

DOI: 10.17816/PED8680-85

ВЛИЯНИЕ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ И ИЗОЛИРОВАННЫМИ ФОРМАМИ АТЕРОСКЛЕРОЗА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО И КОРОНАРНОГО БАССЕЙНОВ

© Р.С. Билиутин-Асланян, А.Г. Васильев

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Билиутин-Асланян Р.С., Васильев А.Г. Влияние С-реактивного белка на когнитивные функции больных с сочетанной и изолированными формами атеросклероза церебрального и коронарного бассейнов // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 6. – С. 80–85. doi: 10.17816/PED8680-85

Поступила в редакцию: 04.10.2017

Принята к печати: 22.11.2017

Когнитивные нарушения в современном мире являются огромной проблемой в связи с увеличением продолжительности жизни и заметным ростом числа пожилых людей с деменцией. Поэтому актуальны исследования, направленные на поиск биомаркеров для прогнозирования высокого риска развития когнитивных нарушений и сосудистой деменции. В исследование включены 207 пациентов (106 мужчин и 101 женщина в возрасте 60–70 лет): пациенты без клинических признаков атеросклеротического поражения, но с факторами риска их развития и больные с атеросклерозом. В отобранные группы не включались больные, уровень С-реактивного белка (СРБ) которых превышал 10 мг/л. У больных с изолированными вариантами и мультифокальным атеросклерозом сосудов коронарного и церебрального бассейнов провели сравнение показателя субклинического воспаления СРБ и оценку нейропсихологического теста MMSE. Результаты свидетельствуют о наличии воспалительного компонента в патогенезе когнитивных нарушений: концентрации СРБ были достоверно выше у пациентов с низким баллом MMSE, чем у больных с более высокими баллами нейропсихологического тестирования; вероятно, воспаление, потенциально способствующее атеросклеротическому процессу, определяет связи между высокими показателями СРБ и когнитивной дисфункцией. На ранних этапах заболевания, с изолированными формами атеросклеротического поражения сосудов сердца и головы, показателем когнитивных нарушений является подъем уровня СРБ. С утяжелением и вовлечением в процесс коронарного и церебрального бассейнов концентрация СРБ еще более возрастает. При указанных патологиях выявляется отрицательная корреляция СРБ с показателем оценки когнитивных функций по шкале MMSE, то есть уровень СРБ может служить биохимическим предиктором когнитивной дисфункции. Полученные результаты указывают на значимую роль СРБ, выявление и мониторинг которого как основы профилактики и ранней диагностики позволят уменьшить риск развития тяжелых когнитивных нарушений, тем самым сохраняя качество жизни больных.

Ключевые слова: С-реактивный белок; шкала MMSE; когнитивные функции; мультифокальный атеросклеротический процесс.

INFLUENCE OF CRP ON COGNITIVE FUNCTION OF PATIENTS WITH COMBINED AND ISOLATED FORMS OF ATHEROSCLEROSIS OF CEREBRAL AND CORONARY VASCULAR POOLS

© R.S. Biliutin-Aslanian, A.G. Vasilev

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Biliutin-Aslanian RS, Vasilev AG. Influence of CRP on cognitive function of patients with combined and isolated forms of atherosclerosis of cerebral and coronary vascular pools. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(6):80-85. doi: 10.17816/PED8680-85

Received: 04.10.2017

Accepted: 22.11.2017

Cognitive impairment (CI) is a major health problem in the modern world in connection with the trend of increasing life expectancy and noticeable increase in the number of elderly people with CI and dementia. Therefore research aimed at finding and studying potential biomarkers predicting higher risk of developing CI and vascular dementia is a high priority. The study includes 207 patients (106 men and 101 women at the age of approximately 60 years). The main group includes 162 patients and there are 45 healthy individuals in the control group without clinical signs of atherosclerotic lesions, but with risk factors of their development. Patients with CPR level exceeding 10 mg/L were not included in the study. Patients with isolated and multifocal atherosclerosis of the coronary and cerebral pools have been compared by indicator of subclinical inflammation – CRP and assessment of neuropsychological test MMSE. The obtained results testified to the presence of inflammatory component in the pathogenesis of CI: the concentrations of CRP were significantly higher in patients with a low MMSE score (multifocal) than patients with higher scores of neuropsychological testing (isolated). Thus inflammation, potentially contributing to the atherosclerotic process is the basis of the relationship between high levels of CRP and cognitive impairment. At the early

stages of the disease, with isolated forms of atherosclerotic vascular lesions of the heart and the head rise of CRP level can be considered the indicator of CI. With severing of the disease and the involvement of coronary and cerebral pools an increase the concentration of CRP follows. After that we have revealed a negative correlation of CRP with a marking score of cognitive function on a MMSE scale in these pathologies, i.e., the level of CRP can serve as a biochemical predictor of cognitive impairment. The obtained results indicate a significant role of CRP, its identification and monitoring can be the basis for the prevention and early diagnostics, it will also reduce the risk of severe CI, thereby maintaining higher quality of life of patients.

Keywords: C-reactive protein; Mini-Mental State Examination (MMSE scale); cognitive impairment; atherosclerotic process.

Существует авторитетное мнение [2, 6, 8, 11, 44], что факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний играют важную роль в развитии когнитивных нарушений (КН) и что профилактика и стратегия лечения сосудистой деменции и когнитивных нарушений должны определяться эффективным управлением этими факторами риска. Актуальность изучения проблем, связанных с КН, подтверждают данные Hiroshi Saito [24], показавшие, что когнитивные нарушения могут предсказывать плохой исход заболевания у пожилых людей с сердечной недостаточностью. Установлено, что пациенты с КН имеют в 7,5 раза выше риск повторной госпитализации вследствие нарастающей сердечной недостаточности и смерти.

Опубликованные за последнее время данные о влиянии воспаления и связанного с ним С-реактивного белка (СРБ) на развитие КН весьма противоречивы. В работах, в которых указаны маркеры субклинического воспаления, в качестве одного из показателей, полезных в прогнозировании и мониторинге прогрессирования КН, обозначен СРБ [12, 19–21, 23, 31, 44]. Этому же мнению придерживаются авторы других работ [1, 4, 10, 16, 31, 37, 39, 43], доказывая, что СРБ у пациентов 60–70 лет отрицательно коррелирует с оценкой когнитивного функционирования, то есть в основе снижения когнитивных функций, таких как память, внимание, эмоции и восприятие, лежит воспаление [3, 7, 15, 29, 41, 42], и, как отмечает N. Raz et al. (2010) [33], именно лимбический отдел мозга, гиппокамп, базальные ганглии, отвечающие за эти процессы, наиболее страдают от субклинического воспаления. В то же время сообщается [40], что связи между высокочувствительным СРБ и деменцией обнаружить не удается. Например, по результатам исследования АРОЕ 4 [26, 32, 34, 35] сделано заключение о протекторной роли СРБ в отношении прогрессирования когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера у лиц преклонного возраста. Исследователи объясняют подобную взаимосвязь тем, что агрессивный воспалительный ответ в пожилом возрасте помогает иммунной системе лучше справиться с внешними раздражителями. Высказывается даже мнение, что высокий уровень СРБ у пациентов старше 85 лет может быть «биологическим фенотипом» успешно когнитивного старения [18].

Существует несколько способов направленного воздействия на когнитивные функции: коррекция патологических процессов, находящихся в основе когнитивного дефицита, использование промоторных механизмов, не зависящих от этиологии заболевания, вызвавшего когнитивную дисфункцию [2, 5, 9]. Наиболее концептуально привлекателен патогенетический, патофизиологически обоснованный подход к этой проблеме.

Целью настоящего исследования было определение уровней маркера воспаления СРБ и оценка когнитивных функций по результатам нейропсихологического тестирования, а также сравнение этих показателей у больных с сочетанным и изолированными вариантами атеросклеротического поражения сосудов сердца и головы для выявления возможных клиничко-физиологических корреляций при данных видах патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе многопрофильного специализированного лечебного учреждения выполнено комплексное исследование 207 пациентов, из которых было сформировано пять групп. В обследование были включены 162 пациента (основная группа) и 45 человек группы контроля, из них 106 мужчин и 101 женщина в возрасте $60,9 \pm 8,5$ года. Рассматривались пациенты без клинических признаков атеросклеротического поражения, но с факторами риска их развития (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, избыточный вес) и больные с атеросклерозом (АС): с ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда (ИМ), ишемическим инсультом (ИИ), дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), хроническим нарушением мозгового кровообращения (ХНМК). В отобранные группы не включались больные сахарным диабетом, больные средней степени тяжести артериальной гипертензией, с заболеваниями печени, почек, болезнями щитовидной железы, а также пациенты, которые последние 2 месяца принимали статины, и пациенты, уровень СРБ которых превышал 10 мг/л.

Все участники в зависимости от диагноза были распределены на пять групп:

- 1-я группа («риск АС») — пациенты с риском атеросклероза, с начальным проявлением недостаточности мозгового кровообращения ($n = 49$). Средний возраст — $59,6 \pm 11,2$ года;

- 2-я группа («коронарный АС») — больные с ИБС, с начальными стадиями недостаточности мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатии ($n = 33$). Средний возраст — $58,2 \pm 10,4$ года;
- 3-я группа («церебральный АС») — пациенты с острым и хроническим нарушением мозгового кровообращения, ДЭ 2–3-й ст., ИИ ($n = 53$). Средний возраст — $60,6 \pm 10,2$ года;
- 4-я группа («сочетанный АС») — пациенты с острым и хроническим нарушением мозгового кровообращения, ИИ и ИБС, ИМ ($n = 27$). ДЭ 3-й ст. Средний возраст — $64,5 \pm 4,8$ года;
- 5-я группа («практически здоровые лица») — контрольная группа ($n = 45$). Средний возраст — $61,4 \pm 5,8$ года.

Диагнозы рассматриваемых больных были подтверждены результатами комплексного обследования.

В настоящее время в публикациях, посвященных связи СРБ с КН, наиболее прогрессивной считается «воспалительная» гипотеза в этиологии КН [17, 18, 21, 23], для исследования она взята за основу. Поэтому мы выполняли биохимический анализ крови с определением плазменного пула СРБ и нейропсихологическое тестирование, данные которых представлены в таблице. Для решения поставленных задач были обследованы все участники по единой программе, включающей опрос жалоб, сбор анамнеза, неврологический осмотр с оценкой неврологического статуса. При осмотре на этапе опроса большинство (74 %) пациентов предъявляли жалобы на снижение памяти, в том числе 44 % из них и на другие неврологические расстройства.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе «коронарный АС» у пациентов в подавляющем большинстве выявлена начальная стадия ДЭ и только у 14 % участников ДЭ 2-й стадии. В неврологическом статусе — незначительная микроочаговая симптоматика.

При атеросклеротическом поражении церебрального бассейна (3-я группа) установлена преимущественно

но 2-я степень (89 %) и у 11 % участников — 3-я степень дисциркуляторной энцефалопатии. Отмечена неврологическая симптоматика с проявлениями нарушений произвольной регуляции деятельности.

При сочетанном поражении коронарного и церебрального бассейнов (4-я группа) у 98 % пациентов — 3-я степень ДЭ. У всех выявляются выраженные неврологические и нейропсихологические нарушения.

Данные исследований СРБ сравнивали с контрольной группой «практически здоровы». Средние значения концентрации С-реактивного воспалительного белка во всех группах достоверно превышали базовые величины (табл. 1). При анализе данных установлено, что средний показатель СРБ во 2-й группе по сравнению с 1-й группой вырос на 20 %, в 3-й группе — на 50 %, в 4-й группе — на 67 %, отмечено увеличение СРБ между 2–4-й и 3–4-й группами на 58 и 41 % соответственно. Выявлена статистически достоверная разница в группах 1–3, 1–4, 2–4, 3–4, 5–2, 5–3, 5–4 ($p < 0,05$). На рис. 1 отображается тенденция гиперболического роста концентрации СРБ (группы 1–4), которая достигает максимального значения при сочетанном поражении артерий головы и сердца.

По тесту MMSE, разработанному изначально для оценки общего когнитивного дефицита у возрастных пациентов (всем участникам нашего исследования — 60–70 лет), была зафиксирована статистически значимая разница между 1–3-й, 1–4-й, 2–4-й, 4–5-й группами ($p < 0,01$). У пациентов 1-й группы показатель MMSE находится на нижней границы нормы, хотя атеросклероз не выявлен, но факторы риска присутствуют.

Аналогичные данные получены и по ментальному тесту «рисования часов», как наиболее часто используемому для оценки КН легкой степени. Так, по тесту «часов» между 1–3-й группами — снижение ментального статуса на 3 %, в 1–4-й группах — на 5 %, в 5–4-й — на 8 %, зафиксирована статистически значимая разница между 1–3-й, 1–4-й, 2–4-й, 5–1-й, 5–2-й, 5–3-й, 5–4-й группами ($p < 0,05$).

Таблица 1

Сравнительная характеристика изменения титра С-реактивного белка и оценки когнитивной функции при мультифокальном и изолированных вариантах атеросклероза

Группа	СРБ, мг/л	MMSE, баллы	Тест «рисования часов», баллы
1-я «риск АС»	$3,66 \pm 1,4^*$	$28,6 \pm 1,0^*$	$9,53 \pm 1,1^*$
2-я «коронарный АС»	$4,55 \pm 2,5^*$	$28,7 \pm 0,9^*$	$9,5 \pm 1,3^*$
3-я «церебральный АС»	$6,3 \pm 2,1^*$	$27,6 \pm 1,2^*$	$9,22 \pm 1,5^*$
4-я «коронарный и церебральный АС»	$9,2 \pm 1,1^*$	$27,1 \pm 0,7^*$	$9,03 \pm 0,9^*$
5-я «без АС», контрольная	$3,5 \pm 1,6^*$	$29,8 \pm 0,1^*$	$9,93 \pm 0,5^*$

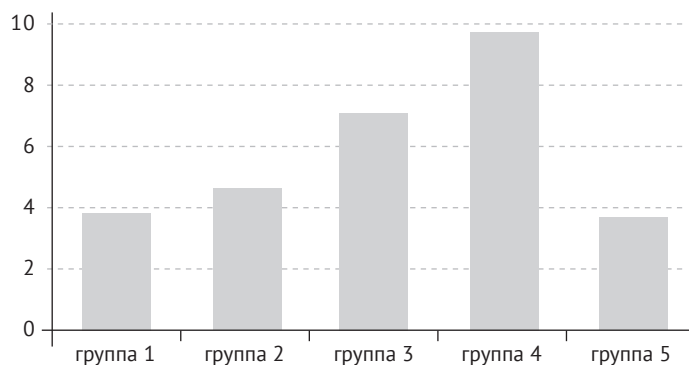


Рис. 1. Показатель С-реактивного белка (мг/л) при мультифокальном и изолированных вариантах атеросклероза по группам

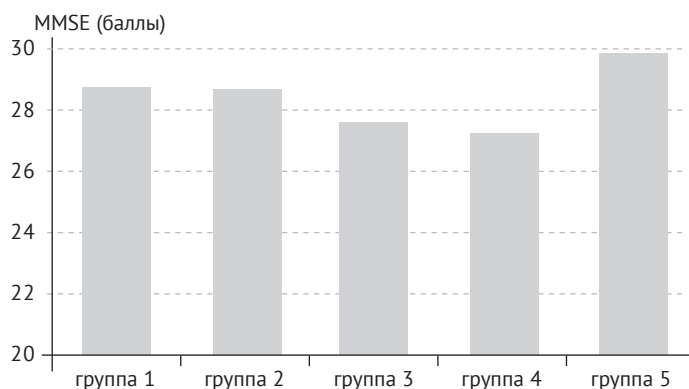


Рис. 2. Показатель MMSE при мультифокальном и изолированных вариантах атеросклероза по группам

Баллы, полученные по тесту MMSE у больных в 1–2-й группах, соответствовали легким КН, а в 3–4-й группах — умеренным когнитивным нарушениям. Легкие КН встречались у пациентов в изолированных вариантах с атеросклеротическим повреждением без ИБС и в сочетании с ИБС в 45,8 и 37,9 % случаев соответственно ($p < 0,05$). Тяжелые когнитивные расстройства (2,4 %) выявлялись у пациентов 4-й группы, перенесших инсульт(ы) вследствие усугубляющегося атеросклероза магистральных сосудов.

Концентрации СРБ были достоверно выше у пациентов с низким баллом MMSE (4-я группа: СРБ — $9,2 \pm 1,6$ мг/л; MMSE — $27,1 \pm 0,7$), чем у больных с более высокими баллами нейропсихологического тестирования (3-я группа: СРБ — $7,1 \pm 3,2$ мг/л; MMSE — $27,6 \pm 1,22$; 2-я группа: СРБ — $4,55 \pm 2,5$ мг/л; MMSE — $28,7 \pm 0,9$) ($r = -0,39$) ($p < 0,05$). Иллюстрацией этого процесса могут служить графики, показывающие практически обратную линейную зависимость между СРБ и когнитивной функцией (см. рис. 2).

Воспаление, ассоциированное с повышением СРБ (подъем СРБ от $3,66 \pm 1,4$ мг/л на стадии «риска» до $9,2 \pm 1,6$ мг/л при его манифестации с сочетанным поражением сосудов мозга и сердца), потенциально способствующее атеросклеротиче-

скому процессу, связано с высокими показателями СРБ и когнитивной дисфункцией [3, 13, 14, 21–23, 25, 28, 36]. По результатам исследования можно говорить о статистически достоверной картине значимой корреляции повышенного уровня СРБ с риском развития умеренных когнитивных нарушений. Пациенты с более высокими уровнями СРБ (4-я группа) имели повышенный риск развития умеренных когнитивных нарушений по сравнению с теми, кто имел базовый уровень СРБ [27, 38].

Результаты исследования свидетельствуют о наличии воспалительного компонента в патогенезе когнитивных нарушений: концентрации СРБ были достоверно выше у пациентов с низким баллом MMSE, чем у больных с более высокими баллами нейропсихологического тестирования. На ранних этапах заболевания, с изолированными формами атеросклеротического поражения сосудов сердца и головы, показателем когнитивных нарушений является подъем уровня СРБ. С утяжелением и вовлечением в процесс коронарного и церебрального бассейнов концентрация СРБ еще более повышается.

ВЫВОДЫ

При исследовании влияния концентрации СРБ на когнитивные функции больных с сочетанной и изолированными формами атеросклероза цере-

брального и коронарного бассейнов выявлена отрицательная корреляция СРБ с показателем оценки когнитивных функций по шкале MMSE при указанных патологиях, то есть уровень СРБ может служить биохимическим предиктором когнитивной дисфункции. Полученные результаты указывают на значимую роль СРБ, выявление и мониторинг которого, как основа профилактики и ранней диагностики, позволят уменьшить риск развития тяжелых КН, тем самым сохранить качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Зозуля С.А., и др. Маркеры воспаления при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – № 2. – С. 49–53. [Androsova LV, Mikhaylova NM, Zozulya SA, et al. Inflammatory markers in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(2):49-53. (In Russ.)]
2. Ахалкин Р.В. Когнитивные нарушения при депрессивных расстройствах: анализ проблемы и перспективы решения // Современная терапия психических расстройств. – 2015. – № 4. – С. 2–7. [Akhapkin RV. Kognitivnyye narusheniya pri depressivnykh rasstroystvakh: analiz problemy i perspektivy resheniya. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2015;(4):2-7. (In Russ.)]
3. Ader R, Godbout JP, Johnson RW. Aging, neuroinflammation and behavior. *J Psychoneuroimmunology*. 2009;135(6):854-6.
4. van Middelaar T, van Vught LA, van Charante EPM, et al. Lower dementia risk with different classes of antihypertensive medication in older patients. *J Hypertens*. 2017; 35(10): 2095-2101. doi: 10.1097/HJH.0000000000001411.
5. Bronzuoli MR, Iacomino A, Steardo L, Scuderi C. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease. *J Inflamm*. 2016;9:199-208. doi: 10.2147/JIR.S86958.
6. Craft S, Foster TC, Landfield PW, et al. Mechanisms of age-related cognitive change and targets for intervention: inflammatory, oxidative, and metabolic processes. *J Gerontol Biol Med Sci*. 2012;67(7):754-759. doi: 10.1093/geronol/gls112.
7. Cunningham C, Champion S, Lunnon K, et al. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease. *Biol Psychiatry*. 2009;65:304-312. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.07.024.
8. Davidson S, Sujata R. Dementia and cognitive decline. A review of the evidence. 2014.
9. Deary IJ, Corley J, Gow AJ, et al. Age-associated cognitive decline. British Medical Bulletin. *J Dementia Gateway*. 2009;92(1):135-152.
10. Diyanooosh N, Rezaei O, Masafi S, et al. Relationship of Blood C – reactive protein (CRP) Level and Cognitive Deficit in Patients with Schizophrenia. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health*. 2012;4(10):1789-1792.
11. Eikelenboom P, van Exel E, Hoozemans JM, et al. Neuroinflammation – an early event in both the history and pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Disease Medline*. 2010;7:38-41. doi: 10.1159/000283480.
12. Felicity BS, Snorri BR, Ian JD. Cognitive Decline and Markers of Inflammation and Hemostasis: The Edinburgh Artery Study. 2007.
13. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366:2112-2117. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0.
14. Fornage M, Chiang YA, O'Meara ES, et al. Biomarkers of Inflammation and MRI-Defined Small Vessel Disease of the Brain: The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2008;39(7):1952-1959. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.508135.
15. Gorelick PB, Ann NY. Role of inflammation in cognitive impairment: results of observational epidemiological studies and clinical trials. *Acad Sci*. 2010;1207:155-162. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05726.x.
16. Hansen E, Krautwald M, Maczurek AE, et al. A versatile high throughput screening system for the simultaneous identification of anti-inflammatory and neuroprotective compounds. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(2):451-464. doi: 10.3233/JAD-2010-1233.
17. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73:768-774. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95.
18. Kravitz BA, Corrada MM, Kawas CH. High levels of serum C-reactive protein are associated with greater risk of all-cause mortality, but not dementia, in the oldest-old: results from The 90+ Study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(4):641-646. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02169.x.
19. Lim P, Moutereau S, Simon T, et al. Usefulness of fetuin-A and C-reactive protein concentrations for prediction of outcome in acute coronary syndromes (from the French Registry of acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction [FAST-MI]). *Am J Cardiol*. 2013;111:31-37. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.08.042.
20. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, et al. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia. *Epidemiology*. 2013;24(4):479. doi: 10.1097/EDE.0b013e3182944410.
21. Luciano M, Marioni RE, Gow AJ, et al. Reverse causation in the association between c-reactive protein and fibrinogen levels and cognitive abilities in an ag-

- ing sample. *Psychosomatic Medicine*. 2009;71(4):404-409. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181a24fb9.
22. Mancinella A, Mancinella M, Carpinteri G, et al. Is there a relationship between high C-reactive protein (CRP) levels and dementia? *J Gerontol Geriatr*. 2009;49(1):185-194.
 23. Marioni RE, Stewart MC, Murray GD, et al. Peripheral levels of fibrinogen, C-reactive protein, and plasma viscosity predict future cognitive decline in individuals without dementia. *J Psychosomatic Medicine*. 2009;71(8):901-6. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181b1e538.
 24. McIntosh J. Heart Failure Patients with Cognitive Impairment “May Have Worse Outcomes”, 2015. Annual meeting of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC), American Heart Association J. About heart failure.
 25. Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, et al. Systemic Markers of Inflammation and Cognitive Decline in Old Age. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):708-16.
 26. Mooijaart SP, Berbee JF, van Heemst D, et al. ApoE plasma levels and risk of cardiovascular mortality in old age. *PLoS Med*. 2006;3(6).
 27. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Additive value of immune as say measured fibrinogen and high sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. *J Circulation*. 2006;114(5):381-387. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634089.
 28. Noble J, Manly JJ, Schupf N, et al. Association of C-reactive protein with cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2010;67(1):87-92. doi: 10.1001/archneurol.2009.308.
 29. Pai JK, Mukamal KJ, Rexrode KM, Rimm EB. C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms, CRP levels, and risk of incident coronary heart disease in two nested case-control studies. *J Pub Med PLoS One*. 2008;3(1):1395. doi: 10.1371/journal.pone.0001395.
 30. Parra MA, Mikulan E, Trujillo N, et al. Brain Information Sharing During Visual Short-Term Memory Binding Yields a Memory Biomarker for Familial Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(12):1335-1347. doi: 10.2174/1567205014666170614163316.
 31. Prince M, Wimo A, Guerchet M, et al. World Alzheimer Report. The Global Impact of Dementia: An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends. London: Alzheimer's Disease International; 2015.
 32. Raz N, Lindenberger U. The news of cognitive cure for age-related brain shrinkage is premature. A comment on Burgmans et al. *Neuropsychology*. 2010;24(2):255-257. doi: 10.1037/a0018828.
 33. Rosano C, Marsland AL, Gianaros PJ. Maintaining brain health by monitoring inflammatory processes: a mechanism to promote successful aging. *J Aging Dis*. 2012;3(1):16-33.
 34. Schneider P, Hampel H, Buerger K. Biological marker candidates of Alzheimer's disease in blood, plasma and serum. *CNS Neurosci Ther*. 2009;15(4):358-374.
 35. Schrä m MT, et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Geriatr Soc*. 2007;55(5):708-16. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01159.x.
 36. Silverman JM, Schmeidler J, Beeri MS, et al. C-reactive protein and familial risk for dementia: A phenotype for successful cognitive aging. *J Neurology*. 2015. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698c89.
 37. Song IU, Kim JS, Chung SW, et al. Is there an association between the level of high-sensitivity C-reactive protein and idiopathic Parkinson's disease? A comparison of Parkinson's disease patients, disease controls and healthy individuals. *J Eur Neurol*. 2009;62(2):99-104. doi: 10.1159/000222780.
 38. Stefaniak J, O'Brien J. Imaging of neuroinflammation in dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(1):21-28.
 39. Sundelöf J, Kilander L, Helmersson J, et al. Systemic inflammation and the risk of Alzheimer's disease and dementia: a prospective population-based study. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(2):681. doi: 10.3233/JAD-2009-1126.
 40. Tucker AM, Stern Y. Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(4):354-360.
 41. van Oijen M, de Maat MP, Kardys I. Polymorphisms and haplotypes in the C-reactive protein gene and risk of dementia. *J Neurobiol Aging*. 2007;28(9):1361-6. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.015.
 42. Wang WY, Tan MS, Yu JT, Tan L. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. *J Transl Med*. 2015;3(10):136.
 43. Wotton CJ, Goldacre MJ. Age at obesity and association with subsequent dementia: record linkage study. *J Postgrad Med*. 2014.

◆ Информация об авторах

Роберт Сергеевич Билютин-Асланян — аспирант, кафедра патофизиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: bio-wolf87@mail.ru.

Андрей Глебович Васильев — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра патофизиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: avas7@mail.ru.

◆ Information about the authors

Robert S. Bilyutin-Aslanyan — MD, PhD student, Dept. Pathophysiology & Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bio-wolf87@mail.ru.

Andrei G. Vasiliev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Dept. Pathophysiology & Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.