МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ХЫБЫРТОВА МАРИНА РУСЛАНОВНА

РОЛЬ ИЗУЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

3.1.24 – неврология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент И.Н. Долгова
Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор В.А. Батурин

Ставрополь, 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……..5
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…….....14
1.1. Эпидемиология хронической ишемии мозга……...14
1.2. Этиология и патогенез ХИМ……15
1.3. Клиника когнитивных нарушений при ХИМ……..29
1.4. Диагностика ХИМ……..35
Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……...45
2.1. Общая характеристика материала……45
2.2. Нейропсихологическое обследование……..46
2.3. Нейровизуальные методы диагностики. Магнитно-резонансная томография……..50
2.4. Ультразвуковая диагностика. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий…….....51
2.5. Иммунологические исследования…….....52
2.6. Статистическая обработка результатов…….……...53
ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКИЕ, НЕЙРОВИЗУАЛЬНЫЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА I И II СТАДИЙ……...54
3.1. Состав больных по возрасту и полу…….....54
3.2. Клинические и неврологические особенности больных с ХИМ I и II стадий и их сравнительная характеристика……55
3.3. Нейровизуальные и нейрофизиологические изменения у больных с ХИМ I и II стадий…….....57
3.3.1. МР - изменения у больных с ХИМ I и II стадий…….....57
3.3.2. Нейрофизиологические изменения больных с ХИМ I и II стадий по данным дуплексного сканирования брахио-цефальных артерий……59
Глава IV. НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ

С ХИМ I и II СТАДИЙ……62
4.1. Нейроиммунологические изменения у больных с ХИМ I и II стадий и их сравнительная характеристика……62
4.1.1. Показатели АТ к NMDA-рецепторам…….....62
4.1.2. Показатели АТ к D2R-рецепторам……....64
4.1.3. Показатели АТ к белку S100……..65
4.1.4. Показатели АТ к NMDA-рецепторам, АТ к D2R- рецепторам, АТ к белку S100 в зависимости от возраста больных с ХИМ I и II стадий….67
4.2. Нарушения когнитивных функций у больных с ХИМ I и II стадий и корреляционные связи с иммунологическими данными…….69
4.3. Психо-эмоциональный статус у больных с ХИМ I и II стадий и корреляционные связи с иммунологическими данными……79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ....88
ВЫВОДЫ……..99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……101
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……..102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...103
ПРИЛОЖЕНИЯ……...127

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония
АТФ - аденозинтрифосфат
АС - атеросклероз
АФК - активные формы кислорода
БА - болезнь Альцгеймера
ВСА - внутренняя сонная артерия
ГЭБ - гематоэнцефалический барьер
ЗаС - тест запоминания 10 слов
ИКР - интерквартильный размах
КН - когнитивные нарушения
КР - когнитивные расстройства
КФ - когнитивные функции
ЛИ - лакунарный инсульт
ЛКН - легкие когнитивные нарушения
ЛСМ - лакунарное состояние мозга
МАГ - магистральные артерии головы
МК - мозговой кровоток
НСБ - нейроспецифические белки
ПА - позвоночная артерия
ПОЛ - перекисное окисление липидов
РиЧ - тест рисования часов
ОСА - общая сонная артерия
СМЖ - спинномозговая жидкость
СР - свободные радикалы
СРП - свободнорадикальные процессы
УКН - умеренные когнитивные нарушения
ХИМ - хроническая ишемия мозга
ЦВЗ - цереброваскулярные заболевания
ЦНС - центральная нервная система
ШГД - шкала Гамильтона для оценки депрессии
ШГТ - шкала Гамильтона для оценки тревоги
ШТТ - личностная шкала тревоги Тейлора
ЭД - эндотелиальная дисфункция
D2R - дофаминовые рецепторы 2 типа
IGF-1 - инсулиноподобный фактор роста
MMSE - краткая шкала оценки психического статуса
MoCa - монреальская шкала для оценки когнитивных нарушений
NMDA(GluN2A)-рецептор - ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N- метил-D-аспартат
TNF-α - фактор роста некроза опухолей

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – распространенное цереброваскулярное заболевание с прогрессирующим течением, на фоне которого нередко развиваются острые нарушения мозгового кровообращения, либо при прогрессировании патологического процесса развиваются интеллектуально-мнестические расстройства. Из-за высокой распространенности как в молодом, так и в пожилом возрасте, сохранении высокой смертности (до 12-15% всех причин летального исхода в развитых странах) ХИМ в настоящее время остается важной медицинской и социальной проблемой [18; 53; 82].

Актуальность изучения ХИМ связана с важными клиническими проявлениями, в первую очередь, изменяющими познавательные функции мозга, развитием когнитивных нарушений (КН), проявляющихся на ранних стадиях в виде снижения концентрации внимания, сложностей с запоминанием нового материала, а при дальнейшем прогрессировании - утратой ориентации в новой обстановке, невозможностью выполнять привычные бытовые обязанности и функции, с формированием зависимости от окружающих, утратой социальных связей [42; 12; 66]. Установлено, что в развитии данной патологии участвуют такие процессы как окислительный стресс, нейровоспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушение гематоэнцефалического барьера, дисбаланс нейромедиаторов [1; 76; 77]. О роли иммунных факторов в развитии когнитивных расстройств свидетельствует высокая частота их совпадения у дизиготных близнецов – 35%, а у монозиготных она превышает 80% [61]. В современных научных работах [17; 86; 182; 109; 163], посвященных изучению патогенеза цереброваскулярных заболеваний, отражены вопросы взаимосвязи формирования памяти, обучения, синаптической пластичности и глутаматных медиаторов. Усиление активности NMDA-рецепторов на фоне повышения синтеза глутамата способствует нейродегенеративным

процессам, блокирует ишемическое прекондиционирование, снижает выживаемость нейронов в условиях острой и хронической ишемии и приводит к апоптозу.

Церебральные нейротрансмиттерные системы участвуют в осуществлении контроля когнитивных функций. Нейрохимические основы когнитивной деятельности сложные и малоизученные вопросы в медицине. Выявление субстрата КН позволяет объяснить патогенетические механизмы их формирования, открывает возможности диагностических и реабилитационных мероприятий [85]. Тем не менее, научных исследований, подтверждающих непосредственную связь аутоиммунных механизмов, коррелирующих с проявлениями ХИМ, недостаточно.

Изучение роли аутоиммунных механизмов в формировании ХИМ важно с практической точки зрения для понимания патогенеза заболевания, разработки диагностических критериев с возможным ранним использованием методов нейропротекции, профилактики выраженных когнитивных нарушений.

Все вышеизложенное позволяет определить актуальность изучения ХИМ, взаимосвязи иммунологических изменений с клиническими проявлениями, что послужило предпосылкой для настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени имеется достаточно научных исследований, посвященных причинно-следственной связи формирования клинических проявлений ХИМ. С учетом факторов риска проводится первичная профилактика острых и хронических цереброваскулярных заболеваний с использованием базовых препаратов, нейропротективных, антиоксидантов, антиагрегантов. Несмотря на имеющиеся достижения в решении данной проблемы, распространенность умеренных КН в популяции в возрастной группе 60-64 лет составляет 6,7%, для 65-69 лет – 8,4%, 70-74 лет – 10,1%. У пациентов с умеренными КН старше 65 лет в последующие 2 года ухудшение

когнитивных функций до стадии деменции составляет 14,9%, через 5 лет – 55-65% [65; 69; 98]. Работы [11; 51; 97] не объясняют в полной мере механизмы изучаемых патологических процессов течения ХИМ.

Современные зарубежные публикации [109; 118; 121; 163; 183] демонстрируют важную роль иммунологических факторов в развитии хронических ишемических повреждений. Имеющиеся научные утверждения о взаимосвязи иммунного ответа, активации аутоиммунных реакций и развития патофизиологических предпосылок для хронических ишемических повреждений мозга создают предпосылки для поиска дополнительных диагностических методик, основанных на изучении роли аутоиммунных механизмов формирования клинических проявлений ХИМ, сопровождающейся КН различной степени тяжести. Данная проблема недостаточно освещена в отечественных источниках, в связи с чем нами предпринята попытка определить влияние изменений глутаматергической, дофаминергической систем, нейротрофического белка S100 в виде определения концентрации аутоантител, отражающих повреждение мозговой ткани у пациентов с ХИМ.

Цель исследования: изучить участие аутоиммунных механизмов в развитии хронической ишемии мозга, сопровождающейся когнитивными и психо-эмоциональными нарушениями на различных стадиях заболевания.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать клинико-инструментальные данные у больных с ХИМ I и II стадий (по данным неврологического статуса, ДС БЦА, МРТ головного мозга).

2. Оценить когнитивные функции и психо-эмоциональный статус у больных с ХИМ I и II стадий.

3. Определить концентрацию аутоантител к NMDA(GluN2A) - рецепторам и оценить взаимосвязь с клинической картиной у больных с ХИМ I и II стадий.

4. Определить концентрацию аутоантител к дофаминовым рецепторам 2 типа и оценить взаимосвязь с клинической картиной у больных с ХИМ I и II стадий.

5. Определить концентрацию аутоантител к белку S100 и оценить взаимосвязь с клинической картиной у больных с ХИМ I и II стадий.

Научная новизна

На достаточном клиническом материале впервые проведено комплексное исследование, включающее клинико-неврологические, нейровизуальные, нейропсихологические, нейрофизиологические и иммунологические данные у пациентов с ХИМ с легкими и умеренными когнитивными нарушениями, тревожными и депрессивными расстройствами. Подтверждена диагностическая роль АТ к NMDA(GluN2A) – рецепторам, АТ к D2R - рецепторам, АТ к белку S100 в патогенезе хронической ишемии мозга на основании определения их концентрации у больных с ХИМ I и II стадий. Выявлена корреляционная связь КН легкой и умеренной степеней с изменением уровня изученных аутоантител у больных с ХИМ. Показано, что уже на ранних стадиях ХИМ при легких КН активация аутоиммунных механизмов сопровождается повышением концентрации АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к белку S100, которая сохраняется и повышается при дальнейшем прогрессировании процесса на стадии умеренных КН. Выявленное повышение концентрации АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к белку S 100 характерно для старшей возрастной группы больных 67-75 лет. В группе больных с ХИМ II стадии, сопровождающейся симптомами тревоги и проявлениями депрессии, выявлены корреляционные связи с повышением уровня аутоантител к дофаминовым рецепторам 2 типа. Продемонстрировано влияние активации иммунной системы на фоне

атеросклеротического поражения церебральных сосудов на ранней и умеренной стадиях ХИМ. Доказана связь патогенеза ХИМ с изменением концентрации вырабатываемых аутоантител глутаматергической, дофаминергической систем, нейротрофического белка S100, что сопровождается повреждением нейронов, изменением пластичности, снижением адаптации, уязвимости иммунной системы, развитием КН, психо-эмоциональными расстройствами. Предложена схема возможных патогенетических механизмов формирования ХИМ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Комплексная оценка клинических проявлений ХИМ показывает высокую распространенность, наличие клинических симптомов различной степени тяжести, имеющих тенденцию к прогрессированию с возрастом больных, что определяется факторами риска данного заболевания. Важное значение в понимании формирования ХИМ отводят дисфункции глутаматных медиаторов, дофаминергической системы, нейротрофического белка S100, связанных с ухудшением метаболизма мозга, нарушением пластических процессов, нейрогенеза, что в итоге ведет к ишемическим повреждениям, явлениям апоптоза. Иммунная система в результате последовательных реакций с участием ферментов, ростовых факторов, нейромедиаторов обеспечивает контроль апоптоза. Это диктует необходимость поиска дополнительных диагностических методик для своевременной диагностики ХИМ на более ранней стадии. В работе продемонстрирована роль аутоиммунных механизмов в виде изменений уровней концентраций АТ к NMDA(GluN2A) – рецепторам, АТ к D2R рецепторам, АТ к белку S100 при ХИМ I и II стадий, что дает возможность прогнозировать степень нарушения когнитивных функций, развития тревожного, депрессивного синдромов и определять сроки начала профилактических мероприятий. Активация иммунной системы была выявлена на ранних стадиях ХИМ и усиливалась при прогрессировании

заболевания, с возрастом больных. Выявлена корреляционная взаимосвязь КН, симптомов тревоги и депрессивных расстройств при ХИМ I и II стадий с изменением уровней АТ к NMDA(GluN2A) – рецепторам, АТ к D2R рецепторам, АТ к белку S100.

Выявленные изменения иммунологических показателей позволяют диагностировать и прогнозировать формирование клинической картины ХИМ, что может способствовать активации механизмов, способствующих нейро- и синаптогенезу. Использование полученных результатов в качестве раннего диагностического метода поможет замедлить прогрессирование хронических цереброваскулярных заболеваний, нейродегенеративных процессов.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология диссертационного исследования сформирована на основании клинико-инструментального изучения проблемы ХИМ и базируется на исследованиях научных трудов отечественных и зарубежных авторов, отражающих вопросы особенностей патогенеза, клиники когнитивных и психо-эмоциональных нарушений у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями с учетом современных взглядов.

Проведенная работа является научно-прикладным исследованием, направленным на оптимизацию лечебно-диагностического процесса, что позволит улучшить оказание медицинской помощи больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, своевременно предупредить развитие неблагоприятных клинических исходов, назначить раннюю патогенетическую терапию, что обеспечит благоприятный медико-социальный и экономический прогноз. Протокол диссертационного исследования утвержден Этическим комитетом ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (протокол № 71 от 21.02.2018 г.).

Исследование проведено на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СтГМУ, на базе ГБУЗ СК ГКБ СМП г. Ставрополя в неврологическом отделении. Объем наблюдения составил 100 пациентов с хронической ишемией мозга (по МКБ Х – I67.8 другие цереброваскулярные заболевания). В работе использовали комплекс необходимых методов согласно разработанному дизайну, включающий сбор жалоб, анамнеза, нейропсихологическое тестирование с оценкой когнитивных функций, наличия тревоги, депрессивного синдрома, иммунологическое исследование, инструментальные данные (МРТ, ДС БЦА). Предварительно получали согласие пациента на участие в исследовании.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Клинические проявления по данным объективного осмотра, нейропсихологического тестирования и инструментальные изменения по результатам нейрофизиологического и нейровизуального исследований у больных с ХИМ I и II стадий.
2. Характеристика иммунологических изменений в группах с ХИМ I и II стадий и корреляционная связь со степенью когнитивных нарушений.
3. Характеристика иммунологических изменений в группах ХИМ I и II стадий и корреляционная связь с психо-эмоциональными нарушениями.
4. Диагностическая роль иммунологических изменений на ранней и умеренной стадиях ХИМ, сравнительная характеристика показателей, применение полученных данных для ранней профилактики когнитивных и психо-эмоциональных нарушений, определение начала этапа реабилитации.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику неврологического отделения ГБУЗ СК ГКБ СМП г. Ставрополя, неврологического отделения ГБУЗ СК «Шпаковская районная больница», ГБУЗ СК «Городская клиническая поликлиника №1», ГБУЗ СК «Городская

клиническая поликлиника №6». Полученные данные 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: Конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения», Санкт-Петербург, 2017, 2018 гг.; XXIII World Congress of Neurology, September 16-21, 2017г., Kyoto, Japan; XI Всероссийском съезде неврологов, Санкт-Петербург, 2019 г.; XXIV Российской научно-практической конференции с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию», Ростов на Дону, 2018г., в форме публикации тезисов.

Апробация диссертационной работы проведена на расширенном заседании кафедр неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, неврологии и нейрореабилитации, факультетской терапии, клинической фармакологии с курсом ДПО, иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №8 от 23 ноября 2021 г.).

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ. Из них 4 статьи, представленных в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных исследований. В изданиях международной базы данных Scopus размещены 2 работы.

Соответствие паспорту научной специальности

Научные положения соответствуют пункту 3 паспорта специальности 3.1.24 – неврология по разработке диагностического, профилактического метода с использованием результатов аутоиммунных нарушений.

Личный вклад соискателя

Автор самостоятельно провела анализ литературных источников по исследуемой теме и разработала дизайн исследования. Самостоятельно принимала участие в отборе больных, проведении нейропсихологического обследования, назначении инструментальных исследований и интерпретации полученных результатов. Диссертантом выполнен статистический анализ, полученные результаты представлены в виде выводов исследования и практических рекомендаций.

Объем и структура работы.

Материал диссертации изложен на 135 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 203 источника (99 – отечественных и 104 – зарубежных). Диссертационное исследование иллюстрировано 24 таблицами, 10 рисунками, 1 схемой.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология хронической ишемии мозга

Сосудистые заболевания головного мозга из-за высокой распространенности и тяжелых последствий для здоровья населения представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему [12; 18; 77; 82; 137; 186]. Хронические расстройства мозгового кровообращения – одна из наиболее распространенных форм цереброваскулярной патологии в современной неврологической практике. В Российской Федерации недостаточность мозгового кровообращения выявляется у лиц трудоспособного возраста в 20-30% случаев и составляет не менее 700 на 100000 населения. Ежегодно регистрируются новые случаи заболевания [7; 66]. В последнее десятилетие хронические цереброваскулярные заболевания все чаще диагностируются у пациентов молодого возраста [53; 87]. Кроме этого, они занимают 2-3 места в структуре смертности взрослого населения в большинстве экономически развитых стран мира и составляют 12-15% среди всех причин летального исхода [83; 93]. Цереброваскулярные заболевания уносят жизни 5 млн человек в год, по данным ВОЗ [108].

В структуре цереброваскулярных патологий на долю хронической ишемии мозга (ХИМ) приходится 25,1% [22; 84]. По данным И.Н. Долговой [28], Е.А. Антипенко, А.В. Густова [7], ядром ХИМ являются когнитивные расстройства (КР), которые значительно усложняют социальную адаптацию больных и снижают качество их жизни [16; 26; 32; 60], но остаются недостаточно изученными [79]. В этой связи дальнейшее комплексное исследование неврологических, нейропсихологических и нейрофизиологических расстройств в динамике прогрессирования ХИМ становится актуальной проблемой медицинской науки и практики [5; 99].

В качестве синонимов хронических нарушений мозгового кровообращения используют термины "дисциркуляторная энцефалопатия" [4; 31; 83; 95] и "хроническая недостаточность мозгового кровообращения".

В современной отечественной неврологии для обозначения данной патологии принято название ХИМ.

1.2. Этиология и патогенез ХИМ

Среди цереброваскулярных заболеваний ХИМ характеризуют как медленно прогрессирующую недостаточность кровоснабжения головного мозга, на фоне которой развиваются диффузные нарушения ишемического характера или вторичные дегенеративные расстройства [28; 31; 60; 71; 75; 79]. ХИМ, согласно определению А.И. Федина [87], это заболевание с многоочаговым диффузным поражением головного мозга, неврологическими нарушениями различной степени, развивающими на фоне недостаточности мозгового кровотока, с возможным появлением транзиторных ишемических атак, острых нарушений мозгового кровообращения и носит прогрессирующий характер. А.И. Конопля, В.Б. Ласков, А.А. Шульгинова [44] определяют ХИМ как результат диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани в условиях перманентной недостаточности ее кровоснабжения либо после перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения.

В основе формирования ХИМ выделяют корригируемые и некорригируемые факторы риска [30; 36; 45]. Известно, что пожилой возраст, пол, наследственная предрасположенность относят к некорригируемым факторам. Основные корригируемые факторы риска ХИМ - это атеросклероз (АС), гипертоническая болезнь и их сочетание [6; 7; 29; 43; 47; 48; 58; 71; 73]. Соответственно выделяют: атеросклеротическую ХИМ, гипертоническую ХИМ, ХИМ смешанного генеза [75].

Среди наиболее частых причин ХИМ выделяют АС церебральных артерий. Крупные сосуды наиболее подвержены атеросклеротическим изменениям и являются причиной развития нарушений мозгового кровообращения [68]. Кроме этого, АС ведет к стенозированию магистральных артерий головы (МАГ), увеличению мозгового периферического сосудистого сопротивления, снижению церебральной

перфузии, в итоге формирует дисциркуляторные расстройства [75; 79]. При сужении просвета крупных краниальных сосудов до 70-75% и развитием гемодинамически значимых стенозов формируются клинические проявления нарушения мозгового кровообращения. В последующем АС - повреждение постепенно вовлекает мелкие сосуды и приводит к гемодинамической перестройке артерий [83]. Выявлено, что характер стенозирующего процесса различен и зависит от уровня поражения. Фиброзные АС - изменения интракраниальных сосудов среднего калибра формируют "хронические" АС-бляшки и "хроническую окклюзию" [105]. Имеет значение и структура бляшек. Наибольшую опасность представляют гетерогенные "нестабильные" бляшки. В ряде случаев они могут осложниться артерио-артериальной эмболией с клиникой транзиторных ишемических атак. Кроме этого, при клиническом отсутствии острых эпизодов возможно формирование лакунарного состояния мозга (ЛСМ) как результат перенесенных лакунарных инсультов (ЛИ) [19].

Роль артериальной гипертонии (АГ) в развитии ХИМ в современных условиях неоспорима [46]. АГ ведет к диффузному поражению мелких артерий у больных с развитием различных морфологических изменений в головном мозге [28; 45]. Гипертоническая болезнь преимущественно изменяет перфорирующие артерии и артериолы, кровоснабжающие глубинные отделы мозга [83]. АГ вызывает истощение церебрального гемодинамического резерва с развитием структурно-функциональных изменений мозговых артерий, снижает компенсаторные возможности сосудистой системы мозга. Наблюдается расстройство системы ауторегуляции и системной гемодинамики [30]. В результате возникают очаговые поражения и/или диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз), атрофия коры большого мозга, нарушение нейрональных связей, развиваются проявления ХИМ [47; 71; 75; 115]. Поражение глубинных отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев

приводит к нарушению связей лобных долей мозга и подкорковых структур (феномен разобщения), вызывая формирование когнитивного дефицита [74].

В настоящее время выявлен ряд причин, которые приводят к прогрессированию АС и АГ, оказывают прямое влияние на кровеносные сосуды, сосудистые функции и ухудшают состояние больного с ХИМ. К таким причинам относят: сахарный диабет, ревматизм, определенный генотип, курение, алкоголь, ожирение, гиподинамию (сопровождающуюся нарушением эндотелийзависимой вазодилатации), нерациональное питание, гипергомоцистеинемию, астению, холецистит, нарушение метаболизма углеводов, дисмикроэлементозы [43; 47; 87; 94; 108; 114]. В ряде работ отмечено, что такие распространенные заболевания как нарушения сердечного ритма, болезни сердца с признаками хронической недостаточности кровообращения, наследственные ангиопатии, артериальная гипотензия, церебральный амилоидоз, васкулиты, заболевания крови, изменения сосудистой стенки при наследственной патологии соединительной ткани, нарушения свертываемости крови непосредственно связаны с ХИМ и изменяют тяжесть ее течения [7; 81; 178].

Ю.С. Севастьянова, В.В. Бурдаков [79] в патогенезе ХИМ отмечают такие изменения как расслоение стенки позвоночных артерий, экстравазальную компрессию при дегенеративном повреждении позвоночника, стенозирующее поражение артерий, гемореологические изменения.

Определена роль хронического стресса как причины развития и фактора декомпенсации ХИМ, что часто встречается в современном мире [6; 25; 36; 160; 177]. Клинические данные о связи стресса и ишемии мозга подтверждаются экспериментальными работами [5; 40; 196]. В работе М.В. Путилиной [75] отражено, что цереброваскулярная недостаточность непосредственно связана со снижением энергетического обмена, ухудшением мозгового кровообращения на фоне перенапряжения церебральных структур при активации безусловно- и условно-рефлекторных

стимулов, что определено как "стрессогенный" вариант развития. По мнению А.И. Федина [87], в условиях снижения мозгового кровотока непосредственную роль в формировании картины ХИМ рассматривают такие механизмы как нарушение церебральной микрогемоциркуляции, уменьшение энергетических ресурсов и глутаматный эксайтоксикоз. Согласно работе Е.И. Гусева, В.И. Скворцовой [21], в патогенезе ишемии мозга развивается "ишемический каскад", включающий усиление глутаматной эксайтотоксичности; накопление кальция и лактатацидоз; активацию внутриклеточных ферментов; активацию местного и системного протеолиза; возникновение и прогрессирование антиоксидантного стресса; экспрессию генов раннего реагирования с развитием депрессии пластических белковых и снижением энергетических процессов на фоне снижения мозгового кровотока. В качестве отдаленных последствий ишемии рассматривают локальную воспалительную реакцию, микроциркуляторные нарушения, повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Исследования, проведенные в последнее время [20; 38; 101; 133; 182; 203], рассматривают развитие ХИМ как результат нарушения соразмерности синтеза и функционирования компонентов шести классов химических регуляторов: цитокинов, низкомолекулярных органических соединений: клеточных медиаторов, нейромедиаторов (глутамата, дофамина, гистамина, и др.), физиологически активных пептидов, нейротрофических и ростовых факторов, гормонов, сигнальных белков.

Поражение головного мозга характеризуется постепенным накоплением изменений в различных сосудистых бассейнах как следствие повторяющихся ишемических нарушений. Начальный этап связан с первичным системным гуморальным ответом («цитокиновый ответ»), в последующем формируется эндотелиальная дисфункция (ЭД), приводящая к нарушению ГЭБ [20].

Цитокины и система комплемента – универсальная группа гуморальных факторов иммунного статуса, принимающая участие в

опосредовании функции эндотелия, осуществляющих межклеточные и межсистемные взаимодействия при кроветворении, воспалении, иммунных процессах и межсистемных коммуникациях [34; 41; 44]. Цитокины усиливают синтез факторов роста [9], связаны с функциональной активностью отдельных клеток [93; 174].

Установлена способность цитокинов приводить к отсроченной гибели олигодендроцитов, в результате утраты которых развивается прогрессирующая демиелинизация аксонов, в первую очередь – в белом веществе больших полушарий [9]. Известно, что олигодендроциты и аксоны являются главными объектами ишемического повреждения белого вещества [107]. По данным исследования L. Yaidikar, S. Thakur [200], важным показателем повреждения мозгового вещества при ХИМ является увеличение продукции некоторых цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли.

Е.И. Гусев, А.С. Чуканова [20] отмечают, что важную роль в патогенезе развития ХИМ отводят патологии эндотелия. Его рассматривают в качестве метаболически активного органа, оказывающего влияние на регуляцию тонуса сосудов. Имеются сведения об участии эндотелия в поддержании гомеостаза, местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов, регуляции сосудистой проницаемости, процессов адгезии лейкоцитов); ремоделирования сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации, рост гладкомышечных клеток, ангиогенез) [98;149;169]. В работе M.Mudau с соавторами [129] отмечается, что эндотелий обеспечивает транспортную и рецепторную функции (эндотелиоциты обладают рецепторами различных цитокинов и адгезивных белков, экспрессируют на плазмолемме комплекс соединений, обеспечивающих адгезию и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов).

Нарушение функционирования эндотелия (эндотелиальная дисфункция - ЭД) связано с уменьшением освобождения релаксирующих факторов, сохранением или увеличением образования сосудосуживающих факторов, что отмечается при участии повреждающих факторов. Происходят

постепенное сужение сосудов, накопление воспалительных клеток, миграция гладкомышечных клеток, повышение продукции цитокинов и т. д. Все эти факторы способствуют образованию атеросклеротических бляшек и, в свою очередь, приводят к отрицательной обратной связи, вызывая вторичные изменения, на этот раз эндогенные [127; 129]. В статье N. Chhabra [119] указывается, что при ЭД наблюдают патологию, включающую нарушения сосудистого тонуса, структуры сосудов (структурной сохранности слоев сосудистой стенки, проявления атерогенеза), иммунологических реакций, процессов воспаления, тромбообразования, фибринолиза. Более поздние исследования S.H. van Ierssel с соавторами [128] подтверждают, что взаимоотношения между сосудорасширяющими, сосудосуживающими, антитромботическими, пролиферативными и провоспалительными факторами нарушаются, и развивается ЭД. Определенную роль в ЭД отводят эндотелину - сосудосуживающему фактору, высвобождающему кальций и стимулирующему все фазы гемостаза [106]. Эндотелин вызывает адгезию клеточных элементов к стенке сосудов, стимулирует агрегационную способность тромбоцитов, обеспечивает перестройку сосудистой стенки, сокращает рост гладких мышц сосудов, что приводит к утолщению сосудистой стенки и уменьшению диаметра сосудов и их просвета [130].

ЭД приводит к изменению проницаемости ГЭБ [142], обеспечивающего транспорт питательных веществ и газов в норме и ограничивающего проникновение вредных и токсичных веществ из крови в мозг [201]. Согласно данным Д.С. Касаткина, нарушение целостности ГЭБ связано также с нейроваскулярными единицами. Они представлены функционально тесно связанными нейронами, астроцитами и клетками сосудистой стенки (эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, перициты), которые не только осуществляют барьерные функции, но и регулируют жизнедеятельность, питание, выведение продуктов обмена веществ. Деятельность нейроваскулярных единиц может нарушаться уже на ранних стадиях формирования цереброваскулярных заболеваний [39].

R.L. Vangilder в исследовании [187] доказывает, что при нарушении ГЭБ нейроспецифические глиальные и нейрональные белки (нейроспецифическая енолаза (НСЕ), глиофибриллярный кислый белок (ГФКБ), α-гликопротеид) при массивном разрушении клеток центральной нервной системы (ЦНС) проникают в кровь. Нарушение ГЭБ, по данным исследования K.S. Panickar, R.A. Anderson [170], сопровождается вазогенным отеком мозга, транссудацией плазменных белков и периваскулярным энцефалолизисом, активацией микроглии и развитием воспалительного процесса.

На фоне воспалительного процесса отмечают активацию глиальных клеток и секрецию медиаторов воспаления в микроциркуляторном русле. Усиливаются экспрессия молекул адгезии и проникновение лейкоцитов в мозговую ткань [191]. Активизация микроглии приводит к увеличению периваскулярных пространств, вазогенному отеку и глиозу клеточного слоя, особенно в зоне, пограничной с боковыми желудочками [38; 90; 101]. Противовоспалительные цитокины, ФНО-α, интерлейкины (ИЛ)-1β и -6 изменяют экспрессию белков плотных контактов, что приводит к патологической проницаемости ГЭБ [156]. По данным R.L. Vangilder [187], увеличение продукции эндотелиоцитами ИЛ-1 и PGE2 предполагает, что эти медиаторы участвуют в распространении воспалительного сигнала на другие клетки головного мозга (астроциты, микроглию, перициты и периваскулярные макрофаги).

Воспаление и оксидантный стресс, согласно работам зарубежных и отечественных исследователей [78; 120; 169], играют важную роль в патогенезе ХИМ. Оксидантный стресс представляет собой состояние ткани мозга, при котором повышенный уровень активных форм кислорода (АФК) не компенсируется системой антиоксидантной защиты [1; 6; 84]. Ключевую роль в функционально-морфологической реализации повреждения церебральных структур в связи со снижением кровотока играют свободнорадикальные процессы (СРП) - универсальные метаболические

реакции, протекающие при участии кислорода, поэтому в адекватных концентрациях свободные радикалы (СР) являются необходимыми для организма, но при их высоком содержании становятся вредоносными [3].

В патогенезе ХИМ изучено значение перекисного окисления липидов (ПОЛ) в повреждении нейронов мозга. Повышение в крови и ткани головного мозга содержания диеновых конъюгат и малонового диальдегида не обеспечивают антиоксидантную защиту мозговой ткани [13; 64; 184; 193].

Оксидантный стресс способствует гиперпродукции свободных радикалов и деструкции мембран и сопровождается длительным спазмом сосудов и срывом церебральной ауторегуляции, прогрессированием постишемического отека и набуханием за счет дезинтеграции нейронов и повреждения мембранных насосов [64]. В исследовании M. Divya, P.K.M. Nagarathna, V. Nagarjuna Reddy [125] одной из основных причин развития оксидантного стресса называют неспособность митохондрий выполнять свои функции. Работа K.S. Panickar, R.A. Anderson [170] подтверждает, что снижение способности митохондрий мозга эффективно функционировать влияет на окислительное фосфорилирование - один из ключевых механизмов производства аденозинтрифосфата (АТФ). Кроме того, дисфункция митохондрий может способствовать увеличению производства АФК, но не поддерживать оптимальный уровень митохондриального кальция (Ca2+), что впоследствии приводит к деполяризации внутреннего потенциала митохондриальной мембраны. Часть образующихся АФК реагирует с окружающими митохондриальными мембранами и митохондриальной ДНК [155]. Повреждение митохондрий ДНК, секретируемых во внеклеточное вещество в очаге иммунного воспаления, связано с нейротоксическим действием [199] и коррелирует, согласно работам И.А. Щукина с соавторами [89], с возникновением неврологических нейродегенеративных нарушений с КН.

Результаты исследований [3; 13; 131] показывают, что оксидантный стресс является одним из пусковых механизмов развития апоптоза, который

представляет собой природный морфобиохимический процесс устранения «ненужных» клеток [20]. С. Болевич с соавторами [64] высказывают предположение, что при тяжелом ишемическом повреждении активируется процесс запрограммированной гибели нервных клеток. Процесс апоптоза развивается через медиаторы (глутамат, интерлейкины и др.), при токсическом воздействии или прямом действии на геном клетки (вирусы). Апоптоз проявляется биохимическими процессами, экспрессией специфических генов и трансляцией особых белков клетки - медиаторов, нейропептидов, ростовыми (ФРН) и нейротрофическими факторами (BDNF) [20].

В последнее время особое внимание в научных работах по ХИМ направлено на исследование глутаматных медиаторов [62; 107; 173]. NMDA-рецепторы (N-метил-D-аспартат рецепторы (NMDARs)) - лиганд-управляемые ионотропные глутаматные рецепторы, которые опосредуют синаптическую передачу и имеют решающее значение для синаптической пластичности. NMDA-рецепторы лежат в основе обучения и формирования памяти [54; 163; 171]. NMDA-рецепторы сопряжены с медленно селектирующими каналами, которые обладают высокой проницаемостью для ионов Ca^{2+} и Na^{+} [194]. Исследования [66; 80] показывают, что дисфункция NMDA-рецепторов при ХИМ оказывает нейротоксическое действие, приводит к массивному поступлению в нейроны ионов кальция и натрия. На этом фоне отмечаются деполяризация клеточных мембран, внутриклеточное накопление кальция, активация протеаз и фосфолипаз, изменение соотношения нейрон-глия, ухудшение метаболизма мозга и эксайтотоксическая гибель кортикальных и субкортикальных нейронов, в результате чего клетка погибает посредством апоптоза и/или некроза [134].

Работы M. Huang с соавторами [118], Л.И. Павлинова, А.А. Мокрушина [66], М.Н. Ерохиной А.И. Федина, с соавторами [56; 87] показывают, что в результате дисфункции NMDA-рецепторов происходят каскад неблагоприятных патобиохимических процессов с лактатацидозом,

активацией внутриклеточных ферментов, повышением синтеза азота, нарушение метаболизма мозга, усиление выброса возбуждающих аминоацидергических нейротрансмиттеров. Исследования свидетельствуют, что избыточная активация глутаматергической системы приводит также к повреждению клеток глии, миндалины, гиппокампа и их связей с нижележащими структурами (таламусом, гипоталамусом, гипофизом, ретикулярной формацией) [44; 62; 70; 162].

В настоящее время в научных работах, посвященных патогенезу ХИМ, поднимаются вопросы прекондиционирования, нейропротекции и нейропластичности [10; 126], обеспечивающих непрерывную адаптацию нейрона к новым функциональным условиям, адаптацию путем оптимальной структурно-функциональной перестройки при формировании патологического процесса в нейронах, динамики и прогноза восстановления утраченных функций [20]. В отечественных работах [69; 70; 72] отмечается, что нейропластичность обеспечивает процессы регенерации при патологических повреждениях, способность нейронов изменять свои функции. Согласно данным M. Manto, N. Oulad ben Taib, A.R. Luft [159], M. Divya, P.K.M. Nagarathna [126], основными механизмам нейропластичности являются: изменение числа шипиков дендритов и синапсов на них; активности синапсов; количества и протяженности активных зон; порога возбудимости потенциалзависимых мембранных каналов; формирование новых синапсов, синаптической передачи; компенсаторные возможности метаболизма на мембранном и молекулярном уровнях.

Прекондиционирование представляет собой стрессовый, но не повреждающий стимул для клеток индуцировать эндогенную приспособительную реакцию, которая помогает клеткам переносить последующие сильные стрессы [112]. Прием прекондиционирования связан со стимулированием механизмов нейропротекции нервных клеток. Основная задача прекондиционирования при ХИМ - защита нейронов и улучшение нейрональной выживаемости [111].

Работами исследователей H. Zhao с соавторами [132], Y. Terasaki с соавторами [103], Q.G. Zhang с соавторами [176] доказано, что одним из основных нейропротекторных механизмов и путей прекондиционирования при ХИМ является активация NMDA-рецепторов. В этой связи вызывают интерес появившиеся в последнее время исследования зарубежных авторов, направленные на изучение структуры NMDA-рецепторов и роли каждого из составляющих элементов. В работе Y. Sun, L. Wang, Z. Gao [Y. Sun, L. Wang, Z. Gao [183] показано, что NMDA-рецептор состоит из двух основных GluN1 субъединиц и двух регионально локализованных GluN2 или GluN3 субъединиц. GluN1, GluN2A и GluN2B являются основными субъединицами NMDA-рецептора в мозге взрослого. Таким образом, три основных подтипа NMDA-рецептора - это: GluN1/2A рецептор, GluN1/2Б рецептор и GluN1/2A/2Б рецептор. Ученые считают ошибочным мнение о том, что функциональные свойства NMDA-рецепторов зависят в основном от субъединиц GluN2. Они отмечают необходимость учета влияния триады (triheteromeric) GluN1/2A/2Б рецепторов для формирования правильного понимания физиологической и патологической роли GluN2, особенно субъединицы GluN2A. Изучение функции GluN12A/2Б-рецепторов в ХИМ имеет решающее значение для определения конкретной роли субъединицы GluN2A, которая может способствовать выживанию нейронов при ХИМ [183]. Данное заключение подтверждается исследованием S. Baltan, C.L. Busceti et al., W. Lu et al., X.-Y. Jing et al. [107; 109; 121; 163], в котором NMDA-рецепторы также рассматриваются как триада (triheteromeric структура NMDA-рецептора - GluN1/2A/2Б). Большинство NMDA-рецепторов имеет три различные субъединицы, которые связывают глицин и глутамин, но структурные исследования были сосредоточены только на двух из них, однако именно три различные субъединицы изменяют симметрию и взаимодействие субъединиц рецептора.

GluN2A связан не только с апоптозом клеток, но и с их выживанием [190]. Эти два разнонаправленных процесса происходят двумя

взаимоисключающими путями: перепроизводство Ca2+ запускает механизм апоптоза клеток, а C-terminal-dependent pro-survival signaling ведет к выживанию клеток. На ранней стадии ишемии головного мозга чрезмерная активация GluN2A приводит к перегруженности Ca2+, и сигналы, активирующие апоптоз, могут преодолеть сигналы выживания. Когда активность GluN2A восстанавливается почти до нормального уровня, сигналы выживания GluN2A будут доминирующими, что приведет к сохранению клеток [190]. C. Chung с соавторами [167] обращают внимание на вопросы регулирования GluN2C. В работе демонстрируется роль нейропротекторной функции GluN2C, с помощью которого GluN2C активирует способность выживания нейронов от эксайтотоксичности при ХИМ.

Одной из физиологических функций NMDA-рецепторов является регуляция активности орнитиндекарбоксилазы – ключевого фермента синтеза полиаминов, которым в настоящее время отводится значимая роль в биохимических механизмах патогенеза ХИМ. Полиамины (путресцин, спермин, спермидин) – полифункциональные низкомолекулярные азотсодержащие соединения, которые в высоких концентрациях присутствуют в нервной ткани [15]. Они участвуют в регуляции биосинтеза белков, РНК, ДНК, а также могут выступать в роли модуляторов нейромедиаторных систем. Полиамины вовлечены в процесс передачи информации от клеточной мембраны к ядру клетки [144]. Данные исследований M.H. Park, K. Igarashi [172], R. Saiki с соавторами [148], K. Igarashi, K. Kashuwagi [145] свидетельствуют, что увеличение активности фермента синтеза полиаминов (орнитиндекаброксилазы) и ферментов их распада (спермидин/спермин-N-ацетилтрансферазы и полиаминооксидаз) приводит к снижению содержания полиаминов с накоплением в мозге продукции их окисления 3-аминопропаналя с последующим превращением его в акролеин, который является одним из токсических факторов ишемии, в

связи с чем нарушение в обмене полиаминов рассматривают как один из механизмов гибели нейронов при ишемии мозга.

Иммунная система осуществляет контроль явлений апоптоза и связана с рецепторами ростовых факторов [138; 143; 146]. Выявлено, что при хронических патологических процессах в мозге IGF-1 влияет на нейропротекцию, в то время как TNFα потенцирует процессы воспаления и нейротоксичности [20].

Y. Shen с соавторами [197] указывают, что нейротрофические факторы играют значительную роль в защите от повреждений нейронов, что подтверждается исследованиями in vivo и in vitro.

Исследования M. Üstündağ с соавторами [192], L. Dayon с соавторами [116] отмечают влияние на патогенез ХИМ белков (S-100, glutathione S-transferase P1, peroxiredoxin-1, основного белока миелина (MBP), глиального кислого фибриллярного белка (ГФКБ) и др.), которые являются глиальными маркерами повреждения ЦНС. Белок S100 является EF-hand calcium-binding (кальций-связывающий) белком, который широко распространен в различных тканях: астроглиальном отделении головного мозга, в Schwann-клетках периферической нервной системы, меланоцитах, адипоцитах, хондроцитах, а также астроцитах, олигодендроцитах, сосудистом сплетении эпителия и нейронах, обладая широким спектром биологической активности. Транскрипция и дифференциация клеток принимают участие в механизмах, энергетическом метаболизме, внутри- и внеклеточном регулировании процессов и имеют связь с функцией белков семейства S100. Специфичный для мозга белок S100B обеспечивает пластические процессы мозговой ткани [104].

Ишемия головного мозга вызывает также избыточное высвобождение нейромедиаторов, в том числе катехоламинов (адреналина, норадреналина, дофамина), которые опосредуют повреждения нейронов в процессе ишемии мозга. Дофамин является нейромедиатором, который участвует в регуляции двигательных, когнитивных функций (КФ) и нейроэндокринной секреции,

задействован в патогенезе различных неврологических и психических расстройств. Дофаминовая передача регулирует аксональную пластичность [100; 123]. Кроме того, некоторые исследования показали, что дофамин играет ключевую роль в регуляции нейрогенеза. Мониторинг уровня дофамина, согласно исследованию G. Jin, X.R. He, L.P. Chen [152], отражает степень ишемического повреждения. Уменьшение синтеза дофамина и норадреналина характерно для ишемического церебрального процесса. Катехоламины вызывают усиление активности нейронов с потребностью в энергетическом субстрате, что дополнительно углубляет поражение головного мозга [75]. Выброс дофамина (от ишемического нейрона) является нейротоксичным и напрямую способствует гибели клеток в пораженных участках [168]. S. Shimada с соавторами [102] отмечают, что активация рецепторов дофамина имеет защитный эффект против индуцированной гибели клеток.

Патогенетические механизмы ХИМ связаны с недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной ее форме или в виде повторных кратковременных эпизодов дисциркуляции. Патологические изменения нарушают нейрогенную регуляцию церебральной гемодинамики, механизмы синаптической передачи, в мозге увеличивается внеклеточная концентрация глутамата, развиваются явления ишемии мозговой ткани [5; 13; 42; 75].

Основную роль в поражении нейронов головного мозга играют оксидантный стресс, активация процессов ПОЛ, ЭД, воспаление, усиливающее глутаматные эксайтотоксические эффекты [1; 3; 20; 93].

Снижаются показатели антиоксидантной системы, ухудшаются липидный обмен и реологические показатели крови [87]. Страдают глубинные отделы белого вещества головного мозга и подкорковые базальные ядра, мозжечок [14; 47; 75; 140]. Изменение белого вещества головного мозга, а также микроангиопатии являются предикторами сосудистых КР [74; 124; 157]. Дальнейшее прогрессирование

нейродегенеративных процессов способствует развитию и манифестации ХИМ, формированию КН [45; 75; 124].

В заключение необходимо подчеркнуть, что полученные в настоящее время данные о патогенезе ХИМ, связанные с воспалением, оксидантным стрессом, ЭД, нарушением ГЭБ, явлениями апоптоза, участии цитокинов, NMDA-рецепторов, катехоламинов и других нейромедиаторов, а также процессах прекондиционирования и нейропластичности имеют большое значение для понимания клинических закономерностей развития ХИМ.

1.3. Клиника когнитивных нарушений при ХИМ

Клиническая картина ХИМ имеет прогрессирующее развитие и делится на три стадии: начальные проявления; субкомпенсация; декомпенсация [19; 38; 60; 73; 75]. По данным некоторых авторов [7; 28; 33; 98], основу клинической картины ХИМ составляют КР. Исследователи отмечают, что синдром КР обычно формируется уже на ранних этапах заболевания ХИМ (88% случаев). На развернутых стадиях ХИМ характерны проявления деменции, что является причиной инвалидизации [71; 198].

Термин vascular cognitive impairment (сосудистые когнитивные расстройства) был введен V. Hachinsky в 1993 году для обозначения нарушений КФ вследствие цереброваскулярных заболеваний и прочно закрепился в международной неврологической практике [165]. КР – субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение сложных познавательных функций (внимания, памяти, целостного восприятия (гнозиса), целенаправленной активности (праксиса), речи, мышления и др.) по сравнению с индивидуальным или возрастным и образовательным уровнями, влияющими на эффективность обучения, профессиональную, бытовую, социальную деятельность [63; 88], но не являющееся достаточно серьезным, чтобы считаться деменцией [153; 179].

Исследователи отмечают, что КР развиваются в рамках широкого спектра неврологических заболеваний. Однако причинами КР являются сосудистая мозговая недостаточность и нейродегенеративные процессы. В

большинстве случаев клиническая симптоматика КР развивается довольно медленно. В соответствии со степенью тяжести принято выделять: легкие КР (ЛКН), умеренные КР (УКР) и выраженные (деменция) КР [71].

На I стадии ХИМ (начальных проявлений) преобладают субъективные жалобы: периодические головные боли (чаще диффузного характера), связанные с эмоциональной и физической нагрузкой, несистемное головокружение, ощущения тяжести в голове, общая слабость, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, неустойчивость при ходьбе, нарушения сна [46; 60; 75; 83]. Процессы мышления замедлены, концентрация внимания снижена, появляется раздражительность [71]. Эти жалобы при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга проходят после отдыха [51], не приводят к потере трудоспособности и затруднениям в бытовой сфере [71].

Согласно исследованиям А.А. Пилипович [71], Д.В. Неверовского [57], на данном этапе очаговая неврологическая симптоматика не выявляется. По другим данным [36], объективные неврологические симптомы представлены в виде асимметрии лицевой иннервации, слабости конвергенции, анизорефлексии, дискоординаторных явлений, аксиальных и патологических кистевых знаков, глазодвигательных нарушений. В неврологическом статусе отмечаются такие симптомы как: асимметрия носогубных складок, девиация языка, пошатывание в позе Ромберга и др. [46; 51]. Из очаговых неврологических синдромов при ХИМ I стадии чаще отмечаются равномерное оживление сухожильных рефлексов и слабость конвергенции [28]. В работе М.В. Путилиной [75] отмечено, что на стадии начальных проявлений характерным является астенический синдром.

Астенический синдром представляет собой совокупность признаков, которые проявляются снижением физической активности, ухудшением интеллектуальных функций, психологическими расстройствами, снижением мотивации к работе и творчеству, боязнью предстоящих трудностей, потерей интереса к жизни [73; 75; 92].

Ранним проявлением ХИМ являются тревожно-депрессивные расстройства, проявляющиеся неспецифическими жалобами астенического характера, за которыми скрываются легкие КН [15; 38]. На I стадии ХИМ КН характеризуются легкой и умеренной степенями выраженности. ЛКР носят нейродинамический характер. Страдают скорость обработки информации, способность быстро переключать внимание, оперативная память. На этой стадии ЛКР не затрудняет профессиональную и социальную активность, но их можно выявить при сборе жалоб пациента и проведении нейропсихологического исследования. При легкой форме КР память снижена на текущие события. Профессиональная память страдает в меньшей степени, так как сохраняются возможности использования прежних стереотипов. Эти изменения не заметны для окружающих, но ощущаются пациентом и подтверждаются при исследовании с применением нейропсихологических методик [87].

На II стадии (субкомпенсации) нарастает частота нарушения внимания и памяти, усугубляются головокружение, утомляемость, неустойчивость при ходьбе, астенический синдром [57; 60]. Появляются очаговые симптомы: оживление рефлексов «орального автоматизма», надъядерного пареза лицевого и подъязычного нервов, координаторные и глазодвигательные расстройства, легкая пирамидная недостаточность, амиостатический синдром (гипомимия, сложность инициации движений, олигобрадикинезия, постуральная неустойчивость, усиление КН [32; 60; 68]. Доминируют неврологические синдромы: цефалгический, вестибулоатаксический, пирамидный, амиостатический, псевдобульбарный, пароксизмальный, вегетососудистый, синдром УКР [28; 75; 82].

Особенностью цефалгического синдрома являются его непостоянство, отсутствие уменьшение частоты встречаемости по мере прогрессирования болезни [75].

Вторым по частоте встречаемости является вестибулоатаксический синдром, проявляющийся головокружением системного и несистемнного

характера, снижением слуха (менее резкое) или шумом в ушах. Возможно появление затылочных головных болей, неустойчивости при ходьбе и стоянии (статистическая атаксия), реже - динамическая атаксия. Часто развиваются приступы внезапного падения без потери сознания ("дроп-атаки"), синкопальные состояния [68; 73; 75].

Особенностью пирамидного синдрома является его умеренная клиническая манифестация: анизорефлексия, мимическая асимметрия, минимальные парезы, оживление рефлексов «орального автоматизма», кистевые симптомы [75].

Более четко вырисовывается картина дизрегуляторных (подкорково-лобных) КР: психомоторная замедленность, снижение скорости реакций; внимания; повышенная утомляемость при психических нагрузках; уменьшение объема оперативной памяти; снижение обучаемости; трудности при переключении когнитивных программ и персеверации (инертность когнитивной деятельности) [32].

М.В. Путилина [72], С.П. Маркин [52] в клинической картине синдрома УКР выделяют снижение памяти, которое носит постепенно прогрессирующий характер, редкие приступы транзиторной глобальной амнезии, когда на несколько часов у больного нарушается оперативная память (способность к запоминанию), пациент растерян, дезориентирован. В некоторых случаях происходит нарушение нескольких КФ [60; 87].

В работе O.V. Forlenza с соавторами [164] отмечены критерии определения УКР: постоянные жалобы на память, которые преимущественно подтверждаются близкими больного; объективно охарактеризованные специфические нарушения памяти и/или других КФ, подтвержденные проверкой на когнитивных и/или нейропсихологических тестах (баллы ниже, чем ожидалось в соответствии с нормами, поправкой на возраст и уровень образования); сохранение способности выполнять повседневную деятельность с минимальным ущербом; отсутствие деменции.

По данным А.А. Пилиповича [71], отличительной чертой сосудистых УКР является дизрегуляторный характер, проявляющейся нарушением планирования, организации и контроля деятельности, а также внимания. Регуляторные КН обусловлены дисфункцией лобной коры и ее разобщением с подкорковыми и другими корковыми структурами. Нарушения памяти у таких больных обычно умеренно выражены и носят вторичный характер.

Традиционно выделяют УКР двух основных подтипов - амнестическое и неамнестическое [135]. При амнестическом типе УКР пациенты и их родственники отмечают нарастание забывчивости. Неамнестическое УКР, как правило, характеризуется незатронутостью сферы памяти, но наличием нарушений со стороны других когнитивных сфер: внимания, речи, зрительно-пространственных навыков [19; 91]. Пациент испытывает трудности с подбором слов, имеют место речевые нарушения, нарушения пространственной ориентации, проблемы зрительного восприятия и нарушение умственных способностей [153].

О.С. Левин [49] указывает на наличие трех основных клинических вариантов синдрома УКР: амнестический вариант, УКР с множественной когнитивной недостаточностью, УКР с нарушением одной из КФ при сохранности памяти.

Исследователи отмечают, что в клинической практике на II стадии ХИМ легкие или умеренные КР часто не диагностируются. Многие пациенты, особенно пожилого возраста, не обращаются к врачам в связи с имеющимися расстройствами памяти и других КФ, считая их «нормальными возрастными изменениями» [68].

В III стадии (декомпенсации) ХИМ продолжаются жалобы на шум в ушах, неустойчивость и падения, прогрессируют снижение памяти, нарушение сна. Общий объем жалоб существенно уменьшается из-за снижения критического отношения больного к своему состоянию [71]. В клинической картине выделяют: экстрапирамидные, дискоординаторные, псевдобульбарные, амиостатические, вестибуломозжечковые и

психоорганические синдромы. Практически у всех пациентов развиваются нейрогенные расстройства мочеиспускания, пароксизмальные состояния [67; 71].

На первый план выступают КР, которые, как правило, достигают уровня деменции, утрачиваются навыки самообслуживания, резко изменяется личность [55; 60]. Стойкое нарушение двух и более КФ на фоне органического заболевания головного мозга приводит к снижению бытовой и/или социальной и профессиональной адаптации пациента [55; 57; 87].

В настоящее время известно свыше 100 различных заболеваний, которые могут сопровождаться развитием деменции, в связи с чем возрастает значимость разработки четких алгоритмов в дифференциальной диагностике этого состояния [88]. Наиболее частыми проявлениями деменции являются: сосудистые поражения головного мозга (сосудистая деменция), БА, смешанная деменция (изменения, характерные для БА, в сочетании с цереброваскулярными расстройствами), лобно-височная дегенерация и деменция с тельцами Леви [57; 185; 195].

Течение ХИМ вариабельно. Наблюдаются прогрессирование неврологического и когнитивного дефектов, ступенеобразное нарастание с чередованием периодов резкого ухудшения, частичный регресс и относительная стабилизация. Такое течение заболевания отличается от неуклонного прогрессирования при БА и других нейродегенерациях или острого начала при остром нарушении мозгового кровообращения [71]. Коморбидные состояния с преобладанием тревожных и депрессивных компонентов оказывают неблагоприятное воздействие на динамику КР на этой стадии [19; 37; 57; 60; 89].

Таким образом, клиническая картина ХИМ характеризуется нарастанием двигательных расстройств и КФ, приводящих к тяжелой деменции, снижению качества жизни и инвалидизации. В этой связи важное значение имеют понимание клинической картины ХИМ, точная диагностика определения истинной причины КР и постановка верного диагноза.

1.4. Диагностика ХИМ

Диагностика ХИМ основывается на прогредиентном течении полиморфных клинических синдромов с доминированием двигательных и КР, а также наличии характерных нейровизуализационных признаков [84]. Идентификация ХИМ зачастую бывает сложной у пациентов молодого возраста в связи с неспецифичностью жалоб, отсутствием выраженных признаков АС, АГ и других соматических расстройств, которые считаются традиционными факторами риска этого состояния. В то же время в клинической практике нередко возникают затруднения при проведении дифференциального диагноза между сосудистыми и нейродегенеративными заболеваниями головного мозга [67].

Наиболее сложным для диагностики представляется дифференциальный диагноз между ХИМ и БА, а также такими дегенеративными заболеваниями как деменция с тельцами Леви и лобно-височная дегенерация [57; 68]. Часто встречаются смешанные формы заболеваний. Проблема диагностики ХИМ сопряжена с определенными трудностями, что делает тему нашего диссертационного исследования актуальной, а необходимость разработки современных эффективных мер диагностики данного заболевания своевременной [14].

Согласно работам российских и зарубежных исследователей [13; 33; 66; 141; 157; 198], для точного определения диагноза ХИМ, разграничения КН сосудистого и нейродегенеративного генеза проводится дифференциальная диагностика с учетом анамнестических данных, результатов углубленного клинического, неврологического и нейропсихологического обследований, средств инструментальной диагностики.

По мнению М.В. Путилиной, основной задачей при постановке диагноза ХИМ является определение ведущего механизма развития цереброваскулярной патологии [75]. При этом наиболее сложными для диагностики являются состояния с негрубо выраженными КР [23].

Инструментальные методы исследования, позволяющие изучить структуру, особенности кровотока и метаболизма, состояние функций мозга, а также определить степень КН, включают [35; 86]:

- исследование внечерепных и внутричерепных артерий проводится при помощи дуплексного сканирования (для выявления атеросклеротического поражения МАГ), транскраниальной допплерографии, ультразвуковой допплерографии МАГ с оценкой следующих показателей: линейная систолическая скорость кровотока (ЛССК), состояние просвета сосудов; состояние комплекса интима-медиа; наличие деформации сосудов; наличие атеросклеротических бляшек с учетом их структуры и размеров УЗДГ сосудов брахиоцефального ствола, выявление стеноза внутричерепных артерий, спазма мозговых сосудов.
- компьютерная томография (КТ) головного мозга и магнитно-резонансная ангиография и томография (МРТ), нацеленные на выявление очаговых изменений в веществе мозга.

Д.В. Неверовский [57], О.В. Воробьева, В.В. Репина [16] отмечают, что при нейровизуализации у пациентов с ХИМ обнаруживаются изменения, представленные перивентрикулярным или субкортикальным лейкоареозом, последствиями перенесенных инсультов в виде кист или зон глиоза. О.В. Котова [47] указывает на наличие инфарктов серого или белого вещества в лобной, височной или теменной коре, базальных ганглиях или таламусе, в то время как атрофия гиппокампа чаще наблюдается при БА [52]. В исследовании И.А. Щукина с соавторами [89; 91] у пациентов с ХИМ выявляются изменения в основном в подкорковых зонах, сопровождающиеся атрофией коры, расширением желудочков мозга, феноменом лейкоареоза («перивентрикулярное свечение»). Сходные изменения могут наблюдаться при нормальном старении. Легкая атрофия коры лобной области головного мозга и внутренней гидроцефалии у лиц с ХИМ II стадии выявлены И.Н. Долговой, А.И. Стародубцевым [28].

В работе А.Г. Власенко [14] выделены и перечислены изменения, характерные для ХИМ и отличающиеся таких пациентов от больных с нейродегенеративной патологией. Это очаги пониженной плотности или диффузные симметричные изменения низкой плотности с нечеткими границами в глубоких отделах белого вещества головного мозга, лакуны и микроинфаркты; лейкоареоз вокруг передних рогов боковых желудочков, которые образно называют "шапочками" или "ушами Микки Мауса".

Согласно исследованиям О.С. Левина (2010 г.), обычно УКР у пациентов с ХИМ появляются тогда, когда объем диффузного поражения превышает 10% объема белого вещества полушарий, либо имеются множественные двусторонние лакунарные очаги. У пациентов с УКР сосудистой этиологии отмечены также уменьшение объема гиппокампа и атрофия коры и подкорковых структур [140]. Исследованием [154] доказано, что поражение белого вещества удваивает риск развития деменции. В то же время в работе M. Devine, J. Fonseca, Z. Walker [124] не найдено связи между степенью поражения белого вещества и конверсией УКР в деменцию.

В диагностике используют методы: ЭЭГ, мониторирование АД и ЭКГ (для выявления патологии ССС). Важно исследование липидного профиля, реологических и коагулирующих свойств крови, офтальмологическое, отоневрологическое исследования и т.д. [25; 31; 36]. В некоторых работах [75; 79] отмечается необходимость проведения комплекса диагностических мероприятий, включающих: периметрию (выявление гемианопсии); холтеровское мониторирование ЭКГ (выявление эмболии, бессимптомного приступа мерцательной аритмии; рентгенография органов грудной клетки (изменение конфигурации сердца при клапанных пороках, расширение границ сердца при наличии гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, наличие легочных осложнений).

Включение в стандарт неврологического обследования скрининговых нейропсихологических шкал является объективным методом диагностики КР при ХИМ, позволяя выявить КН, оценить их качественные характеристики и

следить за динамикой расстройств на фоне проводимой терапии [22; 50; 153]. Применяются методики, направленные на оценку КФ [37; 46], - шкала минимальной мозговой дисфункции - краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС)/ MMSE, включающая задания, оценивающие память, речь, счет и конструктивный праксис. В исследовании [189] отмечено, что MMSE имеет чувствительность от 45 до 60% и специфичность от 65 до 90% в определении КН. Согласно А.С. Князевой, Н.Н. Страмбовской, П.П. Терешкову [41], при ХИМ 2 и 3 стадий MMSE составляет в среднем 19,95±1,31. В работах Е.Г. Антонен, М.В. Никитиной [8] отмечено, что MMSE может быть недостаточной для выявления сосудистых КН, связанных с поражением лобных долей или подкорковых структур, и в этой связи рекомендуется применение батареи тестов лобной дисфункции (FAB - БТЛД - Frontal Assessmant Battery) или Монреальской шкалы когнитивной оценки (МоСА-тест). Q. Xu с соавторами [117] подтверждают, что МоСА-тест является более объективным (по сравнению с MMSE) в выявлении КН сосудистого генеза. Исследование [46] показывает, что у пациентов с ХИМ II стадии исходный балл по MMSE составил 26,5±1,1 балла, по МоСА-тесту средний показатель составил 24±1,2 балла. МоСА-тест имеет чувствительность от 80 до 100% и специфичность - от 50 до 76% для обнаружения КН [189].

Нейропсихологическое обследование включает также [37; 46; 48]: оценку тяжести КН по сумме баллов по клинической шкале оценки тяжести деменции; оценку тревожных расстройств - шкала Спилбергера или госпитальная шкала тревоги (данные исследования [46] показывают, что при 2 стадии ХИМ среднее значение по госпитальной шкале тревоги составляет 10 ±5,4 балла); оценку астенических расстройств - опросник MFI-20 или шкала оценки астенического состояния; оценку выраженности тревожных и депрессивных расстройств - опросники Гамильтона для тревоги и депрессии (HAM-A и HAM-D), госпитальная шкала депрессии или опросник Бека (в исследовании [41] у пациентов с ХИМ II и III стадий показатель депрессии

НАМ составил 7,30±1,97 балла), при 2 стадии ХИМ показатели опросника Бека составляют 11,5 ±15,5 балла.

В клинической практике применяются также тесты рисования часов, литеральных и семантических категориальных ассоциаций; символьно-цифрового кодирования; заучивания и воспроизведения 12 слов по модифицированной методике Гробера и Бушке; бостонский тест называния; тест слежения; тест Струпа, проба Шульте [86]. На поздних стадиях ХИМ использование специальных методик тестирования памяти, таких как организация запоминания и подсказки при воспроизведении, подтверждает отсутствие нарушений памяти, характерных для БА [57]. При нейропсихологическом обследовании при ХИМ отмечают преобладание нарушения внимания и регуляторных функций (лобная дисфункция), в то время как при БА преобладают нарушения памяти - дисфункция гиппокампа [52].

В последние годы особое внимание уделяется поиску биомаркеров патогенеза ХИМ, направленному на расширение возможностей диагностики заболевания [2; 34; 44; 64; 63; 111]. Биомаркеры представляют собой совокупность лабораторно-инструментальных показателей, отражающих течение сосудистого и нейродегенеративного процессов и позволяющих прижизненно объективизировать его отдельные молекулярно-метаболические, нейрофизиологические, нейровизуализационные и иные характеристики. Исследование биомаркеров, согласно данным А.Г. Власенко с соавторами, [27] - не только ключ к доклинической диагностике, но и возможность объективного мониторинга заболевания. Зарубежные исследования P. Moorhouse, K. Rockwood [162], H. Zetterberg, N. Mattsson, K. Blennow [202], P.L. Rodriguez Garcia, D. Rodriguez Garcia [179] подчеркивают необходимость разработки и изучения биомаркеров сосудистых заболеваний мозга и связанных с ними КН, а также выделения диагностических критериев и внедрения биомаркеров в повседневный процесс диагностики с целью раннего выявления возможных патологий, оценки прогноза течения и

мониторинга заболевания, что делает нашу работу значимой для практического здравоохранения.

Анализ зарубежных источников позволяет отметить, что к настоящему времени разработаны и получили клиническое подтверждение следующие генетические и воспалительные биомаркеры спинномозговой жидкости (СМЖ):

- CSF/serum albumin ratio - показатель целостности ГЭБ (соотношение оказывается высоким у пациентов с сосудистой деменцией, особенно вызванной болезнью подкорковых сосудов);
- total tau является маркером интенсивности аксональной дегенерации и повреждения (повышенные уровни обнаружены при заболевании Крейтцфельдта-Якоба, постинсультной деменции, черепно-мозговой травме и БА);
- light subunit of the neurofilament protein - значимый биомаркер ликвора для выявления повреждения подкорковых аксонов и дегенерации (высокие уровни данного маркера характерны для сосудистой и лобно-височной деменции; если данный показатель встречается в сочетании с биомаркерами БА, это свидетельствует о смешанной деменции);
- уровень TNF-α опосредует повреждение миелина (высокие уровни наблюдаются у пациентов с подкорковой сосудистой деменцией, и эти уровни соотносятся с уровнями маркера деструкции белого вещества (a marker of white matter degradation);
- маркеры нейровоспаления: CSF cell counts, IgG и IgM oligoclonal bands [196; 202].

Уровень дофамина в корпус-стриатуме является маркером, отражающим степень ишемического повреждения, и используется G. Jin, X.R. He, L.P. Chen [152] для оценки терапевтической роли применения различных лекарственных препаратов в лечении ишемии.

Другое направление исследований биомаркеров ХИМ связано с определением нейроспецифических белков (НСБ) - молекул, специфичных

для нервных тканей и выполняющих функции, характерные для нервной системы. Определение НСБ способствует ранней диагностике, т.к. значимые изменения их концентрации часто происходят раньше, чем те повреждения, которые можно выявить методами инструментального исследования. Так, интерес представляет белок S-100 (S-100(αβ) и S-100(ββ)). В работах [161; 180] доказывается, что увеличение концентрации S-100 в СМЖ и плазме является маркером повреждения головного мозга.

Традиционно S100 считался надежным маркером астроцитарных повреждений головного мозга, однако позднее было высказано предположение о том, что S100 может быть маркером дисфункции ГЭБ, а не глиальных повреждений [122; 181]. Согласно результатам исследований U.K. Rohlwink, A.A. Figaji [110], стойкое повышение концентрации S100B может отражать текущие или вторичные клеточные травмы, причем повышение концентрации не только отражает повреждение тканей мозга, но и усугубляет его. В настоящее время маркер белка S-100 изучается в основном в отношении инсультов и прогноза их течения. У пациентов с повреждениями мозга при раннем определении содержание S-100B отражает степень повреждения мозга; более высокие концентрации белка S100 при инсульте приводят к более тяжелым последствиям [166; 188]. Однако существуют исследования, получившие противоположные результаты. Так, в исследовании P. Dassan, G. Keir, M.M. Brown [122] доказывается, что S100 не является ценным биомаркером для диагностики острого ишемического инсульта. Вместо этого он, по мнению ученых, является более перспективным в качестве дополнительного инструмента для выявления пациентов с повышенным риском определенных ранних неврологических осложнений и суррогатного маркера повреждения головного мозга и КН.

Биомаркер S100 остается стабильным в диапазоне от комнатной температуры до -70 С в течение до 48 ч после сбора, не портится после заморозки, что делает его подходящим для лабораторных исследований [110].

В работах ученых [147; 150; 151] рассматриваются следующие биомаркеры: IL-1b, TNF-a, IL-6, IL-8, MCP-1, VCAM-1, ICAM-1, MMP-2/9, BDNF - brain-derived neurotrophic factor, фактор von Willebrand (vWF), MMP-9, monocyte chemotactic protein-1 BNP, которые используют для диагностики ишемии головного мозга, инсультов и сопоставления их уровня в сыворотке крови с объемом поражения головного мозга и клиническими результатами.

В исследовании S.A. An с соавторами [158] дается четкая градация маркеров диагностики, которые подразделены на: нейрональные маркеры (NSE, VSNL-1, hFABP, and Ngb), астроглиальные маркеры (S100B and GFAP), маркеры воспаления (IL-6 and TNF-α), маркеры ГЭБ (MMP-9), гемостатические маркеры (PAI-1). Согласно работе L. Dong с соавторами [104], комбинированный анализ двух биомаркеров – HDL (high density lipoprotein) и TNF-α - имеет большое значение для диагностики ишемических церебральных сосудистых заболеваний, а также выбора тактики лечения. Авторы подчеркивают, что динамический мониторинг уровней данных маркеров может рассматриваться в качестве эталона для оценки развития сосудистых заболеваний и восстановительного процесса. При этом существенно уменьшается стоимость диагностики и лечения, что делает применение описанных биомаркеров наиболее перспективным для практического здравоохранения.

Описание использования в качестве потенциальных биомаркеров диагностики заболеваний ишемического происхождения и их подтипа белков, нейромедиаторов, нуклеиновых кислот и липидов представлено в научном исследовании I. Maestrini с соавторами [113]. Особое внимание уделено пептиду NMDA и антителам к NMDA-рецепторам, которые рассматриваются как наиболее многообещающие клинические биомаркеры, используемые для дифференциации ишемического и геморрагического инсультов. Следует отметить, что большинство исследований [139; 151] направлено на анализ возможного применения биомаркера NMDA при инсультах. Так, например, D.M. Stanca с соавторами [175] подтверждают, что

концентрация в плазме крови глутамата является наиболее мощным и независимым предиктором ишемического инсульта и увеличения поражения мозга в острой стадии инсульта.

По мнению H. Zetterberg, N. Mattsson, K. Blennow [202], биохимические данные следует интерпретировать с большой осторожностью вместе со всей клинической картиной, а также результатами нейропсихологического тестирования и нейровизуализационных исследований.

Необходимо отметить, что каждый метод исследования имеет свои преимущества и ограничения [24; 61], поэтому оптимальный диагностический результат достигается применением всего комплекса диагностических процедур: анализа клинических признаков, результатов нейропсихологического тестирования и инструментальных методов исследования, использования биомаркеров развития ХИМ.

Анализ работ отечественных и зарубежных авторов позволяет рассматривать патогенез, клинические особенности и диагностику ХИМ как единый процесс, направленный на получение терапевтического эффекта, позволяющего значительно улучшить качество жизни пациентов и отдалить сроки инвалидизации. ХИМ возникает из-за ряда сложных патофизиологических событий [133] и биохимических процессов, обусловленных кислородной и энергетической недостаточностью, нарушением баланса между возбуждающими и тормозными процессами в ЦНС, приводящими к необратимым повреждениям нервной ткани и поражению структур мозга [62; 87].

Основу клинической картины ХИМ составляют КР, псевдобульбарный, пирамидный, цефалгический, вестибулоатаксический и другие синдромы. Характерными чертами КР сосудистого генеза являются: наличие факторов риска цереброваскулярного заболевания (в первую очередь, АС и АГ); инструментально подтвержденные признаки поражения мозговых сосудов и вещества мозга; сочетание с симптомами, свидетельствующими о поражении глубинных отделов мозга; преобладание регуляторных КН, связанных с

дисфункцией лобных частей мозга; сочетание с аффективными нарушениями (апатия, депрессия, раздражительность); неравномерное (ступенеобразное) прогрессирование симптоматики [71].

В настоящее время для получения наиболее точных сведений о ХИМ и связанных с ней КН традиционные диагностические методы необходимо дополнить применением биомаркеров ХИМ, что позволит уже на ранних стадиях развития патологии диагностировать биохимические изменения, происходящие в организме, предложить адекватное лечение, тем самым отсрочить, а иногда и предотвратить развитие деменции.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика материала

С 2017 по 2021 год на базе кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Ставропольского государственного медицинского университета, неврологического отделения ГБУЗ ГКБ СМП г. Ставрополя проведено исследование и изучено 100 пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. Диссертационная работа является диагностическим скрининговым одномоментным обсервационным исследованием, выполненным в рамках научно-исследовательской работы кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России «Иммунные, нейрофизиологические и фармакологические исследования нервной системы». Среди обследованных средний возраст составил 61,18 ± 8,19 года. Пациенты госпитализировались планово по направлению врачей поликлиник города. У 49 (49%) человек диагностировали хроническую ишемию мозга (ХИМ) I стадии, у 51 (51%) – ХИМ II стадии. Диагноз ХИМ установлен на основании клинической картины, анамнеза заболевания, данных неврологического статуса и результатов лабораторных и инструментальных обследований, согласно МКБ X (I 67.8 - другие уточненные поражения сосудов мозга). Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, исследование неврологического статуса, описание объективного статуса, лабораторное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, глюкоза крови, креатинин, мочевина крови, коагулограмма, липидограмма и др.), ЭКГ. Использовали метод нейровизуализации: магнитно-резонансную (МРТ) головного мозга; ультразвуковую диагностику - дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА), нейропсихологическое тестирование и методы статистической обработки. В период наблюдения проводилось динамическое обследование пациентов через 6 месяцев и 1 год.

При наличии показаний проводились консультации офтальмолога, терапевта, кардиолога.

Пациенты обследовались в соответствии с разработанными критериями включения и исключения из исследования. В исследование включены пациенты в возрасте от 45 до 75 лет, при наличии информированного согласия на участие в исследовании, наличие церебральных жалоб у больного, включавших изменения когнитивной сферы.

Критериями исключения в исследование были: наличие в анамнезе эпизодов перенесенных транзиторных ишемических атак и острых нарушений мозгового кровообращения, перенесенные черепно-мозговые травмы, наличие демиелинизирующего заболевания, эпилепсии и других, наличие тяжелой соматической патологии: ишемической болезни сердца, нарушения ритма сердца, хронической патологии почек, онкологических заболеваний, анемии и других; отказ пациента от исследования.

2.2. Нейропсихологическое обследование

Для диагностики когнитивных нарушений использовали нейропсихологические шкалы: краткий тест психического состояния (Mini-Mental State Examination) и монреальский когнитивный тест (MoCa-тест). Тест психического состояния (Mini-Mental State Examination) включает недостаточное число проб на внимание и управляющие функции (планирование и контроль), которые чаще всего страдают на ранних стадиях ХИМ. Поэтому по общепринятой рекомендации использовали монреальский когнитивный тест (MoCa). Его чувствительность уже на стадии недементных нарушений (легких и умеренных когнитивных нарушений) превышает 80%.

Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE)

Краткая шкала оценки психического статуса – короткий опросник из 30 пунктов, использовали для выявления (первичного скрининга) возможных когнитивных нарушений. Для прохождения теста требовалось около 10 минут, в ходе которых происходила краткая оценка арифметических

способностей человека, его памяти и ориентирования. Методика предназначена для оценки когнитивной сферы личности по следующим параметрам: ориентировка во времени и в месте, концентрация внимания, память, речевые функции. Максимальное число баллов в этом тесте - 30, что соответствует высоким когнитивным способностям (норма). Результаты теста оценивали с учетом следующих значений:

28 - 30 баллов - нет нарушений когнитивных функций;

24 - 27 баллов - легкие (преддементные) когнитивные нарушения;

20 - 23 балла - легкая деменция;

11 - 19 баллов - умеренная деменция;

0 - 10 баллов - тяжелая деменция.

Данные шкалы MMSE носили ориентировочный характер, постановка клинического диагноза деменции не основывалась только на результатах этого теста. Наряду с количественной обработкой результатов проводили и их качественный анализ. Шкала MMSE – теста приведена в приложении 1.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСа – тест)

МоСА - тест разработан для быстрой оценки когнитивных функций и отличается более широким и глубоким охватом исследования. Известно также, что МоСА более точен, чем другие когнитивные тесты, в частности, MMSE. Максимальное количество баллов – 30; за норму принимали 26 баллов и больше. Шкала МоСа – теста приведена в приложении 2.

Тест рисования часов

При необходимости быстрого обследования тест рисования часов оказывается более чувствительным, а также дополняет следующие неврологические шкалы: MMSE, МоСа и др. Оценивали следующие параметры: 1) правильность изображения циферблата; 2) точность воспроизведения положения стрелок. Оценка выполнения задания проводилась по 10 - балльной формализованной шкале. Выделяли следующие градации:

10 баллов – норма, нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время;

9 баллов – незначительные неточности в расположении стрелок;

8 баллов – более заметные ошибки в расположении стрелок;

7 баллов – стрелки показывают совершенно неправильное время;

6 баллов – стрелки не выполняют свою функцию (например, нужное время обведено кружком);

5 баллов – неправильное расположение чисел на циферблате: они следуют в обратном порядке (против часовой стрелки), или расстояние между числами неодинаковое;

4 балла – утрачена целостность часов, при этом часть чисел отсутствует или расположена вне круга;

3 балла – числа и циферблат более не связаны друг с другом;

2 балла – деятельность больного показывает, что он пытается выполнить инструкцию, но безуспешно;

1 балл – больной не делает попыток выполнить инструкцию.

Таким образом, общая оценка может варьировать от 1 (наиболее грубые зрительно-пространственные нарушения) до 10 баллов (отсутствие зрительно-пространственных нарушений).

Тест запоминания 10 слов (ЗаС)

Особенностью методики «Запоминания 10 слов» (по А. Р. Лурия) является множественность стимульного материала. Она позволяет исследовать процессы памяти. Анализируются следующие показатели: объём, скорость запоминания, отсроченное воспроизведение, особенности мнестической деятельности, особенности слухового, в том числе фонематического восприятия. С помощью теста ЗаС оценивали состояние памяти, внимания, истощаемости больных, а также для изучения динамики течения болезни. Проведение методики осуществляли в соответствующей обстановке. В комнате не было посторонних разговоров. Испытуемому

предлагали запомнить 10 слов. Использовали следующий набор слов: Лес, Хлеб, Окно, Стул, Вода, Конь, Гриб, Игла, Мед, Огонь.

Личностная шкала тревоги Тейлора

Опросник состоит из 60 утверждений. Адаптирован В. Г. Норакидзе (1975). Подсчитывали суммарную оценку по шкале тревоги:

40 - 50 баллов рассматривается как показатель очень высокого уровня тревоги:

25 - 40 баллов свидетельствует о высоком уровне тревоги:

15 - 25 баллов – о среднем (с тенденцией к высокому) уровню;

5 - 15 баллов – о среднем (с тенденцией к низкому) уровню;

0 - 5 баллов – о низком уровне тревоги.

Личностная шкала тревоги Тейлора приведена в приложении 3.

Шкала депрессии Гамильтона

Шкала депрессии Гамильтона является доминирующим инструментом в оценке тяжести депрессии. Шкала позволяла осуществлять количественную оценку динамики депрессивных проявлений. Вопросы шкалы касались состояния пациента в течение последних нескольких дней или предыдущей недели. Для оценки выбирали вариант ответа, наиболее точно характеризующий состояние пациента. Первые 17 заданий позволяли рассчитать показатель степени тяжести депрессии. В четырех дополнительных заданиях (18-21) содержалась информация, относящаяся к вспомогательным симптомам, которые требовали особого лечения. Суммарный балл оценивался по первым семнадцати пунктам (настроение, работа, социальная изоляция, половая дисфункция, диспептические расстройства, изменение веса, нарушение сна, общие соматические симптомы, суицидальная наклонность, тревога, ипохондрия, заторможенность, возбуждение и отношение к заболеванию). Оценку тестирования осуществляли по следующим градациям: 1) 0-7 баллов – норма;

2) 8-13 баллов – лёгкое депрессивное расстройство;

3) 14-18 баллов – депрессивное расстройство средней степени тяжести;

4) 19-22 балла – депрессивное расстройство тяжелой степени;

5) Свыше 23 баллов – депрессия крайне тяжелой степени тяжести;

Шкала депрессии Гамильтона приведена в приложении 4.

Шкала Гамильтона для оценки тревоги

Шкала Гамильтона для оценки тревоги (HAM-A) разработана М. Р. Гамильтоном в 1959 году, позволяет количественно оценивать выраженность тревожного синдрома. Каждый показатель шкалы оценивали по 5-балльной шкале от 0 (отсутствует) до 4 (тяжелый). Выделяли следующие состояния тревоги: 1) 6 и < баллов – симптомов тревоги нет; 2) 7 – 13 баллов – могут быть тревожные расстройства; 3) 14 - 20 баллов – тревога; 4) 21 - 28 баллов – симптоматическая тревога; 5) > 29 баллов - пациент с выраженным тревожным состоянием. Оценка в 14 баллов является пограничной. Шкала Гамильтона для оценки тревоги приведена в приложении 5.

2.3. Нейровизуальные методы диагностики.

Магнитно-резонансная томография

Нейровизуализация позволяет диагностировать цереброваскулярные заболевания сопоставляя с клиническими данными. С целью оценки морфологических изменений в структуре головного мозга наиболее информативным методом исследования сосудистой патологии является МРТ. Критерии МРТ при различных стадиях хронической цереброваскулярной патологии варьируют, начиная от нормальных показателей или минимальных атрофических признаков до выраженных изменений вещества мозга и атрофических (наружных и внутренних) проявлений, грубой корковой атрофии, гидроцефалии с множественными очагами в полушариях. С академической точки зрения, цереброваскулярное поражение головного мозга не может считаться доказанным без подтверждения МРТ. Наиболее доказательными признаками цереброваскулярного заболевания являются немые инфаркты мозга и микрокровоизлияния. Немые инфаркты в

хронической стадии – это небольшие кисты, характеризующиеся повышенной интенсивностью сигнала на Т2- и FLAIR- и пониженной - на Т1-взвешенных изображениях, являются результатом закупорки артерий небольшого калибра, если не затрагиваются функционально значимые зоны головного мозга. Немые инфаркты, церебральные микрокровоизлияния ассоциированы с повышенным риском когнитивных нарушений, инсульта, причем как ишемического, так и геморрагического. Менее специфичным признаком ХИМ является сосудистая лейкоэнцефалопатия. Об этом феномене свидетельствует повышение интенсивности МР-сигнала на Т2-взвешенных и FLAIR-изображениях при отсутствии изменений сигнала в Т1-режиме. Снижение темпа когнитивной деятельности (брадифрения) является наиболее достоверным клиническим коррелятом сосудистой лейкоэнцефалопатии. Церебральная атрофия не является патогномоничной для ХИМ, но регулярно выявляется при этом заболевании, о чём свидетельствует расширение желудочков головного мозга и субарахноидальных пространств. Предполагается, что церебральная атрофия при ХИМ является результатом дезинтеграции корковых полей головного мозга вследствие сосудистого поражения, например, церебральных инфарктов. То есть атрофические изменения отсрочено развиваются в тесно связанных с пострадавшими отделами зонах коры. В связи с этим данный нейровизуализационный феномен сам по себе не является аргументом в пользу наличия сопутствующего нейродегенеративного заболевания.

Исследование проводилось на базе рентгенологического отделения ГКБ СМП г. Ставрополя, магнитно-резонансный томограф (Toshiba, 1,5 Т, Япония). Для всех пациентов соблюдались одинаковые условия исследования.

2.4. Ультразвуковая диагностика. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий

Наиболее информативным методом является дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА). Метод позволяет наиболее точно (по

сравнению с УЗДГ) рассчитать степень стеноза артерии, оценить состояние комплекса интима – медиа, характер атеросклеротической бляшки, наличие изъязвления либо его отсутствие, а также выявить врожденные и приобретенные изменения сосудов: деформации, изгибы под острым углом и с септальным стенозом, петли, гипоплазии. ДС брахиоцефальных артерий дает информацию о состоянии магистральных артерий головы (общей и внутренней сонной, позвоночной и подключичной артерий) при прохождении их в области шеи. Всем больным исследование проводилось в одинаковых условиях. Для этого использовался УЗ - сканер Vivid S6, производство General Electric. Датчики: линейный (8L RS, 13 МГц), конвексный (4C RS, 4 МГц).

2.5. Иммунологические исследования

В сыворотке крови in vitro определяли количественное содержание специфических IgG-аутоантител (мкг/мл) к NMDA-рецепторам, к дофаминовым рецепторам второго типа (DR-2), белку S100. Концентрацию сывороточных аутоантител (АТ) определяли с использованием иммуноферментного анализа при помощи автоматического иммуноферментного анализатора «Лазурит» (Dynex Technologies, США). Концентрацию АТ в сыворотке проводили с помощью тест-систем, разработанных в ООО НПО «Иммунотэкс» (Россия, Ставрополь). Исследование выполнялось в ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии» г. Ставрополя. Суть данной методики заключается в иммунологической реакции между АТ в сыворотке больного и соответствующими антигенами. Были использованы человеческие рекомбинантные антигены: глутаматный рецептор NMethyl-D-Aspartate 2A (GluN2A), дофаминовый D2-рецептор (D2R), S100 Calcium Binding Protein A1, производитель Cloud-Clone Corp. США. Антигены иммобилизировались на поверхности лунок пластикового планшета с последующим выявлением образовавшегося иммунного комплекса с помощью 47 пероксидазного конъюгата МКАТ к иммуноглобулину IgG человека. Ферментативную

активность оценивали по изменению окраски хромогенной смеси. Результаты анализа регистрировались при помощи спектрофотометра, позволяющего измерять оптическую плотность раствора при длине волны 450 нм. Нормальные показатели уровня IgG аутоантител к NMDA – рецепторам, к дофаминовым рецепторам второго типа, к белку S100 рассматривались в пределах не более 10 мкг/мл, Повышение концентрации АТ указывало на нейродегенеративные и сосудистые процессы в нервной ткани, возникающие вследствие различных патологических процессов, в том числе и аутоиммунных реакций.

2.6. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка и оценка достоверности полученных результатов исследования проводились с использованием методов вариационной статистики. Полученные данные обрабатывались в программах MS Excel ® 2007- 2013, программе статистической обработки IBM SPSS Statistics for Windows v.26.0 ® SPSS Ink. (Chicago, IL. USA), что позволило провести однофакторный дисперсионный и дискриминационный анализы. Предварительно каждая выборка определялась на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова или Шапиро-Уилка. Среднее значение и стандартное отклонение (M±SD) использовались для представления данных, имеющих нормальное распределение. С целью описания ненормально распределенных показателей использовались медиана и интерквантильный размах Me (25-ый и 75-ый процентили). С помощью критерия Стьюдента (t) оценивали равенство средних значений двух независимых групп с нормально распределенными данными. При сравнении двух групп качественных признаков использовался U – критерий Манна-Уитни, нулевая гипотеза отклонялась при получении достоверных различий. При сравнении более двух совокупностей качественных признаков рассчитывали H – критерий Краскела-Уоллиса. Связи показателей в группах между ранговыми переменными оценивали с использованием корреляции (r) Спирмена, шкала Чеддока. Сила

корреляционной связи оценивалась по общепринятым градациям: 0,1- 0,3 – слабая корреляционная связь; 0,3 - 0,5 – умеренная; 0,5 – 0,7 - заметная; 0,7-0,9 – высокая; 0,9 -1,0 – весьма высокая. При r < 1 - связь обратная, при r >1 – связь прямая. Результаты считали статистически значимыми при p < 0,05.

Глава III. КЛИНИЧЕСКИЕ, НЕЙРОВИЗУАЛЬНЫЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА I И II СТАДИЙ

3.1 Состав больных по возрасту и полу

Под наблюдением находилось 100 больных с ХИМ в возрасте от 45 до 75 лет. У обследованных пациентов средний возраст составил 61,18±8,19 года. Из них женщин было 75 (75,0%), мужчин - 25 (25,0%) человек. Пациенты с ХИМ I стадии (49 человек) включены в I основную группу, а пациенты с ХИМ II стадии (51 человек) включены во II основную группу. Контрольную группу составили 30 человек соответствующего возраста без клинических проявлений ХИМ. У пациентов в I основной группе диагностировали легкие когнитивные нарушения, во II основной группе – умеренные когнитивные нарушения.

Все обследованные больные в зависимости от пола и возраста представлены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и полу

Возраст (в годах)	Женщины		Мужчины		оба пола	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
45-55	11	14,7%	7	28,0%	18	18,0%
56-65	23	30,7%	7	28,0%	30	30,0%
66-75	41	54,6%	11	44,0%	52	52,0%
итого	75	100%	25	100%	100	100%

Из представленной таблицы видно, что среди обследованных преобладали пациенты в возрасте от 65 до 75 лет, составившие 52 человека, из них 41(78,8%) женщина и 11(21,2%) мужчин. В возрастной категории 56-65 и 66-75 лет обследовано больше женщин в сравнении мужчинами.

3.2. Клинические и неврологические особенности больных с ХИМ I и II стадий и их сравнительная характеристика

При изучении анамнеза, клинических и неврологических данных у обследованных пациентов с ХИМ I и II ст. выявляли симптомы, являющиеся основной причиной обращения за медицинской помощью.

У пациентов с ХИМ I ст. выявляли многочисленные субъективные жалобы преимущественно астенического, невротического характера, появляющиеся при эмоциональной нагрузке и регрессирующие после отдыха. Пациенты отмечали цефалгию, вестибулопатию, инсомнию, снижение концентрации внимания, забывчивость, сложности при усвоении нового материала. Неврологические симптомы были представлены рассеянной микроочаговой симптоматикой, не укладывающейся в четкий синдром. Выявляли анизорефлексию, аксиальные знаки, легкие надъядерные парезы лицевого нерва, подъязычного нерва, парез конвергенции.

Пациенты с ХИМ II ст. предъявляли более стойкие общемозговые жалобы, продолжающиеся на протяжении нескольких недель, месяцев. Нервно-психические расстройства были более значительными, выраженными. Часто жаловались на снижение настроения в течение продолжительного времени, снижение мотивации, апатию, преходящие или стойкие симптомы тревоги, беспокойства. При детальном расспросе и осмотре выявлялись стойкие, четкие неврологические синдромы. Снижение памяти носило устойчивый характер, значительно страдала функция усвоения неизвестного материала и его воспроизведения.

Неврологическая очаговая симптоматика свидетельствовала о локальном поражении мозга. Выявлялись легкие монопарезы, атактические нарушения, псевдобульбарный синдром.

При изучении клинических данных в обеих основных группах выделены основные клинические синдромы, представленные в таблице 2.

Таблица 2

Основные клинические синдромы в группах больных с ХИМ I и ХИМ II стадий

№ п/п	синдромы	ХИМ I, n= 49		ХИМ II, n= 51	
		абс. чис.	%	абс. чис.	%
1	цефалгический	18	36,6%	32	62,7%
2	астенический	34	69,4%	28	54,9%
3	когнитивных нарушений	35	71,4%	46	90,2%
4	вестибулярный	12	24,5%	34	66,7%
5	невротический	29	59,2%	32	62,7%
6	инсомнический	16	32,6%	24	47,0%

Из представленной таблицы видно, что у пациентов в большинстве случаев имелось сочетание 2 или 3-х клинических синдромов. В группе с ХИМ I ст. чаще встречались астенический, невротический синдромы и когнитивные нарушения. Выявленная симптоматика не укаладывалась в определенный очаг поражения мозга.

В группе пациентов с ХИМ II ст. чаще встречались синдромы когнитивных нарушений, цефалгический, вестибулярный, невротический.

Выявленные очаговые неврологические симптомы у пациентов с ХИМ I и ХИМ II ст. представлены в таблице 3.

Таблица 3

Очаговые неврологические симптомы в группах больных ХИМ I и ХИМ II стадий

№п/п	Очаговые симптомы	ХИМ I, n=49		ХИМ II, n=51	
		абс.чис.	%	абс.чис.	%

1.	Парез конвергенции	14	28,6%	19	37,2%
2.	Парез лицевого нерва надъядерный	7	14,3%	24	47,0%
3.	Парез языкоглоточного нерва	2	4,0%	16	31,4%
4.	Анизорефлексия	17	34,7%	27	52,9%
5.	Аксиальные знаки	11	22,4%	21	41,2%
6.	Интенционный тремор	7	14,3%	32	62,7%
7.	Не устойчивость в позе Ромберга	4	8,1%	20	39,2%
8.	Атактическая походка	0		17	33,3%
9.	Симптом Россолимо верхний	8	16,3%	13	25,5%

Из данных представленной таблицы видно, что у пациентов с ХИМ I ст. чаще встречались такие симптомы как парез конвергенции, анизорефлексия, аксиальные знаки. В группе пациентов с ХИМ II ст. очаговые симптомы были более выраженными, чаще выявлялись парез конвергенции, парез лицевого и языкоглоточного нервов, анизорефлексия, аксиальные знаки, интенционный тремор, неустойчивость в позе Ромберга, атактическая походка.

3.3.Нейровизуальные и нейрофизиологические изменения у больных с ХИМ I и II стадий

3.3.1. МР - изменения у больных с ХИМ I и II стадий

Современным информативным нейровизуальным методом оценки изменений вещества головного мозга, основанным на выявлении в мозговом

веществе распределения плотности ядер водорода (протонов), является магнитно-резонансная томография (МРТ). Данный метод высоко - информативен уже на начальных стадиях ХИМ, отражает локализацию, выраженность и распространенность атрофических процессов мозга, наличие лейкоареоза, изменений гидроцефального характера, а также наличие лакунарных кист.

МР-признаками в I и II основных группах были диффузные изменения белого вещества головного мозга. Характерными проявлениями было наличие множества очагов глиоза в белом веществе лобной, теменной долей и субкортикально. Определялись атрофические изменения в белом веществе больших полушарий головного мозга, полосатом ядре, мозжечке, расширение борозд коры больших полушарий и мозжечка, расширение ликворных пространств. Выявляли симметричное расширение периваскулярных пространств (пространства Вирхова-Робина), мелких очагов, расположенных по ходу пенетрирующих артерий головного мозга, имеющих круглую, овальную форму, иногда криволинейную с ровными, четкими контурами диаметром 2 мм и более. В Т-2 режиме определяли фокальные, сливные гиперинтенсивные участки. При контрастном усилении гиперинтенсивные участки в белом веществе не накапливали контрастное вещество. Оценка степени выраженности лейкоареоза проводилась в соответствии со шкалой Fazekas, 1998 г.

МР-признаки, выявленные у больных в I и II основных группах с ХИМ I и ХИМ II ст., представлены в таблице 5.

Таблица 5

МР-признаки, выявленные у больных с ХИМ I и ХИМ II стадий

№ п/п	показатель	ХИМ I ст., n=49		ХИМ II, n=51		P,критерий Хи-квадрат
		абс.	%	абс.	%	
1.	атрофические	21	42,8%	43	84,3%	0,0001*

	изменения (легкие)					
2.	лейкоареоз (мягкий)	28	57,1%	21	41,17%	0,111
3.	лейкоареоз (умеренно сливающийся)	8	16,3%	26	51,0%	0,0001*
4.	Лакунарное состояние	7	14,3%	18	35,3%	0,016*
5.	расширение ликворных пространств, гидроцефалия	19	38,8%	28	55,0%	0,107*

*- отличия статистически значимы

Из данных таблицы видно, что у больных с ХИМ I и II стадий выявлялись атрофические процессы вещества головного мозга, причем значительно чаще у больных II основной группы (P<0,0001). Явления лейкоареоза были характерны для обеих групп, но более выраженные изменения в виде умеренно сливающегося процесса отмечены у больных во II основной группе (P<0,0001). Кроме этого, выявлялись МР-признаки лакунарного состояния (P<0,016) и расширения ликворных пространств (P<0,107), чаще они были представлены у больных с ХИМ II ст.

3.3.2. Нейрофизиологические изменения больных с ХИМ I и II стадий по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий

Одним из патогенетических механизмов в формировании ХИМ является стенозирующее поражение магистральных артерий головы. С целью выявления характера стеноза брахиоцефальных артерий головы использовали метод ультразвуковой допплерографии. В экстракраниальных отделах сонных и позвоночных артерий изучали скорость и направление кровотока, наличие асимметрии. Определяли локализацию, протяженность, степень стеноза сосудов вследствие атеросклеротического поражения.

Изменения брахиоцефальных артерий при исследовании церебральной гемодинамики по данным ДС БЦА у больных с ХИМ I и ХИМ II ст. представлены в таблице 6.

Таблица 6

Изменения брахиоцефальных артерий по данным ДС БЦА у больных с ХИМ I и ХИМ II стадий

№п/п	показатель	ХИМ I, n=49		ХИМ II, n=51		Р,критерий Хи-квадрат
		абс.	%	абс.	%	
1.	Диффузные изменения стенок сонных артерий атеросклеротического не стенозирующего характера	43	87,7 %	47	92,1%	0,464
2.	Патологическая извитость левой ОСА гемодинамически не значимая	17	34,7%	18	35,3%	0,950
3.	Гемодинамически не значимый стеноз обеих ВСА	16	32,6%	23	45,0%	0,203
4.	Гемодинамически не значимый стеноз ВСА односторонний	5	10,2%	28	54,9%	0,0001*
5.	Гемодинамически не значимый стеноз обеих ПА	11	22,4%	19	13,7%	0,107
6.	Гипоплазия ПА	2	4,0%	7	13,7%	0,093

*- отличия статистически значимы

Из данных таблицы видно, что клинические симптомы при ХИМ I и II ст. развивались на фоне диффузных изменений стенок сонных артерий атеросклеротического нестенозирующего характера. Выявленные изменения ОСА, ВСА и ПА носили гемодинамически не значимый характер. В группе с ХИМ II ст. выявлялся односторонний, статистически не значимый стеноз ВСА($P<0,0001$).

Глава IV. НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХИМ I и II стадий

4.1. Нейроиммунологические изменения у больных с ХИМ I и II стадий и их сравнительная характеристика

4.1.1. Показатели АТ к NMDA-рецепторам

NMDA-рецепторы – инотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат. Они регулируют возбудимость нервной ткани, принимают участие в формировании новых связей между нейронами (синаптическую пластичность), обеспечивают усиленную и длительную активацию нейронов, что важно при обучении и запоминании новой информации. Наибольшая плотность NMDA-рецепторов имеется в конечном мозге, прежде всего в гиппокампе, миндалевидном теле, полосатом теле, а также в коре больших полушарий. Гиппокамп – зона памяти, миндалевидное тело – зона эмоций и памяти, связанной с эмоциональными событиями, полосатое тело (стриатум) регулирует мышечный тонус, объединяет в одно целое функционирование скелетной мускулатуры и внутренних органов. Концентрация NMDA-рецепторов выше в ассоциативных зонах мозга, т.е. тех отделах, которые объединяют разные зоны коры между собой по сравнению с проекционными зонами, т.е. теми, которые отдают приказы от головного мозга на двигательную мускулатуру. В коре головного мозга NMDA-рецепторы сосредоточены в большей степени во фронтальной зоне, ответственной за волю, мотивацию, социальное поведение; инсуле (островок) отвечающей за глубинные эмоции и речь; древней коре – осуществляющей эмоциональный контроль поведения; парагиппокампальной извилине – участвующей в формировании эмоций, обучения и памяти; передней поясной коре – зоне, ответственной за анализ информации, решение интеллектуальных задач, связанных с концентрацией внимания, управляет поведением. Сбои в работе NMDA-рецепторов приводят к множеству тяжелых неврологических и психических нарушений.

При сравнении показателей концентрации аутоантител к NMDA(GluN2A) - рецепторам в основных и контрольной группах выявлено, что в I основной группе с легкими КН медиана аутоантител составила 24,09 мкг/мл, интерквартильный размах (ИКР) - от 14,65 до 34,09 мкг/мл. У пациентов II основной группы с умеренными КН медиана аутоантител – 23,30 мкг/мл, ИКР составил от 14,55 до 33,95 мкг/мл.

В контрольной группе медиана АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам составила 4,29 мкг/мл с ИКР от 3,18 до 6,17 мкг/мл.

Анализ уровня АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам в I и II основных и контрольной группах представлен в таблице 7, на рисунке 1.

Таблица 7

Уровень АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам в I и II основных и контрольной группах

Показатель	Группа	АТ к NMDA-рецепторам (мкг/мл)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Группа	основная группа 1	24,09	14,65 – 34,09	49	< 0,001* $p_{Группа\ 3 – Группа\ 1}$ < 0,001* $p_{Группа\ 3 – Группа\ 2}$ < 0,001*
	основная группа 2	23,30	14,55– 33,95	51	
	контрольная группа 3	4,29	3,18 – 6,17	30	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,001)

Согласно представленной таблице, при оценке уровня АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам в I и II основных группах нами были выявлены статистически значимые различия (p < 0,001) в сравнении с контрольной группой (используемый метод: критерий Краскела-Уоллиса).

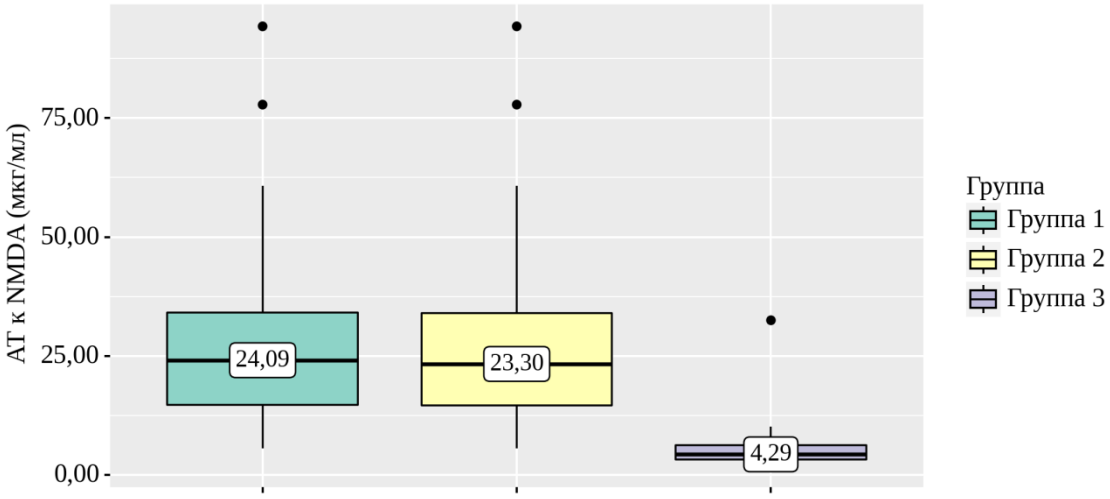


Рисунок 1

Максимальные значения АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам определялись у пациентов с ХИМ I и II ст. в сравнении с группой контроля.

4.1.2. Показатели АТ к D2R – рецепторам

Рецепторы дофамина участвуют во многих неврологических процессах, включая мотивацию, удовольствие, познание, память, обучение и мелкую моторику, а также модуляцию нейроэндокринной передачи сигналов. При некоторых заболеваниях нервной системы выявляются аномальная передача сигналов дофаминовых рецепторов и функция дофаминергических нервов. Дофаминовые рецепторы контролируют нейронную передачу сигналов, которая модулирует многие важные модели поведения, такие как пространственная рабочая память. Дофамин играет важную роль в значимости стимула, обеспечении когнитивной деятельности.

Активация дофаминергической передачи необходима при переключении внимания с одного этапа когнитивной деятельности на другой, а недостаточность дофаминергической передачи проявляется замедленностью когнитивной деятельности.

При сравнении показателей аутоантител к дофаминовым рецепторам 2 типа (D2R-рецепторам) в I и II основных и контрольной группах выявлено, что медиана АТ к D2R - рецепторам у пациентов I основной группы с легкими КН составила 18,70 мкг/мл с ИКР от 6,50 до 43,40 мкг/мл.

Во II основной группе пациентов с умеренными КН медиана АТ к D2R-рецепторам составила 13,70 мкг/мл с ИКР от 6,08 до 43,04 мкг/мл. В контрольной группе медиана АТ к D2R-рецепторам составила 4,10 мкг/мл с ИКР от 3,16 до 5,14 мкг/мл.

Анализ уровня АТ к D2R рецепторам в I и II основных и контрольной группах представлен в таблице 8, на рисунке 2.

Таблица 8

Уровень АТ к DR2 рецепторам в I и II основных и контрольной группах

Показатель	Категории	АТ к D2R-рецепторам (мкг/мл)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Группа	основная группа 1	18,70	6,50 – 43,40	49	< 0,001* $p_{Группа\ 3 – Группа\ 1}$ < 0,001* $p_{Группа\ 3 – Группа\ 2}$ < 0,001*
	основная группа 2	13,70	6,08 – 43,04	51	
	контрольная группа 3	4,10	3,16 – 5,14	30	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,001)

Согласно представленной таблице, при оценке уровня АТ к D2R-рецепторам в I и II основных группах были установлены статистически значимые различия (p<0,001) в сравнении с контрольной группой (используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса).

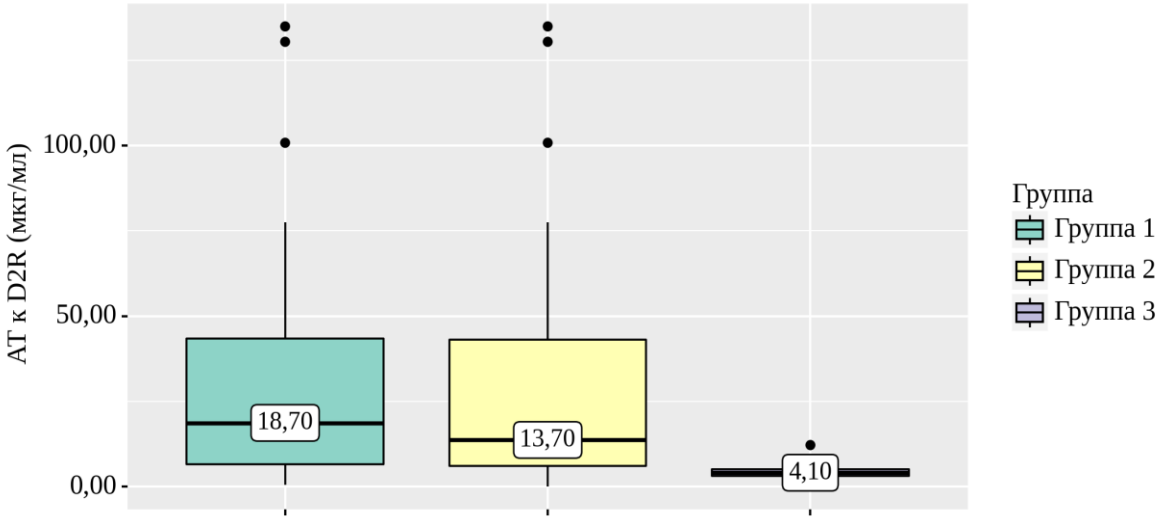


Рисунок 2

Максимальные значения АТ к D2R - рецепторам выявлены у пациентов с легкими КН в I основной группе, а минимальные – в группе контроля.

4.1.3.Показатели АТ к белку S100

При хронических ишемических повреждениях мозга прогностическое значение имеет изучение концентрации белка S100, синтезируемого астроцитами и оказывающего трофическое или токсическое действие на глиальные клетки, нейроны. Уровень белка S100 коррелирует при различных сосудистых повреждениях, зависит от объема, стадии поражения и указывает на прогноз исхода патологического процесса. Когнитивные нарушения при органических ишемических повреждениях мозга отражают ранние реактивные изменения белка S100.

При сравнении показателей аутоантител к белку S100 в основных и контрольной группах выявлено, что в I основной группе с легкими КН медиана антител к белку S100 составила 19,50 мкг/мл с ИКР от 11,60 до 37,80. Медиана антител к белку S100 во II основной группе с умеренными КН составила 19,50 мкг/мл с ИКР от 12,80 до 35,44. У пациентов контрольной группы медиана АТ к белку S100 составила 7,44 с ИКР от 3,95 до 15,90 мкг/мл.

Анализ уровня АТ к белку S100 в I и II основных и контрольной группах представлен в таблице 9, на рисунке 3.

Таблица 9

Уровень АТ к белку S100 в I и II основных и контрольной группах

Группа	АТ к белку S-100 (мкг/мл)			p
	Me	$Q_1 – Q_3$	N	
основная группа 1	19,50	11,60 – 37,80	49	< 0,001* $p_{Группа\ 3 – Группа\ 1}$ < 0,001* $p_{Группа\ 3 – Группа\ 2}$ < 0,001*
основная группа 2	19,50	12,80 – 35,44	51	
контрольная группа 3	7,44	3,95 – 15,90	30	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,001)

При сравнении уровней АТ к белку S-100 в I и II основных группах были установлены существенные статистически значимые различия (p < 0,001) в сравнении с контрольной группой (используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса).

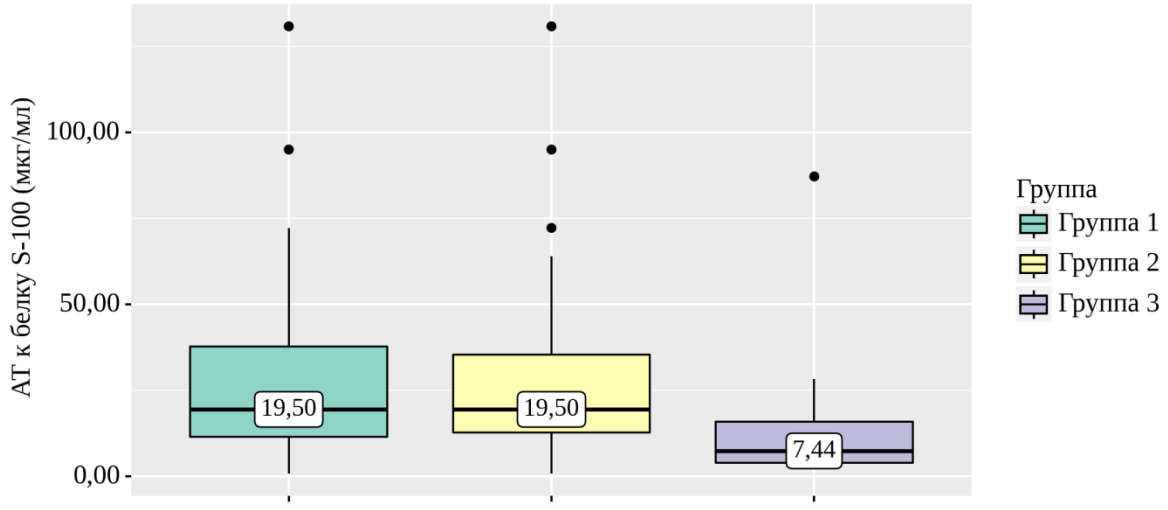


Рисунок 3

Значения АТ к белку S100 у пациентов как в I основной группе с легкими КН, так и во II основной группе с умеренными КН выше, чем в группе контроля, где выявлены минимальные значения.

4.1.4. Показатели АТ к NMDA-рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 в зависимости от возраста больных с ХИМ I и II стадий

Нами был проведен анализ уровня аутоантител к NMDA(GluN2A) - рецепторам, D2R - рецепторам, белку S100 в зависимости от возраста в группах с ХИМ I и II стадий и в контрольной группе, представленный в таблице 10.

Таблица 10

Анализ уровня АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R - рецепторам, АТ к белку S100 в зависимости от возраста больных с ХИМ I и II стадий и в контрольной группах

показатель	категории	уровень АТ к NMDA-рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 (мкг/мл)			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
возрастная группа	уровень АТ к NMDA-рецепторам группа 1	14,80	10,38 – 23,50	32	< 0,001* p Возрастная группа 3 – Возрастная группа 1 = 0,004 p Возрастная группа 3 – Возрастная группа 2 = 0,002
	уровень АТ к NMDA-рецепторам группа 2	14,40	5,60 – 27,20	61	
	уровень АТ к NMDA-рецепторам группа 3	31,30	16,78 – 37,00	37	
	уровень АТ к D2R-рецепторам группа 1	11,95	3,85 – 29,42	32	0,243
	уровень АТ к D2R-рецепторам группа 2	6,50	3,41 – 35,90	61	
	уровень АТ к D2R-	12,63	6,56 – 37,39	37	

	рецепторам группа 3				
	уровень АТ к белку S100 группа 1	14,70	6,69 – 19,25	32	0,012** p Возрастная группа 3 – Возрастная группа 1 = 0,017 p Возрастная группа 3 – Возрастная группа 2 = 0,033
	уровень АТ к белку S100 группа 2	15,00	7,40 – 25,78	61	
	уровень АТ к белку S100 группа 3	24,10	13,60 – 49,59	37	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,001); ** - p=0,012

Распределение групп в зависимости от возраста было следующим: 45-55 лет - 1 возрастная группа, 56-67 лет - 2 возрастная группа, 67-75 лет - 3 возрастная группа. Из представленной таблицы видно, что уровень АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам и уровень АТ к белку S100 статистически значимо повышался в 3 возрастной группе в сравнении с 1 группой (используемый метод: критерий Краскела-Уоллиса). Выявленная закономерность указывает на рост аутоантител в более старшей возрастной категории пациентов на фоне прогрессирования атеросклеротических изменений и проявлений хронической ишемии мозга.

4.2 Нарушения когнитивных функций у больных с ХИМ I и II стадий и корреляционные связи с иммунологическими данными

Когнитивные нарушения в клинической картине ХИМ занимают важное значение и зачастую определяют тяжесть состояния и прогноз заболевания. Для оценки КН использовали нейропсихологические тесты. Получены следующие результаты.

Медиана оценки показателей по тесту MMSE в I основной группе с ХИМ I ст. составила 26 баллов с ИКР от 26 до 27 баллов, что соответствует легким КН. Во II основной группе больных с ХИМ II ст. медиана оценки составила 25 баллов с ИКР от 24 до 25 баллов, что соответствует умеренным

КН. В группе контроля – медиана оценки 27 баллов, ИКР – 27-28 баллов, КН не выявлены.

Анализ оценки КН по тесту MMSE в I и II основных и контрольной группах, представлен в таблице 11, на рисунке 4.

Таблица 11

Оценка КН по тесту MMSE в I и II основных и контрольной группах

Группа	тест MMSE (баллы)			p
	Me	$Q_1 – Q_3$	N	
основная группа 1	26,00	26,00 –27,00	49	< 0,001* $p_{Группа\ 2 – Группа\ 1}$ < 0,001 $p_{Группа\ 3 – Группа\ 1}$ < 0,001* $p_{Группа\ 3 – Группа\ 2}$ < 0,001*
основная группа 2	25,00	24,00 –25,00	51	
контрольная группа 3	27,00	27,00– 28,00	30	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,001)

Согласно представленной таблице, при анализе оценки КН по тесту MMSE в I и II основных группах с ХИМ I и ХИМ II ст. были установлены статистически значимые существенные различия (p < 0,001) в сравнении с контрольной группой, (используемый метод: критерий Краскела-Уоллиса).

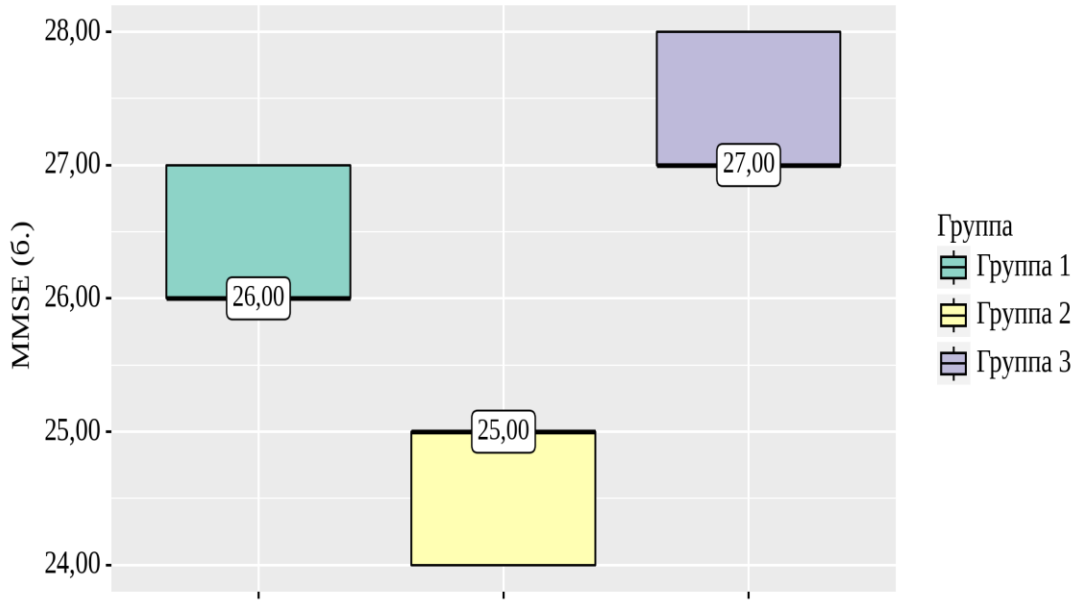


Рисунок 4

При изучении связи оценки КН и их выраженности по шкале MMSE установлено, что значения теста MMSE у пациентов I основной группы с легкими КН и во II основной группе с умеренными КН были ниже в сравнении с контрольной группой, где данный показатель определялся максимальными значениями. Представленные различия являлись статистически значимыми.

Изучена корреляционная связь показателей теста MMSE и уровней АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R - рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных и контрольной группах, представленная в таблице 12.

Таблица 12

Результаты корреляционной связи показателей теста MMSE и АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R - рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных и контрольной группах

показатель	Характеристика корреляционной связи			
	группа	Р	теснота связи по шкале Чеддока	p
уровень АТ к NMDA-рецепторам – по шкале MMSE	I основная	-0,260	Слабая	0,071
	II основная	-0,538	Заметная	<0,001*
	контрольная	0,319	Умеренная	0,092
уровень АТ к D2R-рецепторам – по шкале MMSE	I основная	0,067	Нет связи	0,650
	II основная	0,151	Слабая	0,289
	контрольная	0,108	Слабая	0,578
уровень АТ к белку S100 – по шкале MMSE	I основная	-0,246	Слабая	0,089
	II основная	-0,348	Умеренная	0,012*
	контрольная	0,232	Слабая	0,226

* - различия статистически значимы (p<0,001) ** - (p=0,012)

Из представленной таблицы видно, что в I основной группе пациентов с ХИМ I ст. уровень АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к белку S100 шкале MMSE имел слабую обратную связь. У пациентов II основной группы

с ХИМ II ст. выявлена заметная обратная корреляционная связь АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам и умеренная обратная корреляционная связь АТ к белку S100 по шкале MMSE. Результаты статистически значимы. Уровень АТ к D2R-рецепторам по шкале MMSE во II основной группе имел слабую прямую связь (использованный метод: ранговой корреляции Спирмена). Таким образом, наличие умеренных когнитивных нарушений у больных во II основной группе с ХИМ II стадии коррелирует с уровнем АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам и уровнем АТ к белку S100.

Медиана оценки по тесту МоСа в I основной группе пациентов с ХИМ I ст. составила 24 балла с ИКР от 24 до 25 баллов, что соответствует легким КН. Во II основной группе с ХИМ II ст. медиана составила 22 балла с ИКР от 21 до 22 баллов, что соответствует умеренным КН. В группе контроля медиана оценки КН составила 26 баллов с ИКР от 26 до 27 баллов, КН не выявлены.

Анализ оценки КН по тесту МоСа в I и II основных и контрольной группах, представлен в таблице 13, на рисунке 5.

Таблица 13

Оценка КН по тесту МоСа в I и II основных и контрольной группах

Группа	тест МоСА (баллы)			p
	Me	$Q_1 – Q_3$	N	
основная группа 1	24,00	24,00 – 25,00	49	< 0,001* $p_{Группа\ 2 – Группа\ 1} < 0,001$ $p_{Группа\ 3 – Группа\ 1} < 0,001$* $p_{Группа\ 3 – Группа\ 2} < 0,001$*
основная группа 2	22,00	21,00 – 22,00	51	
контрольная группа 3	26,00	26,00 – 27,00	30	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,001)

Исходя из данных таблицы, при анализе наличия КН по тесту МоСА в I и II основных группах нами были установлены статистически значимые

различия ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой (используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса*)*.

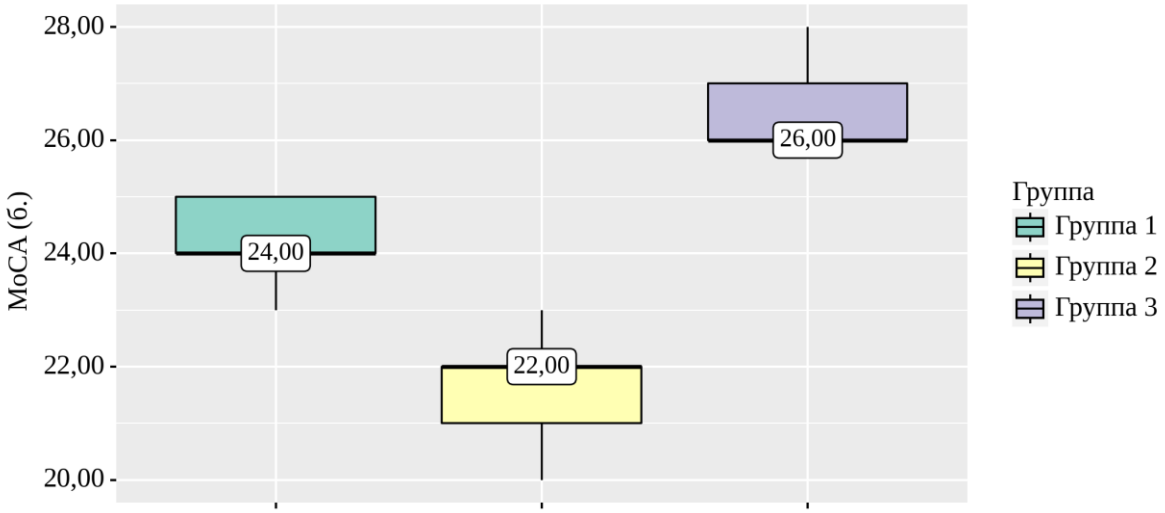


Рисунок 5

При изучении связи оценки по тесту МоСа в зависимости от выраженности КН выявлено, что минимальные значения оценки по изученному тесту выявлены во II основной группе пациентов с умеренными КН, а максимальные отмечены у пациентов группы контроля. Оценка по тесту МоСа, выявленная в I основной группе пациентов с легкими КН, была ниже в сравнении с группой контроля. Представленные различия были статистически значимы.

Изучена корреляционная связь показателей теста МоСа и уровней АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R - рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных и контрольной группах, представленная в таблице 14.

Таблица 14

Результаты корреляционной связи показателей теста МоСа и АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных и контрольной группах

показатель	Характеристика корреляционной связи			
	группа	P	теснота связи по шкале Чеддока	p

уровень АТ к NMDA-рецепторам – по шкале MoCa	I основная	-0,110	Слабая	0,451
	II основная	-0,317	Умеренная	0,024*
	контрольная	0,283	Слабая	0,137
уровень АТ к D2R-рецепторам – по шкале MoCa	I основная	0,108	Слабая	0,459
	II основная	0,056	нет связи	0,695
	контрольная	0,115	Слабая	0,551
уровень АТ к белку S100 – по шкале MoCa	I основная	-0,190	Слабая	0,191
	II основная	-0,221	Слабая	0,120
	контрольная	0,304	Умеренная	0,109

* – различия показателей статистически значимы (p=0,024)

Из представленной таблицы видно, что пациенты I основной группы с ХИМ I ст. имели слабую обратную связь уровня АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к белку S100 и слабую прямую связь уровня АТ к D2R-рецепторам, по данным теста MoCa. У пациентов II основной группы с ХИМ II ст. выявлена умеренная обратная корреляционная связь уровня АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, по данным теста MoCa, результат статистически значим. Уровень АТ к белку S100 в этой группе имел слабую обратную связь (использованный метод: ранговой корреляции Спирмена). Таким образом, наличие КН умеренной степени в группе больных с ХИМ II ст. коррелирует с уровнем АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам.

По данным теста РиЧ, выявлено, что медиана оценки у пациентов I основной группы с ХИМ I ст. составила 8 баллов с ИКР от 7 до 9 баллов, что соответствует легким КН. Во II основной группе с ХИМ II ст. медиана составила 6 баллов с ИКР от 5 до 6 баллов, что соответствует умеренным КН. У пациентов группы контроля, по данным теста РиЧ, медиана оценки составила 9 баллов с ИКР от 8 до 10 баллов, КН отсутствовали.

Анализ оценки КН по тесту РиЧ в I и II основных и контрольной группах, представлен в таблице 15, на рисунке 6.

Таблица 15

Оценка КН по тесту РиЧ в I и II основных и контрольной группах

Показатель	Категории	тест РиЧ (баллы)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Группа	основная группа 1	8,00	7,00 – 9,00	49	< 0,001* $p_{Группа\ 2 – Группа\ 1}$ < 0,001 $p_{Группа\ 3 – Группа\ 1}$ < 0,001* $p_{Группа\ 3 – Группа\ 2}$ < 0,001*
	основная группа 2	6,00	5,00 – 6,00	51	
	контрольная группа 3	9,00	8,00– 10,00	30	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,001)

По данным представленной таблицы, в результате анализа КН по тесту РиЧ в I и II основных группах были установлены существенные различия (p<0,001) в сравнении с контрольной группой (используемый метод: критерий Краскела-Уоллиса).

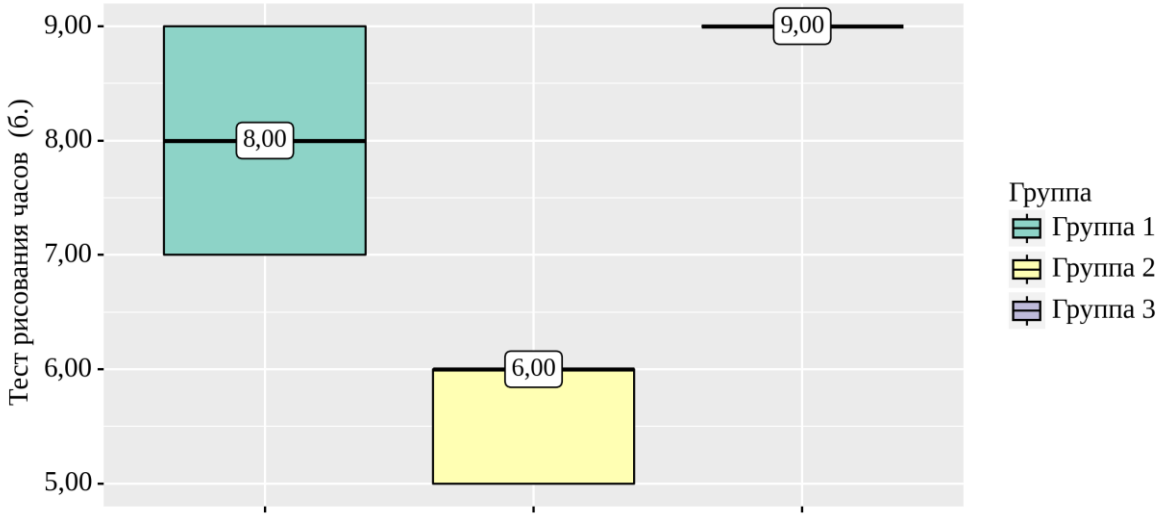


Рисунок 6

При изучении связи оценки по тесту РиЧ в зависимости от выраженности КН установлено, что полученные значения теста во II основной группе с умеренными КН были ниже, чем оценка связи у пациентов в I основной группе с легкими КН. В группе контроля показатели КН имели

максимальные значения. Представленная закономерность являлась статистически значимой.

Изучена корреляционная связь показателей теста РиЧ и уровней АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R - рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных и контрольной группах, представленная в таблице 16.

Таблица 16

Результаты корреляционной связи показателей теста РиЧ и АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R - рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных и контрольной группах

показатель	Характеристика корреляционной связи			
	группа	P	теснота связи по шкале Чеддока	p
уровень АТ к NMDA-рецепторам – по шкале РиЧ	I основная	-0,153	Слабая	0,294
	II основная	-0,581	Заметная	<0,001*
	контрольная	0,003	нет связи	0,685
уровень АТ к D2R-рецепторам – по шкале РиЧ	I основная	0,257	Слабая	0,075
	II основная	0,090	нет связи	0,531
	контрольная	0,007	нет связи	0,551
уровень АТ к белку S100 – по шкале РиЧ	I основная	-0,079	нет связи	0,589
	II основная	-0,341	Умеренная	0,014**
	контрольная	0,009	нет связи	0,589

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,001); ** p=0,014

Из представленной таблицы видно, что у пациентов I основной группы с ХИМ I ст. выявлена слабая обратная корреляционная связь уровня АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам и слабая прямая связь уровня АТ к D2R-рецепторам, по данным теста РиЧ. Во II основной группе с ХИМ II ст. выявлена заметная обратная корреляционная связь уровня АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам и умеренная обратная связь уровня АТ к белку

S100 по данным теста РиЧ, результаты статистически значимы (P<0,001; P=0, 014) (использованный метод: ранговой корреляции Спирмена). Таким образом, наличие умеренных когнитивных нарушений у больных в группе с ХИМ II стадии коррелирует с уровнем АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам и уровнем АТ к белку S100.

По тесту ЗаС медиана оценки в I основной группе пациентов с ХИМ I ст. составила 8 баллов с ИКР от 7 до 8 баллов, что соответствует легким КН. Во II основной группе с ХИМ II ст. медиана составила 6 баллов с ИКР от 5 до 6 баллов, что соответствует умеренным КН. В группе контроля медиана оценки по тесту ЗаС составила 9 баллов с ИКР от 8 до 10 баллов, КН не выявлены.

Анализ оценки КН по тесту ЗаС в I и II основных и контрольной группах, представлен в таблице 17, на рисунке 7.

Таблица 17

Оценка КН по тесту ЗаС в I и II основных и контрольной группах

Группа	тест ЗаС (баллы)			p
	Me	$Q_1 – Q_3$	N	
основная группа 1	8,00	7,00 – 9,00	49	< 0,001* $p_{Группа\ 2 – Группа\ 1} <$ 0,001 $p_{Группа\ 3 – Группа\ 1} <$ 0,001* $p_{Группа\ 3 – Группа\ 2} <$ 0,001*
основная группа 2	6,00	5,00 – 6,00	51	
контрольная группа 3	9,00	8,00 – 10,00	30	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,001)

По данным представленной таблицы, при анализе КН по тесту ЗаС в I и II основных группах были установлены статистически значимые различия (p<0,001) в сравнении с контрольной группой (используемый метод: критерий Краскела-Уоллиса).

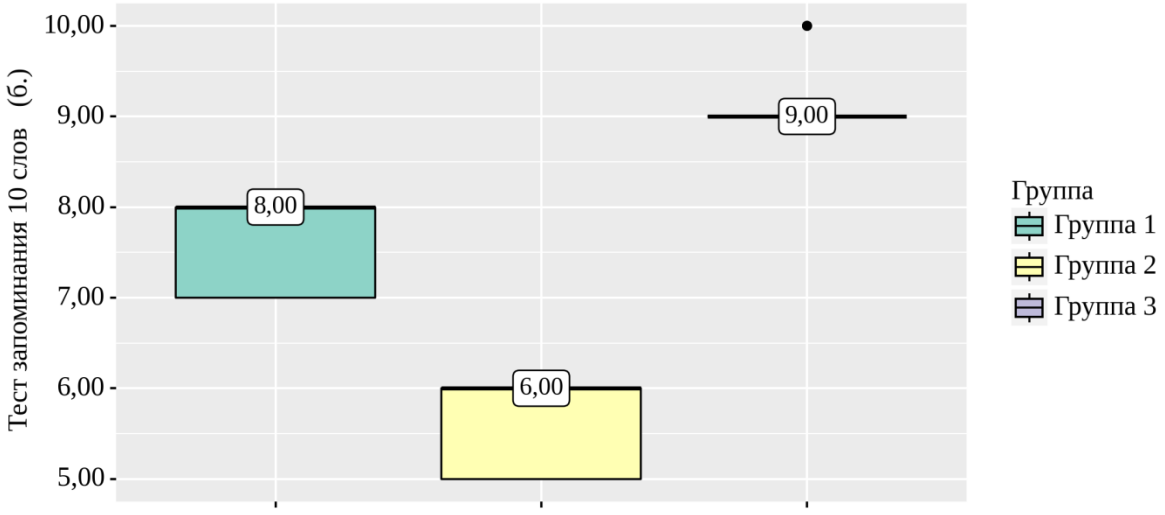


Рисунок 7

При изучении связи оценки по тесту ЗаС в зависимости от выраженности КН установлено, что показатели теста во II основной группе с умеренными КН были ниже, чем в I основной группе с легкими КН. В группе контроля показатели теста ЗаС были максимальными. Представленная закономерность являлась статистически значимой.

Изучена корреляционная связь показателей теста ЗаС и уровней АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных и контрольной группах, представленная в таблице 18.

Таблица 18

Результаты корреляционной связи показателей теста ЗаС и АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R - рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных и контрольной группах

показатель	Характеристика корреляционной связи			
	группа	P	теснота связи по шкале Чеддока	p
уровень АТ к NMDA-рецепторам – по шкале ЗаС	I основная	0,064	нет связи	0,665
	II основная	-0,522	Заметная	<0,001*
	контрольная	-0,081	нет связи	0,675
уровень АТ к D2R-рецепторам – по шкале ЗаС	I основная	0,081	нет связи	0,581
	II основная	0,130	Слабая	0,362
	контрольная	-0,211	Слабая	0,271

уровень АТ к белку S100 – по шкале ЗаС	I основная	-0,056	нет связи	0,701
	II основная	-0,276	Слабая	0,050
	контрольная	-0,195	Слабая	0,310

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,001)

Из данных таблицы видно, что у пациентов в I основной группе с ХИМ I ст. корреляционная связь изученных АТ по тесту ЗаС не выявлена. У пациентов II основной группы с ХИМ II ст. выявлена заметная обратная корреляционная связь уровня АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам (P<0,001), по данным шкалы ЗаС. Уровни АТ к D2R-рецепторам и АТ к белку S100 во II основной группе имели слабую корреляционную связь по данному тесту (использованный метод: ранговой корреляции Спирмена). Таким образом, наличие умеренных когнитивных нарушений у больных в группе с ХИМ II стадии коррелирует с уровнем АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам.

4.2 Психо - эмоциональный статус у больных с ХИМ I и II стадий и корреляционные связи с иммунологическими данными

Одним из клинических проявлений ХИМ являются нарушения психо-эмоциональной сферы. Состояние тревожности, раздражительности, психо-эмоциональной неустойчивости, плаксивости, апатии, депрессивного настроения являются нередкими жалобами данной категории пациентов. Изменения психо–эмоциональной сферы зачастую затрудняют своевременную объективную оценку наличия когнитивных нарушений, что требует детальной дифференциальной диагностики для их подтверждения. Оценку психо-эмоционального статуса проводили с помощью тестов.

По результатам использования личностной шкалы проявлений тревоги Тейлора (ШТТ) выявлено, что медиана оценки в I основной группе пациентов с ХИМ I ст. составила 5 баллов с ИКР от 4 до 6 баллов, во II основной группе пациентов с ХИМ II ст. - 6 баллов с ИКР от 4 до 13,50 балла.

У пациентов контрольной группы медиана оценки по тесту ШТТ составила 2,5 балла с ИКР от 2 до 3 баллов.

Анализ оценки уровня тревоги по тесту ШТТ в I и II основных и контрольной группах представлен в таблице 19, на рисунке 8.

Таблица 19

Оценка уровня тревоги по тесту ШТТ в I и II основных и контрольной группах

Группа	Тест ШТТ (баллы)			p
	Me	$Q_1 – Q_3$	N	
основная группа 1	5,00	4,00 – 6,0	49	< 0,001* $p_{Группа\ 3 – Группа\ 1}$ < 0,001* $p_{Группа\ 3 – Группа\ 2}$ < 0,001*
основная группа 2	6,00	4,00 – 13,5	51	
контрольная группа 3	2,50	2,00 – 3,00	30	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,001)

В соответствии с данными, представленными в таблице при анализе уровня тревоги по данным личностной шкалы тревоги Тейлора в I и II основных группах, были выявлены статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой (p<0,001) (используемый метод: критерий Краскела-Уоллиса).

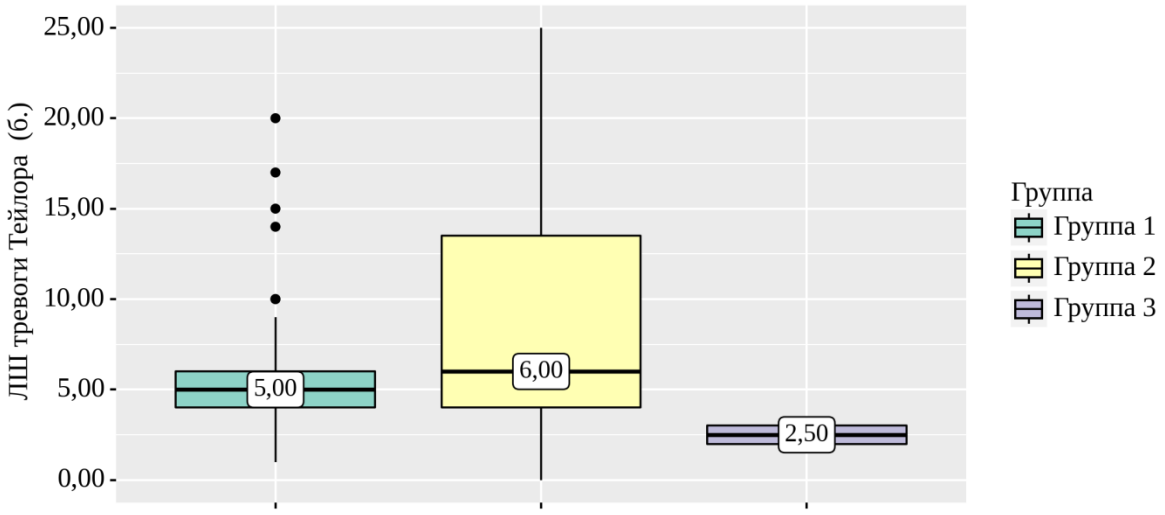


Рисунок 8

При изучении связи оценки уровня тревоги по тесту ШТТ выявлено, что у пациентов I основной группы с ХИМ I ст. был низкий уровень тревоги, во II основной группе с ХИМ II ст. - средний (с тенденцией к низкому). В группе контроля тревожный синдром отсутствовал. Представленная закономерность являлась статистически значимой.

Изучена корреляционная связь показателей теста личностной шкалы тревоги Тейлора и уровней АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных и контрольной группах, представленная в таблице 20.

Таблица 20

Результаты корреляционной связи уровня тревоги по тесту ШТТ и АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R - рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных и контрольной группах

показатель	Характеристика корреляционной связи			
	группа	P	теснота связи по шкале Чеддока	p
уровень АТ к NMDA-рецепторам – по шкале ЛШТТ	I основная	0,176	слабая	0,227
	II основная	0,147	слабая	0,302
	контрольная	0,186	слабая	0,335
уровень АТ к D2R-рецепторам – по шкале ЛШТТ	I основная	-0,206	слабая	0,156
	II основная	0,906	весьма высокая	<0,001*
	контрольная	0,016	нет связи	0,932
уровень АТ к белку S100 – по шкале ЛШТТ	I основная	-0,162	слабая	0,265
	II основная	0,464	умеренная	<0,001*
	контрольная	0,066	нет связи	0,734

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$)

Из представленной таблицы видно, что, по данным теста ШТТ, у пациентов I основной группы с ХИМ I ст. корреляционная связь симптомов

тревоги к уровню АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R - рецепторам, АТ к белку S100 была слабой. У пациентов II основной группы с ХИМ II ст выявлена прямая, весьма высокая корреляционная связь уровня АТ к D2R-рецепторам и умеренная связь уровня АТ к белку S100 (<0,001) (использованный метод: ранговой корреляции Спирмена).

Таким образом, наличие среднего (с тенденцией к низкому) уровня тревоги у больных с ХИМ II стадии коррелирует с уровнем АТ к D2R-рецепторам и уровнем АТ к белку S100.

По результатам теста ШГТ для оценки выраженности тревоги выявлено, что медиана оценки в I основной группе с ХИМ I ст. составила 10 баллов с ИКР от 8 до 10 баллов, что соответствует наличию возможного тревожного синдрома. Во II основной группе пациентов с ХИМ II ст. медиана оценки - 18 баллов с ИКР от 14 до 18 баллов, что соответствует наличию симптомов тревоги. У пациентов в группе контроля медиана оценки составила 6 баллов с ИКР от 4 до 6 баллов.

Анализ оценки выраженности тревоги по ШГТ в I и II основных и контрольной группах, представлен в таблице 21, на рисунке 9.

Таблица 21

Анализ оценки выраженности тревоги по ШГТ в I и II основных и контрольной группах

Показатель	Категории	ШГТ (баллы)			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Группа	Группа 1	10,00	8,00 – 10,00	49	< 0,001* $p_{Группа\ 2 – Группа\ 1}$ < 0,001 $p_{Группа\ 3 – Группа\ 1}$ < 0,001* $p_{Группа\ 3 – Группа\ 2}$ < 0,001*
	Группа 2	18,00	14,00 – 18,00	51	
	Группа 3	6,00	4,00 – 6,00	30	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,001)

Исходя из полученных данных, при оценке уровня тревоги по шкале Гамильтона в I и II основных и контрольной группах были установлены существенные различия (p < 0,001) (используемый метод: критерий Краскела-Уоллиса).

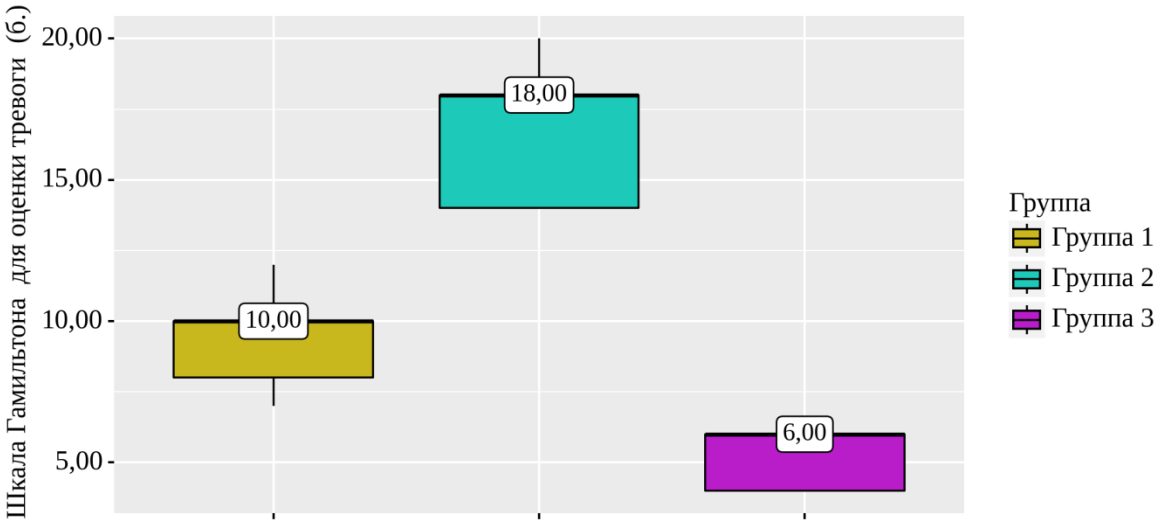


Рисунок 9

При изучении связи оценки тревожного синдрома по ШГТ выявлено, что показатели изученной шкалы у пациентов I основной группы с ХИМ I ст. характеризовались наличием возможных тревожных расстройств. Во II основной группе с ХИМ II ст. выявлены симптомы тревоги. В группе контроля данный показатель характеризовался минимальными значениями, тревожный синдром отсутствовал. Представленная закономерность являлась статистически значимой.

Проведен корреляционный анализ связи оценки уровня тревоги по шкале Гамильтона и уровней АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100, представленный в таблице 22.

Таблица 22

Результаты корреляционного анализа связи шкалы Гамильтона для оценки тревоги и уровней АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных и контрольной группах

показатель	Характеристика корреляционной связи			
	группа	Р	теснота связи по шкале Чеддока	р
уровень АТ к NMDA - рецепторам – по шкале ШГТ	I основная	-0,071	слабая	0,240
	II основная	0,213	слабая	0,143
	контрольная	0,100	нет связи	0,599
уровень АТ к D2R-рецепторам – по шкале ШГТ	I основная	0,203	слабая	0,162
	II основная	0,742	высокая	<0,001*
	контрольная	0,040	нет связи	0,834
уровень АТ к белку S100 – по шкале ШГТ	I основная	-0,186	слабая	0,201
	II основная	0,543	заметная	<0,001*
	контрольная	0,228	слабая	0,226

*- различия показателей статистически значимы (p<0,001)

Из представленной таблицы видно, что у пациентов I основной группы с ХИМ I ст. корреляционная связь к уровню АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 по данным ШГТ, была слабой. У пациентов II основной группы с ХИМ II ст. выявлена прямая высокая корреляционная связь уровня АТ к D2R-рецепторам и прямая заметная связь уровня АТ к белку S100, по данным ШГТ (p<0,001*) (использованный метод: ранговой корреляции Спирмена).

Таким образом, по данным ШГТ, наличие тревожного синдрома у больных с ХИМ II стадии коррелирует с уровнем АТ к D2R-рецепторам и уровнем АТ к белку S100.

По данным шкалы Гамильтона для оценки депрессии (ШГД), медиана оценки в I основной группе пациентов с ХИМ I ст. составила 10 баллов с ИКР от 8 до 10 баллов, во II основной группе пациентов с ХИМ II ст. - 18 баллов с ИКР от 16 до 18 баллов. В группе контроля медиана оценки составила 6 баллов с ИКР от 5 до 6 баллов.

Анализ оценки выраженности депрессии по шкале ШГД в I и II основных и контрольной группах, представлен в таблице 23, на рисунке 10.

Таблица 23

Анализ оценки выраженности депрессии по шкале ШГД в I и II основных и контрольной группах

Показатель	Категории	Шкала ШГД (баллы)			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Группа	Группа 1	10,00	8,00 – 10,00	49	< 0,001* $p_{Группа\ 2 – Группа\ 1}$ < 0,001 $p_{Группа\ 3 – Группа\ 1}$ < 0,001* $p_{Группа\ 3 – Группа\ 2}$ < 0,001*
	Группа 2	18,00	16,00 – 18,00	51	
	Группа 3	6,00	5,00 – 6,00	30	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,001)

Согласно представленной таблице, при сравнении результатов шкалы Гамильтона для оценки депрессии в I и II основных группах и в контрольной группе нами были выявлены статистически значимые различия. В I основной группе выявлены легкие депрессивные расстройства, во II основной группе - депрессивные расстройства средней степени тяжести. (используемый метод: критерий Краскела-Уоллиса).

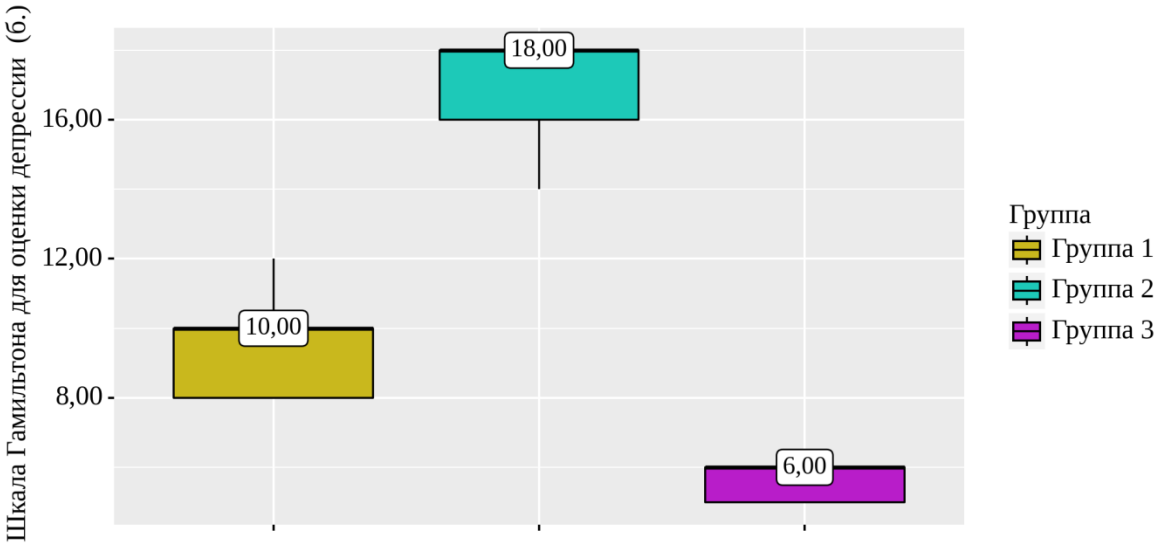


Рисунок 10

При изучении связи оценки по ШГД в зависимости от выраженности симптомов депрессии у пациентов II основной группы показатели были выше, чем оценка у пациентов в I основной и контрольной группах. В группе контроля данный показатель характеризовался максимальными значениями. Представленная закономерность являлась статистически значимой.

Результаты корреляционного анализа связи оценки депрессии по тесту ШГД и АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 представлены в таблице 24.

Таблица 24

Корреляционный анализ связи оценки депрессии по тесту ШГД и АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных и контрольной группах

показатель	Характеристика корреляционной связи			
	группа	P	теснота связи по шкале Чеддока	p
уровень АТ к NMDA-рецепторам – по шкале ШГД	I основная	0,015	нет связи	0,918
	II основная	0,239	слабая	0,091
	контрольная	-0,100	нет связи	0,599
уровень АТ к D2R-рецепторам – по шкале ШГД	I основная	-0,142	слабая	0,329
	II основная	0,556	заметная	<0,001*
	контрольная	0,040	нет связи	0,834
уровень АТ к белку S100 - по шкале ШГД	I основная	-0,147	слабая	0,313
	II основная	0,520	заметная	<0,001*
	контрольная	0,228	слабая	0,226

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$)

Из представленной таблицы видно, что у пациентов I основной группы с ХИМ I ст. корреляционная связь к уровню АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам отсутствовала, а к уровню АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100, по данным ШТД, была слабой. У пациентов II основной группы с ХИМ

ст. выявлена прямая заметная корреляционная связь уровня АТ к D2R-рецепторам и прямая заметная связь уровня АТ к белку S100, по данным ШГД ($p<0,001$*) (использованный метод: ранговой корреляции Спирмена).

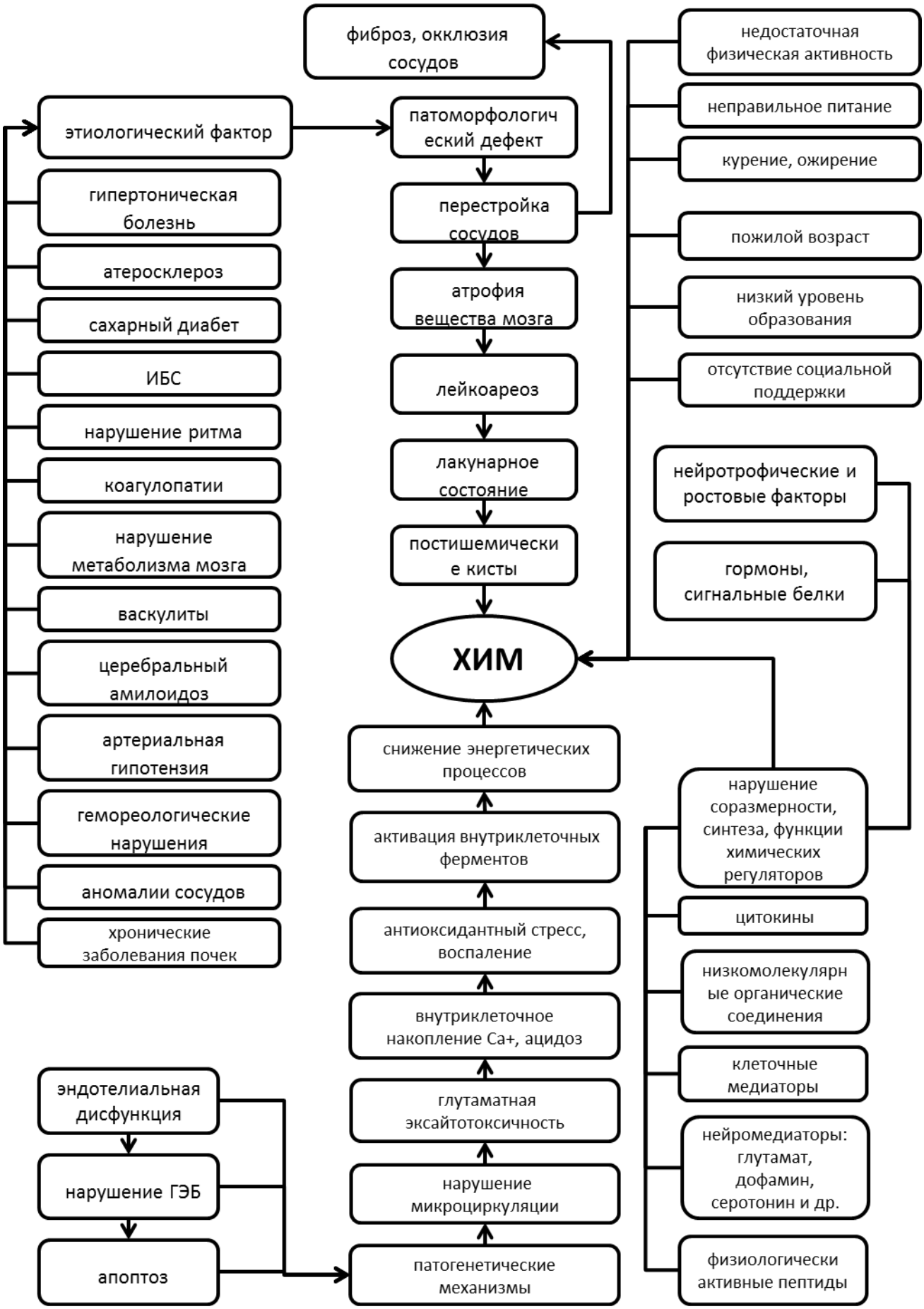
Таким образом, депрессивное расстройство средней степени тяжести коррелирует с уровнем АТ к D2R-рецепторам и уровнем АТ к белку S100.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая ишемия мозга наиболее частое заболевание среди неврологической патологии, проявляется многочисленными общемозговыми и мелкоочаговыми неврологическими симптомами, имеет прогрессирующее течение, требует больших экономических затрат и, несмотря на уже имеющиеся научные исследования, остается современной медицинской и социально значимой проблемой, требующей дальнейшего изучения [48;59; 91; 186]. Актуальность данной проблемы обусловлена несколькими причинами, среди которых начало заболевания в молодом трудоспособном возрасте, развитие тяжелых, зачастую необратимых изменений, сопровождающихся временной или стойкой утратой трудоспособности, а также сохранением достаточно высокой летальности - до 12-15% - по причине цереброваскулярных заболеваний в мире среди всех причин [7; 71; 65; 92]. По данным литературы [6; 29; 47; 58; 71], достаточно хорошо изучены отдельные факторы, приводящие к ХИМ, среди которых атеросклеротическое поражение церебральных артерий, артериальная гипертензия, на фоне которых развиваются снижение церебральной перфузии, энергетический дефицит ткани мозга, что в итоге ведет к характерным клиническим проявлениям данного заболевания. В некоторых современных исследованиях причиной ишемических изменений в мозге рассматривают нарушение соразмерности синтеза и функционирования химических регуляторов, нейромедиаторов (глутамата, дофамина, гистамина и др.) [38; 101; 133; 203]. Все вышеизложенное позволило нам изучить особенности клинических проявлений ХИМ на ранней и умеренной стадиях, выявить взаимосвязь с иммунологическими изменениями, провести корреляции с недостаточностью когнитивных функций и изменениями в психо-эмоциональной сфере и обосновать необходимость реабилитационных мероприятий. Проведенное исследование позволило предположить

возможные патогенетические механизмы, приводящие к формированию клинической картины ХИМ. Эти механизмы представлены на схеме.

Схема. Возможные патогенетические механизмы формирования ХИМ


фиброз, окклюзия сосудов
этиологический фактор
патоморфологический дефект
перестройка сосудов
атрофия вещества мозга
лейкоареоз
лакунарное состояние
постишемические кисты
ХИМ
снижение энергетических процессов
активация внутриклеточных ферментов
антиоксидантный стресс, воспаление
внутриклеточное накопление Са+, ацидоз
глутаматная эксайтотоксичность
нарушение микроциркуляции
патогенетические механизмы
гипертоническая болезнь
атеросклероз
сахарный диабет
ИБС
нарушение ритма
коагулопатии
нарушение метаболизма мозга
васкулиты
церебральный амилоидоз
артериальная гипотензия
гемореологические нарушения
аномалии сосудов
хронические заболевания почек
недостаточная физическая активность
неправильное питание
курение, ожирение
пожилой возраст
низкий уровень образования
отсутствие социальной поддержки
нейротрофические и ростовые факторы
гормоны, сигнальные белки
нарушение соразмерности, синтеза, функции химических регуляторов
цитокины
низкомолекулярные органические соединения
клеточные медиаторы
нейромедиаторы: глутамат, дофамин, серотонин и др.
физиологически активные пептиды
эндотелиальная дисфункция
нарушение ГЭБ
апоптоз

В нашем исследовании проведено динамическое наблюдение за 100 пациентами, средний возраст которых составил 61,18±8,19 года, с хронической ишемией мозга. В возрастной категории от 67 до 75 лет было 52 человека, из них 41(78,8%) женщина и 11(21,2%) мужчин, в возрасте 56-66 лет и 67-75 лет обследовано больше женщин. Данный факт указывает на то, что пациенты с церебральными жалобами наиболее активно обращаются за медицинской помощью, достигая пожилого возраста.

На ранних стадиях клинические проявления ХИМ представлены легкими когнитивными нарушениями. Жалобы не столь выражены, имеют нестойкий, преходящий характер, в основном проявляются при повышенной умственной нагрузке, в стрессовых ситуациях, зачастую игнорируются самим пациентом, часто остаются без своевременного медикаментозного лечения. В то же время методов объективного подтверждения наличия начавшихся патологических процессов на ранних стадиях ХИМ в настоящее время недостаточно. По данным ранее представленных научных исследований [19; 28; 35; 57], возможно выявление начальных структурных изменений вещества мозга, атеросклеротических изменений брахиоцефальных артерий, указывающих на патоморфологические процессы хронических цереброваскулярных нарушений, полученных с использованием инструментальных методов.

В ряде случаев выявляют более выраженные нейровизуальные изменения в виде наличия атрофических процессов большого мозга, лейкоареоза, лакунарного состояния, даже при отсутствии или минимально представленной общемозговой симптоматики. В этой ситуации обязательным является нейропсихологическое тестирование для определения степени нарушения когнитивных функций.

В нашем исследовании ХИМ I стадии с легкими КН установлена у 49 % пациентов. По данным литературных источников [4; 22; 36; 38; 87; 96], на этой стадии пациенту необходимо рекомендовать максимально раннее, патогенетически обоснованное, терапевтическое вмешательство,

динамическое амбулаторное наблюдение с целью предотвращения не только дальнейшего прогрессирования когнитивных нарушений, но также для первичной профилактики более грозных осложнений в виде острых нарушений мозгового кровообращения, а в ряде случаев - профилактики психо-органических расстройств, деменции. Пациенты с умеренными КН, по данным нашего наблюдения, составили 51%, у них диагностирована ХИМ II ст.

В связи с этим актуальность своевременной диагностики ХИМ, поиск дополнительных надежных методов, время начала патогенетического лечения на сегодняшний день являются важными проблемами неврологии.

В качестве диагностики, дифференциальной диагностики, определения тактики и прогноза заболевания использовали современные методы нейровизуализации и нейрофизиологические методы. По данным, полученным при ДС БЦА регистрировались начальные изменения атеросклеротического характера в каротидном бассейне. Среди них односторонний гемодинамически не значимый стеноз ВСА в I основной группе выявили у 10,2% пациентов, во II основной группе – у 54,9% обследованных, что статистически значимо ($P<0,0001$). Двусторонние стенозы в системе ВСА в I группе выявлялись у 32,6%, во II группе – у 45,0% пациентов. Патологическая извитость сонных артерий отмечена в I основной группе у 34,7% пациентов, а во II основной группе – у 35,3% человек. При исследовании позвоночных артерий выявляли изменения стенок нестенозирующего характера в I основной группе у 22,4% пациентов, во II основной группе – у 13,7% человек, односторонние гипоплазии в I основной группе – у 4,0% пациентов, во II группе – у 13,7%. Дефицит кровотока в вертебро-базиллярном бассейне был обусловлен как изменениями со стороны сосудистой системы, так и при участии экстравазальных механизмов, преимущественно вертеброгенного характера.

Полученные данные явились результатом сформировавшихся атеросклеротических бляшек с определенной локализацией, структурой и

протяженностью, снижением скорости кровотока. Данные нашего исследования подтверждаются результатами ранее проведенных наблюдений, демонстрирующих вклад церебральных сосудистых изменений в развитие клинических проявлений ХИМ [35; 53; 85; 101].

Нейровизуальные данные имеют важное значение в диагностике цереброваскулярных заболеваний, отражают характер, длительность процесса, прогнозируют тяжесть заболевания, позволяют дифференцированно подходить к выбору метода лечения и профилактики данной патологии.

По данным МРТ головного мозга, определяли диффузное поражение вещества головного мозга. Легкие атрофические процессы большого мозга и желудочковой системы выявлены в 42,8% у пациентов I основной группы и в 84,3% у пациентов II основной группы (P<0,0001). Явления мягкого лейкоареоза, выявленные в 57,1% случаев, чаще отмечались в группе с ХИМ I стадии, а умеренного сливающегося лейкоареоза - составившего 51,0% (P<0,0001), в группе с ХИМ II ст. (МР-признаки оценивали по классификации Fazekas). Данные изменения локализовались, в основном, в глубоких отделах белого вещества мозга, перивентрикулярно, в базальных ганглиях, таламусе. Лакунарные кисты выявлены в 14,3% случаев в I основной группе и в 35,3% - во II основной группе (P=0,016). Расширение ликворных пространств, составившие 55,0% (P=0,107), чаще выявлялось во II основной группе. Данные изменения позволили дифференцировать хронические цереброваскулярные нарушения атеросклеротического характера от дегенеративных заболеваний головного мозга, исключить очаговые изменения, острые нарушения мозгового кровообращения.

Известно, что функция памяти, процессов запоминания, улучшение нейрональных связей, способности к обучению взаимосвязаны с глутаматергическими, серотонинергическими, дофаминергическими и норадренергическими системами [34; 62; 70; 76; 102]. По данным литературных источников, изменение концентрации медиаторов указанных

систем непосредственно изменяет когнитивные, поведенческие функции и является важным дополнительным диагностическим методом, позволяющим не только уточнить патогенетический механизм когнитивного дефицита, своевременно определить терапию, но и определить прогноз. Активация указанных систем в виде усиления синтеза аутоантител характерна при определенных условиях, часто наблюдаемых при хронических цереброваскулярных заболеваниях, таких как диффузное поражение сосудов мозга атеросклеротического характера, эксайтотоксичность, хронические гипоксические явления [104; 118; 160; 163].

В нашей работе поставлена задача исследования механизмов участия иммунологических изменений в виде исследования некоторых аутоантител к рецепторам глутаматергической, дофаминергической систем, белку S100 (маркеру повреждения нейронов), их роли в развитии хронических цереброваскулярных нарушений, развивающихся на фоне основных патогенетических процессов снижения церебральной микроциркуляции, энергетических процессов, антиоксидантного стресса.

По данным результатов иммунологических методов, выявлено повышение концентрации аутоантител NMDA(GluN2A)-рецепторов в группе с ХИМ I стадии у больных с легкими когнитивными нарушениями, составившее 24,09 мкг/мл. В группе с ХИМ II стадии у больных с умеренными когнитивными нарушениями АТ в NMDA(GluN2A)-рецепторам составило 23,30 мкг/мл в сравнении с группой контроля, где показатели АТ составили 4,29 мкг/мл. Показатели аутоантител к NMDA(GluN2A) - рецепторам выявленные на ранней и умеренной стадиях у больных с ХИМ I и II ст., подтверждают участие глутаматергической системы в патогенезе ХИМ, активность которых преобладала в сравнении с группой контроля. Концентрация аутоантител к D2R - рецепторам повышалась в обеих группах с ХИМ I и II стадий в сравнении с контрольной группой. Показатели АТ к D2R-рецепторам были выше в обеих основных группах: у пациентов с ХИМ I ст. медиана оценки составила 18,70 мкг/мл, а у больных с ХИМ II ст. - 13,70

мкг/мл, что статистически выше, чем в контрольной группе (4,10 мкг/мл). Показатели АТ к белку S100, составившие 19,50 мкг/мл, были выше в обеих группах наблюдения, что статистически достоверно превышало показатели контрольной группы (7,44 мкг/мл).

При оценке показателей АТ в зависимости от возраста пациентов с ХИМ, в старшей возрастной группе 67-75 лет нами был выявлен рост показателей АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, медиана оценки составила 31,30 мкг/мл (P<0,001), и рост АТ к белку S100, где медиана оценки составила 24,10 мкг/мл (P=0,012), что выше в сравнении с группой пациентов 45-55 лет.

Таким образом, продемонстрирована реакция иммунной системы в условиях хронических ишемических повреждений мозга, проявляющаяся усилением синтеза АТ по мере прогрессирования ишемических процессов мозга. Изученное явление, возможно, является результатом процессов апоптоза, развивающегося на фоне повреждения клеток глии, нарушения синаптической передачи, накопления глутамата, снижения синтеза дофамина. Наши данные перекликаются с результатами, полученными зарубежными авторами при исследовании данного патологического механизма.

В литературных источниках [6; 13; 41; 63; 98; 115; 163] отмечено, что нарушение основной функции NMDA(GluN2A) - рецепторов создает условия для проникновения и накопления в клетках Ca++, Na+, снижаются их активность, метаболизм мозговой ткани, развивается эксайтотоксическая гибель нейронов, некроз, апоптоз, и в результате формируются явления атрофии коры мозга, развиваются клинические проявления ХИМ.

Исследования зарубежных авторов демонстрируют влияние на патогенез ХИМ основного белка миелина, белка S100, глиального кислого фибриллярного белка и др., которые широко распространены в различных тканях, в том числе и веществе мозга [113; 122; 161]. Нами была изучена

роль белка S100, участвующего в энергетическом метаболизме, обеспечивающем регуляцию клеточного цикла, передачу сигналов.

Таким образом, на фоне основных патогенетических процессов хронической цереброваскулярной патологии наблюдается усиление синтеза специфичного для мозга белка S100, свидетельствующего о нарушении регуляторных процессов мозга, прогнозирующего прогрессирующее развитие дальнейших хронических ишемических процессов.

Когнитивная недостаточность - одна из серьезных современных проблем неврологии, наличие которой изменяет условия жизни, повседневную активность, социальную сферу и во многом определяет исход основного заболевания. С целью объективизации степени тяжести КН у пациентов в основных и контрольной группе использовали нейропсихологические шкалы. По результатам тестов выявлены следующие результаты. У пациентов с легкими КН медиана оценки по шкале MMSE составила 26 баллов, по тесту МоСа - 24 балла, по тесту РиЧ - 8 баллов, по тесту ЗаС - 8 баллов. У пациентов с умеренными КН медиана оценки по шкале MMSE - 25 баллов, по тесту МоСа - 22 балла, по тесту РиЧ - 6 баллов, по тесту ЗаС - 6 баллов. Пациенты группы контроля имели нормальные значения тестов, у них когнитивная недостаточность не наблюдалась. Результаты статистически достоверны.

В нашем исследовании изучена корреляционная связь показателей нейропсихологических тестов и показателей уровня АТ. У пациентов I основной группы уровни АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R-рецепторам и АТ к белку S100 по результатам тестов MMSE, МоСа, ЗиЧ, ЗаС имели слабую связь. Во II основной группе выявлена достоверная заметная обратная корреляционная связь уровней АТ к NMDA(GluN2A)-рецепторам, составившая по тесту MMSE (-0,538), по тесту МоСа (-0,317), по тесту РиЧ (-0,581), по тесту ЗаС (-0,522). Выявлена умеренная обратная корреляционная связь АТ к белку S100 по тесту MMSE (-0,348), по тесту РиЧ (- 0,341). Результаты статистически достоверны. Таким образом, наличие умеренных

когнитивных нарушений у больных с ХИМ II ст. имеют иммунологическую связь в виде активации иммунной системы, усиления синтеза изученных АТ, развивающихся на фоне гипоксически-ишемических явлений атеросклеротического характера. У пациентов с ХИМ I ст., вовлечение иммунной системы было выражено слабо.

При анализе клинических проявлений нами отмечено, что у пациентов с хроническими цереброваскулярными нарушениями как на начальных, так и на более выраженных стадиях изменяется психо-эмоциональное состояние, имеющее важное значение при прогнозе трудовой деятельности и в социальной сфере. Эти данные также отражены в ряде исследований [42; 51; 71; 98; 117; 157]. В исследовании использовали шкалы для определения уровня тревоги и для оценки наличия депрессии. Выявлено, что у пациентов с умеренными КН выявлен средний (с тенденцией к низкому) уровень тревоги, по данным ШТТ, медиана оценки составила 6 баллов, медиана оценки по ШГТ - 18 баллов, что соответствует наличию симптомов тревоги.

В группе с легкими КН медиана оценки по ШТТ составила 5 баллов, низкий уровень тревоги, по шкале ШГТ - 10 баллов, возможные тревожные расстройства. Результаты статистически достоверны ($P<0,001$). Уровень депрессии, по данным ШГД, также был выше в группе пациентов с умеренными КН, медиана оценки - 18 баллов, что соответствует депрессивным расстройствам средней степени тяжести, в группе с легкими КН - 10 баллов, что соответствовало легким депрессивным расстройствам, в группе контроля данный показатель был минимальным - 6 баллов.

В нашем исследовании изучена корреляционная связь изменений концентрации АТ и показателей тестов, отражающих тревожный синдром и проявления депрессии. У пациентов с ХИМ II ст. выявлена прямая, весьма высокая связь уровня АТ к D2R-рецепторам (0,906), по данным ШТТ, и прямая высокая связь (0,742), по данным ШГТ. Наличие депрессивного расстройства средней степени тяжести у больных с ХИМ II ст. имело прямую

заметную корреляцию уровня АТ к D2R-рецепторам (0,556), по данным ШГД.

Также выявлена прямая заметная корреляция уровня АТ к белку S100 в группе с ХИМ II ст., составившая (0,520) по ШГТ и (0,543) по шкале ШГД.

Результаты статистически достоверны.

Полученный результат важен для понимания клинических проявлений, патогенетического механизма, а также для использования иммунологических данных в качестве диагностического теста и назначения патогенетического лечения.

Таким образом, в проведенной научно-исследовательской работе выявлено, что клинические проявления ХИМ связаны с определенными патоморфологическими и патогенетическими механизмами. Показано, что основные изменения связаны с диффузным атеросклеротическим поражением сосудов мозга, нарушением гемодинамики, макроструктурными изменениями вещества мозговой ткани, вовлечением глутаматергической, дофаминергической систем, белка S100 – маркера повреждения нейронов в виде их активации, которые в итоге в результате цепи последовательных реакций способствуют гибели нейронов.

В нашей работе проведено комплексное исследование пациентов с хронической цереброваскулярной патологией на начальных и умеренно выраженных стадиях заболевания. Ранее полученные данные о генезе формирования когнитивных нарушений [29; 31; 50; 79; 108; 112], также подтвержденные в нашем исследовании, дополнены новыми результатами иммунологических изменений, проявляющихся в виде усиления синтеза аутоантител уже на ранних стадиях хронических цереброваскулярных заболеваний. Показано, что наиболее важным и сложным для диагностики ХИМ представляются начальные стадии, когда общемозговая симптоматика не столь выражена, пациенты не обращают внимание на появившиеся проявления утомляемости, забывчивости, негрубые проявления тревоги, когда отсутствуют характерные структурные изменения головного мозга.

При хронических ишемических повреждениях мозга, когда имеются нарушения целостности гематоэнцефалического барьера, утрачивается иммунная обособленность мозга, происходят активация аутоиммунных механизмов, структурное повреждение тканей головного мозга. Выявленные изменения вовлечения глутаматергической, норадренергической систем, белка S100, имеют важное практическое значение как ранний диагностический метод начавшихся хронических цереброваскулярных процессов.

Полученные результаты имеют новое направление в понимании патогенетических механизмов ХИМ, что расширяет современный взгляд на данную проблему. Использование иммунологических методов диагностики, а именно, концентрации аутоантител к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R - рецепторам, АТ к белку S100, помогут своевременно диагностировать, предотвратить не только интеллектуально-мнестические, когнитивные расстройства, но и нарушения тревожно-депрессивного характера, которые также способствуют усугублению и прогрессированию КН.

Результаты использования иммунологических реакций демонстрируют одну из возможностей обеспечения нейропротекции, нейропластичности, прекондиционирования, что в комплексе способствует улучшению адаптации нейронов в условиях снижения метаболизма, иммунологических изменений, и обеспечат функциональную сохранность нейронов, их пластичность. Практическое использование концентрации в сыворотке крови изученных аутоантител у пациентов с ХИМ обеспечит диагностику начальных стадий, обоснованный выбор патогенетической терапии, раннюю профилактику, позволит прогнозировать течение заболевание и его исход.

ВЫВОДЫ

1. При обследовании пациентов с ХИМ I и II стадий выявлено, что субъективные общемозговые симптомы сочетались с изменениями в системе брахиоцефальных артерий атеросклеротического нестенозирующего характера статистически достоверно в одностороннем бассейне ВСА (P<0,0001). Нейровизуальные признаки (по данным МРТ) диагностированы в виде легких атрофических, дисциркуляторных изменений (P<0,0001), явлений умеренного лейкоареоза (P<0,0001), лакунарных кист (P=0,016), расширения ликворных пространств, гидроцефалии (P=0,107). Выявленные изменения статистически значимы были в группе с ХИМ II стадии.

2. При исследовании когнитивных функций и психо-эмоциональных расстройств, по данным нейропсихологического тестирования, выявлено, что в группе с ХИМ I стадии диагностированы легкое снижение когнитивных функций, низкий уровень тревоги и легкие депрессивные расстройства, а в группе с ХИМ II стадии – умеренное снижение когнитивных функций, средний (с тенденцией к низкому) уровень тревоги, депрессивные расстройства средней степени тяжести. Выявленные изменения статистически значимы (P<0,001).

3. Выявленное повышение АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, отражающее вовлечение глутаматергической системы, коррелировало с изменениями когнитивной сферы у пациентов с ХИМ. Концентрация АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам в сыворотке крови в группе с ХИМ I стадии и ЛКН составила 24,09 мкг/мл, в группе ХИМ II стадии с УКН концентрация АТ составила 23,30 мкг/мл в сравнении с контрольной группой, где АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам составляли 4,29 мкг/мл. Результаты статистически значимы (P<0,001). У пациентов возрастной группы 67-75 лет уровень АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам был выше в сравнении с группой более младшего возраста, медиана оценки составила 31,30 мкг/мл, (P<0,001). В группе с ХИМ I стадии выявлена слабая корреляционная связь к уровню

АТ к NMDA(GluN2A) – рецепторам. В группе с ХИМ II стадии выявлена достоверная заметная обратная корреляционная связь уровней АТ к NMDA(GluN2A) – рецепторам (-0,538 по MMSE; -0,317 по тесту MoCa; -0,581 по РиЧ; -0,522 по ЗаС). Активация иммунной системы на ранних и умеренных стадиях ХИМ статистически достоверно выше, в сравнении с контрольной группой. Повышение АТ к NMDA(GluN2A) коррелирует со степенью тяжести КН.

4. Оценка концентрации АТ к D2R- рецепторам выявила их повышение и составила в группе ХИМ I стадии с ЛКН 18,70 мкг/мл, в группе ХИМ II стадии с УКН – 13,70 мкг/мл в сравнении с контрольной группой, где АТ к D2R-рецепторам были 4,10 мкг/мл (P<0,001). Выявлена прямая весьма высокая корреляционная связь наличия среднего (с тенденцией к низкому) уровня тревоги и концентрации АТ к D2R-рецепторам (0,906) по ШТТ и прямая высокая связь (0,742) по ШГТ в группе с ХИМ II ст. Депрессивные расстройства средней степени тяжести в группе с ХИМ II ст. имели прямую заметную корреляционную связь уровня АТ к D2R-рецепторам (0,556). Результаты статистически значимы. Повышение АТ к D2R-рецепторам коррелируют с психо-эмоциональными расстройствами и отражают связь с дофаминергической системой.

5. Концентрация АТ к белку S100, отражающая хроническое ишемическое поражение мозга, в группе ХИМ I и II стадий с ЛКН и УКН составила 19,50 мкг/мл, что достоверно выше, чем в контрольной группе, 7,44 мкг/мл (P<0,001). У пациентов возрастной группы 67-75 лет уровень АТ к белку S100 был выше в сравнении с группой младшего возраста, медиана оценки составила 24,10 мкг/мл, (P=0,012). Выявлена умеренная обратная корреляционная связь АТ к белку S100 (-0,348 по MMSE; -0,341 по РиЧ). Выявлена прямая заметная корреляционная связь уровня АТ к белку S100, составившая (0,520 по ШГТ), и прямая заметная связь (0,543 по ШГД). Результаты статистически значимы. Повышение АТ к белку S100 коррелирует со степенью КН и психо-эмоциональными расстройствами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с хронической ишемией мозга, с наличием общемозговых симптомов необходима рекомендация нейропсихологического тестирования с целью определения степени тяжести когнитивных нарушений и выявления изменений психо-эмоциональной сферы.

2. С целью определения патогенетических механизмов формирования когнитивных нарушений необходима рекомендация комплексного обследования пациентов с ХИМ, включающая ДС БЦА, МРТ головного мозга, биохимическое и иммунологическое обследования (АТ к NMDA(GluN2A)-рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100).

3. Повышение сывороточных АТ к NMDA(GluN2A)-рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 необходимо расценивать как показатели, отражающие патогенетические процессы ХИМ, активацию иммунных процессов на фоне атеросклеротических изменений вещества мозга. Повышение концентрации АТ, выявленное уже на начальных стадиях ХИМ, прогрессирует с возрастом больных. Высокие показатели АТ к NMDA(GluN2A)-рецепторам необходимо расценивать как фактор риска КН, а повышение АТ к D2R – рецепторам, АТ к белку S100 - как фактор риска симптомов тревоги и депрессивных расстройств. Методику исследования указанных иммунологических показателей необходимо рекомендовать в качестве раннего диагностического теста, определяющего прогноз формирования когнитивных нарушений, тревожного и депрессивного синдромов.

4. Выявленные аутоиммунные механизмы у больных с ХИМ на ранней и умеренной стадиях необходимо учитывать при выборе патогенетического метода медикаментозного лечения, начала реабилитационных мероприятий.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования заключаются в проведении патогенетического лечения у больных на ранних стадиях хронической ишемии мозга при выявлении повышенной концентрации АТ к NMDA(GluN2A) - рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 с оценкой иммунологических показателей в динамике. Использование исследования иммунологических данных в диагностике ХИМ на амбулаторном этапе повысит эффективность реабилитационных мероприятий, обеспечит раннюю профилактику цереброваскулярных заболеваний. Возможность использования иммунологических данных у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения для прогноза развития у них когнитивных нарушений, психо-эмоциональных расстройств, что важно для раннего начала профилактики этих нарушений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амелина, И.П. Окислительный стресс и воспаление как звенья одной цепи у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями / И.П. Амелина, Э.Ю. Соловьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. - Т. 119, № 4. - С. 106-114.

2. Антиоксидантная терапия при цереброваскулярных заболеваниях на фоне сахарного диабета и метаболического синдрома / М.М. Танашян [и др.] // Трудный пациент. - 2013. - №11 (1). - С. 26-31.

3. Антиоксидантная энергокоррекция при острой и хронической цереброваскулярной патологии / Е.В. Силина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. - 2013. - №10. - С. 88-94.

4. Антипенко, Е.А. Влияние неспецифической цитопротективной терапии на стрессоустойчивость и компенсаторные возможности пациентов с хронической ишемией головного мозга / Е.А. Антипенко, А.В. Дерюгина, А.В. Густов // Журнал неврологии и психиатрии. - 2015. - №12. - С. 74-78.

5. Антипенко, Е.А. Индивидуальная стрессоустойчивость и прогноз заболевания при хронической ишемии головного мозга / Е.А. Антипенко, А.В. Густов // Медицинский альманах. - 2014. - №3 (33). - С. 36-38.

6. Антипенко, Е.А. Роль стресс-регулирующей системы в поддержании компенсаторных возможностей при хронической ишемии головного мозга / Е.А. Антипенко, А.В. Густов // Медицинский альманах. - 2013. - №1 (25). - С. 105-108.

7. Антипенко, Е.А. Хроническая ишемия головного мозга / Е.А. Антипенко, А.В. Густов // Медицинский совет. - 2016. - №19. - С. 38-43.

8. Антонен, Е.Г. Опыт клинического применения вальдоксана (агомелатин) в лечении депрессии у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / Е.Г. Антонен, М.В. Никитина, М.М. Кручек // Журнал неврологии и психиатрии. - 2015. - №12. - С. 79-85.

9. Байдина, Т.В. Цитокиновый профиль больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий / Т.В. Байдина, В.Ю.

Мишланов, М.А. Данилова // Медицинский альманах.- 2011.- №1 (14). - С. 56-58.

10. Боголепова, А.Н. Проблема нейропластичности в неврологии / А.Н. Боголепова, Е.И. Чуканова // Международный неврологический журнал. - 2010. - № 8. - С. 69-72.

11. Боголепова, А.Н. Роль оксидантного стресса в развитии сосудистых когнитивных расстройств / А.Н. Боголепова // Журнал неврологии и психиатрии. - 2020. - №8. - С. 133-139.

12. Бурдаков, В.В. Когнитивные и вестибулярные нарушения у больных с хронической ишемией мозга / В.В. Бурдаков, Ю.С. Севастьянова // Оренбургский медицинский вестник. - 2020. - Т. 8, №1 (29). - С. 20-24.

13. Взаимосвязь маркеров окислительного стресса с клиническим течением хронической ишемии мозга / О.А. Азизова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. - 2013. - №9. - Вып. 2. - С. 21-27.

14. Власенко, А.Г. Нейровизуализация а дифференциальной диагностике деменций / А.Г. Власенко, С.Н. Иллариошкин // Журнал неврологии и психиатрии. - 2013. - №6. - С. 86-90.

15. Влияние карнозина на содержание полиаминов в эритроцитах крови больных с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией / М.Г. Маклецова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2012. - Т. 154. - №8. - С. 172-175.

16. Воробьева, О.В. Открытое сравнительное наблюдательное исследование эффективности и безопасности препарата адаптол в терапии тревожно-астенических расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга / О. В. Воробьева, В.В. Репина // Журнал неврологии и психиатрии. - 2016. - №3. - С. 20-24.

17. Глутаматные биомаркеры в комплексной диагностике острой и хронической ишемии головного мозга / Г.В. Пономарев, И.А. Вознюк, М.А. Идзуми, А.А. Скоромец // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2020. - Т. 14, №4. - С. 15-22.

18. Гоголева, А.Г. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний / А.Г. Гоголева, В.В. Захаров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2020. - Т. 12, № 5. - С. 84-91.

19. Гусев, Е.И. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / Е.И. Гусев, А.Н. Боголепова. - М.: МЕДпресс-инфо. - 2013. – 173 с.

20. Гусев, Е.И. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга / Е.И. Гусев, А.С. Чуканова // Журнал психологии и психиатрии. - 2015. - № 3. - С. 4-8.

21. Гусев В.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. - М.: Медицина, 2001. – 328 с.

22. Девликамова, Ф. И. Монотерапия легких когнитивных расстройств сосудистого генеза/ Ф.И. Девликамова, С.К. Перминова // Медицинский альманах. - 2011. - № 1 (14). - С. 71-75.

23. Деменция и умеренное когнитивное расстройство (дифференциальная оценка и терапия) / А.Г. Меркин [и др.] // Клиническая геронтология. - 2015. - № 5-6. - С. 55-59.

24. Деменция с тельцами Леви / О.С. Левин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. - 2012. - Вып. 2. - №10. - С. 3-12.

25. Диагностика адаптивных реакций крови при использовании стрессмодулирующей терапии у больных с хронической ишемией головного мозга / В.Н. Крылов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - № 12. - С. 25-27.

26. Динамика морфологической картины плазмы крови и когнитивных функций на фоне нейропротективной терапии при дисциркуляторной энцефалопатии / М.Б. Карпухина [и др.] // Медицинский альманах. - 2011. - №1 (14). - С. 69-71.

27. Доклиническая стадия болезней Альцгеймера / А.Г. Власенко [и др.] // Неврологический журнал. - 2012. - №2. - С. 39-44.

28. Долгова, И.Н. Дисциркуляторная (гипотоническая) энцефалопатия у пациентов молодого возраста / И.Н. Долгова, А.И. Стародубцев // Клиническая неврология. - 2011. - №3. - С. 31-32.

29. Ефремушкин, Г.Г. Артериальная гипертензия и дисциркуляторная энцефалопатия - что первично? / Г.Г. Ефремушкин, И.В. Подсонная // Кардиосоматика. - 2011. - Т.2. - № 4. - С. 28-34.

30. Ефремушкин, Г.Г. Ремоделирование артерий головы при дисциркуляторной энцефалопатии с артериальной гипертонией и острое нарушение мозгового кровообращения у лиц с радиационным анамнезом / Г.Г. Ефремушкин, И.В. Подсонная, С.Н. Белицкий // Российский кардиологический журнал. - 2016. - №4 (132). - С. 40-46.

31. Есин, Р.Г. Дисциркуляторная энцефалопатия и болезнь мелких сосудов / Р.Г. Есин, О.Р. Есин, И.Х. Хайруллин // Журнал неврологии и психиатрии. - 2016. - №8. - С. 109-113.

32. Захаров, В.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с когнитивными нарушениями / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Медицинский совет. – 2019. - № 6. – С. 27-33.

33. Захаров, В.В. Ведение коморбидных пациентов с хронической ишемией головного мозга и вертеброгенными болевыми синдромами / В.В. Захаров, В.В. Гринюк [и др.] // Медицинский совет. - 2019. - № 9. - С. 15-21.

34. Изучение антигрегационного и противоишемического действия мемантина и 5-гидроксиадамантан-2-она у пациентов с цереброваскулярной патологией и в эксперименте / М.М. Танашян [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2016. - Т. 79. - № 2. - С. 20-23.

35. Ишутина, Л.А. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и магнитно-резонансная томография головного мозга в оценке цереброваскулярной патологии у лиц молодого возраста / Л.А. Ишутина, Г.И. Арзамасцева, В.С. Сливкина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. Приложение к журналу. - 2015. - №4. - С. 72.

36. Кадыков, А.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: алгоритм диагностики и лечения у больных с артериальной гипертензией / А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2010. - № 3. - С. 12-17.

37. Камчатнов, П.Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения и возможности их фармакологической коррекции /П.Р. Камчатов, Г.С. Сальникова, Н.А. Михайлова // Журнал неврологии и психиатрии. - 2012. - №6. - С. 72-75.

38. Камчатнов, П.Р. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга / П.Р. Камчатов, О.В. Воробьева, А.П. Рачин // Журнал неврологии и психиатрии. - 2014. - №4. - С. 52-56.

39. Касаткин, Д.С. Нейроваскулярная единица как точка приложения действия некоторых вазоактивных и нейропротективных препаратов / Д.С.Касаткин // Журнал неврологии и психиатрии. - 2012. - №112 (9). - С. 103-108.

40. Клиническое значение гуморальных компенсаторных реакций в остром периоде ишемического инсульта / В.В. Алферова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. - 2011. - № 8. - С. 36-40.

41. Князева, А.С. Концентрация интерлейкинов в плазме крови больных хронической ишемией головного мозга, носителей генетического полиморфизма некоторых противовоспалительных цитокинов / А.С. Князева, Н.Н. Страмбовская, П.П. Терешков // Молекулярная медицина. - 2015. - № 6. - С. 48-52.

42. Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярными заболеваниями / П.Р. Камчатнов, З.Х. Осмаева, А.В. Чугунов [и др.] // Нервные болезни. - 2019. - № 3. - С. 25-29.

43. Коморбидность дисциркуляторной энцефалопатии с диабетической полинейропатией, лобной атаксией и уровнями микроэлементов в крови / О. Прокович [и др.] // Врач. - 2016. - №3. - С. 6-11.

44. Конопля, И.А. Иммунные и оксидантные нарушения у больных с хронической ишемией мозга и их коррекция / А.И. Конопля, В.Б. Ласков, А.А. Шульгинова // Журнал неврологии и психиатрии. - 2015. - №11. - С. 28-32.

45. Конопля, И.А. Хроническая ишемия головного мозга: состояние структурно-функциональных свойств эритроцитов / А.И. Конопля, А.А. Шульгинова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2016. - Т. 60. - № 1. - С. 17-21.

46. Коррекция когнитивных расстройств с помощью ангиопротекторной терапии у лиц с хронической ишемией мозга / Е.Г. Антонен [и др.] // Лечащий врач. - 2016. - №4. - С. 130-135.

47. Котова, О.В. Хроническая ишемия головного мозга и деменция / О.В. Котова // РМЖ. - 2011. - Т. 19. - № 15. - С. 933-936.

48. Лебедева, М.В. Практические аспекты лечения пациентов с хронической ишемией мозга и артериальной гипертонией в общесоматической практике / М.В. Лебедева // Терапевтический архив. - 2014. - № 9. - С. 124-128.

49. Левин, О.С. Диагностика и лечение деменций в клинической практике / О.С. Левин. - М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 255 с.

50. Ливиненко, М.А. Когнитивные нарушения у пожилых больных с цереброваскулярными заболеваниями / М.А. Ливиненко, А.С. Котов // Клиническая геронтология. - 2014. - № 7-8. - С. 9-11.

51. Липовецкий, Б.М. О причинах и проявлениях синдрома дисциркуляторной энцефалопатии / Б.М. Липовецкий // Евразийское Научное Объединение. - 2019. - № 1-4 (47). - С. 201-202.

52. Маркин, С.П. Современный подход к диагностике и лечению хронической ишемии мозга / С.П. Маркин // РМЖ. - 2010. - Т. 8. - №8. - С. 445-454.

53. Молодежный скрининг сосудистого возраста и борьба с атеросклеротическими заболеваниями / М.Е. Евсевьева, О.В. Сергеева, Е.Н.

Фурсова [и др.] // Кардиологический вестник. - 2020. - № S (спец. вып.). - С. 90.

54. Мокрушин, А.А. Влияние хлорпромазина на N-метил-D-аспартатные зависимые механизмы долговременной посттетанической потенции для понимания психических нарушений / А.А. Мокрушин // Молекулярная медицина. - 2016. - Т. 14. - №2. - С. 60-64.

55. Мохова, О.И. Деменция: диагностические и терапевтические аспекты / О.И. Мохова, И.В. Дамулин // Российский медицинский журнал. - 2014. - № 2. - С. 45-49.

56. Нарушения церебрального кровотока и окислительный стресс у больных диабетической энцефалопатией / М.Н. Ерохина [и др.] // Медицинский альманах. - 2011. - №1 (14). - С. 78-80.

57. Неверовский, Д.В. Проявления и диагностика дисциркуляторной энцефалопатии / Д.В. Неверовский // Клиническая геронтология. - 2012. - № 11-12. - С. 57-65.

58. Неспецифическая резистентность организма при хронической ишемии головного мозга / Е.А. Антипенко [и др.] // Медицинский альманах. - 2011. - №1 (14). - С. 60-62.

59. Неспецифические адаптационные реакции крови при хронической ишемии головного мозга / В.Н. Крылов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2010. - №12. - С. 28-30.

60. Новые подходы к ведению пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами / А. Бойко [и др.] // Врач. - 2014. - №12. - С. 54-59.

61. Нувахова, М.Б. Возрастные изменения иммунной системы и возникновение когнитивных расстройств при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера / М.Б. Нувахова, С.А. Рачин // Журнал неврологии и психиатрии. - 2020. - №8. - С. 154-159.

62. О ГАМК-ергическом механизме цереброваскулярного эффекта антагониста NMDA-рецепторов - МК-801 / Т.С. Ганьшина [и др.] //

Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2014. - Т. 77. - №6. - С. 8-12.

63. Определение нейрометаболизма у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями / Н.Н. Михеев [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2015. - № 2. - С. 15-22.

64. Особенности свободнорадикальных процессов при хронической ишемии головного мозга / С. Болевич [и др.] // Врач. - 2014. - №8. - С. 53-58.

65. Остроумова, Т.М. Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста, страдающих артериальной гипертензией / Т.М. Остроумова, В.В. Захаров // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. - № 23. – С. 6-12.

66. Павлова, Ю. С. Методы диагностики когнитивных нарушений при хроническом нарушении мозгового кровообращения и нейродегенеративных заболеваниях / Ю.С. Павлова, А.Н. Паюдис, О.С. Мирошникова // Современные тенденции в науке, технике, образовании: материалы X Междунар. науч.-практ. конф. – Смоленск, 2020. - С. 11-14.

67. Паркинсонизм, дисбазия и деменция у пациента с дисциркуляторной энцефалопатией III стадии / И.В. Дамулин [и др.] // Неврологический журнал. - 2010. - №2. - С. 43-51.

68. Парфенов, В.А. Дифференциальный диагноз и лечение дисциркуляторной энцефалопатии / В.А. Парфенов // Consilium medicum. - 2013. - Т. 15. - № 9. - С. 28-32.

69. Диагностика и лечение когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга: результаты Всероссийской неинтервенционной наблюдательной программы ДИАМАНТ / В.А. Парфенов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. - 2018. - №6.- С. 15-23.

70. Першина, Е.В. Влияние фармакологической модуляции активности метаботропных рецепторов глутамата на экспрессию их генов после эксайтотоксического повреждения гиппокампа / Е.В. Першина, М.В. Капралова, В.И. Архипов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2016. - Т. 162. - №12. - С. 756-759.

71. Пилипович, А.А. Умеренные когнитивные расстройства при хронической ишемии мозга / А.А. Пилипович // Неврология/ревматология. - 2014. - №2. - С. 10-14.

72. Применение ипидакрина при хронической ишемии головного мозга / А.А. Скоромец [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. - 2013. - №1. - С. 50-52.

73. Путилина, М.В. Астенические синдромы при хронической ишемии мозга и их коррекция / М.В. Путилина, М.В. Радишевский, Ц.С. Батороева // Неврология. Ревматология (Прил. Consilium medicum). - 2012. - № 2. - С. 22-25.

74. Путилина, М.В. Возможности ранней коррекции легких и умеренных когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / М.В. Путилина, Н.И. Шабалина // Лечащий врач. - 2010. - № 9. - С. 100-103.

75. Путилина, М.В. Хроническая ишемия головного мозга. Важность симптоматической терапии в повышении качества жизни больных / М.В. Путилина // Справочник поликлинического врача. - 2012. - №4. - С. 71-75.

76. Роль дисфункции эндотелия в формировании когнитивных нарушений / М.А. Хорева, Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер [и др.] // Атеросклероз. - 2020. - Т. 16, № 1. - С. 22-27.

77. Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в формировании когнитивных расстройств при возрастзависимой церебральной микроангиопатии / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, Б.М. Ахметзянов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2019. - Т. 119. - № 12-2. - С. 81-88.

78. Румянцева, С.А. Терапия когнитивных расстройств у больных хронической ишемией головного мозга / С.А. Румянцева, А.А. Кравчук, Д.Д. Рыжова // Медицинский альманах. – 2011. - № 1 (14). - С. 87-88.

79. Севастьянова, Ю.С. Клинико-неврологические, когнитивные и тревожно-депрессивные нарушения у больных с хронической ишемией мозга

/ Ю.С. Севастьянова, В.В. Бурдаков // Неврология. - 2015. - №10 (133). - С. 66-68.

80. Сибаров, Д.А. Особенности постсинаптических токов в первичной культуре нейронов коры головного мозга крыс / Д.А. Сибаров, С.М. Антонов // Российский физиологический журнал им И.М. Сеченова. - 2013. - №6. - С. 763-775.

81. Сидорова, О.П. Церебральная сосудистая патология при наследственной дисплазии соединительной ткани / О.П. Сидорова, С.В. Котов, Н.М. Поплавская // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. - 2012. - № 5. - С. 94-96.

82. Современный взгляд на патогенез и принципы диагностики дисциркуляторной энцефалопатии / Е.В. Хоженко, В.А. Кузьменко, Е.В. Новикова [и др.] // Вестник Медицинского стоматологического института. - 2020. - № 4 (55). - С. 25-29.

83. Страховская, Л.В. Место дисциркуляторной энцефалопатии в структуре цереброваскулярных заболеваний. Вопросы диагностики и лечения / Л.В. Страховская, В.В. Гудкова // Неврология. - 2009. - №2. - С. 28-34.

84. Табеева, Г.Р. Клиническая феноменология, механизмы формирования и патогенетическая терапия ранних проявлений хронической ишемии мозга / Г.Р. Табеева // Клиническая фармакология и терапия. - 2015. - №24 (4). - С. 81-87.

85. Танашян, М.М. Цереброваскулярные заболевания и персонифицированная профилактика / М.М. Танашян, А.А. Раскуражев, А.А. Корнилова // Профилактическая медицина. - 2021. - Т. 24, № 2. – С. 76-81.

86. Трифонова, Е.А. Исследование антагонистов NMDA-рецепторов при экспериментальном моделировании деменции / Е.А. Трифонова, А.Д. Мочалова, Е.В. Орлова // Forcipe. - 2021. - Т. 4, № S1. - С. 920.

87. Федин, А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга / А.И.Федин // Consilium medicum. - 2016. - Т. 18. - №2. - С. 8-12.

88. Фонякин, А.В. Сосудистые когнитивные расстройства и деменция: факторы риска и подходы к терапии / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // Consilium medicum. - 2011. - Т. 13. - № 2. - С. 81-85.

89. Хроническая ишемия головного мозга: синдромологические подходы к терапии / И.А. Щукин [и др.] // Consilium medicum. - 2015. - №1. - С. 17-24.

90. Хроническая ишемия как условие отбора устойчивых нейронов коры головного мозга человека / В.А. Акулинин [и др.] // Морфология. - 2016. - Т. 149. - №3. - С. 13.

91. Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения / И.А. Щукин [и др.] // Consilium medicum. - 2016. - Т. 18. - № 2. - С. 85-94.

92. Цереброваскулярная фармакология раздельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца / Р.С. Мирзоян [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2014. - Т. 77. - №3. - С. 3-8.

93. Цитокиновый спектр у больных хронической ишемией мозга (дисциркуляторной энцефалопатией) и коррекция его нарушений / Е.Ю. Воронина [и др.] // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". - 2014. - № 1. - С. 52-57.

94. Чуканова, Е.И. Актуальные вопросы диагностики и лечения хронической ишемии мозга у больных с артериальной гипертонией (Российская многоцентровая клинико-эпидемиологическая программа КАЛИПСО) / Е.И. Чуканова // Consilium medicum. - 2011. - Т. 13. - № 2. - С. 58-63.

95. Чуканова, Е.И. Контраверсии в неврологии - дисциркуляторная энцефалопатия /Е.И. Чуканова // Современная терапия в психиатрии и неврологии. - 2014. - № 5. - С. 38-42.

96. Яхно, Н.Н. Влияние возрастных, гендерных, сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение / Н.Н. Яхно [и др.] // Неврологический журнал. - 2018. - Т. 23. - №.4. - С.184-189.

97. Яхно, Н.Н. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на лёгкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте / Н.Н. Яхно [и др.] // Неврологический журнал. - 2018. - Т.23. - № 6. - С. 309-315.

98. Яхно, Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в российской популяции / Н.Н. Яхно [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Материалы XI Всеросс. съезда неврологов и IV конгресса национальной ассоциации по борьбе с инсультом. – 2019. – Т. 119. - № 5. – С.179.

99. Яхно, Н.Н. Доумеренные когнитивные расстройства в среднем и пожилом возрасте / Н.Н. Яхно [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Материалы XI Всеросс. съезда неврологов и IV конгресса национальной ассоциации по борьбе с инсультом. – 2019. – Т. 119. - № 5. – С. 180.

100. A novel restricted diffusion model of evoked dopamine / S.H. Walters [et al.] // ACS Chem Neurosci. - 2014. - Vol. 5. - Is. 9. - P. 776-783.

101. A review on Pathogenesis of Cerebral Ischemia/ M. Divya, PKM Nagarathna, V. Nagarjuna Reddy // Int J Pharm Sci Rev Res. - 2013. - Vol. 21. - Is. 1. - P. 125-130.

102. Activation of dopamine D4 receptors is protective against hypoxia/reoxygenation-induced cell death in HT22 cells / S. Shimada [et al.] //J Pharmacol. - 2010. - Vol. 114. - Is. 2. - P. 217-224.

103. Activation of NR2A receptors induces ischemic tolerance through CREB signaling / Y. Terasaki [et al.] // J Cerebr Blood Flow Metab. - 2010. - Vol. 30. - Is. 8. - P. 1441-1449.

104. Analyzing the Correlation between the Level of Serum Markers and Ischemic Cerebral Vascular Disease by Multiple Parameters / L. Dong [et al.] // Comput Methods Med. - 2015. - doi:10.1155/2015/972851.

105. Artery-related differences in atherosclerosis expression. Implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness / S. Dalageer [et al.] // Stroke. - 2007. - Vol. 38. - Is. 8. - P. 2698-2705.

106. Balanced oxidative status by nesfatin-1 in intestinal ischemia-reperfusion / C. Ayada [et al.] // Int J Clin Exp Med. - 2015. - Vol. 8. - Is. 3. - P. 3318-3324.

107. Baltan, S. Age-specific localization of NMDA receptors on oligodendrocytes dictates axon function recovery after ischemia / S. Baltan // Neuropharmacology. - 2016. - Vol. 110. - P. 626-632.

108. Barquera, S. Cardiovascular diseases in mega-countries: the challenges of the nutrition, physical activity and epidemiologic transitions, and the double burden of disease / S. Barquera, A. Pedroza-Tobias,C.Medina // Curr Opin Lipidol. - 2016. - Vol. 27. - Is. 4. - P. 329-344.

109. Behavioural and biochemical responses to methamphetamine are differentially regulated by mGlu2 and mGlu3 metabotropic glutamate receptors in mail mice / C.L. Busceti, R.P. Ginerete, L.Di Menna [et al.] // Neuropharmacology. - 2021. - Vol. 196. - P. 108692.

110. Biomarkers of brain injury in cerebral infections / UK Rohlwink, AA Figaji // Clin Chem. - 2014. - Vol. 60. - Is. 6. - P. 823-834.

111. Biomarkers for ischemic preconditioning: finding the responders / S. Koch [et al.] // J Cereb Blood Flow Metab. - 2014. - Vol. 35. - Is. 6. - P. 933-941.

112. Bhuiyn, MI Mechanisms and prospects of ischemia tolerance induced by cerebral preconditioning / MI Bhuiyan, YJ Kim // Int Neurorol J. - 2010. - Vol. 14. - Is. 4. - P. 203-212.

113. Blood biomarkers in the early stage of cerebral ischemia / I. Maestrini [et al.] // Rev Neurol (Paris). - 2016. - Vol. 172. - Is. 3. - P. 198-219.

114. Bonetti, PO Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk / PO Bonetti, LO Lerman, A. Lerman // Arterioscler. Tromb. Vsac. Biol. - 2003. - Vol. 23. - Is. 2. - P. 168-175.

115. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease: the LADIS study / H. Jokinen [et al.] // Neurology. - 2012. - Vol. 78. - Is. 22. - P. 1785-1792.

116. Brain extracellular fluid protein changes in acute stroke patients / L. Dayon [et al.] // J Proteome Res. - 2011. - Vol.10. - Is. 2. - P. 1043-1051.

117. Brief screening for mild cognitive impairment in subcortical ischemic vascular disease: a comparison study of the Montreal Cognitive Assessment with the Mini-Mental State Examination / Q. Xu [et al.] // Eur Neurol. - 2014. - Vol. 71. - Is. 3-4. - P. 106-114.

118. Capsaicin protects cortical neurons against ischemia/reperfusion injury via down-regulating NMDA receptors / M. Huang [et al.] // Exp Neurol. - 2017. - doi: 10.1016/j.expneurol.2017.05.001. [Epub ahead of print].

119. Chhabra, N. Endothelial dysfunction - a predictor of atherosclerosis / N. Chhabra // Internet J. Med. Update. - 2009. - Vol. 4. - Is. 1. - P. 33-41.

120. Chrysin Protects against Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Mice through Attenuation of Oxidative Stress and Inflammation / Y. Yao[et al.] // Int J Mol Sci. - 2014. - Vol. 15. - Is. 1. - P. 20913-20926.

121. Cryo-EM structures of the triheteromeric NMDA receptor and its allosteric modulation / W. Lu [et al.] // Science. - 2017. - Vol. 335. - Is. 6331. - P. 127-139.

122. Dassan, P. Criteria for a clinically informative serum biomarker in acute ischaemic stroke: a review of S100B / P. Dassan, G. Keir, MM Brown // Cerebrovasc Dis. - 2009. - Vol. 27. - Is. 3. - P. 295-302.

123. De novo expression of dopamine D2 receptors on microglia after stroke / JH Huck [et al.] // J Cereb Blood Flow Metab. - 2015. - Vol. 35. - Is. 11. - P. 1804-1811.

124. Devine, M. Do cerebral white matter lesions influence the rate of progression from mid cognitive impairment to dementia/ M. Devine, J. Fonseca, Z. Walker // Int Psychogeriatr. - 2013. - Vol. 25. - Is. 1. - P. 120-127.

125. Divya, M. A review on Pathogenesis of Cerebral Ischemia/ M. Divya, PKM Nagarathna, V. Nagarjuna Reddy // Int J Pharm Sci Rev Res. - 2013. - Vol. 21. - Is. 1. - P. 125-130.

126. Durukan, A. Preconditioning-induced ischemic tolerance: a window into endogenous gearing for cerebroprotection / A. Durukan, T. Tatlisumak // Exp Transl Stroke Med. - 2010. - Vol. 2. - P. 2-7.

127. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / RJ Esper [et al.] // Cardiovascular Diabetology. - 2006. - Vol. 5. - Is. 4. - P. 1-18.

128. Endothelial dysfunction in acute brain injury and the development of cerebral ischemia / SH van Ierssel [et al.] // J Neurosci Res. - 2015. - Vol. 93. - Is. 6. - P. 866-872.

129. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis / M. Mudau [et al.] // Cardiovasc. J. Afr. - 2012. - Vol. 23. - Is. 4. - P. 222-231.

130. Endothelin / AP Davenport [et al.] // Phaermacol Rev. - 2016. - Vol. 68. - Is. 2. - P. 357-418.

131. Erythropoietin reduces apoptosis of brain tissue cells in rats after cerebral ischemia/reperfusion injury: a characteristic analysis using magnetic resonance imaging / C-J Jiang [et al.] // Neural Regen Res. - 2016. - Vol. 11. - Is. 9. - P. 1450-1455.

132. From Rapid to Delayed and Remote Postconditioning: the Evolving Concept of Ischemic Postconditioning in Brain Ischemia / H. Zhao [et al.]// Curr Drug Targets. - 2012. - Vol. 13. - Is. 2. - P. 173-178.

133. Function and mechanism of toll-like receptors in cerebral ischemic tolerance: from preconditioning to treatment / P-F Wang [et al.] // J Neuroinflammation. - 2015. - Vol. 15. - Is. 80. - doi:10.1186/s12974-015-0301-0.

134. Genetic Mutation of GluN2B Protects Brain Cells Against Stroke Damages / N. Tang [et al.] // Mol neurobiol. - 2017. - doi: 10.1007/s12035-017-0562-y. [Epub ahead of print].

135. Ghosh, S. Mild Cognitive Impairment: A Brief Review and Suggested Clinical Algorithm/S. Ghosh, D. Libon, C. Lippa // Am J Alzheimers Dis Other Demen. - 2014. - Vol. 29. - Is. 4. - P. 293-302.

136. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / VL Feigin [et al.] // Lancet. - 2014. - № 383. - P. 245-254.

137. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease / S. Barquera [et al.] // Arch Med Res. - 2015. - Vol. 45. - Is. 5. - P. 328-338.

138. Growth factors in ischemic stroke / S. Lanfranconi [et al.] // J Cell Mol Med. - 2011. - Vol. 15. - Is. 8. - P. 1645-1687.

139. High plasma glutamate concentrations are associated with infarct growth in acute ischemic stroke / M. Castellanos [et al.] // Neurology. - 2008. - Vol. 71. - Is. 23. - P. 1862-1868.

140. High white matter lesion load is associated with hippocampal atrophy in mid cognitive impairment / C. Eckerstrom [et al.] // Dement Geriatr Cogn Disord. - 2011. - Vol. 31. - Is. 2. - P. 132-138.

141. Hypoxic viable tissue in human chronic cerebral ischemia because of unilateral major cerebral artery steno-occlusive disease / H. Saura [et al.] // Stroke. - 2015. - Vol. 46. - Is. 5. - P. 1250-1256.

142. Hydrogen sulfide protects blood-brain barrier integrity following cerebral ischemia / Y. Wang [et al.] // J Neurochem. - 2014. - Vol. 129. - Is. 5. - P. 827-838.

143. Human Microglia Transplanted in Rat Focal Ischemia Brain Induce Neuroprotection and Behavioral Improvement / D. Narantuya [et al.] // PLoS One. - 2010. - Vol. 5. - Is. 7. - doi:10.1371/journal.pone.0011746.

144. Igarashi, K. Modulation of cellular function by polyamines / K. Igarashi, K. Kashuwagi // Int J Biochem Cell Biol. - 2010. - Vol. 42. - Is. 1. - P. 39-45.

145. Igarashi, K. Use of polyamine metabolites as markers for stroke and renal failure / K. Igarashi, K. Kashuwagi // Methods Mol Biol. - 2011. - Vol.720. - Is. 1. - P. 395-408.

146. Impacts of N-Butylphthalide on expression of growth factors in rats with focal cerebral ischemia / Y. Jiang [et al.] // Bosn J Basic Med Sci. - 2016. - Vol. 16. - Is. 2. - P. 102-107.

147. Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia / S. Sotgiu [et al.] // European Journal of Neurology. - 2006. - Vol. 13. - Is. 5. - P. 505-513.

148. Intense correlation between brain infraction and protein-conjugated acrolein /R. Saiki [et al.] // Stroke. - 2009. - Vol. 40. - P. 3356-3361.

149. Jackman, K. Neurovascular Regulation in the Ischemic Brain / K. Jackman, C. Iadecola // Antioxid Redox Signal. - 2015. - Vol. 22. - Is. 2. - P. 149-160.

150. Jickling, GC Biomarker panels in ischemic stroke / GC Jickling, FR Sharp // Stroke. - 2015. - Vol. 46. - Is. 3. - P. 915-920.

151. Jickling, GC Blood Biomarkers of Ischemic Stroke / GC Jickling, FR Sharp // Neurothetapeutics. - 2011. - Vol. 8. - Is. 3. - P. 349-360.

152. Jin, G. The protective effect of ginko bilboa leaves injection on the brain dopamine in the rat model of cerebral ischemia/reperfusion injury / G. Jin, XR He, LP Chen // Afr Health Sci. - 2014. - Vol. 14. - Is. 3. - P. 725-728.

153. Knopman, DS Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective / DS Knopman, RC Petersen // Mayo Clin Proc. - 2014. - Vol. 89. - Is. 10. - P. 152-1459.

154. LADIS Study Group. 2001-2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: what have we learned about white matter

changes and small-vessel disease? // Cerebrovasc Dis. - 2011. - Vol. 32. - Is. 6. – P 577-588.

155. Lanza, IR Muscle mitochondrial changes with aging and exercise / IR Lanza, KS Nair // Am J Clin Nutr. - 2009. - Vol. 89. - Is.1. - P. 467-471.

156. Levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and P-selectin are decreased in children with autism spectrum disorder / CE Onore // Biol Psychiatry. - 2012. - Vol. 72. - Is. 12. - P. 1020-1025.

157. Levine, DA Vascular Cognitive Impairment: Disease Mechanisms and Therapeutic Implications / DA Levine, KM Langa // Neurotherapeutics. - 2011. - Vol. 8. - Is. 3. - P. 361-373.

158. Limited clinical value of multiple blood markers in the diagnosis of ischemic stroke / SA An [et al.] // Clin Biochem. - 2013. - Vol. 46. - Is. 9. - P. 710-715.

159. Manto, M., Modulation of excitability as an early change leading to structural adaptation in the motor cortex / M. Manto, N. Oulad ben Taib, A.R. Luft // J Neurosci Res. - 2006. - Vol. 83. - Is. 2. - P. 177-180.

160. Marsden, WN Stressor-induced NMDAR dysfunction as a unifying hypothesis for the aetiology, pathogenesis and comorbidity of clinical depression / WN Marsden // Med Hypotheses. - 2011. - Vol. 77. - Is. 4. - P. 508-528.

161. Martens, P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia / P. Martens, A. Raabe, P. Johnsson // Stroke. - 1998. - Vol. 29. - Is. 11. - P. 2363-2366.

162. McEwen, BS The brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal ortex over the life course / BS McEwen, JH Morrison // Neurol. - 2013. - Vol. 79. - Is. 1. - P. 16-29.

163. mGlu2/3 receptor in the prelimbic cortex is implicated in stress resilience and vulnerability in mice / X.-Y. Jing, Y. Wang, H.-W. Zou [et al.] // European Journal of Pharmacology. - 2021. - Vol. 906.- P. 174231.

164. Mild cognitive impairment. Part 1: clinical characteristics and predictors of dementia / OV Forlenza [et al.] // Rev Bras Psiquiatr. - 2013. - Vol. 35. - Is. 2. - P. 178-185.

165. Moorhouse, P. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments / P. Moorhouse, K. Rockwood // Lancet Neurol. - 2008. - Vol. 7. - Is. 3. - P. 246-255.

166. Neurobiochemical markers of brain ischemia in patients subjected to endoscopic skull base surgery under controlled hypotension / A. Sieskiewicz [et al.] // J Neurosurg Sci. - 2016. - Vol. 60. - Is. 3. - P. 313-319.

167. Neuroprotection Mediated through GluN2C-Containing N-methyl-D-aspartate (NMDA) Receptors Following Ischemia / C. Chung [et al.] // Sci Rep. - Vol. 15. - Is. 6. - P. - doi: 10.1038/srep37033.

168. Oliva, I. Dopamine release regulation by astrocytes during cerebral ischemia / I. Oliva, M. Fernández, ED Martín // Neurobiol Dis. - 2013. - Vol. 58. - Is. 7. - P. 231-241.

169. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease / S. Chrissobolis [et al.] // Front Biosci (Landmark Ed.). - 2011. - №16. - P. 1733-1745.

170. Panicar, KS Effect of Polyphenols on Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Neuronal Death and Brain Edema in Cerebral Ischemia / KS Panickar, RA Anderson // Int J Mol Sci. - 2011. - Vol. 12. - Is. 11. - P. 8181-8207.

171. Paoletti, P. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease / P. Paoletti, C. Bellone, Q. Zhou // Nat Rev Neurosci. - 2013. - Vol. 14. - Is. 6. - P. 383-400.

172. Park, MH Polyamines and Their Metabolites as Diagnostic Markers of Human Diseases / MH Park, K. Igarashi // Biomol Ther (Seoul). - 2013. - Vol. 21. - Is. 1. - P. 1-9.

173. Paslakis, G. The role of the glutamatergic system in pathophysiology and pharmacotherapy for depression: preclinical and clinical data / G. Paslakis, P.

Gass, M. Deuschle // Fortschr Neurol Psychiatr. - 2011. - Vol. 79. - Is. 4. - P. 201-212.

174. Pathogenic Role of Proinflammatory Cytokines in the Development of Chronic Cerebral Ischemia / D. Usmanova // European Psychiatry. - 2015. - Vol. 30. - Suppl. 1. - Is. 28-31. - P. 1562.

175. Plasmatic markers for early diagnostic and treatment decisions in ischemic stroke / DM Stanca [et al.] // J Med Life. - 2015. - Is. 8(Spec Issue). - P. 21-25.

176. Preconditioning neuroprotection in global ischemia involves NMDA receptor-mediated ERK-JNK3 crosstalk / QG Zhang [et al.] // Neurosci Res.p 2009. - Vol. 63. - Is. 3. - P. 205-212.

177. Prospective study on occupational stress and risk of stroke / A. Tsutsumi [et al.]. - 2009. - Vol. 169. - Is. 1. - P. 56-61.

178. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case control study / MJ O'Donnell [et al.] // Lancet. - 2010. - Is. 376. - P. 112-123.

179. Rodriguez Garcia, PL Diagnosis of vascular cognitive impairment and its main categories/ PL Rodriguez Garcia, D. Rodriguez Garcia // Neurologia - 2015. - Vol. 30. - Is. 4. - P. 223-239.

180. S100 and S100β: biomarkers of cerebral damage in cardiac surgery with or without the use of cardiopulmonary bypass / SM Yuan [et al.] // Rev Bras Cir Cardiovasc. - 2014. - Vol. 29. - Is. 4. - P. 630-641.

181. Serum S-100 beta as a possible marker of blood-brain barrier disruption / M. Kapural [et al.] // Brain Res. - 2002. - Vol. 940. - Is. 1-2. - P. 102-104.

182. Specific activation of mGlu2 induced IGF-1R transactivation in vitro through FAK phosphorylation / Y.J. Hu, Q. Sun, W.H. Zhang [et al.] // Acta Pharmacologica Sinica. - 2019. - Vol. 40, № 4. - P. 460-467.

183. Sun, Y. Identifying the Role of GluN2A in Cerebral Ischemia / Y. Sun, L. Wang, Z. Gao // FrontMol Neurosci. - 2017. - Vol. 10. - Is. 12. - doi:10.3389/fnmol.2017.00012.

184. Sufianova, GZ Effect of cyclopentyladenosine on lipid peroxidation during focal cerebral ischemia / GZ Sufianova, AA Sufianov, AG Shapkin // Bull Exp Biol Med. - 2014. - Vol. 157. - Is. 2. - P. 228-230.

185. Survey of comorbidities for hospitalized patients with cognitive disorders / WP Gong [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. - 2012. - Vol. 92. - Is. 3. - P. 156-159.

186. Sveinsson, OA Cerebral ischemia/infarction - epidemiology, causes and symptoms / OA Sveinsson, O. Kjartansson, EM Valdimarsson // Laeknabladid. - 2014. - Vol. 100. - Is. 5. - P. 271-279.

187. Targeting the neurovascular unit for treatment of neurological disorders / R.L. Vangilder // Pharmacol Ther. - 2011. - Vol. 130. - Is. 3. - P. 239-247.

188. The character of haemostatic disorders and level of protein S-100 in acute ischaemic stroke can affect survival in the first week of follow-up: a pilot study / M. Jastrzebska [et al.] // Blood Coaqul Fibrinolysis. - 2011. - Vol. 22. - Is. 5. - P. 388-395.

189. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review / KM Langa, DA Levine // JAMA. - 2014. - Vol. 312. - Is. 23. - P. 2551-2561.

190. The Role of GluN2A in Cerebral Ischemia: Promoting Neuron Death and Survival in the Early Stage and Thereafter / Y. Sun [et al.] // Mol Neurobiol. - 2017. - doi:10.1007/s12035-017-0395-8

191. The role of microglia and myeloid immune cells in acute cerebral ischemia / C. Benakis [et al.] // Front Cell Neurosci. - 2014. - №8. - P. 481.

192. The role of serum osteoprotegerin and S-100 protein levels in patients with acute ischaemic stroke: determination of stroke subtype, severity and

mortality / M. Üstündağ [et al.] // J Int Med Res. - 2011. - Vol. 39. - Is. 3. - P. 780-789.

193. Trace element, antioxidant activity, and lipid peroxidation levels in brain cortex of gerbils after cerebral ischemic injury / KM Fang [et al.] // Biol Trace Elem Res. - 2013. - Vol. 152. - Is. 1. - P. 66-74.

194. Traynelis, SF Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function/ SF Traynelis, LP Wollmuth, CJ McBain // Pharmacol Rev. - 2010. - Vol. 62. - Is. 3. - P. 405-496.

195. Treves, TA Modeling the dementia epidemic / TA Treves, AD Korczyn // CNS Neurosci. - 2012. - Vol. 18. - Is. 2. - P. 175-181.

196. Tsutsumi, A. Prospective study on occupational stress and risk of stroke / A. Tsutsumi // Arch. Intern. Med. - 2009. - Vol. 169. - Is. 1. - P. 56-61.

197. Upregulation of mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor in glial cells is associated with ischemia-induced glial activation / Y. Shen [et al.] // J Neuroinflammation. - 2012. - Is. 9. - P. 254.

198. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. American Stroke Association / PB Gorelick [et al.] // Stroke. - 2011. - Vol. 42. - Is. 9. - P. 2672-2713.

199. Wnt1 neuroprotection translates into improved neurological function during oxidant stress and cerebral ischemia through *A*KT1 and mitochondrial apoptotic pathways / ZZ Chong [et al.] // Oxid Med Cell Lonqew. - 2010. -Vol. 3. - Is. 2. - P. 153-165.

200. Yaidikar, L. Punicalagin attenuated cerebral ischemia-reperfusion insult via inhibition of proinflammatory cytokines, up-regulation of Bcl-2, down-regulation of Bax, and caspase-3 / L. Yaidikar, S. Thakur // Mol Cell Biochem. - 2015. - Vol. 402. - Is. 1-2. - P. 141-148.

201. Yung, Y. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease / Y. Yung, G.A. Rosenberg // Stroke. - 2011. - Vol. 42. - Is. 11. - P. 3323-3328.

202. Zetterberg, H. Cerebrospinal Fluid Analysis Should Be Considered in Patients with Cognitive Problems / H. Zetterberg, N. Mattsson, K. Blennow // Int J Alzheimer Dis. - 2010. - doi:10.4061/2010/163065.

203. Zlokovic, BV Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders / BV Zlokovic // Nat Rev Neurosci. - 2011. - Vol. 12. - Is. 12. - P. 723-738.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Мини - исследование умственного состояния (тест мини - ментал - MMSE)

Показатели оценка в баллах

Ориентация: Назвать дату

(год,месяц, число, день недели, время) _____/ 5

Назвать местонахождение

(страна,город,улица,больница,отделение) _____/ 5

Восприятие: Проводящий обследование называет 3 слова (например, яблоко, стол, карандаш). Больного просят повторить эти три слова; каждый правильный ответ оценивается в один балл. _____/ 3

Затем больного просят запомнить эти три слова (Повторять до тех пор, пока не будут воспроизведены правильно).

Внимание и счет: Вычесть из 100 число 7, затем из остатка снова вычесть 7, и так пять раз (100-7, 93-7,86-7, 79-7, 72-7) _____/ 5

(альтернативное задание – произнести слово из 5 букв, например, слово ПЕНАЛ, по буквам «наоборот»: Л А Н Е П)

Память: Припомнить 3 слова, заученных при выполнении второго задания _____/ 3

Речь, чтение и письмо:

Назвать два предмета (например, карандаш и часы) _____/ 2

Повторить «никаких если, но или нет » _____/ 1

Трехэтапная команда (например, команда «поднимите указательный палец правой рукой, дотроньтесь им до носа, затем до Вашего левого уха») _____/ 3

каждый правильный ответ оценивается в 1 балл

Прочесть и выполнить написанное на листе бумаги задание следующего содержания: «закройте глаза» _____/ 1

Написать предложение. Один балл ставится, если предложение имеет подлежащее и сказуемое и разумно по смысловому содержанию, _____/ 1

Срисовать рисунок (два пересекающихся пятиугольника) _____/ 1

При наличии 28-30 баллов когнитивные нарушения отсутствовали, легкие когнитивные нарушения отмечались при 26 - 27 баллах, умеренные – при 24 - 25 баллах, выраженные - при менее чем 24 баллах.

Приложение 2

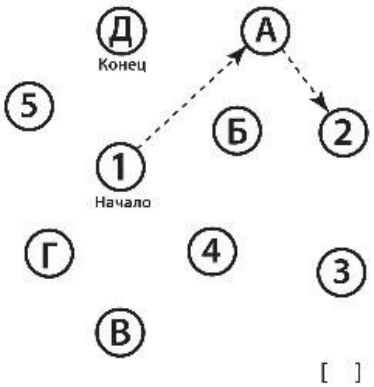
Монреальская шкала оценки когнитивных функций (тест МоСА)

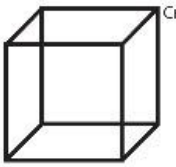
Максимально возможное количество баллов - 30; 26 баллов и более считается нормальным.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ:
Образование: **Дата рождения:**
Пол: **ДАТА:**

Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки





Скопируйте куб

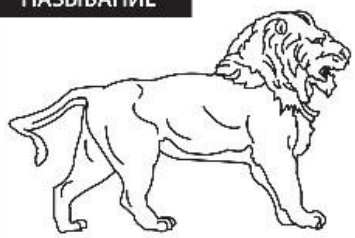
[ ] [ ]

Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)

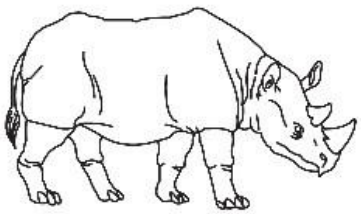
[ ] Контур [ ] Цифры [ ] Стрелки

БАЛЛЫ __/5

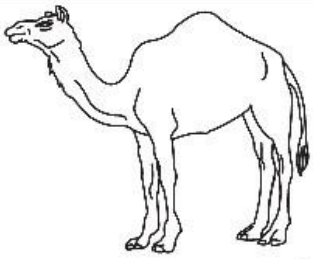
НАЗЫВАНИЕ



[ ]



[ ]



[ ]

__/3

ПАМЯТЬ

Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.

	ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ
Попытка 1					
Попытка 2					

нет баллов

ВНИМАНИЕ

Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [ ] 2 1 8 5 4

Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [ ] 7 4 2

__/2

Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок. [ ] Ф Б А В М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б

__/1

Серийное вычитание по 7 из 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65

4-5 правильных отв.: **3 балла**, 2-3 правильных отв.: **2 балла**, 1правильный отв.: **1 балл**, 0 правильных отв.: **0 баллов**.

__/3

РЕЧЬ

Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [ ]

Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. [ ]

__/2

Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л [ ] _____ (N ≥ 11слов)

__/1

АБСТРАКЦИЯ

Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты [ ] поезд - велосипед [ ] часы - линейка

__/2

ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ

Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	ЛИЦО [ ]	БАРХАТ [ ]	ЦЕРКОВЬ [ ]	ФИАЛКА [ ]	КРАСНЫЙ [ ]	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ Подсказка категории						
Множественный выбор						

__/5

ОРИЕНТАЦИЯ [ ] Дата [ ] Месяц [ ] Год [ ] День недели [ ] Место [ ] Город

__/6

Приложение 3

Личностная шкала проявлений тревоги Тейлора

1. Обычно я спокоен ,и вывести меня из себя нелегко. Да Нет
2. Мои нервы расстроены не более, чем у других людей. Да нет
3. У меня редко бывают запоры. Да нет
4. У меня редко бывают головные боли. Да нет
5. Я редко устаю. Да нет
6. Я почти всегда чувствую себя вполне счастливым. Да нет
7. Я уверен в себе. Да нет
8. Я практически никогда не краснею. Да нет
9. По сравнению со своими друзьями я считаю себя вполне смелым человеком. Да нет
10. Я краснею не чаще, чем другие. Да нет
11. У меня редко бывает сердцебиение. Да нет
12. Обычно мои руки достаточно теплые. Да нет
13. Я застенчив не более, чем другие. Да нет
14. Мне не хватает уверенности в себе. Да нет
15. Порой мне кажется, что я ни на что не годен. Да нет
16. У меня бывают периоды такого беспокойства, что я не могу усидеть на месте. Да нет
17. Мой желудок сильно беспокоит меня. Да нет
18. У меня хватает духа вынести все предстоящие трудности. Да нет
19. Я хотел бы быть таким же счастливым, как и другие. Да нет
20. Мне кажется порой, что передо мной нагромождены такие трудности, которые мне не преодолеть. Да нет
21. Мне нередко снятся кошмарные сны. Да нет
22. Я замечаю, что мои руки начинают дрожать, когда я пытаюсь что – либо сделать. Да нет
23. У меня чрезвычайно беспокойный и прерывистый сон. Да нет
24. Меня весьма тревожат возможные неудачи. Да нет
25. Мне приходится испытывать страх в тех случаях, когда я точно знал, что мне ничто не угрожает. Да нет
26. Мне трудно сосредоточиться на работе или на каком – либо задании. Да нет
27. Я работаю с большим напряжением. Да нет
28. Я легко прихожу в замешательство. Да нет

29. Почти все время испытываю тревогу из-за кого-либо или из-за чего-либо. Да нет

30. Я склонен принимать все слишком всерьез. Да нет

31. Я часто плачу. Да нет

32. Меня нередко мучают приступы рвоты и тошноты. Да нет

33. Раз в месяц или чаще у меня бывает расстройство желудка. Да нет

34. Я часто боюсь, что вот-вот покраснею. Да нет

35. Мне очень трудно сосредоточиться на чем- либо. Да нет

36. Мое материальное положение весьма беспокоит меня. Да нет

37. Нередко я думаю о таких вещах, о которых ни с кем не хотелось бы говорить. Да нет

38. У меня бывали периоды, когда тревога лишала меня сна. Да нет

39. Временами, когда я нахожусь в замешательстве, у меня появляется сильная потливость, что очень смущает меня. Да нет

40. Даже в холодные дни я легко потею. Да нет

41. Временами я чувствую себя совершенно бесполезным. Да нет

44. Порой мне кажется, что мои нервы сильно расшатаны, и я вот – вот выйду из себя. Да нет

45. Я часто ловлю себя на том, что меня что – то тревожит. Да нет

46. Я гораздо чувствительнее, чем большинство других людей. Да нет

47. Я почти все время испытываю чувство голода. Да нет

48. Ожидание меня нервирует. Да нет

49. Жизнь для меня связана с необычным напряжением. Да нет

50. Ожидание всегда нервирует меня. Да нет

Оценка результатов теста производилась путем подсчета количества ответов обследуемого, свидетельствующих о тревожности. Каждый ответ «да» на высказывания 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40,41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 и ответ «нет» на высказывания 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 оценивался в 1 балл. Затем подсчитывался суммарный балл.

Приложение 4

Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D)

Показатель	Оценка
Депрессивное настроение **Подавленность, безнадежность, беспомощность, ненужность**	
0 = отсутствуют	
1 = мрачность, пессимизм, безнадежность	
2 = периодическая плаксивость	
3 = частая плаксивость	
4 = пациент выражает только эти чувства как в спонтанных высказываниях, так и невербально	
Чувство вины	
0 = отсутствует	
1 = самоуничижение, считает, что подвел других	
2 = идеи собственной вины, постоянные размышления о прошлых ошибках или грехах	
3 = настоящее заболевание расценивается как наказание	
4 = вербальные галлюцинации обвиняющего или осуждающего содержания и/или зрительные галлюцинации угрожающего содержания. Иллюзия вины	
Суицидальные намерения	
0 = отсутствуют	
1 = чувствует, что жить не стоит	
2 = желание смерти, мысли о возможности собственной смерти	
3 = суицидальные мысли или жесты	
4 = суицидальные попытки (любая серьезная попытка оценивается как 4)	
Ранняя бессонница (трудности при засыпании)	
0 = отсутствие затруднений при засыпании	
1 = жалобы на эпизодические затруднения засыпания, т.е. более получаса	
2 = ежедневные жалобы на трудности при засыпании каждую ночь	
Средняя бессонница (бессонница)	
0 = отсутствует	
1 = пациент жалуется на беспокойный сон	
2 = пробуждения в течение ночи – любой подъем с постели оценивается как 2 (кроме подъема в туалет)	
Поздняя бессонница (ранние пробуждения)	
0 = отсутствует	
1 = раннее пробуждение утром с последующим засыпанием	
2 = при пробуждении заснуть повторно не удается	
Работоспособность и деятельность	

0 = трудностей не испытывает	
1 = мысли и ощущения усталости, слабости, несостоятельности, связанные с работой и хобби	
2 = утрата интереса к деятельности – работе или хобби – непосредственно в жалобах или косвенно заметная в апатии и нерешительности (чувство потребности в дополнительном усилии для начала работы)	
3 = уменьшение реального времени, проведенного за работой, или снижение продуктивности. В условиях стационара оценка 3 выставляется, если пациент проявляет активность в течение трех и более часов в день	
4 = неработоспособен по причине настоящего заболевания. В условиях стационара оценка 4 выставляется, если пациент не проявляет активности, кроме выполнения обязанностей под наблюдением	
Заторможенность **Замедленность мышления и речи; нарушение способности к концентрации; снижение двигательной активности**	
0 = нормальная речь и мышление	
1 = легкая заторможенность при беседе	
2 = заметная заторможенность при беседе	
3 = проведение беседы затруднено	
4 = проведение беседы невозможно	
Ажитация (возбуждение)	
0 = отсутствует	
1 = беспокойство	
2 = беспокойные движения руками, перебирание волос, очевидное беспокойство	
3 = подвижность, неусидчивость	
4 = постоянное перебирание руками, обкусывание ногтей, выдергивание волос, покусывание губ, пациент постоянно в движении	
Психическая тревога **Проявления:** **Субъективное напряжение и раздражительность, снижение концентрации** **Беспокойство по незначительному поводу** **Страхи** **Боится высказываться, пока не спросили** **Чувство паники** **Чувство нервозности**	
0 = отсутствует	
1 = легкая	
2 = умеренная	
3 = выраженная	
4 = инвалидизирующая	
Соматическая тревога Физиологические проявления тревоги: Желудочно-кишечные: сухость во рту, метеоризм, диспепсия, диарея, спазмы, отрыжка Сердечно-сосудистые: сердцебиение, головные боли Дыхательные: гипервентиляция, одышка Учащенное мочеиспускание Потливость	

Головокружение, диплопия Шум в ушах	
0 = отсутствует	
1 = легкая	
2 = умеренная	
3 = выраженная	
4 = инвалидизирующая	
Желудочно-кишечные соматические симптомы	
0 = отсутствуют	
1 = утрата аппетита, но принимает пищу самостоятельно, без принуждения	
2 = прием пищи только с принуждением. Нуждается в назначении слабительных или препаратов для купирования гастроинтестинальных симптомов	
Общие соматические симптомы (генитальные/расстройства сексуальной сферы)	
0 = отсутствуют	
1 = тяжесть в конечностях, голове или спине; боли в спине, мышцах, головные боли, чувство снижения энергии и упадка сил	
2 = любые выраженные симптомы оцениваются как 2	
Ипохондрия (ипохондрические расстройства)	
0 = отсутствует	
1 = поглощенность собой (телесно)	
2 = чрезмерная озабоченность своим здоровьем	
3 = убежденность в наличии соматических заболеваний	
4 = ипохондрический бред	
Снижение массы тела Оцените пункт А или пункт В	
А. Оценка по данным анамнеза	
0 = отсутствие снижения массы тела	
1 = вероятное снижение массы тела в связи с настоящим заболеванием	
2 = явное (со слов пациента) снижение массы тела	
В. Объективное снижение массы тела (при еженедельной оценке)	
0 = снижение массы тела менее чем на 0,5 кг за неделю	
1 = снижение массы тела на 0,5–1 кг за неделю	
2 = снижение массы тела более 1 кг за неделю	
3 = не оценивалось	
Критичность	
0 = осознание собственного заболевания и депрессии	
1 = осознает заболевание, но относит его на счет плохого питания, переутомления, вирусной инфекции, потребности в отдыхе и т.д.	
2 = отрицает наличие заболевания	
ОБЩАЯ ОЦЕНКА:	

Суммарный балл:
0–7 – норма
8–13 – легкое депрессивное расстройство
14–18 – депрессивное расстройство средней степени тяжести

19–22 – депрессивное расстройство тяжелой степени
Более 23 – депрессивное расстройство крайне тяжелой степени тяжести

Приложение 5

Шкала Гамильтона для оценки тревоги (HAM-A)

Шкала Гамильтона для оценки тревоги (HAM-A) позволяет количественно оценивать выраженность тревожного синдрома и часто используется для оценки антипсихотических препаратов. Она состоит из 14 показателей, каждый из которых определяется рядом симптомов. Каждый показатель оценивается по 5-балльной шкале от 0 (отсутствует) до 4 (тяжелый).

Тревожное настроение	Озабоченность, ожидание наихудшего	0 1 2 3 4
Напряжение	Вздрагивания, легко возникающая плаксивость, беспокойство, дрожь	0 1 2 3 4
Страхи	Боязнь темноты, незнакомых людей, одиночества	0 1 2 3 4
Инсомния	Затруднение засыпания, прерывистый сон, ночные кошмары	0 1 2 3 4
Интеллектуальные нарушения	Затрудненная концентрация внимания, снижение памяти	0 1 2 3 4
Депрессивное настроение	Снижение интереса к деятельности, ангедония, бессонница	0 1 2 3 4
Соматические жалобы (мышечные)	Боли в мышцах, бруксизм	0 1 2 3 4
Соматические жалобы (чувствительные)	Звон в ушах, нечеткость зрения	0 1 2 3 4
Сердечно-сосудистые симптомы	Тахикардия, сердцебиение, боль в грудной клетке, ощущение предобморочного состояния	0 1 2 3 4
Респираторные симптомы	Чувство давления в грудной клетке, ощущение удушья, одышка	0 1 2 3 4
Желудочно–кишечные симптомы	Дисфагия, тошнота или рвота, запор, снижение массы тела, чувство перенаполнения желудка	0 1 2 3 4
Мочеполовые симптомы	Учащение мочеиспускания или императивные позывы на мочеиспускание, дисменорея, импотенция	0 1 2 3 4
Вегетативные симптомы	Сухость во рту, приливы, бледность, потливость	0 1 2 3

		4
Поведение при беседе	Беспокойство, тремор, беспокойная походка	0 1 2 3 4

Общая оценка: _____

Оценка 6 и меньше – симптомов тревоги нет.
Оценка от 7 до 13 – могут быть тревожные расстройства.
Оценка от 14 до 20 – тревога.
Оценка от 21 до 28 – симптоматическая тревога.
Оценка более 29 — пациент с выраженным тревожным состоянием.
В целом оценка в 14 баллов является пограничной.