

*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](http://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  $\alpha$ -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

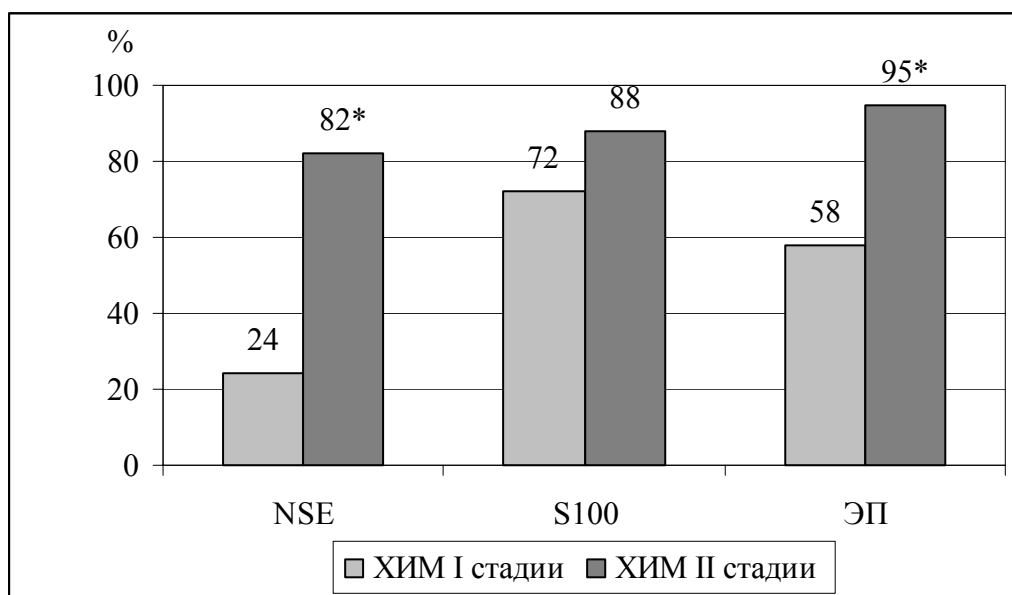
## Маркеры ЭД при различных вариантах поражения МАГ (M±m)

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* <sup>#</sup>	6,7±0,5* <sup>#</sup>
ЭТ-1, фмоль/мл	0,41±0,06	0,68±0,08*	0,82±0,09*	0,96±0,12* <sup>#</sup>	1,33±0,25* <sup>#</sup>

Примечание: \*  $p < 0,05$  при сравнении с контрольной группой; <sup>#</sup>  $p < 0,05$  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 стажем 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**

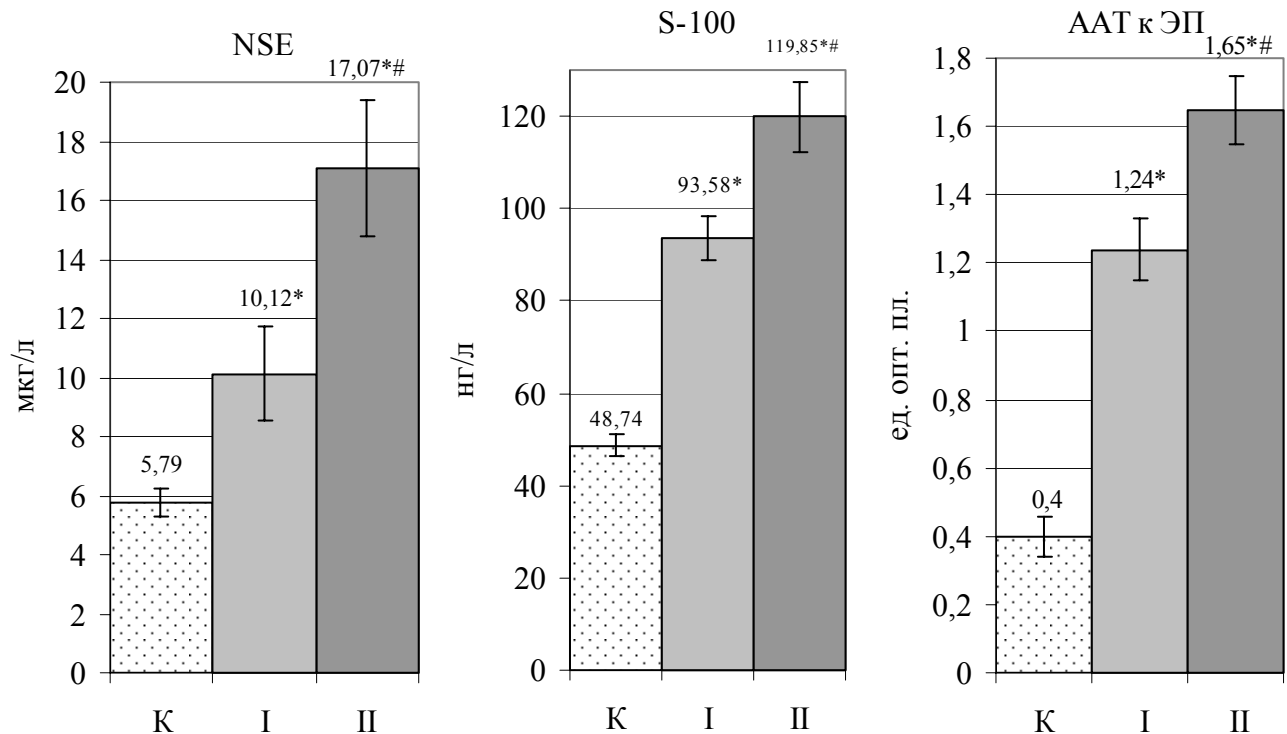
*Примечание: \*  $p < 0,05$  при сравнении показателей ХИМ I и II стадии.*

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 клиничко-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 ( $M \pm m$ )**

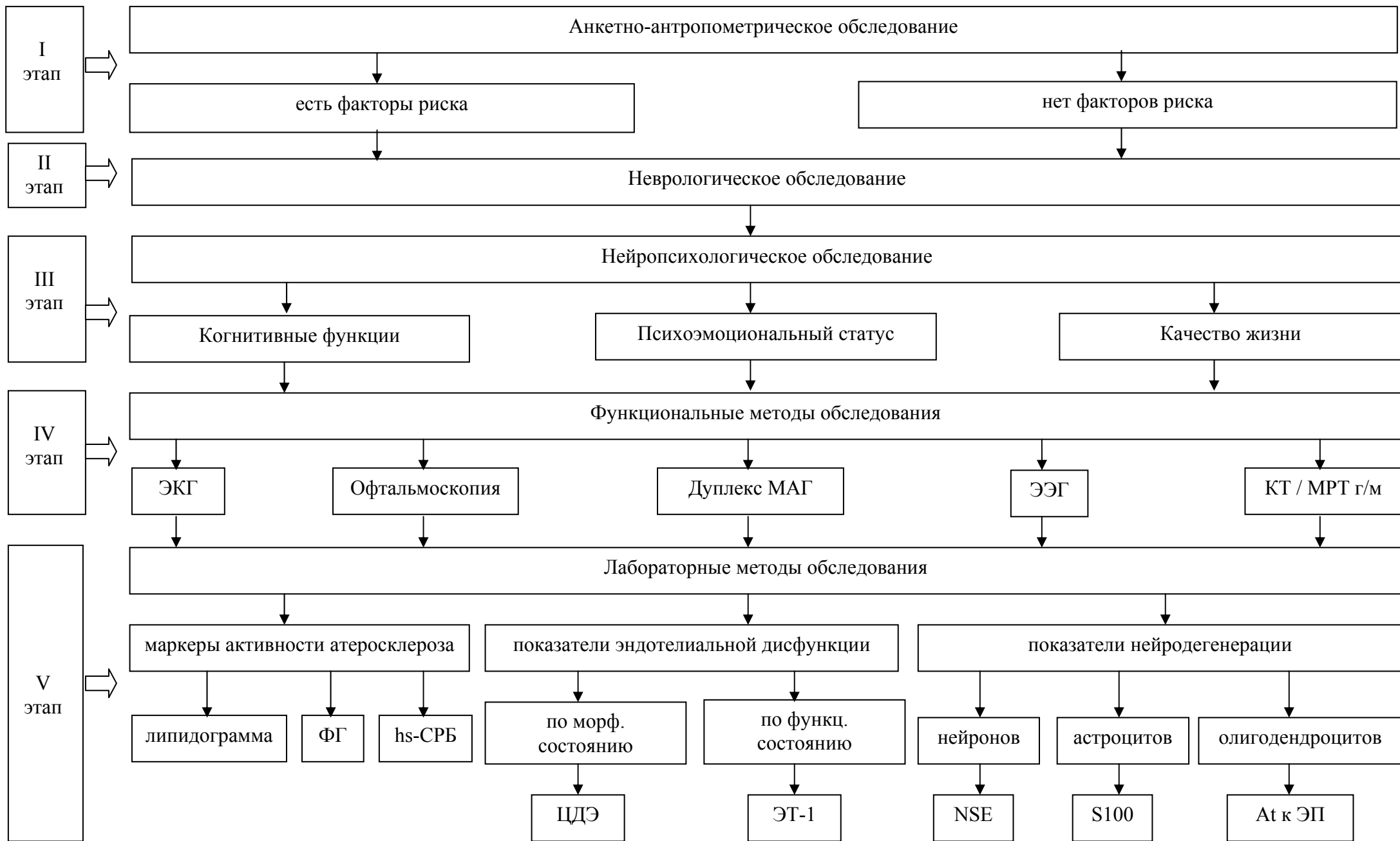
Показатели	До лечения	После лечения
NSE, мкг/л	14,53±1,93	13,10±1,53 <sup>#</sup>
белок S100, нг/л	108,87±6,09	94,51±5,64*
ААТ к ЭП, ед. опт. пл.	1,58±0,09	1,29±0,10 <sup>#</sup>

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

<sup>#</sup>  $0,05 < p \leq 0,06$  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 дислипидемий 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 дислипидемий 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