На правах рукописи

ХЫБЫРТОВА МАРИНА РУСЛАНОВНА

РОЛЬ ИЗУЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

3.1.24 – неврология

Ставрополь, 2022

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

Научный руководитель: Долгова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант: Батурин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Захаров Владимир Владимирович, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), доктор медицинских наук (г. Москва);

Камчатнов Павел Рудольфович, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (г. Москва).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России) (г. Волгоград).

Защита диссертации состоится 28 июля 2022 г. в 10.00 часов на заседании объединённого Диссертационного совета Д 999.237.02 при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России и ФГБУ «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» по адресу: **357501, Ставропольский край, г. Пятигорск, проспект Кирова, 30.**

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Пятигорского научно-исследовательского института курортологии – филиала ФГБУ «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (357501, г. Пятигорск, проспект Кирова, 30) и на сайте http://www.skfmba.ru.

Автореферат разослан « » 2022 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 999.237.02,
кандидат медицинских наук, доцент Е.Н. Чалая

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 [Гоголева А. Г., Захаров В. В., 2020; Евсевьева М. Е. с соавт., 2020; Хоженко Е. В. с соавт., 2020].

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 [Камчатнов П. Р. с соавт., 2019; Бурдаков В. В. с соавт., 2020; Павлова Ю. С. с соавт., 2020]. Установлено, что в развитии данной патологии участвуют такие процессы как окислительный стресс, нейровоспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушение гематоэнцефалического барьера, дисбаланс нейромедиаторов [Амелина И. П., Соловьева Э. Ю., 2019; Добрынина Л. А. с соавт., 2019; Хорева М. А. с соавт., 2020]. О роли иммунных факторов в развитии когнитивных расстройств свидетельствует высокая частота их совпадения у дизиготных близнецов – 35%, а у монозиготных она превышает 80% [Нувахова М. Б., 2020]. В современных научных работах [Пономарев Г. В. с соавт., 2020; Трифонова Е. А. с соавт., 2021; Hu Y. J. et al., 2019; Busceti C. L. et al., 2021; Jing X.-Y. et al., 2021], 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 [Танашян М. М., 2021]. 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% [Парфенов В.А. с соавт., 2018; Яхно Н.Н. с соавт., 2019; Остроумова Т.М., 2020]. Работы [Яхно Н.Н. с соавт., 2018; Липовецкий Б.М., 2019; Боголепова А.Н., 2020] не объясняют в полной мере механизмы изучаемых патологических процессов течения ХИМ.

Современные зарубежные публикации M. Huang et al., 2017; W. Lu et al., C.L. 2017; Y. Sun et al.,2017; Busceti et al., 2021; X.-Y. Jing et al., 2021 демонстрируют важную роль иммунологических факторов в развитии хронических ишемических повреждений. Имеющиеся научные утверждения о взаимосвязи иммунного ответа, активации аутоиммунных реакций и развития патофизиологических процессов 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 не достаточно 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 психоэмоциональный 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 NMDA – 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 21.02.2019 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 была 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дизайн исследования. 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».

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. Средний возраст обследованных составил 61,18 ± 8,19 года. Пациенты госпитализировались планово по направлению врачей поликлиник города. У 49 (49%) человек диагностировали ХИМ I стадии, у 51 (51%) - ХИМ II стадии.

Критерии включения в исследование: пациенты в возрасте от 45 до 75 лет; наличие информированного согласия на участие в исследовании; наличие церебральных жалоб у больного, включавших изменения когнитивной сферы, наличие атеросклеротического поражения сосудов; установленный диагноз ХИМ I и II стадии.

Критериями исключения из исследования: наличие в анамнезе эпизодов перенесенных транзиторных ишемических атак и острых нарушений мозгового кровообращения; перенесенные черепно-мозговые травмы; демиелинизирующие заболевания, эпилепсия и др. тяжелые неврологические заболевания; тяжелая

соматическая патология: ишемическая болезнь сердца, нарушение ритма сердца, хроническая патология почек, онкологические заболевания, анемия; отказ пациента от исследования.

Методы исследования. Для диагностики когнитивных нарушений использовали нейропсихологические шкалы: краткий тест психического состояния (Mini-Mental State Examination), монреальский когнитивный тест (МоСа-тест), тест рисования часов (РиЧ), тест запоминания 10 слов. Психо-эмоциональный статус оценивали по данным личностной шкалы тревоги Тейлора, шкале депрессии Гамильтона, шкале Гамильтона для оценки тревоги. Магнитно-резонансная томография головного мозга, позволившая диагностировать цереброваскулярные заболевания, сопоставляя МР-признаки с клиническими данными, проводилась на базе рентгенологического отделения ГКБ СМП г. Ставрополя (магнитно-резонансный томограф - Toshiba, 1,5 Т, Япония). Дуплексное сканирование - наиболее информативный метод оценки состояния брахиоцефальных артерий. Для этого использовался УЗ - сканер Vivid S6, производство General Electric. Датчики: линейный (8L RS, 13 МГц), конвексный (4C RS, 4 МГц). Иммунологические исследования выполнялось в ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии» г. Ставрополя. В сыворотке крови in vitro определяли количественное содержание специфических IgG-аутоантител (мкг/мл) к NMDA-рецепторам, к дофаминовым рецепторам второго типа (D2R), 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).

Статистическую обработку и оценку достоверности полученных результатов, которые обрабатывались в программах MS Excel ® 2007- 2013, программа статистической обработки IBM SPSS Statistics for Windows v.26.0 ® SPSS Ink. (Chicago, IL. USA). 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 использовали 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 Н – критерий Краскела-Уоллиса. Связи показателей в группах между ранговыми переменными оценивали с использованием корреляции (r) Спирмена, шкалы Чеддока. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Клинические и неврологические особенности больных с ХИМ I и II стадий.

Состав больных по возрасту и полу. Пациенты с ХИМ I стадии (49 человек) включены в I основную группу, у них диагностировали когнитивные нарушения легкой степени. Пациенты с ХИМ II стадии (51 человек) включены во II основную группу, у них выявлены когнитивные нарушения умеренной степени. Контрольную группу составили 30 человек соответствующего возраста без клинических проявлений ХИМ. Распределение больных по возрасту и полу 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.

При изучении анамнеза, клинических и неврологических данных у обследованных пациентов с ХИМ I и II стадий выявляли симптомы, являющиеся основной причиной обращения за медицинской помощью. В обеих основных группах выделены клинические синдромы, представленные в таблице 2.

Таблица 2

Основные клинические синдромы в группах больных с ХИМ I и 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%
	астенический	34	69,4%	28	54,9%
	когнитивных нарушений	35	71,4%	46	90,2%

	вестибулярный	12	24,5%	34	66,7%
	невротический	29	59,2%	32	62,7%
	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. Выявленная симптоматика не укаладывалась в определенный очаг поражения мозга.

Среди очаговых неврологических симптомов в I основной группе выявлены: парез конвергенции у 14(28,6%) человек, во II группе – у 19(37,2%) человек; парез лицевого нерва в I основной группе – у 7(14,3%) человек, во II группе – у 24(47,0%) человек; парез языкоглоточного нерва в I группе – у 2(4,0%) человек, во II группе – у 16(31,4%) человек; анизорефлексия в I группе – у 17(43,7%), во II группе – у 27(52,9%) человек; аксиальные знаки в I группе – у 11(22,4%), во II группе – у 21(41,2%) человек; интенционный тремор в I группе – у 7(14,3%), во II группе – у 32(62,7%) человек; не устойчивость в позе Ромберга в I группе – у 4(8,1%), во II – у 20(39,2%) человек; атактическая походка во II группе – у 17(33,3%) человек; симптом Россолимо – в I группе – у 8(16,3%), во II группе – у 13 (25,5%) человек.

Нейровизуальные и нейрофизиологические изменения больных с ХИМ I и II стадий. МР-признаками в I и II основных группах были диффузные изменения белого вещества головного мозга. Атрофические изменения (легкие) в I группе выявлены у 21 (42,8%), во II группе – у 43 (84,3%) больных (P<0,0001); лейкоареоз (мягкий) в I группе – у 28 (57,1%), во II группе – у 21 (41,17%) человек; лейкоареоз (умеренно сливающийся) в I группе – у 8 (16,3%), во II группе – у 26 (51,0%) человек (P<,0001); лакунарное состояние – в I группе – у 7 (14,3%), во II группе – у 18 (35,3%) человек (P<0,016); расширение ликворных пространств, гидроцефалия в I группе – у 19 (38,8%), во II группе – у 28 (55,0%) человек (P<0,107). Таким образом, МР-изменения вещества головного мозга чаще и статистически значимо выявлялись у пациентов II основной группы с ХИМ II стадии. (использовали Р - критерий Хи-квадрат).

При проведении ДС БЦА были выявлены диффузные изменения стенок сонных артерий атросклеротического не стенозирующего характера в I основной группе - у 43 (87,7%), во II группе – у 47 (92,1%) больных; патологическая извитость левой общей сонной артерии в I группе – у 17 (34,7%), во II группе – у 18 (35,3%) человек; гемодинамически не значимый стеноз обеих внутренних сонных артерий в I группе – у 16 (32,6%), во II группе – у 23 (45,0%) человек; гемодинамически не значимый стеноз внутренней сонной артерии односторонний в I группе – у 5 (10,2%), во II группе – у 28 (54,9%) человек (P<0,0001); гемодинамически не значимый стеноз обеих позвоночных

артерий в I группе – у 11 (22,4%), во II группе – у 19 (13,7%) человек; гипоплазия позвоночной артерии в I группе – у 2 (4,0%), во II группе – у 7 (13,7%) человек. Выявленные изменения общей сонной, внутренней сонной и позвоночных артерий носили гемодинамически не значимый характер.

Нейроиммунологические изменения у больных с ХИМ I и II стадий.

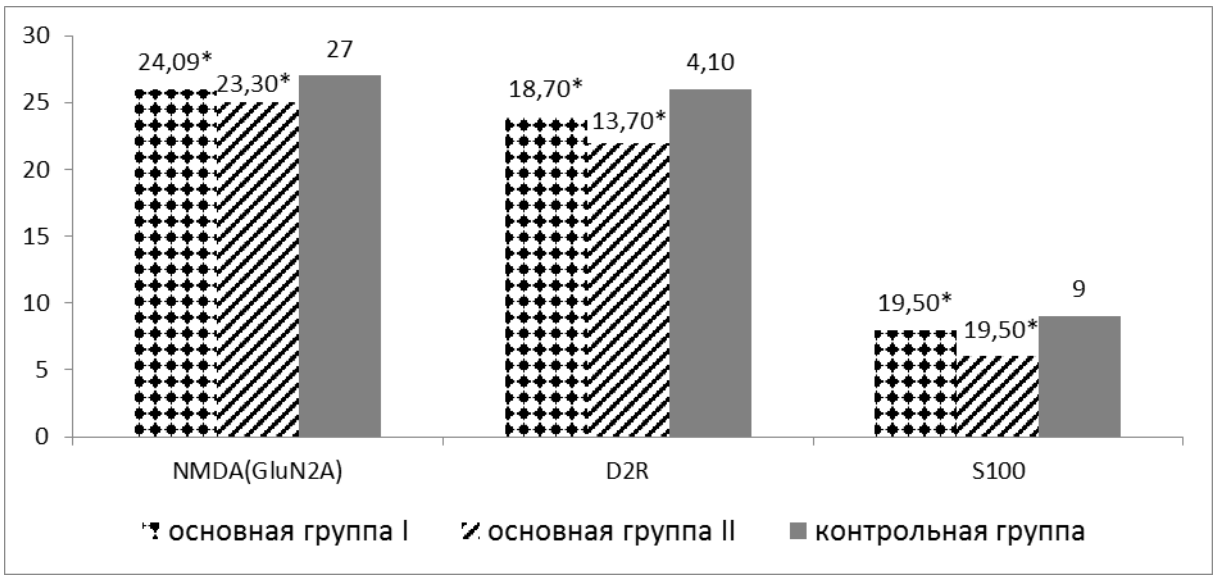
Для оценки влияния нейроиммунологических изменений исследовали уровень аутоантител (АТ) к NMDA- рецепторам, АТ к дофаминовым рецепторам 2 типа (D2R-рецепторы), АТ к белку S100. NMDA- рецепторы – инотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат. Они регулируют возбудимость нервной 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. Сбои в работе NMDA-рецепторов приводят к множеству тяжелых неврологических и психических нарушений.

Рецепторы дофамина участвуют во многих неврологических процессах, включая мотивацию, удовольствие, познание, память, обучение и мелкую моторику, а также модуляцию нейроэндокринной передачи сигналов. Дофамин играет важную роль в значимости стимула, обеспечении когнитивной деятельности.

При хронических ишемических повреждениях мозга прогностическое значение имеет изучение концентрации белка S100, синтезируемого астроцитами и оказывающего трофическое или токсическое действие на глиальные клетки, нейроны. Когнитивные нарушения при органических ишемических повреждениях мозга отражают ранние реактивные изменения белка S100. Уровень АТ к NMDA- рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных и контрольной группах представлены на диаграмме 1.

Диаграмма 1

Уровень АТ к NMDA- рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных и контрольной группах



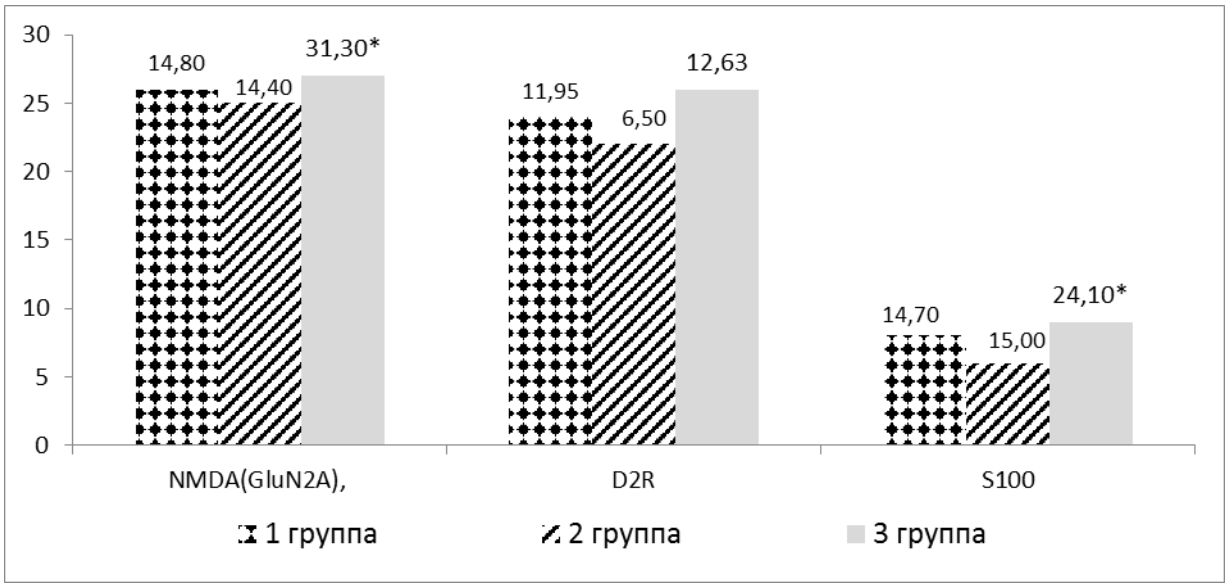
*- различия показателей статистически значимы (p<0,001)

Из данных диаграммы видно, что уровень АТ к NMDA- рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных группах статистически значимо был выше в сравнении с контрольной группой (P<0,001), (используемый метод: Краскела-Уоллиса).

Нами был проведен анализ уровня АТ к NMDA-рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 в зависимости от возраста больных, представленный на диаграмме 2. 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.

Диаграмма 2

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



*-различия показателей статистически значимы p=0,012

Из представленной диаграммы видно, что уровень АТ к NMDA-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 АТ в более старшей возрастной категории пациентов на фоне прогрессирования атеросклеротических изменений и проявлений хронической ишемии мозга.

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 (P<0,001), 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 (P<0,001), что соответствует умеренным КН. В группе контроля – медиана оценки 27 баллов, ИКР – 27-28 баллов, КН не выявлены. Медиана оценки по тесту МоСа в I основной группе пациентов с ХИМ I ст. составила 24 балла с ИКР от 24 до 25 баллов (P<0,001), что соответствует легким КН. Во II основной группе медиана составила 22 балла с ИКР от 21 до 22 баллов (P<0,001), что соответствует умеренным КН. В группе контроля медиана оценки КН составила 26 баллов с ИКР от 26 до 27 баллов, КН не выявлены. 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 (P<0,001), что соответствует легким КН. Во II основной группе медиана составила 6 баллов с ИКР от 5 до 6 баллов (P<0,001), 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. По тесту ЗаС медиана оценки в I основной группе пациентов с ХИМ I ст. составила 8 баллов с ИКР от 7 до 8 баллов (P<0,001), что соответствует легким КН. Во II основной группе медиана составила 6 баллов с ИКР от 5 до 6 баллов (P<0,001), 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. При анализе оценки КН по тестам MMSE, МоСа, РиЧ, ЗаС в I и II основных группах были установлены статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой (используемый метод: критерий Краскела-Уоллиса).

Корреляционная связь показателей тестов MMSE, МоСа, РиЧ, ЗаС и уровней АТ к NMDA-рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных и в контрольной группах представлена в таблице 3.

Таблица 3

Корреляционная связь показателей тестов MMSE, МоСа, РиЧ, ЗаС и уровней АТ к NMDA-рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных и в контрольной группах

показатель	Характеристика корреляционной связи			
	группа	ρ	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
уровень АТ к NMDA-рецепторам по шкале МоСа	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 МоСа	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 шкале МоСа	I основная	-0,190	слабая	0,191
	II основная	-0,221	слабая	0,120
	контрольная	0,304	умеренная	0,109
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
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-	I основная	0,081	нет связи	0,581
	II основная	0,130	слабая	0,362

рецепторам по шкале ЗаС	контрольная	-0,211	слабая	0,271
уровень АТ к белку S100 по шкале ЗаС	I основная	-0,056	нет связи	0,710
	II основная	-0,276	слабая	0,050
	контрольная	-0,195	слабая	0,310

Различия статистически значимы – P<0,001*; P=0,012; P=0,014; P=0,024 **

Таким образом, выявлена заметная обратная корреляционная связь АТ к NMDA-рецепторам, умеренная обратная связь АТ к белку S100 по шкале MMSE и умеренная обратная корреляционная связь АТ к NMDA-рецепторам по шкале МоСа в группе с ХИМ II ст. По шкале РиЧ выявлена заметная обратная корреляционная связь АТ к NMDA-рецепторам и умеренная обратная связь АТ к белку S100, по шкале ЗаС – заметная обратная связь АТ к NMDA-рецепторам в группе с ХИМ II ст. Наличие умеренных КН коррелирует с повышенным уровнем АТ к NMDA-рецепторам и АТ к белку S100 (использованный метод: ранговой корреляции Спирмена). Выявленные иммунологические данные указывают на усиление активации иммунной системы при наличии умеренных КН.

Психо-эмоциональный статус у больных с ХИМ I и II стадий и корреляционные связи с иммунологическими данными. Одним из клинических проявлений ХИМ являются изменения психо-эмоциональной сферы, которые зачастую затрудняют своевременную объективную оценку наличия когнитивных нарушений, что требует детальной дифференциальной диагностики для их подтверждения. Оценку психо-эмоционального статуса проводили с помощью тестов. Получены следующие результаты.

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 (P<0,001), что соответствовало низкому уровню тревоги; во II основной группе пациентов с ХИМ II ст. - 6 баллов с ИКР от 4 до 13,50 балла (P<0,001) – средний (с тенденцией к низкому) уровень тревоги. У пациентов контрольной группы медиана оценки по тесту ШТТ составила 2,5 балла с ИКР от 2 до 3 баллов. По результатам шкалы Гамильтона для оценки тревоги (ШГТ) выявлено, что медиана оценки в I основной группе с ХИМ I ст. составила 10 баллов с ИКР от 8 до 10 баллов (P<0,001), 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 (P<0,001), что соответствует наличию симптомов тревоги. У пациентов в группе контроля медиана оценки составила 6 баллов с ИКР от 4 до 6 баллов. 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 (P<0,001), что соответствует

легким депрессивным расстройствам; во II основной группе пациентов с ХИМ II ст. - 18 баллов с ИКР от 16 до 18 баллов (P<0,001) – депрессивеые расстройства средней степени тяжести. В группе контроля медиана оценки составила 6 баллов с ИКР от 5 до 6 баллов. При анализе оценки уровня тревоги и явлений депрессии по тестам ШТТ, ШГТ, ШГД в I и II основных группах были установлены статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой (используемый метод: критерий Краскела-Уоллиса).

Корреляционная связь показателей тестов ШТТ, ШГТ, ШГД и уровней АТ к NMDA-рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных и в контрольной группах представлена в таблице 4.

Таблица 4

Корреляционная связь показателей тестов ШТТ, ШГТ, ШГД и уровней АТ к NMDA-рецепторам, АТ к D2R-рецепторам, АТ к белку S100 в I и II основных и в контрольной группах

показатель	Характеристика корреляционной связи			
	группа	ρ	теснота связи по шкале Чеддока	p
уровень АТ к NMDA-рецепторам по шкале ШТТ	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 ШТТ	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 ШТТ	I основная	-0,162	слабая	0,265
	II основная	0,464	умеренная	<0,001*
	контрольная	0,066	нет связи	0,734
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
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-	I основная	-0,142	слабая	0,329
	II основная	0,556	заметная	<0,001*

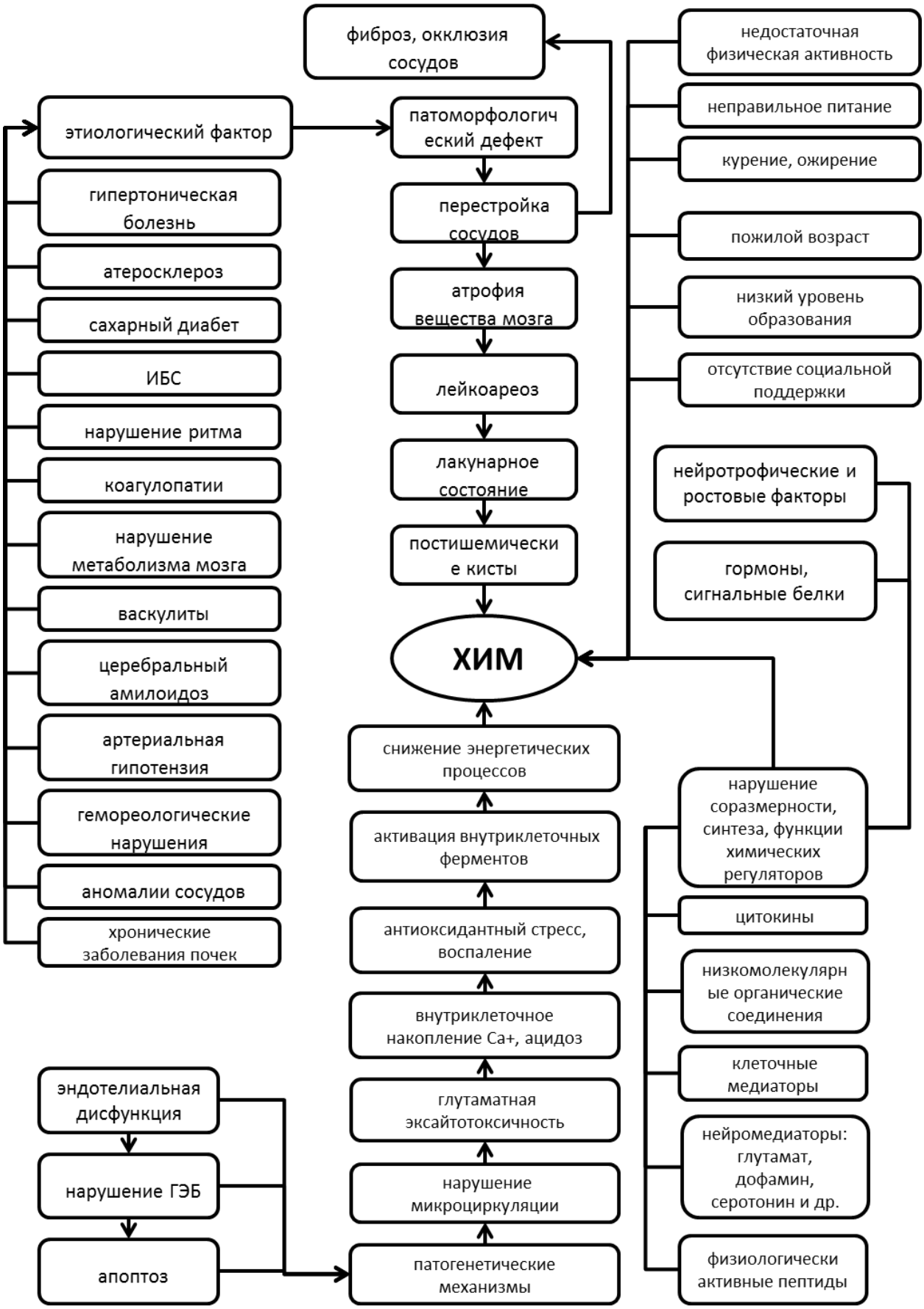
рецепторам – по шкале ШГД	контрольная	0,040	нет связи	0,834
уровень АТ к белку S100 - по шкале ШГД	I основная	-0,147	слабая	0,313
	II основная	0,520	заметная	<0,001*
	контрольная	0,228	слабая	0,226

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

Таким образом, у пациентов II основной группы с ХИМ II ст. с наличием среднего (с тенденцией к низкому уровню тревоги) выявлена прямая, весьма высокая корреляционная связь АТ к D2R- рецепторам и умеренная связь АТ к белку S100 по данным ШТТ. По данным ШГТ выявлена прямая высокая связь АТ к D2R-рецепторам и прямая заметная связь АТ к белку S100, что соответствует наличию тревожного синдрома. По данным ШГД с наличием депрессивного расстройства средней степени тяжести выявлена прямая заметная корреляционная связь АТ к D2R- рецепторам и АТ к белку 100. (использованный метод: ранговой корреляции Спирмена). Выявленные иммунологические данные указывают на усиление активации иммунной системы при наличии тревожного синдрома среднего уровня и депрессивного расстройства средней степени тяжести.

Проведенное исследование позволило предположить возможные патогенетические механизмы, приводящие к формированию клинической картины ХИМ. Эти механизмы представлены на схеме.

Схема. Возможные патогенетические механизмы формирования ХИМ



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) - рецепторам 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 легкими КН и умеренными КН 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-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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Долгова И.Н., Хыбыртова М.Р. Неврологические осложнения у больных с хронической ишемией мозга (тезисы). Конгресс с Международным участием «Давиденковские чтения». Санкт-Петербург. - 2017 г. - с. 94-95.
2. S. Krokhmal, I. Dolgova, V. Baturin, M. Khybyrtova. Actual problems of chronic brain ischemia // Journal of Neurological Sciens. – 2017. Т. 381. - № S. – p. 614.
3. I. Dolgova, V. Baturin, M. Khybyrtova. Autoimmune mechanism of cognitive impairment // Journal of Neurological Sciens. – 2017. Т. 381. - № S. – p. 287.
4. **М.В. Батурина, И.Н. Долгова, М.Р. Хыбыртова, Ф.Ш. Шамасурова. Клинико-нейроиммунологические корреляции при хронической ишемии мозга // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. №1(13).-с. 110-112.**
5. Долгова И.Н., Хыбыртова М.Р. Нейроиммунологические аспекты в патогенезе хронической ишемии мозга. Сборник тезисов. Юбилейный конгресс с Международным участием «XX Давиденковские Чтения к 125-летию создания первой в России кафедры усовершенствования врачей-неврологов». Санкт-Петербург. - 2018г. - С.119-120.
6. Хыбыртова М.Р., Долгова И.Н., Карпов С.М., Симхес Ю.В. Основные причины цефалгического синдрома при хронической ишемии мозга // Российский журнал боли. Ростов на Дону. – 2018. - №2 (56). – с.78-79.
7. Хыбыртова М.Р., Долгова И.Н., Батурин В.А. Роль аутоантител к рецепторам у больных с хронической ишемией мозга. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. 2019. - Том 119. - №5. – с. 489.
8. **Долгова И.Н., Хыбыртова М.Р. Медикаментозная коррекция хронических цереброваскулярных нарушений // Врач. – 2021. – Т.32. - №9. – с 57-59.**

9. **Долгова И.Н., Хыбыртова М.Р., Батурин В.А., Муратова А.Ю. Факторы формирования хронических цереброваскулярных нарушений // Современные проблемы науки и образования. 2021. - №5. - URL:https://science-education.ru/article/view? DOI.10.17513/spno.31150**
10. **Хыбыртова М.Р., Долгова И.Н., Батурин В.А., Карпов С.М., Симхес Ю.В. Новые патогенетические аспекты при хронической ишемии мозга // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17. - № 1. -с. 14-16.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ – аутоантитела

ДС БЦА – дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий

ЗаС – тест запоминания 10 слов

ИКР – интервкартильный размах

КН – когнитивные нарушения

МРТ – магнитно-резонансная томография

РиЧ – тест рисования часов

ХИМ – хроническая ишемия мозга

ШГД – шкала Гамильтона для оценки депрессии

ШГТ – шкала Гамильтона для оценки тревоги

ШТТ – личностная шкала тревоги Тейлора

D2R – дофаминовые рецепторы 2 типа

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса

MoCa – монреальский когнитивный тест

NMDA(GluN2A) - ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат