

На правах рукописи

НЕЧУНАЕВА

Екатерина Владимировна

**ИММУНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В РАННЕЙ
ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор, заслуженный врач РФ

Шумахер Григорий Иосифович

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор

Воробьева Елена Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Надеждина Маргарита Викторовна

доктор медицинских наук, профессор

Альтман Давид Шурович

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «22» апреля 2010 года в 10 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.102.03 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17, с авторефератом – на сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан «10» марта 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Базарный В.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Сосудистые заболевания головного мозга из-за значительной распространенности и тяжелых, чаще всего необратимых последствий представляют серьезную медицинскую и социальную проблему как в нашей стране (Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В., 2003; Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В., 2006), так и в большинстве экономически развитых стран мира (Доннан Дж.А., 2007; Хачински В., 2007). Несмотря на отчетливые успехи в области лечения инсульта, наиболее оптимальным подходом остается первичная профилактика, в первую очередь, ранняя диагностика хронической ишемии головного мозга (ХИМ), когда патологический процесс еще обратим, а профилактические мероприятия наиболее эффективны (Оганов Р.Г., 2001, Скворцова В.И., 2007). Однако клиническая картина ранних стадий проявляется в виде неспецифических психоневрологических синдромов, а имеющиеся критерии постадийной диагностики основаны не на объективных количественных параметрах, а на степени выраженности неврологической симптоматики (Дамулин И.В. и соавт., 2000; Одинак М.М., 2007). Существующие методы исследования на ранних стадиях часто бывают малоинформативны или неспецифичны. Кроме того, и клиническая картина, и результаты исследований не всегда отражают истинную тяжесть состояния, степень поражения центральной нервной системы и дальнейший прогноз развития заболевания.

Если механизмы развития патологического процесса при острых нарушениях мозгового кровообращения достаточно подробно изучены (Скворцова В.И. и соавт., 2005; Whetsell W.O., Shapira N.A., 1993), то патогенез нейродегенеративного процесса при хронической ишемии мозга остается не полностью исследованным. В настоящее время накопилось большое количество научных данных, свидетельствующих о ключевой роли сосудистого эндотелия в инициации гипертонического и атеросклеротического поражения сосудов (Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., 2003; Taddei S. et al., 1998; Landmesser U. et al., 2000, 2007; Bonetti P.O. et al., 2003). До определенного времени исследование маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) на ранних стадиях атеросклероза и ГБ оставалось прерогативой кардиологии (Cai H., Harrison D.G., 2000; Verma S. Anderson T.J., 2002). Работы, посвященные изучению роли эндотелия в патогенезе церебральных сосудистых нарушений, довольно разрозненны и не отражают истинную картину патогенеза (Дубенко О.Е. и соавт., 1999; Шутов А. А., 2005; Домашенко М.А., 2006; Гусев Е.И. и соавт., 2006, 2007; Мартыанова Е.В., 2007).

Большинство исследований, посвященных изучению функции эндотелия, определяют в крови содержание тех или иных эндотелиальных медиаторов, в том числе одного из мощнейших вазоконстрикторов – эндотелина-1 (ЭТ-1), синтез которого резко увеличивается при активации эндотелия (Masaki T., 1995; Kaasjager K.A. et al., 1997; Monge J.C., 1998; Teerlink J.R., 2005). Состояние же самой эндотелиальной стенки, выраженность процессов апоптоза

эндотелиоцитов под воздействием неблагоприятных факторов можно оценить по циркулирующим в крови десквамированным эндотелиоцитам (ЦДЭ) (Малышев И.Ю., Монастырская Е.А., 2000; Петрищев Н.Н. и соавт., 2001; Dimmeler S. et al., 1998).

Оценка морфологического и функционального состояния эндотелия диктуется тем, что он является важной составной частью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), повреждение которого ведет к запуску сложного каскада аутоиммунных реакций в головном мозге (Одинак М.М., Вознюк И.А., 2003). В этом плане перспективным направлением научных исследований является изучение нейроспецифических белков (НСБ) и антител к ним, отражающих степень нейроиммунной аутоагрессии при повреждении ГЭБ. Среди НСБ наиболее изученными являются: нейронспецифическая енолаза (NSE) – маркер нейронов, белок S100 – маркер астроцитов и основной белок миелина (MBP) – маркер олигодендроцитов. Повышение НСБ в крови указывает на повреждение нервной ткани и позволяет дать прижизненную оценку состояния ЦНС и динамики нейродегенеративного процесса при ХИМ. Однако до настоящего времени нейроиммунологическая диагностика применялась при острых нарушениях мозгового кровообращения, хронические же формы выступали в качестве группы сравнения (Мартынова Г.И. 2001; Скворцова В.И. и соавт., 2005; Петров С.В., 2005; Чехонин В.П. и соавт., 2007). В связи с этим исследование новых методов диагностики ХИМ на основе нейроиммунологических и биохимических критериев в комплексе со стандартными методами является актуальной проблемой современной медицины.

Цель исследования: определить диагностическое значение показателей нейродегенеративных процессов и дисфункции эндотелия на ранних стадиях хронической ишемии головного мозга.

Задачи исследования:

1. Показать клинично-функциональные особенности хронической ишемии головного мозга I и II стадии.
2. Определить маркеры эндотелиальной дисфункции (циркулирующие десквамированные эндотелиоциты, эндотелин-1) и маркеры активности атеросклероза (показатели липидного обмена, высокочувствительный С-реактивный белок, фибриноген) у больных хронической ишемией головного мозга I и II стадии.
3. Исследовать маркеры нейродегенеративных процессов (нейронспецифическая енолаза, белок S100, антитела к энцефалитогенному протеину) у больных хронической ишемией головного мозга I и II стадии.
4. Выявить связь степени выраженности эндотелиальной дисфункции с активностью нейродегенеративных процессов на ранних стадиях хронической ишемии головного мозга.
5. Оценить возможность использования нейроспецифических белков в оценке эффективности медикаментозной коррекции неврологических и нейродегенеративных нарушений у больных хронической ишемией головного мозга I и II стадии.

Научная новизна исследования. Установлено, что на ранних стадиях ХИМ имеют место эндотелиальная дисфункция и нейродегенеративные процессы, которые усугубляются по мере прогрессирования заболевания и взаимосвязаны с наличием у пациентов факторов риска и результатами клинико-функционального исследования. Научно обосновано использование маркеров эндотелиальной дисфункции и нейродегенеративных процессов в качестве чувствительных методов диагностики ранних стадий ХИМ.

Впервые установлена взаимосвязь между выраженностью эндотелиальной дисфункции и активностью нейроиммунной аутоагрессии, что доказывает важную роль в патогенезе ХИМ аутоиммунной агрессии через повреждение ГЭБ.

Впервые определена диагностическая значимость нейроспецифических белков в качестве критериев эффективности медикаментозной коррекции неврологических и нейродегенеративных нарушений при ХИМ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Проведенное клинико-иммуно-биохимическое исследование расширяет существующие представления о состоянии основных звеньев патогенеза ХИМ. Показана значимая роль дисфункции эндотелия как предиктора повреждения ГЭБ и запуска нейроиммунной аутоагрессии. Подтверждена роль аутоиммунных реакций и вызываемого ими локального воспаления в патогенезе нейродегенеративного процесса при ХИМ.

Определение показателей нейродегенеративных процессов и дисфункции эндотелия имеет несомненную практическую значимость для диагностики начальных стадий ХИМ, когда стандартные методы диагностики малоинформативны, а клинические проявления еще обратимы. Изученные иммуно-биохимические показатели позволяют качественнее оценивать стадию и прогноз заболевания, а также эффективность проводимого лечения, и могут быть использованы в клинической практике врача-невролога.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных начальных стадий ХИМ отмечаются статистически достоверные признаки нарушения функции сосудистого эндотелия, повреждения ГЭБ и выхода нейроспецифических белков «за пределы» мозга.

2. Выраженность изменений биохимических и иммунологических показателей коррелирует с тяжестью неврологической симптоматики и данными клинико-функциональных методов.

3. Степень выраженности эндотелиальной дисфункции сопряжена с активностью нейродегенеративного процесса при ХИМ, что обосновывает и расширяет представления о ключевой роли ЭД в повреждении ГЭБ и запуске нейроиммунной аутоагрессии на ранних стадиях ХИМ.

4. Определение маркеров ЭД и НСБ в комплексе со стандартными методами диагностики позволяет своевременно и более качественно диагностировать ранние стадии ХИМ и контролировать эффективность проводимого лечения.

Внедрение результатов работы в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в КГУЗ «Диагностический центр Алтайского края», НУЗ «Отделенческая клиническая больница ст. Барнаул».

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на краевой научно-практической конференции «Демиелинизирующие заболевания нервной системы. Актуальные вопросы неврологии» (Барнаул, 2007 г.), II Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Санкт-Петербург, 2007 г.), 3-ей Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» (Новосибирск, Томск, 2007 г.), IX научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь-Барнаулу» (Барнаул, 2007 г.) с присуждением III места, краевой научно-практической конференции «Пароксизмальные состояния в неврологии. Актуальные вопросы» (Барнаул, 2007 г.), Российской научно-практической конференции «Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения» (Новосибирск, 2008 г.) с присуждением I места в конкурсе молодых ученых, X городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь-Барнаулу», (Барнаул, 2008 г.), 5-ой Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» (Новосибирск, 2008 г.), I Национальном конгрессе «Кардионеврология» (Москва, 2008 г.), II Международном медицинском форуме-выставке «Индустрия здоровья – 2009» (Москва, 2009 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 35 печатных работ, в т.ч. 4 статьи в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3 глав, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материалы изложены на 168 страницах машинописного текста, содержат 25 таблиц и 28 рисунков. Библиографический указатель включает 266 источника, в том числе 114 отечественных и 152 зарубежных. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены данные 106 больных хронической ишемией головного мозга (ХИМ), проходивших обследование в КГУЗ Диагностическом центре Алтайского края за период 2005-2008 гг., среди которых было 44 (41,5%) мужчины и 62 (58,5%) женщины. Средний возраст обследуемых составил $55,6 \pm 2,2$ лет. Диагноз ХИМ и её стадия устанавливался в соответствии с существующими критериями (Шмидт Е.В., 1985; Международная классификация болезней 10-ого пересмотра, 1995; Дамулин И.В. и соавт., 2000). Среди обследованных с диагнозом ХИМ I стадии было 50 (47,2%) больных, ХИМ II стадии – 56 (52,8%) больных. Длительность заболевания составляла от

2 до 10 лет (средняя длительность – $4,8 \pm 0,6$ года). Клиническими критериями исключения из исследования являлись: возраст менее 35 лет и более 70 лет, ХИМ III стадии, энцефалопатия другой этиологии, ОНМК и ИМ в анамнезе, тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации, сопутствующие эндокринные заболевания (в т.ч. сахарный диабет), заболевания сердца, крови, воспалительные заболевания в стадии обострения, аутоиммунные, наследственно-дегенеративные, онкологические заболевания.

Контролем служили показатели обследования 42 практически здоровых людей (18 мужчин и 24 женщин) в возрасте от 35 до 64 лет (средний возраст $53,2 \pm 2,1$ года) без объективных проявлений ХИМ, не предъявлявших жалобы на состояние здоровья.

Исследование было одобрено Этическим комитетом, от каждого пациента получено информированное согласие.

Для выявления факторов риска (ФР) у каждого больного проводился сбор анкетных данных (возраст, пол, характер питания, курение, двигательная активность, оценка семейного анамнеза и др.) и ряда антропометрических показателей (рост, масса тела, индекс массы тела, индекс объем талии / объем бедер).

Неврологическое обследование проводилось по общепринятой методике. (Скоромец А.А., 2002). Все жалобы были унифицированы согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья ВОЗ (2001) по 5-балльной шкале вербальных оценок, где 0 баллов – нет нарушений, 1 балл – легкие нарушения, 2 балла – умеренные, 3 балла – выраженные, 4 балла – резко выраженные, дезадаптирующие проявления.

Всем пациентам предъявлялся набор психометрических тестов для изучения состояния когнитивной сферы (Mini-Mental State Examination (MMSE), проба Шульце, тест «10 слов», тест рисования часов), психоэмоционального статуса (опросник Самочувствие, Активность, Настроение (САН), шкала уровня реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ), опросник депрессии Center of Epidemiological studies of USA-Depression (CES-D), и качества жизни (индекс удовлетворенности жизнью). Для количественной оценки эффективности проводимого лечения использовалась шкала общего клинического впечатления.

Функциональное обследование пациентов включало: электрокардиографию, офтальмоскопию, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных и транскраниальных сосудов, электроэнцефалографию, компьютерную и магнитно-резонансную томографию головного мозга. Все методики проводились по общепринятым схемам.

Из биохимических маркеров, отражающих активность атеросклероза на начальных стадиях цереброваскулярной недостаточности, определяли: показатели липидного обмена, уровень С-реактивного белка и фибриногена. Исследовали венозную кровь, взятую после 12-14 часового голодания утром, натощак.

Показатели липидного обмена исследовались с использованием стандартных наборов реактивов фирмы “Human” (Германия) ферментативным колориметрическим методом на колориметре EPOLL-20 (Польша). В сыворотке крови определяли концентрацию ОХС, ТГ, ХС ЛПВП. В дальнейшем по общепринятым формулам рассчитывали ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП (Friedewald W.T. et al., 1972) а также индекс атерогенности – ИА (Климов А.Н., 1977). Критериями оценки нарушения липидного обмена явились рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (2008).

Концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (hs-СРБ) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартного набора hsCRP ELISA фирмы Biomerica (США).

Концентрацию фибриногена определяли гравиметрическим методом по Р.А. Рутберг (1961) с использованием реактива «Квик-Фг-тест» фирмы «Технология-Стандарт» (Россия).

Морфологическое состояние эндотелиальной стенки оценивали по количеству ЦДЭ с помощью методики Hladovec J. (1978), модифицированной Р.И. Воробьевым (рац. предложение № 791, 2005). Способ основан на изоляции клеток эндотелия с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью натриевой соли аденозиндифосфата. Количество ЦДЭ подсчитывали в камере Горяева методом фазово-контрастной микроскопии с использованием микроскопа ЛОМО Микромед-1 и фазово-контрастного устройства КФ-4 (Россия).

Функциональное состояние эндотелиальной стенки оценивали по уровню ЭТ-1 методом иммуноферментного анализа с использованием стандартного набора реактивов «BioMedica» (Австрия) на фотометре вертикального сканирования UNIPLAN-PICON (Россия).

Активность нейроиммунной аутоагрессии оценивали по концентрации в сыворотке крови NSE – маркеру нейронов (Петров С.В., 2005; Чехонин В.П. и соавт., 2007; Persson L. et al., 1987; Lamers K.J. et al., 2003), концентрации белка S100 – маркеру астроглии (Скворцова В.И. и соавт., 2005; Persson L. et al., 1987; Lamers K.J. et al., 2003; Rothermundt M. et al., 2003) и по количеству аутоантител к энцефалитогенному протеину – эпитопу основного белка миелина, маркера олигодендроцитов и миелина (Ребенко Н.М. и соавт., 2003; Carnegie P.R., 1971; Morell P. et al., 1994; Cuzner M.L., Norton W.T., 1996; Ponomarenko N.A. et al., 2006).

Концентрацию NSE и белка S100 определяли методом иммуноферментного анализа при помощи наборов «CanAg NSE EIA» и «CanAg S100 EIA» соответственно фирмы «CanAg DIAGNOSTICS» (Швеция) на фотометре «Stat Fax» 1904+ (США). Антитела к энцефалитогенному протеину (ЭП) – эпитопу основного белка миелина, определяли методом иммуноферментного анализа при помощи набора «НИКОМ-Цереброскрин» фирмы «Сибниркомплект» (Россия) на фотометре вертикального сканирования UNIPLAN-PICON (Россия).

Статистическая обработка результатов

Полученные результаты обработаны статистически с использованием пакетов прикладных программ «Statistica for Windows» (5,5), «Microsoft Office Excel 2003». Результаты исследований представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), а также в некоторых случаях медианы (Me). Достоверность различий между средними значениями показателей в группах оценивали при помощи t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественного сравнения. Достоверными считались результаты при уровне значимости $P < 0,05$. Корреляционные связи между изучаемыми показателями исследовали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r) (Гланс С., 1999).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство обследованных больных ХИМ имели сочетание четырех и пяти ФР. У больных II стадии по сравнению с I отмечена не только большая распространенность основных ФР, но и их сочетанное «накопление» (пять и более ФР). Из некорректируемых ФР чаще встречался отягощенный семейный анамнез по цереброваскулярным заболеваниям. Анализ корректируемых поведенческих и социальных ФР показал, что у больных ХИМ были более распространены гиподинамия, курение и психоэмоциональное напряжение. Причем курение и, по-видимому, связанная с ним гиперфибриногенемия, достоверно чаще встречались в группе мужчин, а психоэмоциональное напряжение – в группе женщин. При оценке корректируемых физиологических ФР отмечена высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ), гипертрофии левого желудочка, дислипидемии, патологии МАГ и абдоминального ожирения. АГ была более актуальна для женщин, однако у мужчин средний стаж заболевания был больше, чем у женщин, превалировала 3 стадия АГ, в то время как у женщин – 2 стадия, а также количество «нелеченных» больных среди мужчин было достоверно выше. Выявлена достоверно большая распространенность ожирения различных степеней у женщин (58,1%) по сравнению с мужчинами (40,9%). Однако в группе мужчин достоверно чаще преобладал абдоминальный тип ожирения – превышение индекса ОТ/ОБ у 93,2% по сравнению с 69,4% у женщин.

Клиническое исследование показало что, у больных I стадии преобладали субъективные расстройства в виде головных болей, эмоциональной лабильности и общей слабости, однако разница между стадиями в выраженности жалоб не была статистически значимой. У больных II стадии достоверной была выраженность жалоб на неустойчивость при ходьбе и шум в голове.

В неврологическом статусе больных ХИМ преобладала рассеянная микроочаговая симптоматика. По частоте встречаемости достоверных различий во II стадии достигали: центральная недостаточность лицевого и подъязычного нерва, симптомы орального автоматизма, пирамидная недостаточность, координаторные расстройства.

У больных I стадии наиболее часто определялись цефалгический, неврозоподобный и астеновегетативный синдромы ($p < 0,05$). Напротив, у больных II стадии ХИМ нарастали объективные неврологические расстройства с формированием вестибуло-атактического, кохлеовестибулярного и пирамидного синдромов ($p < 0,01$).

Проведенное нейропсихологическое исследование показало, что у больных ХИМ имеются когнитивные нарушения, астенизация, высокое психоэмоциональное напряжение и депрессивные расстройства, которые усугубляются по мере прогрессирования заболевания и ухудшают качество жизни пациентов.

У больных I стадии ХИМ преобладали легкие когнитивные нарушения (48%). Уровень психоэмоционального напряжения в данной группе статистически значимо не отличался от средних значений контрольной группы. Однако, частота встречаемости тревожности (РТ – 62%, ЛТ – 92%) и депрессивных нарушений (18%) была выше, чем в контроле. Определялись также явления астении в виде снижения показателей активности и самочувствия. У пациентов II стадии ХИМ происходил значительный рост когнитивного дефицита и психоэмоционального напряжения как по среднему уровню, так и по распространенности в группе. Одновременно с ростом психоэмоционального напряжения, особенно уровня РТ (92%) и ЛТ (100%), происходило усугубление астении, депрессии (53,6%), а также неврологического и когнитивного дефекта. У больных II стадии превалировали умеренные когнитивные нарушения (79%).

Была выявлена корреляционная связь между выраженностью депрессии (CES-D) и уровнем когнитивного дефицита (MMSE, проба Шульте), $r = +0,64$, $r = -0,47$ соответственно, а также качеством жизни больных (индекс удовлетворенности жизнью) $r = +0,48$ для I стадии, $r = +0,72$ для II стадии ХИМ. Выявленная связь может свидетельствовать о неблагоприятном прогностическом значении психоэмоционального напряжения на течение ХИМ. Наличие эмоционально-аффективных нарушений способно усугублять выраженность когнитивных расстройств из-за повышенной тревожности, рассеянности внимания, неуверенности, и, таким образом, ухудшать качество жизни пациентов. При анализе материала по гендерному фактору была определена связь эмоционально-аффективных расстройств с женским полом. Особого внимания заслуживает регистрация депрессивных расстройств у женщин в 1,8 раза чаще по сравнению с мужчинами.

Для подтверждения сосудистого генеза заболевания применяли функциональные методы. На ЭКГ диагностировались различные нарушения, характерные для АГ, с преобладанием у больных II стадии ХИМ, однако они не достигали уровня статистически значимых различий. При офтальмоскопии чаще диагностировался смешанный тип ангиопатии сетчатки (50%), ангиопатия «по гипертоническому типу» выявлялась – в 33%, артериолосклероз сетчатки – в 17% случаев. Выявленная широкая распространенность патологических изменений миокарда и ретинальных сосудов по данным ЭКГ и офтальмоскопии

у больных ХИМ подтверждает сосудистый характер заболевания и отражает зависимость прогрессирования хронической ишемии головного мозга от общего состояния сердечно-сосудистой системы.

Дуплексное сканирование МАГ у 36% больных ХИМ I стадии выявило утолщение КИМ. Примерно, в равных соотношениях встречались патологическая извитость магистральных артерий (14%), мелкие атеромы, не вызывающие стеноз (12%), либо их сочетание (16%), в 22% случаев морфологических изменений сосудов не было выявлено. У всех пациентов II стадии определялись признаки ремоделирования сосудов, увеличилась доля сочетанных поражений сосудов (39,3%). Чаще сочетались патологическая извитость артерий с утолщением КИМ или с атеросклеротической бляшкой. Кроме того, у больных II стадии в 10,7% случаев встречались гемодинамически незначимые стенозы сонных артерий вследствие атеросклеротических бляшек или извитостей артерий. Изменения параметров гемодинамики были более выражены на интракраниальном уровне и выявлялись уже на I стадии ХИМ. Общей тенденцией при прогрессировании ХИМ было снижение линейных скоростей кровотока, увеличение асимметрии кровотока и периферического сосудистого сопротивления.

По результатам ЭЭГ у 58% больных I стадии ХИМ регистрировалась нормальная биоэлектрическая активность головного мозга. У 32% отмечались легкие изменения биоэлектрической активности, а у 10% – умеренные в виде диффузных изменений корковой ритмики, легкой дизрегуляции подкорково-стволовых структур мозга, ослабленной реактивности на функциональные пробы. В группе больных II стадии ХИМ отсутствие изменений и легкие изменения по ЭЭГ регистрировались у равного количества больных (по 37,5%). Умеренные (21,4%) и выраженные (3,6%) изменения биоэлектрической активности проявлялись в виде дезорганизованной α -активности, нередко с представительством медленной активности, в том числе и высокоамплитудной, межполушарной асимметрии, снижения активирующего влияния ствола мозга и ослабленной реактивности головного мозга на функциональные нагрузки. Достоверных различий в частоте встречаемости ЭЭГ-изменений между стадиями не было получено.

Нейровизуализация в I стадии ХИМ не выявляла патогномоничных изменений со стороны головного мозга. В этой стадии диагностировались либо нормальные (36%) показатели, либо косвенные признаки минимальных атрофических изменений (64%). Для 24% больных I стадии ХИМ характерными при МРТ-исследовании были единичные мелкие ишемические очаги. При КТ-исследовании подобные изменения, как правило, отсутствовали или выявлялись значительно реже. Во II стадии ХИМ отмечалось увеличение распространенности мелкоочаговых и диффузных изменений головного мозга в сочетании с атрофическими проявлениями (признаками наружной и внутренней гидроцефалии). Множественные мелкие участки глиоза на МР-томограммах выявлялись у 75% больных II стадии. Эти изменения часто сочетались с признаками перивентрикулярного лейкоареоза (37,5% случаев).

Таким образом, проведенное функциональное исследование состояния миокарда, ретинальных сосудов, брахиоцефальных и транскраниальных сосудов, биоэлектрической активности мозга, нейровизуализационной картины выявило изменения у больных ХИМ, однако, не показало четких патогномоничных различий между стадиями заболевания.

Следующим этапом исследования было определение маркеров активности атеросклероза. Биохимическое исследование крови выявило различные виды дислипидемий у 68,9% больных ХИМ. Чаще встречались дислипидемии IIa и IIb типа (36,8% и 25,5% соответственно), значительно реже – IV типа (6,6%). Среди мужчин нарушения липидного обмена регистрировались чаще (84,1%), чем среди женщин (58,1%), причем чаще встречался IIa тип (47,7%) по сравнению IIb типом (25%). У женщин одинаково часто встречались IIa и IIb тип дислипидемии (29,1% и 25,8% соответственно). Более широкая распространенность дислипидемий у мужчин по сравнению с группой женщин, вероятно, объясняется теорией протективного действия эстрогенных гормонов в отношении атеросклероза и эндотелиальной функции (Taddei S. et al., 1996; Lauren, N., Chaudhuri G., 1997). Однако более чем у половины женщин имелись нарушения липидного обмена. Это может объясняться снижением протективной роли эстрогенов в данной группе, так как большинство обследованных женщин (77,4%) находились в пери- и постменопаузальном периоде.

Значимых различий по уровню показателей липидного обмена между стадиями не было выявлено. На сегодняшний день в литературе имеются противоречивые данные о выраженности нарушений липидного обмена при различных стадиях ХИМ. По данным одних авторов, дислипидемии более выражены у пациентов I стадии ХИМ (Визило Т.Л. и соавт., 2001). Другие исследования находят ухудшение показателей липидного спектра по мере прогрессирования заболевания (Ваизова О.Е., 2006). Результаты нашего исследования согласуются с данными исследований, не выявляющих статистических различий между стадиями (Кухтевич И.И., 1998).

У больных ХИМ выявлены достоверные признаки активности атеросклероза в виде повышения hs-CRP и фибриногена, причем более высокие значения регистрировались во II стадии ХИМ ($p < 0,05$). Уровень hs-CRP у больных ХИМ был в 2 раза выше, чем в контроле ($4,46 \pm 0,45$ и $2,18 \pm 0,34$ мг/л соответственно, $p < 0,01$), и соответствовал очень высокому риску цереброваскулярных осложнений (Pearson T.A. et al., 2003). При этом hs-CRP был выше у больных с атеросклеротическими бляшками в сонных артериях с развитием стеноза или без него, чем у больных без бляшек либо утолщенным КИМ. Гиперфибриногенемия выявлялась достоверно чаще у мужчин, чем у женщин (54,5% и 19,4% соответственно, $p < 0,05$). Возможно, это связано со значительно большей долей курильщиков в группе мужчин (88,5% от всех курящих).

Корреляционный анализ выявил зависимость между атерогенными фракциями липидов и показателями гемодинамики ($r =$ от -0,36 до -0,62, $p < 0,05$).

Более высокие показатели корреляционного анализа прослеживались на интракраниальном уровне, особенно в СМА. Достоверно более выраженные нарушения липидного обмена регистрировались в группе больных со стенозами, патологическими деформациями и сочетанными поражениями МАГ.

Выявлена зависимость маркеров активности атеросклероза от ФР инсульта. Отмечена существенная связь курения с уровнем hs-СРБ, фибриногеном и атерогенными липидами (r =от +0,26 до +0,43; $p<0,05$). Длительность курения коррелировала с уровнем этих показателей. Установлена прямая зависимость между уровнем атерогенных липидов, hs-СРБ с одной стороны и абдоминальным ожирением в сочетании с гиподинамией с другой стороны. Также корреляционный анализ подтвердил, что концентрация hs-СРБ в сыворотке крови соотносится в прямой связи со всеми ультразвуковыми характеристиками выраженности атеросклеротического поражения МАГ: толщиной КИМ ($r=+0,31$; $p<0,05$), с количеством бляшек ($r=+0,23$; $p<0,05$), с их площадью ($r=+0,28$; $p<0,05$), с суммарным стенозом МАГ ($r=+0,22$; $p<0,05$).

Результаты исследования маркеров эндотелиальной дисфункции показали, что у больных ХИМ имеются достоверные признаки ЭД как по морфологическому состоянию – повышение уровня ЦДЭ, так и по функциональному состоянию – повышение ЭТ-1.

У 95 (89,6%) больных ХИМ было выявлено повышение уровня ЦДЭ. Среднее количество ЦДЭ в основной группе было в 2,3 раза выше, чем в контрольной группе ($6,1\pm 0,7$ и $2,7\pm 0,3$ клеток/100 мкл соответственно, $p<0,001$). Повышение десквамации эндотелиоцитов регистрировалось у 41 (82%) больных I стадии и у 54 (96,4%) больных II стадии ХИМ. Среднее содержание ЦДЭ в крови больных II стадии ($6,6\pm 0,8$ клеток/100 мкл) достоверно превышало данный показатель в I стадии ($5,4\pm 0,7$ клеток/100 мкл, $p<0,01$).

Повышение концентрации ЭТ-1 по сравнению с контролем было выявлено у 86 (81,1%) больных ХИМ: у 33 (66%) больных I стадии и у 53 (94,6%) больных II стадии. Средний уровень в основной группе превышал 2,5 раза контрольное значение ($1,02\pm 0,13$ и $0,41\pm 0,06$ фмоль/мл соответственно, $p<0,001$). Показательно резкое повышение ЭТ-1 во II стадии ХИМ ($1,21\pm 0,15$ фмоль/мл) в 1,8 раза по сравнению с I стадией ($0,66\pm 0,08$ фмоль/мл, $p<0,001$) и в 3 раза по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$) (таб. 1).

Содержание маркеров ЭД у больных ХИМ увеличивалось даже при отсутствии структурных изменений МАГ по данным дуплексного сканирования и возрастало по мере течения заболевания. При этом максимальная степень десквамации эндотелиоцитов и максимальный уровень ЭТ-1 наблюдались в группе больных с наличием гемодинамически значимого стеноза и/или деформации МАГ (таб. 1). Выявленная особенность отражает прогрессирующий характер морфологического и функционального поражения эндотелия и важна для диагностики ранних этапов атерогенеза при ХИМ.

Таблица 1

Маркеры ЭД при различных вариантах поражения МАГ (M±m)

Показатели	Контроль (n=42)	Структурные изменения МАГ			
		Без структурных изменений (n=11)	Утолщение КИМ (n=29)	Атеромы без стеноза (n=14)	Стеноз, ПИС, сочетанное поражение (n=52)
ЦДЭ, клеток/100 мкл	2,7±0,3	5,1±0,4*	5,8±0,4*	6,1±0,3* [#]	6,7±0,5* [#]
ЭТ-1, фмоль/мл	0,41±0,06	0,68±0,08*	0,82±0,09*	0,96±0,12* [#]	1,33±0,25* [#]

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; [#] $p < 0,05$ при сравнении с показателями группы без структурных изменений МАГ; КИМ – комплекс интима-медиа; ПИС – патологическая извитость сосуда.

Была выявлена положительная корреляционная связь между ЦДЭ и ЭТ-1 и стадией заболевания ($r = +0,46$, $r = +0,53$ соответственно; $p < 0,01$). Получена зависимость выраженности ЭД от возраста пациентов ($r = +0,41$ для ЦДЭ, $r = +0,35$ для ЭТ-1; $p < 0,05$). Выявлена зависимость между количеством ЦДЭ и курением ($r = +0,39$, $p < 0,05$). Длительность курения коррелировала с повышением десквамации эндотелиоцитов ($r = +0,29$, $p < 0,05$). Выявлена связь между количеством ЦДЭ и мужским полом больных ХИМ ($r = +0,38$, $p < 0,05$), что вероятнее всего связано со значительно большей долей курильщиков в группе мужчин. Прослежена прямая зависимость между уровнем ЭТ-1 и ИМТ ($r = +0,37$, $p < 0,05$). Определена прямая корреляционная зависимость между выраженностью ЭД и тяжестью, а также стадией заболевания АГ. Также отмечена связь между уровнем ЭТ-1 и средним уровнем диастолического АД ($r = +0,38$, $p < 0,05$). Сопоставление показателей функции эндотелия и липидного обмена выявило положительную корреляционную связь между уровнем маркеров ЭД и атерогенными липидами ($r =$ от $+0,25$ до $+0,46$; $p < 0,05$), что может свидетельствовать об участии атерогенных липидов в нарушении баланса реакций в эндотелиальной стенке. Таким образом, корреляционный анализ показал, что важную роль в запуске ЭД играют дислипидемии, старение, курение, ожирение и АГ.

Иммуноферментный анализ показал, что уже на ранних стадиях ХИМ развивается генерализованная аутоиммунизация к структурным компонентам нервной ткани в виде повышения содержания НСБ и антител к ним. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных ХИМ больше всего страдает микроглия (повышение S100), которая, имея трофическую и регуляторную функцию, способствует выживаемости нейронов. Несколько менее выражены процессы демиелинизации (повышение антител к ЭП – эпитопу основного белка миелина), и только в развернутых стадиях в нейродегенеративный процесс вовлекаются нейроны (повышение NSE) (рис. 1).

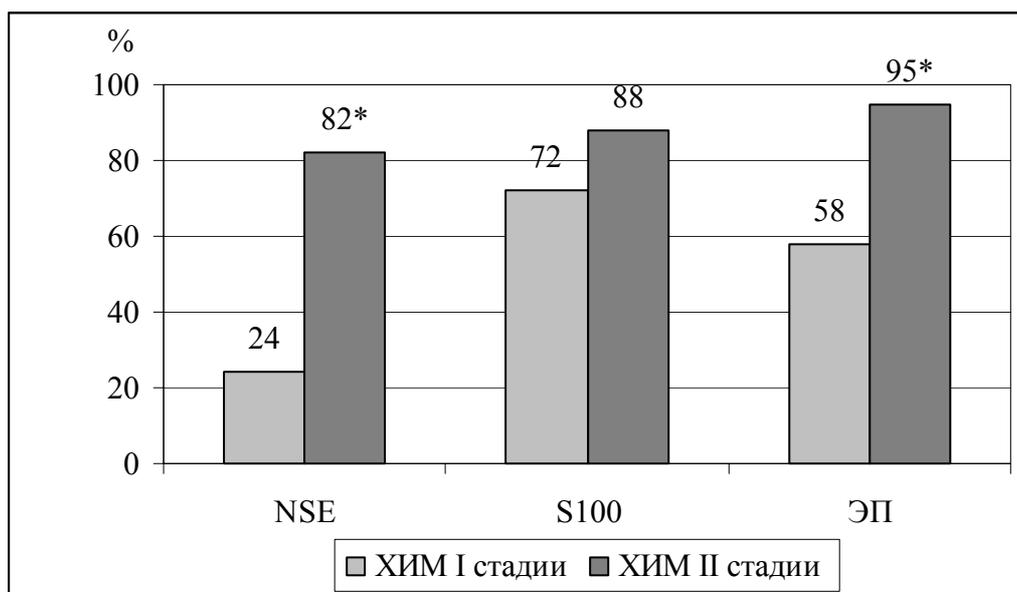


Рис. 1. Распространенность повышенных проб НСБ по стадиям ХИМ

*Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении показателей ХИМ I и II стадии.*

При анализе нейродегенеративных процессов по стадиям выявлены следующие особенности. В I стадии, в первую очередь, страдали астроглиальные клетки мозга (повышение S100 в 72% случаев), несколько менее были выражены процессы демиелинизации (повышение антител к ЭП в 58%), а нейроны оставались относительно сохранными (повышение NSE в 24%). Во II стадии процессы дегенерации усиливались, но не было четкого преобладания дегенерации определенного вида клеток, как в случае с I стадией. Однако несколько больше страдали олигодендроциты (повышение антител к ЭП в 95% случаев) и астроциты (повышение S100 в 88%) белого вещества по сравнению с нейронами (повышение NSE в 82%) (рис.1). Вероятно, это объясняется меньшей эффективностью ауторегуляции мозгового кровообращения в белом веществе при ХИМ, нейроны же вовлекаются в патологический процесс в более развернутых стадиях, обуславливая нарастающие когнитивные расстройства.

При анализе средних значений НСБ по стадиям выявлены следующие особенности (рис. 2). В I стадии средний уровень NSE хоть и был достоверно выше контроля в 1,7 раза ($p < 0,01$), однако не выходил за границы максимально допустимых концентраций NSE по данным литературы (13 мкг/л). Для II стадии характерно резкое повышение уровня NSE в 1,7 раза по сравнению с уровнем в I стадии ($p < 0,01$), а также достаточно большой размах значений – от 13,37 до 54,40 мкг/л.

Средняя концентрация белка S100 уже в I стадии была выше литературной нормы (N=38-70 нг/л) и превышала показатель контрольной группы в 1,9 раза ($p < 0,001$). У больных II стадии концентрация S100 превышала контроль в 2,5 раза ($p < 0,001$). Различия между средними значениями S100 по стадиям были достоверны ($p < 0,01$) (рис.2).

Уровень антител к ЭП в I стадии ХИМ был немного выше литературной нормы ($K < 1,2$ ед. опт. пл.), но в 3,1 раза превышал показатель контрольной группы ($p < 0,001$). Между стадиями ХИМ также были установлены статистически значимые различия ($p < 0,01$) (рис.2).

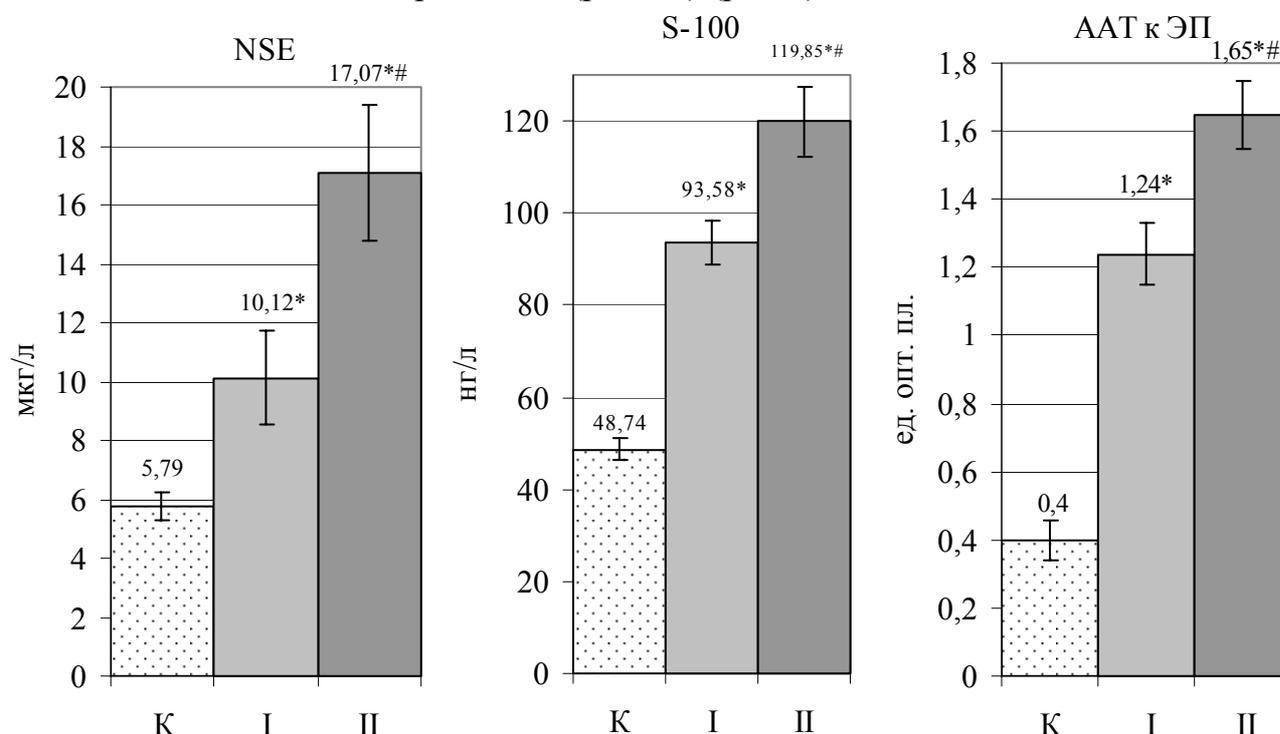


Рис. 2. Средние значения НСБ в группах исследования

Примечание: * $p < 0,01$ при сравнении с показателями контрольной группы;

$p < 0,01$ при сравнении показателей ХИМ I и II стадии;

Проведенный корреляционный клинико-иммунологический анализ показал наличие прямой связи между неврологическим дефицитом и уровнем всех НСБ. Получена сильная корреляционная связь между стадией ХИМ и содержанием NSE ($r = +0,71$), S100 ($r = +0,58$), антител к ЭП ($r = +0,64$). Дополнительно, при анализе статистических данных было отмечено, что повышение концентрации антител к ЭП (маркер миелина) связано преимущественно с двигательными и координаторными расстройствами у больных (пирамидным, вестибулопатическим, вестибуло-атактическим, кохлеовестибулярным синдромами), что может объясняться активным участием миелина в проведении нервных импульсов.

Сопоставление маркеров повреждения мозговой ткани с выраженностью когнитивного дефекта выявило наличие зависимости. Наибольшая зависимость отмечалась между уровнем NSE (несколько меньше S100) и результатами нейропсихологических тестов (прежде всего с пробой Шульте и тестом MMSE), что может объясняться тем, что NSE является специфичным маркером повреждения нейрона, а S100 отражает транспортную и питательную функцию астроглии. Положительная связь средней силы отмечалась также между уровнем ЭП и результатами пробы Шульте, которая, вероятно, свидетельствует

об участии миелина в процессах запоминания и переключения внимания при поиске чисел.

Корреляционное исследование выявило положительную связь между традиционным маркером соматических воспалительных процессов hs-CRP и уровнем НСБ (r = от +0,29 до +0,42), что отражает активность ишемического процесса в мозге и подтверждает развитие воспалительной реакции.

Проанализирована зависимость между выраженностью эндотелиальной дисфункции и степенью нейродегенеративного повреждения вещества мозга (таб. 2).

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между маркерами эндотелиальной дисфункции и НСБ по стадиям ХИМ

ХИМ I ХИМ II	NSE	S100	ЭП
ЦДЭ	+0,32 +0,76	+0,53 +0,46	+0,67 +0,52
ЭТ-1	+0,17 +0,62	+0,38 +0,42	+0,35 +0,51

Более сильная корреляционная связь регистрировалась между количеством ЦДЭ и нейроспецифическими белками. При I стадии ХИМ прослеживалась сильная зависимость между ЦДЭ и маркером астроглии (S100) и миелина (ЭП), что, по-видимому, подтверждает связь процесса деэндотелизации сосудов и нарушения ГЭБ с активацией процессов демиелинизации и дегенерации микроглии на начальных стадиях ХИМ. При II стадии ХИМ наибольшая зависимость наблюдалась в отношении ЦДЭ к маркеру гибели нейронов (NSE), несколько меньше к ЭП и S100, что свидетельствует о вовлечении в процесс дегенерации на II стадии нейронов. Связь ЭТ-1 с НСБ была меньшей по силе, чем связь ЦДЭ с НСБ. Более сильная связь отмечалась при II стадии ХИМ, особенно в отношении ЭТ-1 к NSE и ЭП. Полученные зависимости могут свидетельствовать о ключевой роли эндотелиальной дисфункции в запуске реакций повреждения ГЭБ и последующего нейроаутоиммунного каскада. Основываясь на полученных данных, можно предположить, что решающая роль в сдерживании инфильтрации мозга эффекторными клетками иммунной системы принадлежит эндотелиоцитам.

Заключительным этапом исследования явилось определение диагностической ценности НСБ в качестве маркеров эффективности лечения неврологических и нейродегенеративных нарушений у больных ХИМ. Для коррекции существующих нарушений был выбран препарат Ноопепт в качестве монотерапии в дозе 20 мг/сут. На фоне лечения Ноопептом отмечалась положительная динамика по нейропсихологическим тестам (MMSE, Шульте, рисования часов, «10 слов», САН, шкале общего клинического впечатления),

результаты которых отражали улучшение нейродинамических, регуляторных и мнестических функций, увеличение уровня внимания и оперативной памяти, улучшение конструктивного праксиса. Определение концентраций НСБ установило положительную динамику в процессе лечения, особенно в отношении клеток астроцитарной глии (таб. 3).

Таблица 3

Динамика нейроспецифических белков на фоне лечения Ноопептом ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	После лечения
NSE, мкг/л	14,53±1,93	13,10±1,53 [#]
белок S100, нг/л	108,87±6,09	94,51±5,64*
ААТ к ЭП, ед. опт. пл.	1,58±0,09	1,29±0,10 [#]

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения,

[#] $0,05 < p \leq 0,06$ положительная тенденция при сравнении показателей до и после лечения.

При исследовании маркера нейронов (NSE) и маркера олигодендроцитов и миелина (антител к ЭП) отмечалась только положительная статистическая тенденция в процессе лечения ($0,05 < p \leq 0,06$). В то время как уровень белка S100 (маркера астроцитов) достоверно уменьшался в процессе лечения ($p < 0,05$). Полученные результаты обосновывают возможность использования НСБ в качестве диагностических критериев эффективности мероприятий по коррекции неврологических и нейродегенеративных нарушений при ХИМ.

Таким образом, на начальных стадиях ХИМ при относительно минимальных клинических и функциональных симптомах развивается генерализованная аутоиммунизация к структурным компонентам нервной ткани. Изменения усугубляются по мере прогрессирования заболевания и коррелируют со степенью дисфункции сосудистого эндотелия. Проведенное исследование показало, что определение маркеров активности атеросклероза, ЦДЭ, ЭТ-1 и НСБ у больных ХИМ отражает степень дисфункции эндотелия и степень нейродегенеративного процесса в веществе мозга. Полученные данные могут быть использованы в качестве метода диагностики ранних стадий ХИМ в комплексе со стандартными методами исследования, а также могут учитываться при выборе своевременной патогенетической терапии и оценке её эффективности. Используемый при этом иммуноферментный анализ и методика подсчета ЦДЭ являются доступными и информативными методами исследования. Полученные результаты позволяют рекомендовать определение маркеров дисфункции эндотелия и нейроспецифических белков для более широкого применения в клинической практике врачей-неврологов в качестве методов ранней диагностики хронической ишемии головного мозга. Алгоритм диагностики хронической ишемии головного мозга представлен на рисунке 3.

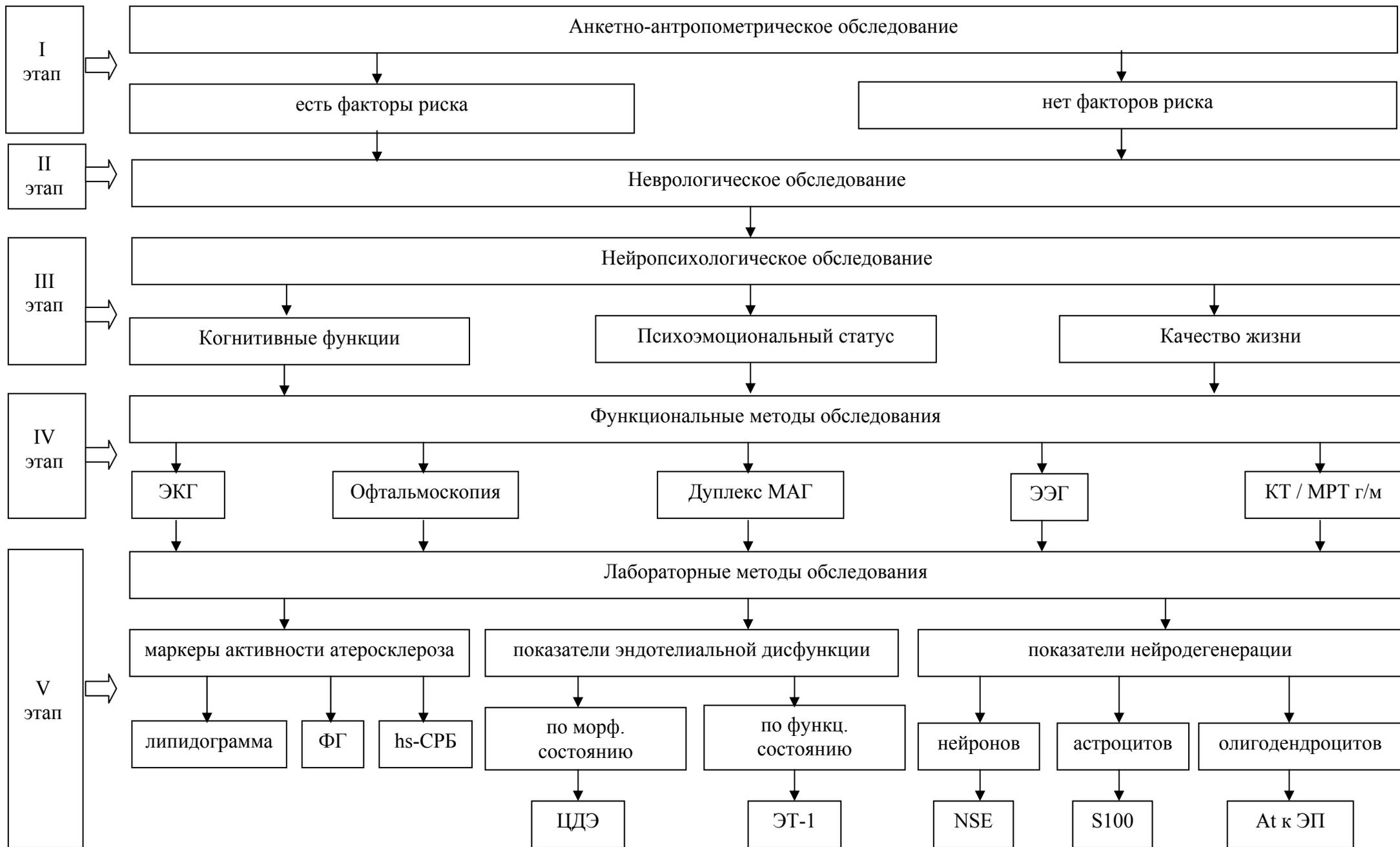


Рис. 3. Алгоритм диагностики хронической ишемии головного мозга

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина ранних стадий ХИМ проявляется в виде неспецифических психоневрологических синдромов. Отсутствует четкая корреляция между стадией ХИМ и данными стандартных методов исследования.

2. В начальных стадиях ХИМ наблюдается дисфункция эндотелия, проявляющаяся прогрессирующей десквамацией эндотелиоцитов, повышением уровня эндотелина-1 и высокочувствительного С-реактивного белка. Повышение маркеров эндотелиальной дисфункции регистрируется при отсутствии структурных изменений МАГ по данным дуплексного сканирования.

3. Концентрация NSE, S100 и антител к ЭП повышена на ранних стадиях ХИМ, свидетельствует о хронически протекающем нейродегенеративном процессе в веществе мозга и коррелирует с выраженностью неврологических и когнитивных нарушений. Изменения нейроспецифических белков в I стадии ХИМ выявляют повреждение микроглии и процессы демиелинизации, а во II стадии ХИМ присоединяется прогрессирующая дегенерация нейронов.

4. Повышение уровня нейроспецифических белков у больных ХИМ коррелирует с выраженностью эндотелиальной дисфункции. При I стадии ХИМ прослеживается сильная зависимость между ЦДЭ и маркером микроглии (S100), маркером миелина (антителами к ЭП). Во II стадии ХИМ наибольшая зависимость наблюдается в отношении ЦДЭ, ЭТ-1 к маркеру гибели нейронов (NSE).

5. На фоне медикаментозной коррекции неврологических и нейродегенеративных нарушений у больных ХИМ отмечается положительная динамика уровней нейроспецифических белков, что позволяет использовать данные показатели в качестве диагностических критериев эффективности лечения ХИМ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременной диагностики ранних стадий ХИМ рекомендуется применять мониторинг биохимических маркеров дисфункции эндотелия, а также иммуноферментный анализ концентраций нейроспецифических белков в сыворотке крови.

2. Уровень нейроспецифических белков рекомендуется исследовать для оценки эффективности проводимого лечения у больных ХИМ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Воробьева Е.Н. Алгоритм расчета глобального риска при гипертонической болезни / Е.Н. Воробьева, И.В. Осипова, О.Н. Антропова, К.М. Усолкин, Р.И. Воробьев, Н.Г. Веселовская, М.А. Хорева, **Е.В. Нечунаева**, Н.М. Легкошкурова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. Материалы Российского национального конгресса кардиологов

ВНОК «От диспансеризации к высоким технологиям». – 2006. – т. 5, № 6. – С. 75-76.

2. Воробьева Е.Н. Сердечно-сосудистые заболевания и дисфункция эндотелия / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, М.А. Хорева, **Е.В. Нечунаева**, Р.И. Воробьев. // Сибирский консилиум. – 2006. – т. 53, №6. – С. 14-19.

3. Воробьева Е.Н. Показатели дисфункции эндотелия и липидного спектра крови у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадии / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, **Е.В. Нечунаева**, М.А. Хорева, И.А. Батанина, Р.И. Воробьев, О.Г. Симонова. // Сибирский консилиум. – 2006. – т. 53, №6. – С. 59-62.

4. Воробьева Е.Н. Факторы риска, методы диагностики и коррекции дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях / / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, И.В. Осипова, М.А. Хорева, Р.И. Воробьев, **Е.В. Нечунаева**. // Материалы региональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии». – Кемерово, 2006. – С. 20-21.

5. Усолкин К.М. Автоматизированное прогнозирование инфаркта миокарда и инсульта / К.М. Усолкин, Е.Н. Воробьева, И.В. Осипова, Р.И. Воробьев, М.А. Хорева, **Е.В. Нечунаева**. // Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 20-летию факультета «Факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов – практическому здравоохранению». – Барнаул, 2006. – С. 241-243.

6. Воробьева Е.Н. Определение некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции в ранней диагностике церебрального атеросклероза / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, **Е.В. Нечунаева**, М.А. Хорева. // Материалы 9-го Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2007». – Москва, 2007. – С. 45-47.

7. Воробьева Е.Н. Дислипидемия у больных дисциркуляторной энцефалопатией / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, М.А. Хорева, **Е.В. Нечунаева**. // Материалы 9-го Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2007». – Москва, 2007. – С. 47-48.

8. Воробьева Е.Н. Исследование функции эндотелия при дисциркуляторной энцефалопатии / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, М.А. Хорева, **Е.В. Нечунаева**. // Материалы II съезда кардиологов Уральского Федерального Округа. – Екатеринбург, 2007. – С. 53-55.

9. Воробьева Е.Н. Изменение некоторых показателей функции эндотелия у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадии / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, **Е.В. Нечунаева**, М.А. Хорева. // Материалы II съезда кардиологов Уральского Федерального Округа. – Екатеринбург, 2007. – С. 55-56.

10. Шумахер Г.И. Влияние терапии Милдронатом на когнитивные функции у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадии / Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, **Е.В. Нечунаева**, М.А. Хорева. // Материалы XIV

Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2007. – С. 253.

11. Шумахер Г.И. Опыт применения Милдроната у больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, М.А. Хорева, **Е.В. Нечунаева**. // Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2007. – С. 253-254.

12. **Нечунаева Е.В.** Индикаторы активности атеросклероза в ранней диагностике дисциркуляторной энцефалопатии / Е.В. Нечунаева, Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, М.А. Хорева. // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции (ежегодной сессии ФГУ РКНПК Росмедтехнологий) «Перспективы кардиологии в свете достижений медицинской науки». – Москва, 2007. – С. 7.

13. Шумахер Г.И. Опыт применения аторвастатина в комбинации с лозартаном при дисциркуляторной энцефалопатии / Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, **Е.В. Нечунаева** М.А. Хорева. // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции (ежегодной сессии ФГУ РКНПК Росмедтехнологий) «Перспективы кардиологии в свете достижений медицинской науки». – Москва, 2007. – С. 20.

14. Воробьева Е.Н. К вопросу автоматизации оценки функции эндотелия при ишемической болезни сердца / Е.Н. Воробьева, И.В. Осипова, Г.И. Шумахер, А.Н. Тушев, Р.И. Воробьев, **Е.В. Нечунаева**, А.Ю. Андреева, М.А. Хорева, Н.М. Гавриленко, А.В. Бородаева. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. Материалы Российского национального конгресса кардиологов ВНОК, конгресса кардиологов стран СНГ «Кардиология без границ». – 2007. – т. 5, № 6. – С. 57-58.

15. Шумахер Г.И. Дисфункция эндотелия у больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, М.А. Хорева, **Е.В. Нечунаева**. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». Тезисы докладов II Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». – 2007. – Спецвыпуск. – С. 223-224.

16. **Нечунаева Е.В.** Содержание мозгоспецифических антител у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадии / Е.В. Нечунаева, Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, М.А. Хорева. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». Тезисы докладов II Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». – 2007. – Спецвыпуск. – С. 235.

17. Шумахер Г.И. Депрессивные нарушения у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадии / Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, **Е.В. Нечунаева**, М.А. Хорева. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». Тезисы докладов II Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». – 2007. – Спецвыпуск. – С. 371-372.

18. Шумахер Г.И. Уровень серотонина при дисциркуляторной энцефалопатии / Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, **Е.В. Нечунаева**, М.А. Хорева, О.Г. Симонова. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». Тезисы докладов II Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». – 2007. – Спецвыпуск. – С. 372.

19. Шумахер Г.И. Использование Ноопепта в терапии легких и умеренных когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной энцефалопатией / Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, **Е.В. Нечунаева**, М.А. Хорева. // Сибирский консилиум. Материалы 3-ей Сибирской межрегиональной научно-практической конференции неврологов «Актуальные вопросы неврологии». – Новосибирск, 2007. – т. 61, №6. – С. 94.

20. Воробьева Е.Н. Компьютерный анализ показателей функции эндотелия при болезнях системы кровообращения / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, И.В. Осипова, А.Н. Тушев, Р.И. Воробьев, А.Ю. Андреева, **Е.В. Нечунаева**, М.А. Хорева, Н.М. Гавриленко, А.В. Бородаева. // Клиническая лабораторная диагностика. Материалы научно-практического симпозиума «Национальные дни лабораторной медицины России -2007». – 2007. – №9. – С. 45.

21. Шумахер Г.И. Значимость определения уровня серотонина крови в диагностике дисциркуляторной энцефалопатии / Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, **Е.В. Нечунаева**, М.А. Хорева, О.Г. Симонова. // Клиническая лабораторная диагностика. Материалы научно-практического симпозиума «Национальные дни лабораторной медицины России -2007». – 2007. – №9. – С. 88.

22. **Нечунаева Е.В.** Определение нейроиммунологических и биохимических маркеров в ранней диагностике дисциркуляторной энцефалопатии / Е.В. Нечунаева. // Материалы IX городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь-Барнаул». – Барнаул, 2007. – С. 137-138.

23. **Нечунаева Е.В.** Серотонин и депрессивные расстройства у больных дисциркуляторной энцефалопатией / Е.В. Нечунаева, Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, О.Г. Симонова, М.А. Хорева. // Сборник тезисов краевой конференции, посвященной 50-летию кафедры «Факультетской терапии АГМУ»: «Актуальные вопросы сердечно-сосудистой патологии: возможности ранней диагностики и профилактики». – Барнаул, 2007. – С. 128-130.

24. Шумахер Г.И. Нейроиммунологические и биохимические маркеры в ранней диагностике дисциркуляторной энцефалопатии / Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, **Е.В. Нечунаева**, М.А. Хорева. // Сборник тезисов краевой конференции, посвященной 50-летию кафедры «Факультетской терапии АГМУ»: «Актуальные вопросы сердечно-сосудистой патологии: возможности ранней диагностики и профилактики». – Барнаул, 2007. – С. 174-176.

25. **Нечунаева Е.В.** Нейроиммунологические маркеры в ранней диагностике дисциркуляторной энцефалопатии / Е.В. Нечунаева. // Материалы

русской научно-практической конференции «Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения». – Новосибирск, 2008. – С. 136.

26. Хорева М.А. Возможности применения показателей дисфункции эндотелия в ранней диагностике церебрального атеросклероза / М.А. Хорева, Р.И. Воробьев, **Е.В. Нечунаева**. // Материалы русской научно-практической конференции «Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения». – Новосибирск, 2008. – С. 286-289.

27. Хорева М.А. Диагностическое значение определения маркеров дисфункции эндотелия у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадий / М.А. Хорева, Р.И. Воробьев, **Е.В. Нечунаева**. // Бюллетень Сибирского отделения Русской академии медицинских наук. – 2008. – т. 133, № 5. – С. 153-157.

28. **Нечунаева Е.В.** Роль дисфункции эндотелия в запуске иммунопатологических реакций при хронической ишемии головного мозга / Е.В. Нечунаева. // Материалы X городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь-Барнаулу». – Барнаул, 2008. – С. 118-119.

29. Воробьева Е.Н. Клинико-иммунологические особенности ранних стадий хронической ишемии головного мозга / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, **Е.В. Нечунаева**, М.А. Хорева, Р.И. Воробьев, О.Г. Симонова, И.А. Батанина. // Тезисы и обзоры 5-й Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной смежным вопросам неврологии и нейрохирургии «Актуальные вопросы неврологии». – Новосибирск, 2008. – С. 16-17.

30. Шумахер Г.И. Роль дисфункции эндотелия в запуске иммунопатологических реакций при хронической ишемии головного мозга / Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, **Е.В. Нечунаева**, М.А. Хорева, Р.И. Воробьев, О.Г. Симонова, И.А. Батанина. // Бюллетень сибирской медицины. Материалы 5-й Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии». – 2008. – т. 7, №5. – Часть 2. – С. 470-474.

31. Воробьева Е.Н. Роль эндотелиальной дисфункции в запуске нейроиммунной аутоагрессии при хронической ишемии мозга / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, **Е.В. Нечунаева**, Р.И. Воробьев, О.Г. Симонова, И.А. Батанина. // Труды I Национального Конгресса «Кардионеврология». – Москва, 2008. – С. 331.

32. Шумахер Г.И. Использование ультразвукового метода для оценки для оценки эффективности коррекции дислипотеинемий при дисциркуляторной энцефалопатии / Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, **Е.В. Нечунаева**, М.А. Хорева, И.А. Батанина. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. Материалы конференции с международным участием. – 2009. – т. 8, № 4. – С. 62.

33. Шумахер Г.И. Оценка ультразвуковым методом эффективности коррекции дислипотеинемий при дисциркуляторной энцефалопатии / Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, **Е.В. Нечунаева**, М.А. Хорева. // Современные технологии профилактики, диагностики и лечения основных заболеваний

человека. Материалы всероссийской научно-практической конференции. – Новосибирск, 2009. – С. 251-252.

34. Воробьева Е.Н. Дислиппротеинемии и показатели мозговой гемодинамики при цереброваскулярных заболеваниях / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, М.А. Хорева, **Е.В. Нечунаева**. // Лабораторная медицина в свете Концепции развития здравоохранения России до 2020 года. Труды научно-практической конференции. – Москва, 2009. – С. 404-405.

35. Шумахер Г.И. Комплексная оценка эффективности коррекции дислиппротеинемий при дисциркуляторной энцефалопатии / энцефалопатии / Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, **Е.В. Нечунаева**, М.А. Хорева, И.А. Батанина. // Лабораторная медицина в свете Концепции развития здравоохранения России до 2020 года. Труды научно-практической конференции. – Москва, 2009. – С. 407-408.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- ГЭБ – гематозенцефалический барьер
- ИА – индекс атерогенности
- КИМ – комплекс интима-медиа
- КТ – компьютерная томография
- ЛТ – личностная тревожность
- МАГ – магистральные артерии головы
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НСБ – нейроспецифические белки
- ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер
- ОХС – общий холестерин сыворотки
- РТ – реактивная тревожность
- САН – самочувствие, активность, настроение
- ТГ – триглицериды
- ФР – фактор риска
- ХИМ – хроническая ишемия головного мозга
- ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
- ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
- ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности
- ЦДЭ – циркулирующие десквамированные эндотелиоциты
- ЭД – эндотелиальная дисфункция
- ЭКГ – электрокардиография
- ЭП – энцефалитогенный протеин
- ЭТ-1 – эндотелин-1
- ЭЭГ – электроэнцефалография
- CES-D – Center of Epidemiological studies of USA-Depression
- hs-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
- МВР – основной белок миелина
- MMSE – Mini-Mental State Examination
- NSE – нейронспецифическая енолаза

НЕЧУНАЕВА

Екатерина Владимировна

ИММУНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ
ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук