22 пацієнти з атріовентрикулярною (АВ) блокадою II ступеня, другу — 14 пацієнтів з АВ-блокадою III ступеня, третю — 11 пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла (СССВ), четверту (контрольну) — 20 пацієнтів з ішемічною хворобою серця, але без супутнього порушення серцевого ритму та провідності.

На другому етапі проводили оцінку когнітивних функцій із використанням короткої шкали оцінки психічного статусу — Mini-Mental State Examination (MMSE), проби Шульте (середній час виконання тесту), визначення слухової пам'яті — за методом R. Meili (1969) і асоціативної пам'яті — за В.М. Блейхером (1976). Аналіз емоційного фону здійснювався за допомогою Госпітальної шкали тривоги та депресії. Результати тестування оцінювали в балах [5, 6]. У подальшому пацієнти були розподілені на дві групи: перша група — 36 пацієнтів із КР на фоні брадіаритмій, друга (контрольна) — 11 пацієнтів без КР. Пацієнти були порівнянні за статтю, віком. У цих групах провели визначення концентрації показників запалення (СРБ, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6) та вивчали кореляційні зв'язки між результатами нейропсихологічного тестування та показниками маркерів запалення.

Отримані результати обробляли статистично за допомогою комп'ютерної програми Statistica 8.0. У кожній групі результати подавали у вигляді медіани (Me) з інтерквартильним розмахом (25–75-й проценти), а також враховували коефіцієнт кореляції  $r$ , що обчислювався ранговим методом Спірмена. Усі кількісні показники обробляли статистично з обчисленням ступеня вірогідності за  $t$ -критерієм Стюдента для незалежних вибірок. За вірогідні приймалися кореляційні зв'язки при значеннях  $r = 0,3–1,0$  ( $p < 0,05$ ).

## Результати та обговорення

Проведена порівняльна оцінка середніх величин рівнів концентрації ФНП- $\alpha$ , СРБ, ІЛ-6 у пацієнтів із різними клінічними формами брадіаритмій та в контрольній групі (табл. 1).

Уміст прозапальних цитокінів відрізнявся в різних клінічних групах і був найбільшим при СССВ та АВ-блокаді III ступеня. При вищезазначених брадіаритміях підвищення рівня ІЛ-6 було вірогідним порівняно з контрольною групою ( $p \leq 0,005$  для СССВ і АВ-блокади III ступеня). Концентрація

ФНП- $\alpha$  при СССВ і АВ-блокаді III ступеня була також вищою, ніж у контрольній групі ( $p = 0,005$  для СССВ і АВ-блокади III ступеня). При АВ-блокаді III ступеня медіана перевищувала медіану в контрольній групі в 4,4 раза, при СССВ — у 6,52 раза. При АВ-блокаді II ступеня спостерігали збільшення концентрації ФНП- $\alpha$  порівняно з контрольною групою ( $p = 0,035$ ), вірогідного збільшення концентрації ІЛ-6 не спостерігали ( $p = 0,165$ ).

Концентрація СРБ у всіх обстежених не перевищувала 10,0 мг/л, що вказує на відсутність гострого запалення, загострення хронічного захворювання, травми тощо. При порівнянні рівня концентрації СРБ виявили, що в пацієнтів основних груп (із брадіаритміями) порівняно з контрольною цей показник вірогідно не відрізнявся.

Отже, АВ-блокади та СССВ супроводжувалися збільшенням концентрації прозапальних цитокінів та СРБ. Ми припускаємо, що при даних видах брадіаритмій ініціюючим аритмогенним фактором є субклінічне запалення, що супроводжується синтезом прозапальних цитокінів і призводить до утворення аритмогенного субстрату. Також можливий зрив автотолерантності при появі клонів В-лімфоцитів. Антитіла при зв'язуванні зі специфічними міокардіальними антигенами можуть призводити до порушень нормального функціонування клітин міокарда.

Зміни досліджуваних показників при АВ-блокадах відповідали таким при СССВ, проте були менш виражені. Можливо, це пов'язано з тим, що локальне автоімунне запалення при АВ-блокаді охоплює меншу ділянку міокарда, локалізовану в зоні атріовентрикулярного вузла.

Нами показана участь субклінічного запалення при брадіаритміях, розвиток яких дотепер пояснювали виключно особливостями провідної системи серця. Вірогідно, зрив автотолерантності в даному випадку є спадково обумовленим і супроводжується порушенням клітинного метаболізму кардіоміоцитів, внаслідок чого стає можливим проведення імпульсу по додаткових шляхах.

Результати запропонованих у нейропсихологічному дослідженні тестів подані в табл. 2.

За результатами тесту MMSE виявили вірогідно нижчу кількість балів у хворих з АВ-блокадою III ступеня й СССВ порівняно з контрольною групою. Результати виконання завдання «вербальні асоціації» контрольною групою вірогідно кращі, ніж у пацієнтів з АВ-блокадою III ступеня. Значення ре-

**Таблиця 1. Середні величини маркерів запалення в пацієнтів із різними клінічними формами брадіаритмій та в контрольній групі**

Група	Показник	ФНП- $\alpha$ , пкг/мл, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	СРБ, мг/л, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	ІЛ-6, пкг/мл, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )
I (АВ-блокада II), n = 22		23,1* (18,94–45,09)	8,12 (3,45–16,22)	8,02 (4,20–28,06)
II (АВ-блокада III), n = 14		26,71* (21,48–37,01)	8,26 (3,52–16,71)	11,61* (6,87–29,60)
III (СССВ), n = 11		39,25* (27,04–68,59)	9,36 (4,24–18,52)	12,88* (5,09–38,55)
IV (контрольна), n = 20		6,02 (3,02–17,62)	6,11 (3,00–9,48)	4,31 (2,01–13,08)

**Примітки:** \* —  $p < 0,05$  порівняно з групою контролю; Me — медіана; Q<sub>1</sub> — 25-й перцентиль; Q<sub>3</sub> — 75-й перцентиль.

зультатів тесту на слухову пам'ять ( $p \leq 0,05$ ) дозволяють виявити зниження цієї мнестичної модальності в пацієнтів, які страждають від брадіаритмій. Середній час виконання проби Шульте у хворих з АВ-блокадою II ступеня та в контрольній групі вірогідно менше порівняно з пацієнтами з АВ-блокадою III ступеня, що відображає погіршення здатності до концентрації уваги, порушення усіх етапів переробки інформації в останніх. У групі пацієнтів з АВ-блокадою II ступеня і CCCB вірогідні відмінності порівняно з контрольною групою спостерігали тільки за результатами тесту на слухову пам'ять.

На особливу увагу заслуговує своєчасне виявлення депресії з переважанням апатичного або тривожного стану. Аналіз даних Госпітальної шкали тривоги й депресії дозволив констатувати вірогідне наростання тривожності в групах пацієнтів із брадіаритміями порівняно з контрольною групою. Проте були відсутні верифіковані критерії наявності депресії в осіб із досліджуваних груп.

На підставі наявності когнітивної дисфункції було сформовано дві групи пацієнтів, яким проведені лабораторні обстеження. У групу з КР увійшли 36 пацієнтів із брадіаритміями, контрольну групу становили 11 пацієнтів без КР. Результати змін вмісту запальних маркерів подані в табл. 3.

Концентрація ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6 у пацієнтів із КР на фоні брадіаритмій була вірогідно вищою, ніж у контрольній групі, відмінності за рівнем СРБ не були статистично вірогідними.

У табл. 4 і 5 подані результати кореляційного аналізу з використанням коефіцієнту  $r$ , що був об-

числений між результатами, отриманими при проведенні нейропсихологічних тестів і дослідженні запальних змін.

В осіб контрольної групи виявлені вірогідні кореляційні зв'язки між ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6 з показниками MMSE, тесту на вербальні асоціації та слухову пам'ять. За наявності КР ці кореляційні зв'язки змінюються. Вони виявлені між ФНП- $\alpha$  і результатами MMSE, проби Шульте. Звертає на себе увагу той факт, що вірогідні кореляційні зв'язки існують також між вмістом СРБ і результатами тестів Шульте та MMSE. Кореляційні зв'язки між такими показниками, як вербальні асоціації та слухова пам'ять, і ІЛ-6 втрачаються в пацієнтів із КР, однак підвищується кореляція між СРБ і результатами тестів на вербальні асоціації, слухову пам'ять і MMSE.

Отримані результати підтверджують гіпотезу, що ушкодження головного мозку при брадіаритміях сприяє розвитку когнітивних порушень. Діагностика пов'язаних із віком КР значною мірою базується на результатах нейропсихологічного тестування. Порушення пам'яті та інших когнітивних функцій у хворих з брадіаритміями часто розвиваються поступово, у зв'язку з чим видаються актуальними діагностика й прогнозування перебігу когнітивної дисфункції на ранніх стадіях з використанням співвідношень між запальними маркерами, що надалі може служити основою індивідуалізації терапевтичної тактики для цієї категорії пацієнтів. Оскільки можливості лікування та реабілітації хворих з деменцією нині досить обмежені, видається дуже важливим вивчення додементних форм КР, коли

**Таблиця 2. Показники нейропсихологічного тестування в пацієнтів із різними клінічними формами брадіаритмій та в контрольній групі**

Групи	Тест	MMSE	Вербальні асоціації	Слухова пам'ять	Тест Шульте
I (АВ-блокада II)		27,4 $\pm$ 1,3	32,6 $\pm$ 4,6	11,2 $\pm$ 2,6*	46,4 $\pm$ 4,8
II (АВ-блокада III)		24,7 $\pm$ 2,6*	24,3 $\pm$ 4,2**	9,3 $\pm$ 3,6*	55,8 $\pm$ 6,4**
III (CCCB)		26,9 $\pm$ 1,5*	30,2 $\pm$ 3,6	9,8 $\pm$ 1,6*	48,6 $\pm$ 5,2
IV (контрольна)		28,3 $\pm$ 1,2	35,4 $\pm$ 3,8	14,2 $\pm$ 2,4	45,2 $\pm$ 3,2

Примітки: \* —  $p \leq 0,05$  порівняно з групою контролю; \*\* —  $p \leq 0,05$  при порівнянні між 1-ю і 2-ю групами.

**Таблиця 3. Показники маркерів запалення у хворих із КР та в контрольній групі**

Групи	Показник	ФНП- $\alpha$	СРБ	ІЛ-6
I (пацієнти з КР), n = 36		28,4 $\pm$ 1,8*	9,1 $\pm$ 5,2	12,2 $\pm$ 2,6*
II (контрольна група — без КР), n = 11		14,8 $\pm$ 0,6	7,6 $\pm$ 4,4	6,7 $\pm$ 1,3

Примітка: \* — вірогідність відмінностей із групою контролю,  $p \leq 0,05$ .

**Таблиця 4. Кореляційні зв'язки між результатами нейропсихологічного тестування та маркерами запалення в пацієнтів без КР**

Показники в пацієнтах без КР	Коефіцієнт кореляції $r$		
	ФНП- $\alpha$	СРБ	ІЛ-6
MMSE	0,56*	0,38	-0,22
Вербальні асоціації	0,30	0,24	0,51*
Слухова пам'ять	-0,40	0,32	0,74*
Тест Шульте	0,50	0,26	0,18

Примітка: \* — вірогідність кореляції,  $p \leq 0,05$ .

Таблиця 5. Кореляційні зв'язки між результатами нейропсихологічного тестування та маркерами запалення у хворих із КР

Показники у пацієнтів з КР	Коефіцієнт кореляції r		
	ФНП- $\alpha$	СРБ	ІЛ-6
MMSE	0,78*	0,64*	-0,50
Вербальні асоціації	0,56	0,36	0,26
Слухова пам'ять	-0,48	0,38	0,20
Тест Шульте	0,64*	0,40*	-0,48

Примітка: \* — вірогідність кореляції,  $p \leq 0,05$ .

терапевтичні заходи можуть бути найбільш ефективними.

## Висновки

1. Наявність КР у пацієнтів з брадіаритміями без гострих цереброваскулярних епізодів в анамнезі асоційована з більш високим умістом прозапальних маркерів — фактора некрозу пухлини альфа, інтерлейкіну-6 та класичного маркера запалення — С-реактивного білка порівняно з пацієнтами без КР. Це демонструє участь запальних реакцій у патогенезі когнітивної дисфункції на фоні брадіаритмій.

2. Підвищення вмісту маркерів запалення — незалежний предиктор виникнення КР у пацієнтів із брадіаритміями. Кількісні характеристики маркерів запалення мають прямий кореляційний зв'язок із наявністю брадіаритмій. У дослідженні встановлено наростання кореляційних взаємозв'язків між показниками КР і рівнем маркерів запалення.

3. У комплекс клініко-діагностичного обстеження пацієнтів із когнітивною дисфункцією на фоні брадіаритмій необхідно включати визначення рівня прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6) та СРБ для прогностичної оцінки розвитку КР, що має вирішальне значення для вибору індивідуальної терапевтичної тактики. Отримані дані можуть бути основою для доповнення схем медикаментозної терапії когнітивної дисфункції на фоні порушень серцевого ритму лікувальними засобами, що мають протизапальну та імунотропну дію.

## Список літератури

1. Абрамов А.Ю. А-beta активує синтез оксиду азота в астроцитах гіпокампа і гибель нейронів / А.Ю. Абрамов, В.А. Касымов, В.П. Зинченко // *Биологические мембраны*. — 2008. — Т. 25, № 1. — С. 11-17.
2. Ардашев В.Н., Ардашев А.В., Стеклов В.И. Лечение нарушений сердечного ритма / В.Н. Ардашев, А.В. Ардашев, В.И. Стеклов. — М.: Медпрактика, 2005. — С. 35-42.
3. Гаврилова С. Болезнь Альцгеймера: диагностика и лечение / С. Гаврилова // *Врач*. — 2004. — № 6. — С. 22-26.
4. Расин А.М. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы: их роль в патологии кровообращения / А.М. Расин, И.П. Кайдашев, М.С. Расин // *Кровообіг і гемостаз*. — 2006. — № 1. — С. 11-18.
5. Расин М.С. Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом: их роль в атерогенезе и развитии артериальной гипертензии / М.С. Расин, И.П. Кайдашев, А.М. Расин // *Український кардіологічний журнал*. — 2006. — № 4. — С. 106-112.
6. Расин С.М. С-реактивный белок и С-пептид как маркеры развития сенильной деменции / С.М. Расин // *Психиатрия*. — 2010. — № 4(43). — С. 41-45.

7. Яхно Н.Н. Болезнь Альцгеймера: патогенез, клиника, лечение / Н.Н. Яхно, И.С. Преображенская // *PMЖ*. — 2002. — Т. 10, № 25. — С. 1143-1146.

8. Akiyama H. Inflammation and Alzheimer's disease / H. Akiyama, S. Barger, S. Barnum // *Neurobiology of Aging*. — 2000. — Vol. 21, № 3. — P. 383-421.

9. Bernardo A. PPAR- $\gamma$  agonists as regulators of microglial activation and brain inflammation / A. Bernardo, L. Minghetti // *Current Pharmaceutical Design*. — 2006. — Vol. 12, № 1. — P. 93-109.

10. Brian B. Inflammation and anti-inflammatory strategies for Alzheimer's Disease — a mini-review / B. Brian, A. McNaull, S. Todd // *Gerontology*. — 2010. — Vol. 56. — P. 3-14.

11. Chalimoniuk M. Arachidonic acid increases choline acetyltransferase activity in spinal cord neurons through a protein kinase C-mediated mechanism / M. Chalimoniuk, K. King-Pospisil, W.A. PeDersen // *Journal of Neurochemistry*. — 2004. — Vol. 3(90). — P. 629-636.

12. Desvergne B. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism / B. Desvergne, W. Wahli // *Endocr. Rev.* — 1999. — Vol. 20. — P. 649-688.

13. Finch C.E. Developmental origins of aging in brain and blood vessels: an overview / C.E. Finch // *Neurobiol. Aging*. — 2005. — Vol. 3(26). — P. 281-91.

14. Finch C.E. Systemic inflammation, infection, ApoE alleles, and Alzheimer disease: a position paper / C.E. Finch, T.E. Morgan // *Curr. Alzheimer Res.* — 2007. — Vol. 4(2). — P. 185-190.

15. Heneka M.T. Role of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  in Alzheimer's Disease / M.T. Heneka, G.E. Landreth, D.L. Feinstein // *Annals of Neurology*. — 2001. — Vol. 2(49). — P. 276 p.

16. McGeer P.L. Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease / P.L. McGeer, E.G. McGeer // *Neurobiol. Aging*. — 2001. — Vol. 22. — P. 799-809.

17. Rozemuller J.M. Role of microglia in plaque formation in senile dementia of the Alzheimer type. An immunohistochemical study / J.M. Rozemuller, P. Eikelenboom, F.C. Stam // *Virchows Arch. B. Cell. Pathol. Incl. Mol. Pathol.* — 1986. — Vol. 51. — P. 247-254.

18. Straub R.H. The process of aging changes the interplay of the immune, endocrine and nervous systems / R.H. Straub, M. Cutolo, B. Zietz, J. Scholmerich // *Mech. Ageing. Dev.* — 2001. — Vol. 122. — P. 1591-611.

19. Szekeley C.A. NSAID use and dementia risk in the Cardiovascular Health Study: role of APOE and NSAID type / C.A. Szekeley, J.C. Breitner, A.L. Fitzpatrick // *Neurology*. — 2008. — Vol. 1(70). — P. 17-24.

20. Szekeley C.A. No advantage of A-beta42-lowering NSAIDs for prevention of Alzheimer dementia in six pooled cohort studies / C.A. Szekeley, R.C. Green, J.C.S. Breitner // *Neurology*. — 2008. — Vol. 70. — P. 2291-2298.

21. Tarkowski E. Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease / E. Tarkowski, N. Andreassen, A. Tarkowski, K. Blennow // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 74. — P. 1200-1205.

22. Teunissen C.E. Inflammation markers in relation to cognition in a healthy aging population / C.E. Teunissen, M. P. van Boxtel, H. Bosma // *J. Neuroimmunol.* — 2003. — Vol. 134. — P. 142-50.

23. Tobinick E.L. Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration / E.L. Tobinick, H. Gross // *J. Neuroinflammation*. — 2008. — Vol. 5. — 2 p.

24. Zhao X. Peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma (PPAR $\gamma$ ) activation protects neurons from NMDA excitotoxicity / X. Zhao, Z. Ou, J.C. Grotta // *Brain Research*. — 2006. — Vol. 1073-1074. — P. 460-469.

Отримано 14.12.13 □

Стадник С.Н.

Военно-медицинский клинический центр Западного региона, г. Львов

#### ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ НА ФОНЕ БРАДИАРИТМИЙ

**Резюме.** Целью настоящего исследования было изучение клинико-диагностического значения концентрации классического маркера воспаления (С-реактивного белка) и провоспалительных маркеров (фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6) у пациентов с когнитивной дисфункцией на фоне разных клинических форм брадиаритмий. Обследовано 47 пациентов (средний возраст  $59,7 \pm 6,3$  года) с разными клиническими формами брадиаритмий на фоне ишемической болезни сердца. Сформировано три группы: 22 пациента с атриовентрикулярной блокадой II степени, 14 — с атриовентрикулярной блокадой III степени, 11 — с синдромом слабости синусового узла и 20 пациентов без нарушений сердечного ритма и проводимости. У всех пациентов определяли содержание СРБ, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. С помощью нейропсихологических методик были выявлены когнитивные расстройства у 36 пациентов, у которых определяли уровень маркеров воспаления и их корреляционные связи с результатами нейропсихологического тестирования. Брадиаритмии сопровождались повышением концентрации ФНО- $\alpha$ , СРБ и ИЛ-6, по сравнению с пациентами без аритмий. По результатам теста Mini-Mental State Examination (MMSE) выявили достоверно меньшее количество баллов у пациентов с атриовентрикулярной блокадой III степени и синдромом слабости синусового узла по сравнению с контрольной группой. У пациентов контрольной группы достоверные корреляционные связи между ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 выявлены с показателями MMSE, теста на вербальные ассоциации и слуховую память. При наличии когнитивных расстройств эти корреляционные связи изменялись. Они выявлены между ФНО- $\alpha$  и результатами MMSE, пробы Шульте. Достоверные корреляционные связи существуют также между содержанием СРБ и результатами тестов Шульте и MMSE. Результаты проведенного исследования демонстрируют то, что показатели локального иммунного воспаления могут учитываться при ранней диагностике когнитивных расстройств у пациентов с брадиаритмиями.

**Ключевые слова:** брадиаритмии, когнитивные расстройства, цитокины, С-реактивный белок.

Stadnik S.M.

Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine

#### DIAGNOSTIC VALUE OF INFLAMMATORY FACTORS IN PATIENTS WITH COGNITIVE DYSFUNCTION AGAINST BRADYARRHYTHMIAS

**Summary.** The purpose of this study was to investigate the clinical and diagnostic value of concentrations of classic inflammatory marker (C-reactive protein) and pro-inflammatory markers (tumor necrosis factor alpha and interleukin-6) in patients with cognitive dysfunction on the background of different clinical forms of bradyarrhythmias. We examined 47 patients (mean age  $59.7 \pm 6.3$  years) with different clinical forms of bradyarrhythmias against ischemic heart disease. There were formed three groups: 22 patients with II degree atrioventricular block, 14 — with III degree atrioventricular block, 11 — with sick sinus syndrome and 20 patients without disorders of cardiac rhythm and conduction. In all patients we determined content of CRP, TNF- $\alpha$  and IL-6. Using neuropsychological techniques we detected cognitive disorders in 36 patients, in whom we determined the level of inflammatory markers and their correlation with the results of neuropsychological testing. Bradyarrhythmias were associated with increased concentrations of TNF- $\alpha$ , CRP and IL-6, compared with patients without arrhythmias. According to the results of Mini-Mental State Examination (MMSE) we revealed significantly fewer points in patients with III degree atrioventricular block and sick sinus syndrome compared with the control group. In patients of the control group we revealed significant correlations between TNF- $\alpha$  and IL-6 and MMSE indicators, test on verbal associations and aural memory. In the presence of cognitive impairment, these correlations changed. They found between TNF- $\alpha$  and the results of MMSE, Schulte tables. Significant correlations also exist between CRP content and Schulte and MMSE test results. The results of this study demonstrate that the performance of the local immune inflammation may be considered in the early diagnosis of cognitive impairment in patients with bradyarrhythmias.

**Key words:** bradyarrhythmias, cognitive disorders, cytokines, C-reactive protein.