На правах рукописи

БЕЛОКОПЫТОВА МАРИЯ НИКОЛАЕВНА

АУТОИММУННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

3.1.24 – Неврология

Ставрополь, 2023

Работа выполнена на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России)

Научный руководитель: Долгова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

Официальные оппоненты:
Курушина Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Камчатнов Павел Рудольфович, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

Защита диссертации состоится « » 2023 г. в ….. часов в объединенном Диссертационном совете Д 999.237.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» и Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России
357500, Ставропольский край, г. Пятигорск, проспект Кирова, 30

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Пятигорского научно-исследовательского института курортологии филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (357500, Ставропольский край, г. Пятигорск, проспект Кирова, 30) или на сайте http://www.skfmba.ru
Автореферат разослан « » _____2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Кандидат медицинских наук, доцент Е.Н. Чалая

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Сахарный диабет 2 типа (СД2) и хронические цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) - два наиболее распространенных заболевания во всем мире, относящиеся к прогрессирующей патологии, сопровождающиеся снижением качества жизни, и часто приводящие к временному или стойкому снижению трудовой активности [Гороховская Г.Н. с соавт., 2020; Демин А.А. с соавт., 2021; Захаров В.В. с соавт., 2021; Голивец Т.П. с соавт., 2022; Li Chen et all., 2021; Nanayakkara N. et all., 2021]. Учитывая высокую частоту ЦВЗ и СД2 на современном этапе эта проблема становится не только социально-медицинской, но также и экономической. Несмотря на формирование федеральных программ по внедрению новых технологий, инновационных препаратов, реализацию эффективных методов реабилитации больных с СД2, многие вопросы еще недостаточно разрешены и данная проблема не теряет своей актуальности. Такие изменения, как нарушение передачи сигналов инсулина, воспаление, накопление конечных продуктов гликирования и окислительный стресс, изменения гематоэнцефалического барьера у больных с СД2, сопровождаются аутоиммунными нарушениями, оказывают важное значение в патогенезе диабетических осложнений, способствуют более агрессивному течению нейродегенеративных процессов и ускоряют дальнейшее развитие цереброваскулярной патологии [Ковальчук В.В., 2020; Танашян М.М., с соавт., 2021; Ильина К.С. с соавт., 2022; Пирматова М.А., 2022; Цейликман В.Э. с соавт. 2022; Marios K.G. et all., 2021].

С позиций современных представлений имеется понятие о сложной взаимосвязи нервной, эндокринной и иммунной систем, совместную работу которых можно рассматривать как единый механизм, обеспечивающий адаптационные реакции организма. Иммунокомпетентные клетки, продуцируемые и дифференцируемые центральными и периферическими органами иммунной системы обеспечивают защитные реакции [Самотруева М.А. с соавт., 2020; Срослова Г.А. с соавт., 2020; Артеменков А.А., 2021]. Присутствие свободных радикалов при СД2 запускает процесс аутолиза лейкоцитов, нарушает защитные силы организма, приводит к аутоиммунным изменениям, поддержание иммунного гомеостаза снижается.

Нервная и иммунная системы осуществляют регуляцию лимфоидных органов посредством циркулирующих цитокинов, нейропептидов и нейромедиаторов. Одним из важнейших медиаторов в нервной системе является глутамат, регулирующий процессы жизнедеятельности нейронов и обеспечивающий контроль механизмов памяти. Ионотропные рецепторы глутамата, активируемые N-метил-D-аспартатом (NMDA-рецепторы), обеспечивают ключевую роль в контроле роста и развития нейронов,

патогенезе многих неврологических заболеваний, в частности ЦВЗ, сопровождающихся когнитивными и психо-эмоциональными расстройствами [Пономарев Г.В., 2020; Зимницкая О.В. с соавт., 2021; Юсупов Ф.А. с соавт., 2021; Hiroko Ikeda et all., 2020; Langeh U. Et all., 2021; Kocurova G. Et all., 2022].

Изучение аутоиммунных нарушений у больных с СД2 при наличии у них хронической цереброваскулярной патологии имеет важное значение для определения роли иммунной системы в развитии клинической картины заболевания, изучения новых патогенетических механизмов, прогнозирования течения и профилактики начальных проявлений, предупреждения выраженных церебральных осложнений, возможности внедрения методов ранней диагностики. Наличие механистических связей между этими заболеваниями является необходимым условием для поиска и разработки эффективных методов в решении проблем, связанных с этими заболеваниям. Все вышеизложенное указывает на актуальность научного исследования, а выбранная тема имеет важное перспективное направление для научной и практической деятельности.

Степень разработанности темы исследования. Среди важных значимых осложнений СД2 в настоящее время остается прогрессирующая хроническая цереброваскулярная патология. Метаболические нарушения, гипергликемия, инсулинорезистентность, атеросклеротическое поражение сосудов, изменение церебральной гемодинамики, способствуют хронической ишемии мозга, на фоне чего отмечают клинические проявления в виде различных церебральных жалоб, астенических проявлений, снижения когнитивных функций, тревожных, депрессивных расстройств [Косивцова О.В. с соавт., 2020; Кулеш А.А. с соавт., 2021; Шкарин В.В. с соавт., 2021; Юсупов Ф.А. с соавт., 2022; Jakub Litak et all.,2020]. В настоящее время с диагностической целью используют достаточное количество биохимических, нейрофизиологических, нейровизуальных методов, подтверждающих степень тяжести цереброваскулярных нарушений. Для устранения развившихся осложнений применяют доступные на сегодняшний день нейропротекторы, антигипоксанты, антиагреганты, пептиды, вазоактивные препараты, тем не менее данная проблема в настоящее время требует поиска как диагностических, так и терапевтических методик.

Важную роль в формировании клинических проявлений цереброваскулярных заболеваний отводят нейромедиаторам, нейромодуляторам, глиальному белку S100, изучение которых в отдельных работах показывает связь с наличием когнитивного дефицита, изменениями психоэмоциональной сферы. В работах Фоминой Н.В., с соавт., 2019; Бонь Е.И. 2021; Алиева М.А. с соавт., 2022 показано, что при активации холинергической, дофаминергической, серотонинергической систем наблюдают

возбуждение иммунного ответа, что сопровождается патологией головного мозга. Изучение реакций иммунной системы у больных с сахарным диабетом 2 типа, важно для понимания патофизиологических процессов заболевания, возможного поиска методики для ранней диагностики церебральных осложнений и начала их профилактики.

Данная проблема не достаточно представлена в доступных литературных источниках, в связи с чем нами предпринята попытка изучить иммунологические реакции у больных с сахарным диабетом 2 типа и их изменения в зависимости от степени тяжести заболевания, наличия когнитивного дефицита, изменений, выявленных при использовании инструментальных исследований.

Цель исследования. Уточнить роль аутоиммунных механизмов у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической цереброваскулярной патологией.

Задачи исследования.

1. Оценить клиническую картину больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (по данным клинико-неврологического, ультразвукового и нейровизуального исследований).
2. Определить концентрацию ААТ к NMDA - рецепторам, ААТ к DR2 – рецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B и уровню белка S100B у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической цереброваскулярной патологией.
3. Изучить взаимосвязь показателей ААТ к NMDA - рецепторам, ААТ к DR2 – рецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B и уровню белка S100B у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической цереброваскулярной патологией.
4. Изучить взаимосвязь длительности заболеванием СД2 и возрастом больных с МР-изменениями вещества головного мозга, данными УЗИ изменений брахиоцефальных артерий и показателями гликированного гемоглобина.
5. Изучить взаимосвязь показателей ААТ к NMDA - рецепторам, ААТ к DR2 – рецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B и уровню белка S100B у больных сахарным диабетом 2 типа и результатами МР-изменений вещества головного мозга, УЗИ изменений брахиоцефальных артерий.

Научная новизна. На достаточном клиническом материале проведено исследование иммунологических реакций у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической цереброваскулярной патологией на основании изучения ААТ к нейрорецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к белку 100B. Выявлено повышение концентрации ААТ к NMDA-рецепторам, ААТ к дофаминовым рецепторам 2 типа, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B у больных СД2 в сочетании с диабетической

энцефалопатией I и II стадий, что подтверждает активацию иммунной системы на различных стадиях заболевания, при этом повышение изученных ААТ отмечалось уже на доклинической стадии ДЭ в группе сравнения, что имеет важное диагностическое значение. У больных СД2 на доклинической стадии выявлена высокая корреляционная связь ААТ к нейрорецепторам глутаматергической и норадренергической систем, к белку S100B, что показывает участие иммунной системы и прогнозирует развитие клинических проявлений цереброваскулярной патологии при дальнейшем течении заболевания. Выявлены умеренные корреляционные связи изученных ААТ у пациентов с диабетической энцефалопатией I и II стадий с легкими и умеренными КН, с малыми и умеренными депрессивными эпизодами, которые определялись на высоком уровне на доклинической стадии ДЭ. У больных с ДЭ I и II стадий выявлены умеренные корреляционные связи между возрастом больных, длительностью заболевания СД2 и наличием лейкоареоза, стеноза ВСА. На доклинической стадии ДЭ у больных СД2 выявлена умеренная связь между длительностью заболевания СД 2 и уровнем гликированного гемоглобина. Выявлена умеренная корреляционная связь между иммунологическими показателями в виде повышения концентрации ААТ к нейрорецепторам и данными нейровизуального исследования в виде постишемических кист, лейкоареоза, атрофии коры головного мозга, а также данных УЗИ БЦА в виде гемодинамически не значимого стеноза ВСА.

Таким образом, впервые получены новые научные данные, показывающие связь иммунологических изменений у больных СД2 с клиническими проявлениями диабетической энцефалопатии на различных стадиях с наличием ЛКН, УКН, депрессивными нарушениями и результатами инструментальных исследований.

Теоретическая значимость работы. В исследованиях получены новые объективные научные данные, свидетельствующие об участии иммунной системы при формировании хронической цереброваскулярной патологии у больных СД2. Сравнительный анализ изученных аутоантител к нейрорецепторам, дофамину и белку S100B в основных группах и в группе сравнения с использованием иммуноферментного анализа отражает возможность рассмотрения данной методики в качестве диагностического теста при прогнозировании ДЭ, а также рассматривается как дополнительный патогенетический механизм в развитии заболевания.

Практическая значимость работы. На основании полученных данных научно обоснована и внедрена в практику диагностическая методика изучения изменений глутаматергической, дофаминергической систем и глиального белка S100B у больных СД2 на основании изменений концентрации аутоантител, позволяющая определить развитие и

степень тяжести ДЭ, что дает возможность начала профилактического, патогенетически обоснованного лечения.

Предложенная методика использования иммуноферментного анализа для ранней диагностики и лечения у данной категории больных может быть использована в различных лечебно-профилактических учреждениях, в том числе на амбулаторном этапе.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология диссертационного исследования базируется на данных научных исследований, подтверждающих вопросы патогенеза, особенности клиники, наличия цереброваскулярных осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. Проведенная работа является научно-прикладным исследованием, способствующим оптимизации лечебно-диагностического процесса с целью улучшения диагностики и профилактики больных с данной патологией, что обеспечит улучшение медико-социальных и экономических проблем. Протокол диссертационного исследования утвержден Этическим комитетом ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (протокол № 94 от 26.01.2021 г.)

Объем исследования составил наблюдение за 81 пациентом СД2 с наличием диабетической энцефалопатии I и II стадий, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ СК ГКБ №3 г. Ставрополя. Использован комплекс методов согласно разработанному дизайну, включающий: информированное согласие на участие в исследовании, сбор жалоб и анамнеза, их детализацию; оценку соматического и неврологического статуса; применение нейрофизиологических тестов для диагностики и оценки степени тяжести когнитивных нарушений, наличия изменений психоэмоциональной сферы; инструментальные методы (УЗИ БЦА, МРТ головного мозга) проведение иммунологического метода. Результаты иммунологического исследования оценивали на различных стадиях диабетической энцефалопатии в зависимости от степени тяжести когнитивных нарушений, наличия депрессивных расстройств.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. У пациентов с диабетической энцефалопатией I и II стадий выявлены легкие и умеренные КН, депрессивные расстройства в сочетании с изменениями, полученными по результатам инструментальных исследований (МРТ головного мозга и УЗИ БЦА).

2. При изучении иммунологического статуса у больных с диабетической энцефалопатией I и II стадий выявлена активация иммунной системы в виде повышения уровней ААТ к нейрорецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B, белка S100B, наличие корреляционных связей, подтверждающих динамику развития заболевания.

3. Клинические проявления диабетической энцефалопатии I и II стадий имеют корреляционную связь с длительностью заболевания СД2, возрастом больных, уровнем

гликированного гемоглобина, с изменениями, выявленными при проведении МРТ и УЗИ БЦА, что важно при определении прогноза заболевания.

4. У больных с диабетической энцефалопатией I и II стадий выявлена корреляционная связь уровней ААТ к нейрорецепторам и результатами МРТ изменений, УЗИ БЦА, которые отражают механизмы развития заболевания.

Внедрение результатов работы в практику. Результаты исследования внедрены в клиническую практику неврологического отделения ГБУЗ СК ГКБ СМП г. Ставрополя, ГБУЗ СК ГКБ №3 г. Ставрополя, ГБУЗ СК «Городская клиническая поликлиника №1» г. Ставрополя, ГБУЗ СК «Городская клиническая поликлиника № 6». Результаты научного исследования используются на практических занятиях со студентами лечебного факультета и ординаторами кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Апробация и степень достоверности результатов исследования. Достоверность полученных результатов исследования обеспечивается использованием достаточного объема клинических наблюдений, данных, полученных при нейропсихологическом, иммунологическом и инструментальном исследовании для анализа и качественной статистической обработки с применением специализированных программ. Выбор статистических методов и тестов соответствует дизайну исследования и отражает уровень значимости полученных результатов.

Основные положения диссертации и результаты исследования доложены на: Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения», посвященной 140-летию со дня рождения Б.С. Дойникова, СПб, 2019 г., XXIII конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения», 2021г., XXVII Российской научно-практической конференции с международным участием «Медицина боли - от понимания к действию - 2021», Владивосток, 2021 г.

Апробация диссертационной работы была проведена на расширенном заседании кафедр неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, неврологии и нейрореабилитации, факультетской терапии, клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 11 от 21 марта 2023 г.).

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 6 представлены в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных исследований. В изданиях международной базы данных Scopus размещены 2 работы. Получен 1 патент на изобретение № 2790236, зарегистрирован 15.02.2023 года.

Соответствие темы диссертации требованиям паспорта научной специальности. Научные положения соответствуют пункту 3 паспорта специальности 3.1.24 – Неврология по разработке диагностического, профилактического метода с использованием результатов иммунологических нарушений.

Личный вклад соискателя. Автор изучила и провела анализ литературных источников по исследуемой теме, разработала дизайн исследования. Самостоятельно провела отбор больных, нейропсихологическое тестирование, назначала инструментальные исследования и интерпретировала полученные результаты. Диссертантом выполнен статистический анализ, полученные результаты представлены в виде выводов исследования и практических рекомендаций.

Объем и структура работы. Материал диссертации изложен на 136 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, главы по материалам и методам исследования, 2 глав полученных собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений. Список литературы содержит 213 источников (134 - отечественных и 79 - зарубежных). Диссертационное исследование иллюстрировано 23 таблицами, 6 рисунками.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дизайн исследования. С 2019 г. по 2020 г. на базе многопрофильного стационара г. Ставрополя проведено диагностическое, одноцентровое, одномоментное, обсервационное исследование. В исследование включен 81 больной сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической цереброваскулярной патологией в возрасте от 30 до 70 лет. Длительность заболевания СД2 составила 6,8±0,92 года. Средний возраст обследованных - 59,8±1,29 года, из них было 35 мужчин (43,2%) и 46 женщин (56,8%). Сбор жалоб и анамнеза заболевания, описание соматического и неврологического статусов, проведение лабораторных и инструментальных методов исследования, а также данные нейропсихологического тестирования позволили выявить у 57 (70,1%) обследованных пациентов диабетическую энцефалопатию (ДЭ), согласно МКБ X (I67.8), эти пациенты включены в основные клинические группы. Все обследованные пациенты разделены на 3 группы: в I основную группу включены 26 больных с ДЭ I ст.; во II основную группу включен 31 пациент с ДЭ II ст.; группу сравнения составили 24 человека с СД2.

Критерии включения в исследование: наличие СД 2 типа; возраст больных от 30 до 70 лет; наличие симптомов, характерных для хронической цереброваскулярной патологии; письменное согласие на принятие участия в исследовании.

Критерии не включения в исследование: наличие выраженных когнитивных

нарушений; наличие противопоказаний для выполнения инструментальных исследований; трудный венозный доступ; состояния, препятствующие проведению нейропсихологического тестирования (тяжелая декомпенсация СД2).

Критерии исключения в исследование: наличие сопутствующей патологии (ИБС, онкологические заболевания в анамнезе, хронические заболевания ЖКТ); тяжелые перенесенные черепно-мозговые травмы, острые нарушения мозгового кровообращения, эпилепсии в анамнезе, другие заболевания нервной системы; отказ от участия в исследовании.

Методы исследования. Нейропсихологическое тестирование. Учитывая жалобы больных на снижение памяти, концентрации внимания, рассеянность, сложности в усвоении нового материала, пациентам проводили нейропсихологическое тестирование по шкале MMSE (краткая шкала для оценки психического статуса), MoCA (монреальская шкала когнитивной оценки). Результаты тестов использовали в оценке степени тяжести КН. Для выявления депрессии и определения степени ее тяжести использовали шкалу Монтгомери-Асберг. При наличии сенсорных нарушений в дистальных отделах конечностей, цефалгического синдрома использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) для определения наличия и интенсивности болевого синдрома.

Определение уровня гликированного гемоглобина проводилось методом мониторинга результатов лабораторных исследований, проведенных накануне нейроиммунологического обследования.

Инструментальные методы исследования. Метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволил распознавать тонкие морфологические и контрастные особенности на изображениях мягких тканей. Оценка МР - картины осуществлялась по данным МР- протокола шкал при нейродегенеративных заболеваниях в аксиальных, корональных Т2-ВИ и FLAIR режимах. Метод МРТ позволил оценить: атрофию коры головного мозга по шкале Коэдама; лейкоареоз белого вещества головного мозга по шкале Фазеказ; наличие постишемических кист. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий использовали для оценки состояния сосудов брахиоцефальной области.

Иммунологические методы исследования. Для иммуноферментного анализа материалом для исследования служила сыворотка венозной крови 81 пациента. Серологические исследования выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с выявлением специфических антител к NMDA-рецепторам, дофаминовым рецепторам, дофамину и к белку S100B, определялся уровень белка S100B. Серологические исследования проводились с использованием двух наборов: набор ELISA для S100 кальцийсвязывающего белка (S100); ИФА набор для анти - С100 кальция связывания

антител белка (анти-С100). Постановку ИФА и последующий анализ полученных результатов проводили, используя автоматический иммуноферментный анализатор, руководствуясь инструкциями производителей тест-систем и анализатора. Исследование проведено в ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии» г. Ставрополя с помощью тест-систем, разработанных в ООО НПО «Иммунотэкс» (Россия, Ставрополь).

Методы статистического анализа. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью статистического программного пакета STATISTICA 12 (StatSoftInc, США). Среднее значение и стандартное отклонение (M±SD) использовались для представления данных исследования. Предварительно каждая выборка определялась на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку большая часть данных имела распределение, отличное от нормального, для выявления различий между группами были использованы критерии H - Краскела-Уоллиса и апостериорный анализ с попарным сравнением групп с помощью критерия U- Манна-Уитни. С целью описания ненормально распределенных показателей использовались медиана Me, интерквантильный размах Q (25-й и 75-й процентили). С учетом эффекта множественных сравнений для трех попарных сравнений критический уровень статистической значимости был определен как p=0,017. Рассчитывался также коэффициент корреляции Спирмена между ранговыми переменными для определения взаимосвязи показателей, характеризующих аутоиммунный профиль каждой из группы больных.

Клинико-неврологические особенности больных с СД2 и ДЭ. Доминирующими жалобами при ДЭ I стадии выступали субъективные расстройства общемозгового характера и наличия ЛКН (по шкале MMSE - 24 - 29 баллов, по шкале МоСА - 22 - 25 баллов).

Критериями для постановки ДЭ II стадии были КН умеренной степени (по шкале MMSE - 23 и менее баллов, по шкале МоСА - 21 балл и менее), появление стойких общемозговых жалоб и очаговой рассеянной микросимптоматики в виде поражения черепных нервов (чаще VII и IX пар), асимметрии сухожильных рефлексов, наличия чувствительных нарушений, преимущественно в нижних конечностях, а также нарушения координаторных целенаправленных движений.

Пациенты с СД2, включенные в группу сравнения, активных жалоб не предъявляли, но при детальном опросе отмечали периодически возникающие жалобы общемозгового характера, результаты тестирования не выявили наличия КН (по шкале MMSE - 30 баллов, по шкале МоСА - 26-30 баллов).

Распределение больных с СД2 в зависимости от возраста в I, II основных и в группе сравнения представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных с СД2 в зависимости от возраста в I, II основных и в группе сравнения

возраст (лет)	I основная группа, n=26 абс. чис.	%	II основная группа, n=31 абс. чис.	%	группа сравнения, n=24 абс. чис.	%	всего: n=81 абс.чис.	%
30-39	-	-	-	-	4	16,7	4	4,9
40-49	-	-	-	-	7	29,2	7	8,6
50-59	8	30,8	12	38,7	4	16,7	24	29,7
60-70	18	69,2	19	61,3	9	37,5	46	56,8
Итого	26	100	31	100	24	100	81	100

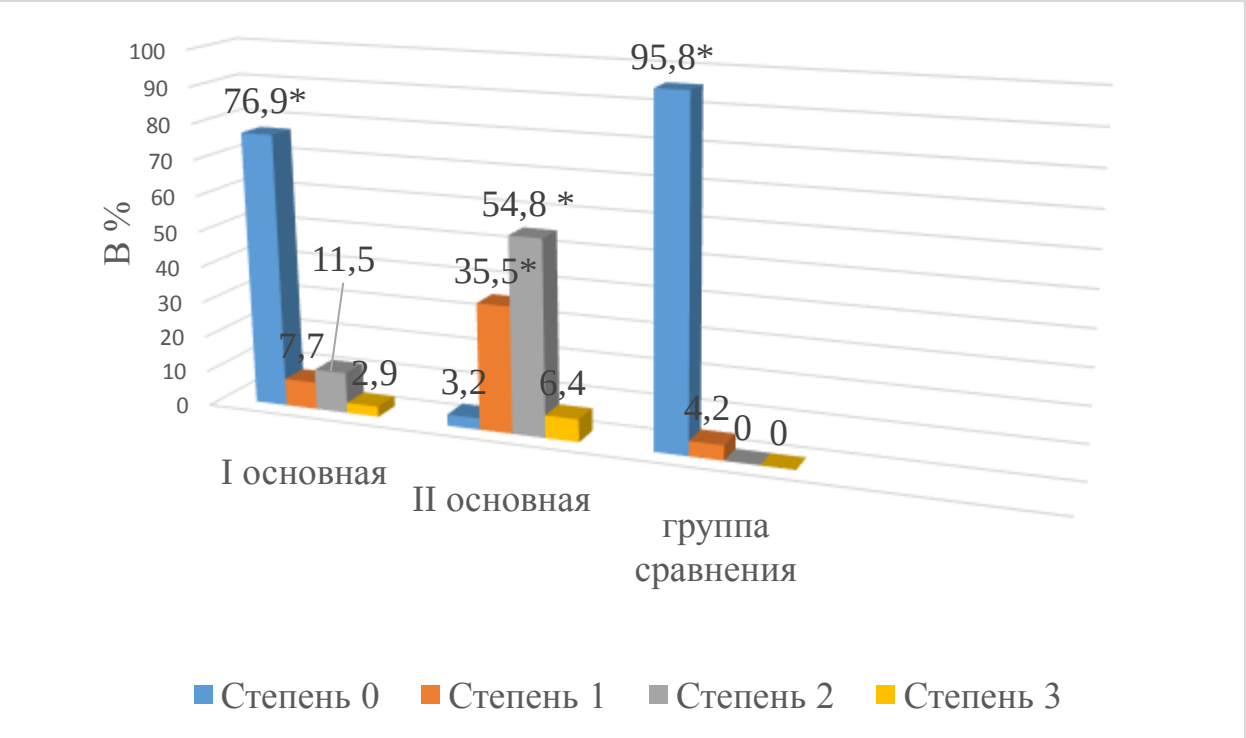
Из данных таблицы видно, что у больных СД2 диагностирование ДЭ чаще отмечалось в возрасте 50-59 лет и прогрессировало в более старшем возрасте как в I основной, так и во II основной группах.

Наиболее часто в I основной группе диагностировались синдромы: астенический (50%), цефалгический (69,2%), когнитивных нарушений (100%), во II основной группе – вестибулярный (48,4%), цефалгический (67,7%), полиневритический (83,9%), когнитивных нарушений (100%).

Оценка когнитивных функций в I, II основных группах и в группе сравнения проведена по шкале MMSE и MoCA - тесту. Результаты были следующими: в I основной группе, по данным MMSE, было 28,5±0,1 балла (ЛКН), во II основной группе – 25,6±0,4 балла (УКН), в группе сравнения – 30,0±0,1 балла. По шкале MoCA в I основной группе было 24,2±0,1 балла (ЛКН), во II основной группе – 16,6±0,1 балла (УКН), в группе сравнения – 27,6±0,1 балла. У пациентов, включенных в группу контроля, КН не выявлены.

Выраженность болевого синдрома (по ВАШ) была следующей: в I основной группе легкий цефалгический синдром выявлен в 23% случаев, во II основной – в 71%, а умеренный – в 16,1% случаев; у пациентов группы сравнения – легкий цефалгический синдром – в 34,6%, умеренный – в 6,2% случаев. Полиневритический болевой синдром легкой степени выявлен во II основной группе у 29% пациентов, умеренный – у 9,7%. В группе сравнения легкий полиневритический болевой синдром отмечен у 11,1% пациентов, а умеренный – у 3,7%. (легкий болевой синдром 0-3 балла; умеренный – 4-6 баллов).

Нейровизуальные изменения. По данным МРТ головного мозга выявлены атрофия коры, лейкоареоз и постишемические кисты, отражающие органические изменения вещества головного мозга у больных СД2, на фоне чего формируется клиническая картина ДЭ. При оценке показателей степени атрофии коры головного мозга в I, II основных группах и группе сравнения были выявлены статистически достоверные существенные различия: во II основной группе - умеренное и существенное расширение борозд и атрофия извилин (p = 0,034) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона*), результаты представлены на рисунке 1.



* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05). 0 - отсутствие атрофии;1- умеренное расширение борозд; 2 - существенное расширение борозд; 3- большое расширение борозд (по шкале Коэдама).

Рисунок 1. **Анализ степени атрофии коры головного мозга в I, II основных и группе сравнения.**

По данным рисунка видно, что статистически значимыми были в I основной группе отсутствие атрофии, а во II - группе атрофия в виде умеренного и существенного расширения борозд (P=0,034*).

При оценке показателей МР-признаков постишемических кист нами были выявлены статистически значимые различия (p = 0,014) в I основной группе (кисты 3-4 мм) и во II основной группе (кисты 3 мм и 5 мм) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона*), изображены на рисунке 2.

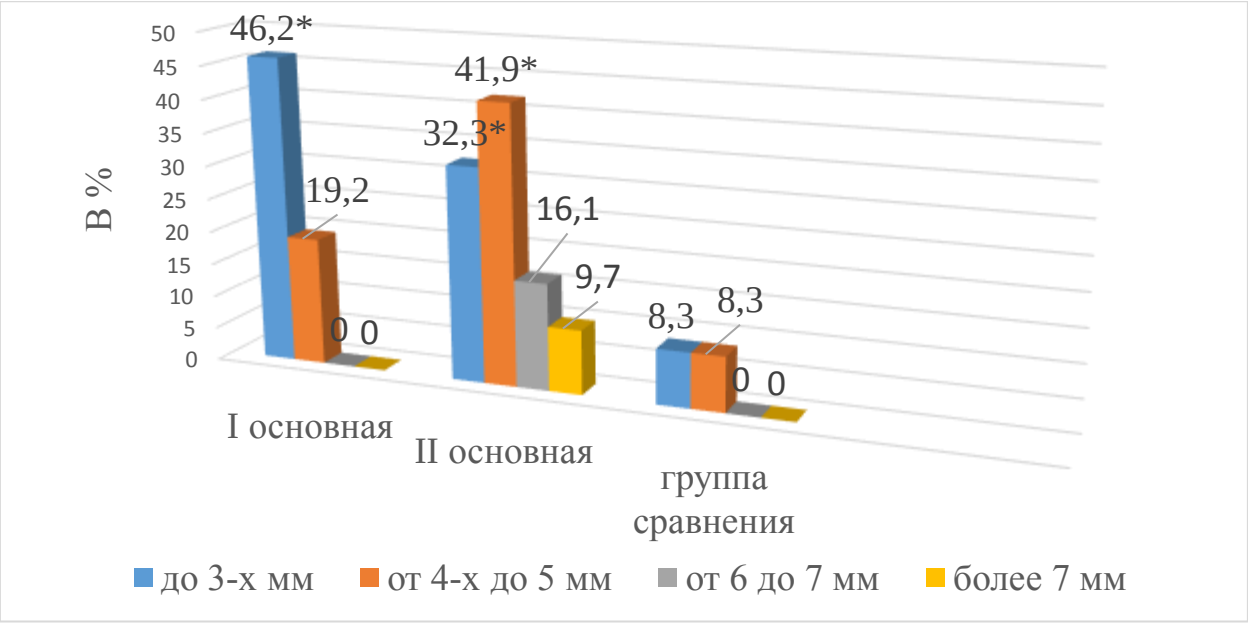


Рисунок 2. **Анализ показателей МР-признаков постишемических кист в I, II основных и в группе сравнения**

По данным рисунка видно, что мелкие постишемические кисты (3-5 мм) были характерны для I и II основных групп, а кисты 4-8 мм - у пациентов II основной группы (P=0,014*). При сопоставлении степени выраженности лейкоареоза в I, II основных группах и в группе сравнения не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,107) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).*

При исследовании больных методом УЗИ чаще развивались стенозы ВСА и ПА у пациентов I и II основных групп, составившие до 40%. Нами был выполнен анализ показателей стеноза ВСА в I, II основных группах и в группе сравнения, что отражено в таблице 2.

Таблица2. Анализ показателей стеноза ВСА в I, II основных группах и в группе сравнения

Категории	стеноз ВСА		p
	Me	$Q_1 - Q_3$	
I основная группа, n=26	2*	1 – 2	
II основная группа, n=31	1	1 – 2	0,016*группа сравнения I основная группа = 0,017
группа сравнения, n=24	1	0 – 1	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Согласно полученным данным, при анализе показателя стеноза ВСА в I, II основных группах и в группе сравнения были установлены существенные различия для I основной группы (p = 0,016) *(используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса).*

Анализ показателей стеноза ПА в I, II основных группах и в группе сравнения, что отражено в таблице 3.

Таблица 3.Анализ показателей стеноза ПА в I, II основных группах и в группе сравнения

Категории	стеноз ПА		p
	Me	$Q_1 - Q_3$	
I основная группа, n=26	1	1 – 2	
II основная группа, n=31	2*	1 – 2	0,024* Группа сравнения II основная группа = 0,021

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

При оценке показателей стеноза ПА в I, II основных группах и в группе сравнения нами были установлены статистически значимые различия для II основной группы (p = 0,024) *(используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса),*

Оценку психоэмоционального статуса, отражающую уровень депрессии проводили с помощью теста Монтгомери — Асберг. При этом по результатам теста выявлено, что в I основной группе с малым депрессивным эпизодом было 42,3% пациентов (16,7±9,6 балла), с умеренным депрессивным эпизодом было 19,2% (26,7±15,4 балла). Во II основной группе с малым депрессивным эпизодом было 32,3% пациентов (21,2±6,7 балла), с умеренным депрессивным эпизодом было 29,0% (27,3±10,3 балла), с большим депрессивным эпизодом - 16,1% (34,8±17,4 балла). В группе сравнения выявлены пациенты с малым депрессивным эпизодом - 4,2% (19,9±9,5 балла), с умеренным депрессивным эпизодом - 4,2% (28,3±12,6 балла).

Иммунологические изменения у больных с СД2 и ДЭ. Для изучения изменений иммунологических показателей у больных СД 2 и выявления иммунологических реакций на фоне метаболических и хронических ишемических нарушений нами проведено определение уровней концентрации ААТ в сыворотке крови к NMDA-рецепторам, дофаминовым рецепторам 2 типа, дофамину и белку S100B в I и II основных группах и в группе сравнения, представленное в таблице 4.

Таблица 4. Уровни концентрации ААТ в сыворотке крови к NMDA-рецепторам, дофаминовым рецепторам 2 типа, дофамину и белку S100B в I и II основных группах и в группе сравнения

Показатель (в Ед/мл)	I основная группа, n=26 Me Q (25-75%)	IIосновная группа, n=31 Me Q (25-75%)	группа сравнения n=24 Me Q (25-75%)
ААТ к NMDA рецепторам	12,5 (8,1-15,7)	19,2 (10,6-23,2) p=0,016212*	11,9 (3,9-20,5)
ААТ к DR2 рецепторам	20,9 (13,4-24,1)	21,5 (15,9-24,2) p=0,014568*	13,6 (5,5-22,4)
ААТ к дофамину	6,4 (4,2-16,2)	10,3 (4,4-20,0) p=0,006233*	5,5 (2,6-11,2)
ААТ к белку S100B	8,1 (4,9-15,8)	10,8 (5,4-21,0) p=0,018982	6,3 (4,5-10,5)

(использован критерий Краскела-Уоллиса)
*- статистически достоверные различия с учетом критических значений p=0,017.

Из данных таблицы видно, что при изучении концентрации ААТ к NMDA-рецепторам, DR2 - рецепторам, дофамину, белку S100B удалось установить умеренное повышение концентрации ААТ к NMDA-рецепторам, ААТ к DR2 у пациентов группы сравнения и основных групп, повышение концентрации ААТ к дофамину и ААТ к белку S100B отмечалось у пациентов II основной группы (при верхней границе нормальных значений до 10 Ед/мл).

В группе сравнения повышение концентрации ААТ к NMDA-рецепторам (Me= 11,9 Ед/мл), указывающее на активацию иммунной системы у пациентов с СД2 на доклинической стадии ДЭ. На данном этапе течения заболевания, когда при проведении нейропсихологического тестирования еще не подтверждается когнитивный дефицит, уже имеются иммунологические предпосылки, нейроны находятся под негативным воздействием каскада патобиохимических реакций.

При определении концентрации белка S100B в плазме крови отмечено повышение его уровня до Me=37,2 нг/мл у больных в группе сравнения (при нормальных значениях — 0,57- 2,15 нг/мл). Содержание белка S100B в I и II основных группах было ниже, различия не были статистически значимыми: в I группе - Me=25,6 нг/мл; во II группе - Me=26,7 нг/мл.

Для выявления связи между концентрацией уровней сывороточных ААТ к NMDA – рецепторам, ААТ к дофаминовым рецепторам 2 типа, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B в I и II основных группах и в группе сравнения проведен корреляционный анализ по методу Спирмена, результаты которого представлены в таблице 5.

Таблица 5. Корреляционная взаимосвязь уровней ААТ к NMDA – рецепторам, ААТ к DR2, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B в I и II основных группах и в группе сравнения

Группы	Аутоантитела к мозговым антигенам	ААТ NMDA	ААТ DR2	ААТ дофамин	ААТ S100B
I основная группа	ААТ NMDA		0,496**	0,655**	0,608**
	ААТ DR2	0,496**		0,775***	0,759***
	ААТ дофамин	0,655**	0,775***		0,921***
	ААТ S100B	0,608**	0,759***	0,921***	
II основная группа	ААТ NMDA		0,411	0,414	0,468**
	ААТ DR2	0,411		0,634**	0,791***
	ААТ Дофамин	0,414	0,634**		0,769***
	ААТ S100B	0,468**	0,791***	0,769***	
группа сравнения	ААТ NMDA		0,699**	0,636**	0,745***
	ААТ DR2	0,699**		0,872***	0,843***
	ААТ дофамин	0,636**	0,872***		0,933***
	ААТ S100B	0,745***	0,843***	0,933***	

(*) < 0,45 - признак слабой тесноты связи; (**) 0,45-0,7 - признак умеренной тесноты связи; (***)>0,7 и более - признак высокой тесноты связи. Все значения коэффициента корреляции достоверны ($p<0,05$) (по методу Спирмена).

Данные таблицы показывают активацию иммунной системы в виде наличия высоких, статистически значимых концентраций ААТ в группе сравнения у больных СД2 на доклинической стадии развития когнитивных нарушений, что является важным показателем влияния оксидантного стресса, эксайтотоксичности уже на этой стадии заболевания. По мере прогрессирования патологического процесса с появлением легких КН в I основной группе характер иммунологических показателей незначительно ослабевает. Во II основной группе при наличии умеренных КН также прослеживается незначительное ослабление концентрации выявленных ААТ. Данная закономерность показывает

механизмы развития и закономерную последовательность этапов эксайтотоксичности при формировании ДЭ. Наличие высоких, статистически достоверных показателей ААТ к белку S100B в I, II основных группах и в группе сравнения свидетельствует о его значительной роли в поддержании процессов оксидантного стресса, воспаления, повреждения нейронов на всех этапах развития ДЭ у больных СД2.

Корреляционная взаимосвязь показателей инструментальных исследований, уровня гликированного гемоглобина, длительности заболевания СД2 и возраста больных в I основной группе показала наличие умеренной связи между возрастом больных и длительностью заболевания СД2 (r=0,454), слабой связи между наличием стеноза ВСА и лейкоареозом (по МРТ) (r=0,443) (P<0,05) (метод Спирмена). Имелась тенденция к слабой связи между возрастом и степенью стеноза ВСА. Таким образом, в I основной группе выявлены достоверные признаки, имеющие связь с клинической картиной ДЭ с наличием легких когнитивных нарушений. Во II основной группе выявлена умеренная связь между возрастом больных и наличием лейкоареоза (r=0,643), а также между возрастом и длительностью заболевания СД2 (r=0,539) (P<0,05) (метод Спирмена). В формировании клинической картины ДЭ во II основной группе с наличием умеренных когнитивных нарушений принимают участие продолжительность заболевания СД2, возраст пациентов и МР-изменения в виде лейкоареоза. У пациентов группы сравнения выявлены умеренные, статистически значимые корреляционные связи между возрастом пациентов и стенозом ВСА (r=0,467), уровнем гликированного гемоглобина и длительностью заболевания СД2 (r=-0,664) (P<0,05) (метод Спирмена). Отмечена тенденция к слабой связи между длительностью заболевания СД2 и лейкоареозом (r=0,403). Результаты исследования группы сравнения показывают, что возраст больного, длительность заболевания СД2, уровень гликированного гемоглобина в сочетании с изменениями брахиоцефальных артерий (ВСА) создают предпосылки для формирования клинической картины диабетической энцефалопатии уже на ранних этапах заболевания СД2.

Выявлены иммунологические изменения концентрации ААТ к нейрорецепторам в I и II основных группах и в группе сравнения, в связи с чем провели исследование взаимосвязи этих процессов для понимания механизма развития заболевания и дальнейшего прогноза. Проведен корреляционный анализ взаимосвязи между данными, полученными методом УЗИ БЦА, МРТ и уровнем ААТ к NMDA- рецепторам и уровнем ААТ к DR2 - рецепторам в исследуемых группах.

У пациентов I основной группы с легким когнитивным дефицитом выявлены статистически достоверные связи умеренной тесноты между ААТ к NMDA- рецепторам и ААТ к DR2 (r=0,496), ААТ к NMDA - рецепторам и атрофией коры головного мозга

(r=0,491), сохраняется тенденция к слабой взаимосвязи между лейкоареозом (по МРТ), стенозом ВСА (по УЗИ) (r=0,443), а также между уровнем ААТ к DR2 и лейкоареозом (r=0,443) (P<0,05) (метод Спирмена).

У пациентов II основной группы отмечена слабая корреляционная связь между ААТ к NMDA- рецепторам и уровнем ААТ к DR2 – рецепторам (r=0,410) имеется тенденция к слабой связи между лейкоареозом, кистами и атрофией коры головного мозга (r=0,434). Сохраняется тенденция к слабой взаимосвязи между стенозом ПА и ВСА (r=0,347), связи между ААТ к NMDA- рецепторам и постишемическими кистами (r=0,359) (P<0,05) (метод Спирмена).

В группе сравнения отмечена умеренная связь МР-признаков между лейкоареозом и постишемическими кистами (r=0,583), между лейкоареозом и стенозом ВСА (r=0,630), между постишемическими кистами и стенозом ВСА (r=0,497). Высокая корреляционная связь, выявлена между уровнем ААТ к NMDA- рецепторам и уровнем ААТ к DR2 – рецепторам (r=0,699) (P<0,05) (метод Спирмена).

Таким образом, опираясь на рекомендации международных экспертов в области нейрорадиологии, патоморфологии и неврологии возможно рассматривать МР-признаки: постишемические кисты, лейкоареоз и атрофию коры головного мозга в качестве нейровизуализационных маркеров ЦВЗ. Можно заключить клинически достоверную, статистически подтвержденную взаимосвязь когнитивных нарушений, основанных на церебральной микроангиопатии, с реактивно возникающими нейроиммунологическими изменениями, проявляющимися в виде повышения уровня ААТ к рецепторам нейромедиаторов.

В работе показано, что как клинические проявления диабетической энцефалопатии, так и данные инструментальных исследований у больных с СД2 взаимосвязаны с возрастом больных, длительностью заболевания и уровнем гликированного гемоглобина, что отражает течение хронического ишемического процесса на фоне метаболических нарушений. Проведенное нейроиммунологическое исследование при помощи иммуноферментного анализа может быть использовано в клинической практике для объективной, преморбидной диагностики когнитивных нарушений у пациентов с цереброваскулярной патологией и СД2, а также в целях проведения профилактики развития КН у данной категории больных.

ВЫВОДЫ

1. При клинико-инструментальном изучении больных СД2 выделена группа с диабетической энцефалопатией I стадии с наличием легких КН, малым и умеренным депрессивными эпизодами, статистически достоверного наличия гемодинамически не значимого стеноза ВСА (до 40%) и МР-признаков мелких постишемических кист (3-4 мм) ($P<0,05$). В группе с диабетической энцефалопатией II стадии выявлены умеренные КН, малый, умеренный и большой депрессивные эпизоды, гемодинамически не значимые стенозы ВСА и ПА (до 60%), МР-признаки в виде умеренного и существенного расширения борозд вещества головного мозга, постишемические кисты (до 8 мм) ($P<0,05$), имелась тенденция с умеренному лейкоареозу. Результаты отражают влияние дисметаболических расстройств СД2 на формирование нарушений когнитивной, психоэмоциональный сферы, морфологических изменений сосудов и вещества головного мозга.

2. Изучение уровня концентраций ААТ к нейрорецепторам, ААТ к дофамину и ААТ к белку S100B у больных СД2 отражает участие иммунологических изменений в патогенезе формирования диабетической энцефалопатии и согласуется с тяжестью клинической картины. Выявлена активация иммунной системы в группе сравнения на доклинической стадии ДЭ, в группе ДЭ I стадии имелась тенденция к повышению ААТ и достоверное повышение ААТ отмечено в группе ДЭ II стадии ($P=0,017$). Повышение концентрации белка S100B в группе сравнения способствует механизму повреждения нейронов, прогрессированию заболевания и развитию цереброваскулярной патологии.

3. При изучении корреляционной связи ААТ у больных в группе сравнения выявлена сильная связь ААТ к нейрорецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B ($r = 0,745$; $r = 843$; $r = 0,933$) ($P<0,05$), что отражает активацию иммунологических реакций на фоне метаболических расстройств у больных СД2 на доклинической стадии формирования цереброваскулярных нарушений. В группах с ДЭ I и II стадий выявлены достоверные корреляционные связи изученных ААТ незначительно слабее, чем в группе сравнения ($P<0,05$), что отражает стадийность патогенетических механизмов развития диабетической энцефалопатии на фоне СД2.

4. У пациентов СД2 при наличии ДЭ I и II стадий выявлены корреляционные связи между возрастом больных, длительностью заболевания СД2 и результатами МРТ (наличие лейкоареоза), УЗИ БЦА (гемодинамически не значимый стеноз ВСА) ($P<0,05$). В группе сравнения отмечена связь между длительностью заболевания и уровнем гликированного гемоглобина ($P<0,05$). Выявленные изменения важны при прогнозировании течения и исхода СД2.

5. При изучении показателей иммунологического и инструментальных исследований в группе сравнения выявлена умеренная корреляционная связь между ААТ к нейрорецепторам и наличием лейкоареоза, постишемических кист и стеноза ВСА (r=0,699; r=0,538; r=0, 630). По мере усиления клиники ДЭ в I и II основных группах, появлении КН, депрессивных расстройств, изученные связи ослабевают. Полученные результаты взаимосвязи иммунологических показателей с МР-признаками и данными УЗИ БЦА, наиболее выраженные на доклинической стадии ДЭ, можно рассматривать как прогностический признак формирования КН, психоэмоциональных нарушений у больных СД2.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с сахарным диабетом 2 типа с наличием общемозговой симптоматики необходимо проведение нейропсихологического тестирования для определения наличия и степени тяжести когнитивных нарушений и психоэмоциональных расстройств, инструментальных методов исследования (МРТ головного мозга и УЗИ БЦА) для диагностирования у них диабетической энцефалопатии. При наличии болевого синдрома необходима его оценка по визуально-аналоговой шкале.
2. С целью уточнения патогенетических механизмов диабетической энцефалопатии и роли иммунологических факторов необходимо проведение иммуннoферментного анализа с определением концентрации показателей, отражающих вовлечение глутаматергической, дофаминергической систем: ААТ к NMDA-рецепторам, ААТ к дофаминовым рецепторам 2 типа, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B.
3. Высокие показатели концентрации в сыворотке крови ААТ к NMDA-рецепторам, ААТ к DR2-рецепторам, уровню белка S100B необходимо расценивать как диагностические маркеры формирования у больных с СД2 цереброваскулярных нарушений.
4. Необходимо учитывать длительность заболевания СД2 и возраст пациента, при повышении которых увеличиваются риск изменений вещества головного мозга (по МРТ) и формирование стенозов БЦА (при УЗИ)
5. Выявление повышенных показателей ААТ к нейрорецепторам и ААТ к дофамину и ААТ к белку S100B - у больных СД2 необходимо рассматривать как свидетельство преморбидного возникновения эксайтотоксичности и микровоспалительных процессов, а повышение уровня белка S100 – как фактор, способствующий их прогрессированию.
6. Исследование иммунологических показателей у больных СД 2 важно в качестве понимания механизмов развития цереброваскулярных нарушений, прогноза течения заболевания и обоснования выбора метода лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

При планировании перспектив дальнейшей разработки темы необходимо проведение медикаментозного курса лечения с учетом результатов исследования, клинических проявлений диабетической энцефалопатии. В динамике возможно изучение показателей иммунологических реакций для определения эффективности консервативной терапии, прогноза, течения заболевания, профилактики прогрессирования КН, изменений психоэмоциональных расстройств. Методику изучения иммунологического статуса можно рекомендовать при дегенеративных поражениях ЦНС, последствиях перенесенных ОНМК, посттравматических нарушениях, что возможно, обеспечит более раннюю диагностику тяжелых заболеваний нервной системы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Белокопытова, М. Н. Цереброваскулярные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа. / М. Н. Белокопытова, И. Н. Долгова, С. М. Карпов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2019. - №S3. – С. 48-49.

2. Белокопытова, М. Н. Осложнения сахарного диабета 2 типа в неврологической практике. / М. Н. Белокопытова, И. Н. Долгова // В книге: Давиденковские чтения. XXIII конгресса с международным участием. - СПб., 2021. - С. 33-43.

3. Белокопытова, М. Н. Выраженность и вариабельность болевого синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа в неврологической практике / М. Н. Белокопытова, И. Н. Долгова, С. М. Карпов // Российский журнал боли. - Спецвыпуск. - 2021. - Т.9. – С.41-42.

4. Белокопытова, М. Н. Роль белка S100B в диагностике когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа. / М. Н. Белокопытова, И. Н. Долгова, В. А. Батурин, А. Ю. Муратова // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. - 2022. - № 5.- С. 1-9.

5. Белокопытова, М. Н. Диагностика когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией и сахарным диабетом типа 2 / М. Н. Белокопытова, И. Н. Долгова, В. А. Батурин, С. В. Ермаков // Врач. – 2022. – Т.33, № 4. – С. 74-79.

6. Белокопытова, М. Н. Иммунологические предикторы когнитивных нарушений у больных с сахарным диабетом 2 типа / М. Н. Белокопытова, В. А. Батурин, И. Н. Долгова, С. М. Карпов // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2023 г. - № 1, Т.17. – С. 24-28.

7. Белокопытова, М. Н. Клинические и нейровизуализационные корреляции у больных с хронической цереброваскулярной патологией и сахарным диабетом 2 типа / М. Н. Белокопытова, И. Н. Долгова, В. А. Батурин, И. В. Григорянц // Врач. – 2023. - № 4. – С. 56-58.

8. Патент на изобретение № 2790236 «Способ ранней диагностики когнитивных нарушений у больных с сахарным диабетом 2 типа, молодого и среднего возраста при наличии минимальной неврологической симптоматики». – 2023 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААТ- аутоантитела

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВСА – внутренняя сонная артерия

ДЭ-диабетическая энцефалопатия

КН – когнитивные нарушения

ЛКН – легкие когнитивные нарушения

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПА-позвоночная артерия

СД2 – сахарный диабет 2 типа

УЗИ БЦА – ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий

УКН – умеренные когнитивные нарушения

ЦВЗ-цереброваскулярные нарушения

DR2 – дофаминовые рецепторы 2 типа

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса

МоСа – монреальская шкала когнитивной оценки

NMDA- N-метил-D-аспартата рецепторы