

**Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования**

«Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

МАТВЕЙЧУК

Наталья Владимировна

**КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
I и II СТАДИЙ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ
У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Боровкова Татьяна Анатольевна

Екатеринбург - 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ СТАРЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1. Изменения нервной и сердечно-сосудистой систем при старении	11
1.2. Хроническая цереброваскулярная патология в пожилом и старче- ском возрасте	19
1.3. Некоторые вопросы лечения хронической цереброваскулярной па- тологии в пожилом возрасте	26
Резюме	29
Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ	30
2.1. Общая характеристика собственных наблюдений.....	30
2.2. Методы исследования.....	37
2.2.1. Клинические методы исследования и критерии диагноза.....	38
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	41
2.2.3. Инструментальные методы исследования.....	43
2.3. Методы лечения.....	47
2.4. Методы статистической обработки полученных результатов.....	48
Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА	49
3.1. Результаты исследований вызванных потенциалов головного мозга	51
Резюме	70
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИС- ЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ	72
Резюме	80
Глава 5. ЛЕЧЕНИЕ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ В КОМПЛЕКСЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ	82
Резюме	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96
ВЫВОДЫ.....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВП – акустические вызванные потенциалы
- АГ - артериальная гипертензия
- АД - артериальное давление
- АОА – антиокислительная активность
- ВП – вызванные потенциалы
- ДК – диеновые конъюгаты
- ДЭ - дисциркуляторная энцефалопатия
- ЗВП – зрительные вызванные потенциалы
- ИБС - ишемическая болезнь сердца
- КВП – когнитивные вызванные потенциалы
- КН - когнитивные нарушения
- КТ - компьютерная томография
- ЛКН – легкие когнитивные нарушения
- МРТ - магниторезонансная томография
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ПРЭ – перекисная резистентность эритроцитов
- УЗДГ - ультразвуковая доплерография
- УКН – умеренные когнитивные нарушения
- ФК - функциональный класс
- ХЛ - хемилюминесценция
- ЦВП - цереброваскулярная патология
- ЦНС - центральная нервная система

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Проблема цереброваскулярной патологии (ЦВП) на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных для современной неврологии. Многие ее аспекты, как в отношении хронических, так и острых сосудистых заболеваний центральной нервной системы, являются достаточно изученными в патогенетическом и клиническом отношении, но, тем не менее, остается целый ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения и представляющих интерес не только для классической неврологии, но и для медицины в целом. Это, в первую очередь, вопросы дифференциальной диагностики хронической ЦВП, а именно дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) по стадиям и степени выраженности когнитивных и иных нарушений, и вопросы междисциплинарных взаимоотношений, то есть та часть проблемы, которая касается сочетаний цереброваскулярных и иных заболеваний, в первую очередь также сосудистых, но поражающих не головной мозг, а другие «мишени», например, миокард, артерии нижних и верхних конечностей, почки и т.д. В этих взаимоотношениях может просматриваться и общая этиологическая роль, например, артериальной гипертензии (АГ), и влияния нескольких, сочетанных, комбинированных вариантов сердечно-сосудистой патологии на манифестацию и развитие ЦВП, и роль некоторых сердечно-сосудистых заболеваний в качестве факторов риска первичных и повторных инсультов, и акцентуация того или иного пациента в силу разных причин на определенном варианте жалоб, субъективных клинических проявлений либо цереброваскулярной, либо коронарной патологии. Исследований, в том числе диссертационных, посвященных изучению возможности объективной инструментальной и лабораторной дифференциальной диагностики стадий ДЭ и взаимоотношений сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе у лиц пожилого и старческого возраста, довольно много, исходя хотя бы из того факта, что с возрастом число патологий у одного и того же пациента нараста-

ет, и с этим приходится считаться [Мякотных В.С. и др., 1999; Боровкова Т.А., 2009; Яхно Н.Н. и др., 2011; С.М. Lawes et al., 2004; Anestiadis В.С.Н., Tsiple I.Т., 2007]. Но, в подавляющем большинстве исследований акцент делается на клинических и нейровизуализационных аспектах диагностики хронической ЦВП, ДЭ, и на роли АГ и атеросклероза как в развитии таковой, так и, в первую очередь, инсульта [Яхно Н.Н. и др., 2005; 2011; Birkenhager W.Н. et al., 2001]. На втором месте, но с большим «отрывом», пожалуй, представлены исследования, посвященные роли ишемической болезни сердца (ИБС) в развитии цереброваскулярных заболеваний, скорее в их утяжелении [Казаков Я.Е. и др., 1999; Мякотных В.С., Боровкова Т.А., 2009; Foody J.M. et al., 2003]. Но при этом практически отсутствуют результаты изучения взаимоотношений ДЭ по стадиям при различной выраженности когнитивных нарушений и ИБС. Также почти не встречается исследований, в которых результаты клинических, инструментальных, лабораторных обследований рассматривались по отношению к различному характеру преобладающих жалоб больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией в ситуации, когда в одном случае у больных преобладает акцентуация на субъективных проявлениях неврологического «звучания» (головные боли, головокружения, нарушения сна и т.д.), в другом – кардиологического (боли в области сердца, «перебои», одышка и т.д.). Но именно субъективные проявления той или иной патологии, жалобы больного нередко являются той отправной точкой, которая изначально формирует диагностическое мышление врача, направляя дальнейший поиск в русло той патологии, наличие которой подразумевают жалобы конкретного пациента. Наконец, имеются определенные трудности в верификации и дифференциальной диагностике как известных стадий ДЭ, так и степени выраженности имеющихся при данной ЦВП когнитивных расстройств [Шмидт Е.В., 1985; Левин О.С., 2010]. До последнего времени диагностика того и другого была основана преимущественно на клинических данных степени и результатах психологического тестирования с использова-

нием разного рода шкал – MMSE, «батареи лобной дисфункции», рисования часов и др. Результаты данных исследований нередко являются неоднозначными для представителей разных категорий населения, при их разном уровне образованности, эмоциональности, способностей и т.д. Отсюда – даже разные по содержанию степени нарушений когнитивных функций, рассматриваемые в отечественной и зарубежной литературе [Локшина А.Б., Захаров В.В., 2009; Petersen R.C.et al., 1997, 1999, 2005]. Именно эти вопросы, а скорее - их нерешенность, легли в основу представленного исследования.

Цель исследования: разработка объективных инструментальных и лабораторных критериев дифференциальной диагностики I и II стадий ДЭ и сопутствующих им когнитивных нарушений у больных пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией.

Задачи исследования.

1. При исследовании вызванных потенциалов (ВП) головного мозга у пожилых пациентов, определить наиболее информативные ВП, значения их показателей для I и II стадий ДЭ, с учетом сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, ИБС: стенокардии, в частности.

2. Выявить вероятные несовпадения между показателями исследования латентности когнитивного ВП P300 и результатами психометрической шкалы MMSE у пациентов с ДЭ I и II стадий.

3. Проанализировать наличие патологических сдвигов показателей перекисного окисления липидов и антиокислительной активности плазмы крови (ПОЛ/АОА), определив наиболее значимые параметры, проявляющие свою зависимость как от стадии ДЭ, так и от ФК стенокардии.

4. С помощью сравнительных клинических, лабораторных и нейрофизиологических исследований показать возможность эффективного использования нейрометаболических лекарственных средств в комплексном лечении пожилых больных с сочетанными хроническими цереброваскулярными и кардиоваскулярными заболеваниями.

Научная новизна исследования.

Определено дифференциально-диагностическое значение исследований ряда ВП головного мозга при I и II стадиях ДЭ в сочетании с ИБС: стенокардией I-II ФК у пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией.

Показано, что патологические сдвиги показателей ВП, в особенности соотношение амплитуд пиков V/I АВП и латентность КВП Р300, значительно возрастают параллельно повышению клинической стадии ДЭ в пределах I и II стадий. При этом наличие кардиальных жалоб и ФК стенокардии не оказывают какого-либо влияния на динамику показателей ВП.

Установлены отчетливые пограничные критерии значений ВП для ДЭ I и II стадий, в том числе независимо от наличия ИБС: стенокардии I-II ФК.

Выявлено, что у значительного числа пациентов пожилого возраста результаты исследования латентности КВП Р300 и психометрической шкалы MMSE оказываются не только не совпадающими, но совершенно противоположными, что указывает на необходимость включения исследований ВП в стандарты диагностики хронической ЦВП, ДЭ в частности.

Показано дифференциально-диагностическое значение исследований состояния ПОЛ/АОА системы крови у больных ДЭ I и II стадий и преобладающая при этом роль показателей перекисной резистентности эритроцитов (ПРЭ) / фермента АОА пероксидазы, и доказано, что именно цереброваскулярная, а не коронарная патология определяет общую тяжесть состояния пациента пожилого возраста с комбинацией сердечно-сосудистых заболеваний.

Установлено позитивное влияние нейрометаболического препарата Церебролизин как на цереброваскулярную, так и на коронарную составляющие сочетанной хронической сердечно-сосудистой патологии у пожилых больных при использовании Церебролизина в их комплексном лечении.

Практическое значение исследования. Результаты проведенного исследования указывают на необходимость включения методов исследования ВП головного мозга и состояния ПОЛ/АОА системы крови в стандарты диа-

гностики пациентов пожилого возраста, страдающих сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Предложенные дифференциально-диагностические инструментальные и лабораторные критерии позволяют с высокой степенью объективности определить стадию и вероятность прогрессирования ДЭ, в том числе вне зависимости от характера жалоб, активно предъявляемых больными, и комплекса полипатологии. Показанная в исследовании приоритетность негативного влияния хронической ЦВП, в отличие от кардиоваскулярной, на тяжесть общего состояния пожилого больного, позволит акцентировать внимание врача любой специальности именно на цереброваскулярных проблемах, особенно при отсутствии стенокардии выше ПФК. Сравнительные результаты исследования позитивного влияния нейрометаболической терапии, а именно церебролизина, в комплексном лечении пожилых больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией позволяют рекомендовать указанный препарат в комплексной терапии.

Положения, выносимые на защиту.

1. У пожилых пациентов, страдающих ДЭ I и II стадий в сочетании с сердечно-сосудистой патологией, степень отклонения ряда показателей ВП от нормальных значений возрастает параллельно увеличению клинической выраженности стадий ДЭ, что установлено, в первую очередь, при анализе соотношения амплитуд пиков V/I АВП, латентности КВП Р300, и не зависит от наличия ИБС: стенокардии I-II ФК.

2. Показатели латентности КВП Р300 и результаты исследований по психометрической шкале MMSE в ряде случаев могут не совпадать, что дополнительно указывает на необходимость включения исследований ВП, в первую очередь, КВП Р300, в стандарты диагностики ДЭ.

3. Наличие ДЭ II стадии сопровождается патологическими сдвигами в системе ПОЛ/АОА, указывающими на возрастание общей тяжести сердечно-сосудистого континуума, и данный феномен не зависит от ФК стенокардии и кардиоваскулярной патологии в целом. При этом определенные отклонения

значений ПРЭ и фермента АОА пероксидазы от границ референтных значений могут быть одним из диагностических критериев именно II стадии ДЭ.

4. Терапевтические возможности нейрометаболического препарата Церебролизин, используемого в комплексном лечении пожилых больных с комбинированной сердечно-сосудистой патологией, распространяются не только на нарушенные функции ЦНС, но и на клинические проявления ИБС: стенокардии, что позволяет рекомендовать нейрометаболические препараты в лечении сочетанной патологии.

Личный вклад автора в проведенное исследование. Личное участие автора выразилось в предложении идеи исследования, разработке цели и задач, методологических подходов. Автором диссертации лично проведены все клинические исследования, собран необходимый фактический материал, принято активное участие в инструментальных и лабораторных исследованиях, проведен математический анализ полученных результатов и их внедрение в клиническую практику.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в клиническую практику ЗАО «Медицинские технологии», г. Екатеринбург, в учебный процесс кафедры гериатрии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на кафедральных заседаниях кафедры гериатрии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, совместном заседании кафедры гериатрии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России и кафедры нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, заседаниях проблемных комиссий «Геронтология и гериатрия», «Неврология и нейрохирургия» при ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, а также на международных, российских, областных и межрегиональных научно-практических конференциях (Екатеринбург, 2007, 2008; Челябинск, 2007; Москва, 2010, 2012).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 18 печатных работ, в том числе 4 журнальные статьи, 3 из которых - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Получен патент РФ на промышленный образец.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 135 странице и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей, 7 рисунками, 2 клиническими примерами. Список литературы включает 241 источник, из них 147 отечественных и 94 зарубежных.

Глава 1. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ СТАРЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Одной из наиболее актуальных демографических проблем современности является относительное и абсолютное увеличение численности лиц пожилого и старческого возраста. Если в 2000 г. в мире проживало более 590 млн. пожилых людей, то к 2050 г. их количество должно увеличиться до 2 млрд. человек [Эндрюс Г.Р., 2001; Clark W.R., 2004]. В России число лиц старше 60 лет составляет не менее 18 млн., и из них 3,2 млн. находятся в возрастной группе 80 лет и более [Росстат, 2011].

Естественно, что процессу старения всегда сопутствует полиморбидность, за счет которой снижаются физиологические функции организма, его приспособительные возможности, и, следовательно, качество жизни [Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., 2001; Донцов В.И. и др., 2002]. И также естественно, что процесс старения затрагивает в первую очередь такие основополагающие системы, как нервная и сердечно-сосудистая [Шабалин В.Н., 2005; Мякотных В.С., Боровкова Т.А., 2008, 2009, 2010; Anestiadis V.C.H., Tsiple I.T., 2007]. Поэтому одной из актуальных задач современной нейрогериатрии является изучение взаимосвязи процессов, происходящих в нервной и сердечно-сосудистой системах, исследование динамики развития комплексной патологии и определение возможностей исхода сочетанных заболеваний.

1.1.Изменения нервной и сердечно-сосудистой систем при старении

Старение организма представляет собой сложный универсальный процесс, включающий генетические и средовые факторы, изменения при котором ведут к ограничению приспособительных возможностей организма и последующему прекращению его жизнедеятельности [Анисимов В.Н., 2003; Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., 2005].

Поиск механизмов и причин старения привел к созданию огромного числа различных гипотез, которых в настоящее время насчитывается более пятисот. Наибольшее распространение получили теории соматических мутаций, согласно которой при мутациях ДНК в соматических клетках происходит инактивация хромосом и последующая гибель клетки; накопления ошибок в формировании нуклеиновых кислот и последующее за этим снижение эффективности репаративных функций; накопления повреждений в клетке и нарушение её деятельности в результате свободнорадикального окисления (СРО) белков, липидов и других молекул [Гусев В.А., 2000; Зенков Н.К. и др., 2001; Воейков В.Л., 2003; Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., 2005; Harman D., 1979; Cadenas E., Davis K.J., 2000; Droge W., 2002; Pike L.J., 2003]. На настоящий момент ни одна из этих теорий не объясняет процессы старения полностью, и врач вынужден рассматривать их в совокупности по отношению, в первую очередь, к клиническим проявлениям «болезней старости» [Аксаментов Г.В., 2002; Боровкова Т.А. и др., 2009].

Проявления старости и патологии в пожилом и старческом возрасте не всегда легко разграничить [Мякотных В.С. и др., 1999; Яковлев О.Г. и др., 2005; Дамулин И.В., 2006]. Возникающие при старении изменения в нейроэндокринной и иммунной системах, нарастающая брадитрофность тканей, повреждения сосудистых структур и связанная с ними гипоксия в совокупности нарушают взаимодействие всех органов и систем, снижают их защитную, трофическую и репаративную функции и способствуют развитию полиморбидности [Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., 2001].

По данным ряда исследований, пожилые люди (60-74 лет) имеют в среднем в 2 раза больше болезней, чем молодые, а старые (75 и более лет) - в 6 раз (от 3 до 18 и более заболеваний на одного человека) [Котельников Г.П. и др., 1997; Мякотных В.С., Боровкова Т.А., 2009; Fulop T. et al., 2007]. В условиях полиморбидности, при сложном переплетении многих симптомов снижается их привычная диагностическая ценность, причем в одних случаях

происходит потенцирование двух или более малозначительных признаков, в других характерные симптомы заболевания могут нивелироваться [Дворецкий Л.Б., 1995, 2002; Мякотных В.С. и др., 1999; Mouradian M.S. et al., 2002]. Взаимовлияние патологии изменяет классическую клиническую картину болезни, характер течения, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, снижает качество жизни, ограничивает возможности лечебно-диагностического процесса, нередко ухудшает жизненный прогноз [Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., 2001]. Именно поэтому в пожилом возрасте, для диагностики и последующей адекватной терапии, необходимы множественные, специальные лабораторные, инструментальные исследования, позволяющие объективизировать как отдельную нозологию, так и состояние организма в целом [Верещагин Н.В. и др., 1997; Беленков Ю.Н., Сергиенко В.Б., 2007].

Первое место по частоте встречаемости в пожилом и старческом возрасте занимают болезни системы кровообращения [Гуревич М.А., 2004]. В центральном органе системы кровообращения - сердце - на фоне происходящих процессов возрастает объем полостей, закономерно развивается компенсаторная концентрическая гипертрофия левого желудочка, увеличивается масса сердца [Глезер М.Г., 2005]. Но, при отсутствии адекватного усиления капилляризации сердечной мышцы, развитие атрофических процессов усугубляется; снижается сократительная способность миокарда, приводящая к уменьшению сердечного выброса, минутного и ударного объемов сердца как в покое, так и при нагрузке [Landmesser U. et al., 2000; Linden W. et al., 2001; Lewington S. et al., 2002; Lefrvre P. et al., 2006]. Характеризуясь преимущественно диастолической дисфункцией нерестриктивного типа, развитие ремоделирования левого желудочка сопровождается снижением общей вариабельности ритма сердца и развитием парасимпатикотонии с участием центральных эрготропных и гуморальных механизмов [Агафонов А.В. и др., 2005; Носов В.П. и др., 2005; Бархатов Д.Ю. и др., 2006]. Снижение капилляризации при старении носит универсальный характер и наблюдается во всех

органах; именно поэтому основные феномены патологических реакций развертываются на уровне капилляров и отражают состояние системы кровообращения в целом [Ильинская О.П., 2002]. Репликативно стареющие клетки эндотелиальной выстилки сосудов определяют дисфункцию эндотелия, затрагивающую всю сосудистую систему, что приводит к дегенеративно-дистрофическим изменениям не только в эндотелии, но и в меди, к распаду эластического каркаса, истончению и гибели гладкомышечных волокон, снижению тонико-эластических свойств артерий под влиянием пульсовой деформации сосудистой стенки в условиях гипоксии и вазоконстрикции [Беленков Ю.Н., Сергиенко В.Б., 2007; Рагино Ю.И. и др., 2007; Pasceri V. et al., 2000]. Нарушения обмена нейромедиаторов при эндотелиальной дисфункции приводят к патологическому сосудистому спазму и ишемии, которые дополнительно усугубляются процессами старения, замыкая «порочный круг» [Vanchoutte P.M., 1991; Mouradian M.S. et al., 2002; Mochizucki D., 2004].

Склеротическое уплотнение интимы и внутренней оболочки, атрофия мышечного слоя, снижение эластичности сосудистой стенки предрасполагают к возникновению артериальной гипертензии (АГ) и ее осложнений, к ишемии и инфарктам органов [Оганов Р.Г., 2002]. Системное атеросклеротическое поражение в сочетании с АГ приводит к снижению эластичности артерий, дисфункции барорецепторных зон дуги аорты и каротидных синусов, ишемизации головного мозга и почек, нарушая регуляцию гемодинамики как механическим, так и гуморальным путем [Abe J., Berk V.C., 1998; Rothwell P.M. et al., 2003]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и АГ, встречающиеся наиболее часто в пожилом возрасте, определяют нарушение диастолической функции сердца, низкую толерантность к мозговой гипоперфузии и, следовательно, предрасполагают к высокому риску цереброваскулярных заболеваний [Мякотных В.С. и др., 1996; Battarbee V., Harold D., 1997; Foody J.M. et al., 2003; Lawes C.M. et al., 2004]. Установлена достоверная связь между атеросклеротическим поражением систем коронарных и церебральных артерий,

проявляющаяся клинически как, например, сочетание ИБС, АГ и дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), либо как развитие инсульта у лиц с расстройствами сердечной деятельности [Бурцев Е.М., 1993; Скворцова В.И., 2006; Freitas De G.R., Bogousslavsky J., 2001; Ezzati J. et al., 2002].

Тесная связь общего и мозгового кровообращения предопределяет взаимные изменения тонуса церебральных и коронарных сосудов [Долгов А.М., Стадников А.А., 1994; Долгов А.М., 1995; Akselrod S. et al., 1985; Arnolds B., Reutern von G.M., 1986]. Любые нарушения ритма сердца вызывают не только эмболизацию сосудов головного мозга, но и падение мозговой перфузии, вызванное гипотонией, что, при повторных эпизодах, негативно сказывается и на интегративной деятельности мозга [Мякотных В.С., Антюфьев В.Ф., 1991; Яхно Н.Н., 2006; Loh E. et al., 1997; Droste D.W. et al., 1989; Sander D et al., 2000; Elkind M.S.V., Sacco R.L., 2004]. Возникновение церебральных сосудистых нарушений при ИБС объясняется изменениями регуляции сердечной деятельности различными отделами центральной нервной системы, дисбалансом между вегетативными структурами, нарушениями сосудистого тонуса, патологической импульсацией из ретикулярной формации головного мозга [Трошин В.Г., Жигулин Н.И., 1991; Бейн Б.Н., 1997; Вейн А.М., 1998]. Длительно протекающая ИБС оказывает несомненное влияние на патогенез, течение, клинические проявления и исход цереброваскулярных заболеваний; так, от 45 до 75% пациентов, длительно болеющих стенокардией, имеют клинику ДЭ [Grosogeat Y., 1985; Zekry D. et al., 2002]. При ультразвуковом (УЗДГ) исследовании сосудов головы и шеи у больных ИБС выявлены различные варианты изменений реактивности сосудов головного мозга даже при отсутствии клинических признаков цереброваскулярной патологии [Казаков Я.Е. и др., 1999; Нестерова М.В., Оранский И.Е., 2002]. При повышении функционального класса стенокардии возрастает и степень сосудистой мозговой недостаточности [Боева О.И., Ягода А.В., 2006; Шпрах В.В. и др., 2008; Семушкина Е.Г., Боголепова А.Н., 2013 Black P.H., Garbutt L.D., 2002].

Болезни сердечно-сосудистой системы также сопутствуют клиническим и морфофункциональным проявлениям мозговых нарушений [Семущина Е.Г., Боголепова А.Н., 2013; Bogatenkova J.D. et al., 2006; Broderick J.P. et al., 2001; Kurz A., 2011]. Показано, что гораздо интенсивнее нарастают личностные изменения и психические расстройства при сочетанной патологии коронарных и церебральных сосудов [Суслина З.А., 2005; Скворцова В.И. и др., 2006; Преображенская И.С., Яхно Н.Н., 2007; Старчина Ю.А. и др., 2008; Komrad M.S., 1984; Midler M., 1996; Wetterling T., 1997; Molina C. et al., 1999; Schmidt R. et al., 2000; Vinters H.V. et al., 2000; Abramson J. et al., 2001; Birkenhager W.H. et al., 2001; Douglas A.D., 2001; Howard G. et al., 2001; Mathiesen E.B. et al., 2001; Tsiskaridze A. et al., 2001; Williams B., 2004].

Разумеется, возрастное ограничение функциональных возможностей нервной системы является столь же естественным, как и само старение [Мякотных В.С. и др., 1999; Яхно Н.Н., Лавров А.Ю., 2001; Шабалин А.В., 2005]. В пожилом возрасте вследствие естественной инволюции отмечается легкое замедление нейродинамических процессов, вызванное уменьшением объема мозгового кровотока и увеличением церебрального сосудистого сопротивления [Дамулин И.В., 2006; Aaslid R. et al., 1985]. Изменения мозгового кровообращения могут быть обусловлены двумя причинами – анатомической модификацией сосудистой стенки и снижением её реактивности, направленной на приспособление к повышенной нагрузке [Paulson V. et al., 1990]. Подобные изменения в ЦНС приводят к снижению церебрального кровотока и коллатерального кровообращения по виллизиевому кругу, формированию недостаточной ауторегуляции мозгового кровообращения, в особенности при повышенном АД [Боровкова Т.А., Мякотных В.С., 2010]. Как следствие, расширяются полости желудочков, развиваются атрофия нейронов и вещества мозга [Яхно Н.Н., 2000]. При сопутствующей пожилому и старческому возрасту гипоксемии гибель нейронов достигает 32-48%, что приводит к снижению функции всех нейротрансмиттерных систем, прежде всего дофа-

миновой, и впоследствии – к нарастающим когнитивным расстройствам [Яхно Н.Н., Лавров А.Ю., 2001; Артемьев Д.В. и др., 2005]. При этом страдают дендриты, миелинизированные волокна и холинэргические синапсы, снижаются метаболические процессы в ткани мозга [Чухловина М.Л., 2013].

Одним из важных факторов апоптоза нейронов является усиление процессов СРО [Азизова О.А. и др., 2013; Sastre J. et al., 2000]. Известно, что большинство патологических состояний сопровождается активацией ПОЛ или же, напротив, активация ПОЛ служит одним из звеньев их патогенеза. В первую очередь это относится к заболеваниям нервной и сердечно-сосудистой систем [Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., 2005]. Установлена также прямая зависимость между окисляемостью плазмы и повторяющимися эпизодами дисциркуляции мозгового кровообращения, которые, потенцируя увеличение окисляемости плазмы, способствуют прогрессированию хронической ишемии мозга [Азизова О.А. и др., 2013]. Интенсивность ПОЛ в организме обусловлена взаимодействием двух групп факторов с разнонаправленным действием. С одной стороны, это агенты, ускоряющие ПОЛ - прооксиданты. С другой стороны, постоянное образование высокотоксичных продуктов ПОЛ при физиологических условиях уравнивается той же скоростью их дезактивации антиоксидантными защитными системами [Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., 2005]. Рядом клинико-экспериментальных данных и нейробиологических исследований установлена решающая роль окислительного стресса в патогенезе болезни Альцгеймера [Alexander G.E. et al., 1997], болезни Паркинсона [Ogata J., 1999], рассеянного склероза [Завалишин И.А., Захарова М.Н., 2003], в развитии острых [Румянцева С.А. и др., 2007; Скворцова В.И. и др., 2007] и хронических нарушений мозгового кровообращения, в том числе и деменции [Скворцова В.И. и др., 2007; Суслина З.А. и др., 2007; Cuzzocrea C. et al., 2001]. Это подтверждается экспериментальными данными, показывающими увеличение содержания с возрастом в коре головного мозга первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на

фоне уменьшения функционально активных капилляров; редукция части капилляров, в свою очередь, приводит к хронической циркуляторной гипоксии, активизирует процессы ПОЛ и старения, способствует ещё большему снижению числа функционирующих нейронов [Попова Э.Н., 2001; Шемяков С.Е., Михайлова Е.В., 2001]. Процессы ПОЛ чаще поражают олигодендроциты и нейроны, что связано с высоким содержанием в них фермента NO-синтазы, который, вступая в реакции ПОЛ, вызывает деградацию белков, блокирует ряд нейрональных рецепторов и ферментов, что ведёт к гибели клетки [Лапша В.И. и др., 2003; Okuna A. et al., 2011]. Образование свободных радикалов в ткани мозга при ишемии ускоряет деградацию мембран нейронов и нарушения клеточной проницаемости с ингибированием митохондриального дыхания [Голиков А.П. и др., 2003; Суслина З.А. и др., 2007; Bauer G., 2000]. Экспериментально в очагах демиелинизации нервной ткани выявлены легко окисляемые «эмбриональные липиды», которых практически нет в зрелых клетках и которые могут становиться дополнительным субстратом для ПОЛ [Завалишин И.А., Захарова М.Н., 2003]. Как итог, образуется «порочный круг», сказывающийся на состоянии как всего организма в целом, так и, в первую очередь, на функционировании центральной нервной системы [Коровин А.М. и др., 1991; Антипенко Е.А., Густов А.В., 2010; Cadenas E., Davis K.J., 2000]. Установленная зависимость между окисляемостью плазмы и повторяющимися эпизодами дисциркуляции мозгового кровообращения указывает на прогрессирование хронической ишемии мозга и, следовательно, связанной с ней когнитивной дисфункции [Соловьева Э.Ю. и др., 2007].

Помимо клинических данных, в эксперименте показано, что апоптоз нейронов при сочетанной кардиоцеребральной патологии достигает своего максимума [Bauer G., 2000; Touyz R.M., 2000; Leri N., 2011]. Так, нейроны, продуцирующие NO-синтазу, выявлены не только в головном мозге и периферической нервной системе, но и во внутрисердечных нервных ганглиях [Шуклин А.В., Швалёв В.Н., 2006], что доказывает взаимосвязь не только

клинических, но и биохимических процессов в нервной и сердечно-сосудистой системах [Тарасов Н.И. и др., 2004; Боровкова Т.А. и др., 2009; Halliwell B., 2000], и эти данные могут впоследствии помочь в разработке лечебных мероприятий пациентов с комплексной патологией.

1.2. Хроническая цереброваскулярная патология в пожилом и старческом возрасте

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) - одно из основных цереброваскулярных заболеваний пожилого и старческого возраста - является и важнейшей проблемой ангионеврологии [Шмидт Е.В., 1985; Яхно Н.Н., 2006; Дамулин И.В., 2009]. Патогенез развития ДЭ обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной ее форме или в виде повторных эпизодов дисциркуляции [Яхно Н.Н., 2000]. В результате патологических изменений системы кровообращения происходит нарушение регуляции системной и церебральной гемодинамики, что приводит к срыву ауторегуляции мозгового кровотока [Нестерова М.В., Оранский И.Е., 2002; Ritter A.M., Robertson C.S., 1994]. Значимыми для формирования подобного патофизиологического механизма являются процессы старения, приводящие к развитию или усилению гипоксии мозга, которая сама по себе лежит в основе дальнейшего повреждения механизмов церебрального кровообращения [Bakker S.L. et al., 1999]. Также важны изменения реологических и биохимических характеристик крови, нарушения микроциркуляции, обусловленные повышением функциональной активности тромбоцитов, латентными признаками диссеминированного внутрисосудистого свертывания [Davis S.M., Donnan G.A., 2003]. В развитии когнитивных нарушений при ДЭ имеет значение и феномен разобщения: поражение глубинных отделов белого вещества и базальных ганглиев, что ведет к нарушению связей лобных долей и подкорковых структур [Чухловина М.Л., 2013].

Разумеется, ДЭ развивается не сразу. В 1971 г. Е.В. Шмидтом и Г.А. Максудовым был предложен термин «начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга» (НПНКМ), который в дальнейшем, вошел в классификацию сосудистых поражений головного мозга [Шмидт Е.В., 1985]. Синдром НПНКМ обозначает компенсированную стадию латентно протекающих цереброваскулярных нарушений и правомочен при следующей клинической картине: «наборе» трех и более из шести субъективных жалоб: головной боли, головокружений, шума в голове, нарушений памяти и сна, снижения работоспособности. Данные симптомы учитываются, если они отмечаются постоянно или не реже одного раза в неделю за последние три месяца, существенно сказываясь на производственной или повседневной деятельности [Долгова И.Н., 2010].

Патогенетической основой НПНКМ являются процессы, проявляющиеся изменением тонуса и структуры стенок сосудов, изменением биохимических и физико-химических свойств крови, снижением общего и мозгового кровотока [Альтман Д.Ш., 2004]. Нарушение нервной и гуморальной регуляции сосудов, метаболизма мозга, морфологические изменения экстра- и интракраниальных сосудов (стенозы и окклюзии), заболевания сердечно-сосудистой системы вызывают срыв функций и структурную патологию мозговых образований. Перенапряжение ЦНС и стресс являются также существенными факторами, способствующими развитию НПНКМ с последующим прогрессированием в ДЭ и деменцию [Тул Дж.Ф., 2007; Яхно Н.Н. и др., 2011]. В генезе развития энцефалопатии также указывается такие причины, как нарушения активного ионного транспорта, обменно-эндокринные нарушения, дисбаланс магния и калия и многие другие [Широков Е.А., 2013].

На основании выраженности клинической симптоматики, ДЭ, согласно принятой в России классификации, подразделяют на три стадии [Шмидт Е.В., 1985].

На I стадии ДЭ доминируют субъективные расстройства в виде головных болей и ощущения тяжести в голове, общей слабости, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, снижения памяти и внимания, головокружения (чаще несистемного характера) Эти нарушения сопровождаются хотя и легкими, но достаточно стойкими объективными расстройствами в виде анизорефлексии, негрубой атаксии, чаще вестибулярного характера, симптомов орального автоматизма, снижения памяти, астении. На этой стадии, как правило, еще не происходит формирования отчетливых неврологических синдромов (кроме астенического), и при адекватной терапии возможно уменьшение выраженности или устранение отдельных симптомов и заболевания в целом [Абраменко Ю.В., Яковлев Н.А., 2008; Дума С.Н., 2010; Захаров В.В., 2010].

Набор жалоб при ДЭ II стадии сходен с таковыми при первой, но при нарастающей частоте нарушений памяти и трудоспособности. Однако, более отчетливой становится очаговая симптоматика в виде рефлексов орального автоматизма, координаторных, глагодвигательных, экстрапирамидных расстройств, пирамидной недостаточности; значительно усиливаются когнитивные и эмоциональные нарушения. На этой стадии оказывается возможным определить доминирующие неврологические синдромы – постуральных и когнитивных нарушений, пирамидный и другие, которые существенно снижают профессиональную и социальную адаптацию больных [Захаров В.В., Локшина А.Б., 2009; Ishitobi M. et al., 2000].

На III стадии ДЭ объем жалоб уменьшается, что сочетается со снижением критики больных к своему состоянию. Значительно более выраженными оказываются объективные неврологические расстройства - нарушения равновесия в покое и во время ходьбы, экстрапирамидные, пирамидные, псевдобульбарные; нарастает когнитивная дисфункция. Чаще наблюдаются пароксизмальные состояния – падения, обмороки, эпилептические припадки. Возникновение неврологических расстройств, в особенности псевдобульбар-

ных, обусловлено поражением серотонинэргического ядра шва в области моста или путей, связывающих это ядро с полушариями головного мозга, внутренней капсулы и ножек мозга, а также мозжечка и его связей. Больные с ДЭ III стадии оказываются по существу нетрудоспособными, резко нарушается их социальная и бытовая адаптация [Яхно Н.Н., 2000].

Патоморфологически ДЭ характеризуется наличием участков ишемически измененных нейронов, их выпадением, развитием глиоза; важное клиническое значение имеет выраженность лейкоареоза в белом веществе головного мозга [Яхно Н.Н. и др., 2001]. Методы компьютерной и функциональной нейровизуализации выявляют множественные микроочаговые изменения в основном в перивентрикулярных отделах, нередко сопровождающиеся атрофией коры и расширением борозд полушарий и желудочков мозга; наличие множественных асимметричных зон гипоперфузии и гипометаболизма [Труфанова Г.Е., Фокина В.А., 2007]. Первостепенное значение имеет общий объем ишемических очагов, их локализация и количество [Valenzola M. et al., 2011]. Нарастание тяжести клинических нарушений при ДЭ коррелирует с выраженностью лейкоареоза в передних отделах головного мозга и увеличением желудочковой системы [Яхно Н.Н. и др., 2001]. Нейровизуализационные характеристики претерпевают динамику от нормальных показателей или минимальных атрофических признаков в I стадии ДЭ к более выраженным мелкоочаговым изменениям вещества мозга, атрофическим (наружным и внутренним) проявлениям во II стадии до резко обозначенной корковой атрофии и гидроцефалии с множественными очагами в полушариях - в III стадии [Боровкова Т.А., 2006].

Таким образом, диагностика ДЭ основывается на следующих критериях, которые необходимо рассматривать в комплексе [Шмидт Е.В. 1985; Боголепова А.Н., 2008; Маркин С.П., 2010]: наличия признаков (клинических, анамнестических, инструментальных) поражения головного мозга; острой или хронической церебральной дисциркуляции; причинно-следственной свя-

зи между предыдущими пунктами и установленной связи нарушений гемодинамики с развитием клинической, нейропсихологической, психиатрической симптоматики. Необходимо учитывать клинические, лабораторные и инструментальные признаки прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности, а также присутствие сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь атеросклероза, АГ и ИБС, сахарного диабета, усугубляющих процессы дегенерации мозга [Оганов Р.Г., 1997; Оганов Р.Г. и др., 2001; Howard G et al., 2001; Daniel G.F., Robert S.K., 2001]. Прогрессирование ДЭ проявляется не только нарастанием выраженности того или иного синдрома, но и комплексностью развития нескольких патологических синдромов, в первую очередь двигательных и когнитивных [Петрова Н.Н. и др., 2006; Манвелов Л.А., 2009]. Важное влияние на выраженность нарушений при ДЭ оказывает возраст пациентов [Дробижев М.Ю. и др., 2006; Fazeka F. et al., 2000].

Все это, вместе взятое, определяет наиболее «драматичное» проявление ДЭ - нарушение когнитивных функций [Яхно Н.Н., 2000, 2006; Яхно Н.Н., Захаров В.В., 2002; Дробижев М.Ю. и др., 2007]. При этом быстрое прогрессирование НПКМ в ДЭ, и ДЭ по возрастающим стадиям определяется не только процессами старения, но и комплексом патологии, в первую очередь, наличием заболеваний сердечно-сосудистой системы [Казаков Я.Е. и др., 1999; Мякотных В.С., Боровкова Т.А., 2009]. В совокупности это приводит к микроциркуляторным изменениям и нарушениям церебральной перфузии, и, возможно, лежит в основе прогрессирования когнитивных нарушений не только при ДЭ и сосудистой деменции, но и при деменциях первично-дегенеративного генеза [Левин О.С., 2010].

Когнитивными нарушениями различной степени выраженности, вплоть до деменции, страдают до 25% представителей пожилого и старческого возраста [Яхно Н.Н., 1995; Дамулин И.В., Захаров В.В., 2000]. Причины возникновения деменции различны, и мнения о распространенности того или иного

этиологического варианта когнитивных нарушений в разных популяциях неоднозначны. В России, например, наиболее часто описываются сосудистые деменции, в Европе и США наиболее распространенной причиной деменции считается болезнь Альцгеймера [Дамулин И.В., 2006; Яхно Н.Н. и др., 2011].

В этой связи в настоящее время большое значение придается ранней и своевременной диагностике когнитивных нарушений и возможному предупреждению развития деменции [Яхно Н.Н., 2006; Бугрова С.Г., 2007, 2008; Яхно Н.Н. и др., 2011; Petersen R.C., 2001; Erkinjuntti T. et al., 2004; Erkinjuntti T., Gauthier S., 2009]. Поэтому был предложен термин «умеренное/легкое/мягкое когнитивное расстройство/нарушение» (УКН) (mild cognitive impairment), для определения начального этапа развития тяжелой когнитивной дисфункции, в том числе деменции [Локшина А.Б., Захаров В.В., 2009; Petersen R.C., 2001; Petersen R.C. et al., 1997, 1999, 2005]. Синдром УКН является патологическим состоянием, которое не объясняется только возрастными инволютивными процессами и под которым понимают нарушение одной или нескольких когнитивных функций, выходящими за пределы возрастной нормы, но не достигающими выраженности деменции [Маркин С.П., 2010]. Наличие УКН подтверждает преобладание регуляторных когнитивных нарушений, их сочетание с аффективными расстройствами при наличии очаговых неврологических симптомов, свидетельствующих о нарушении функций глубинных отделов головного мозга [Folstein M. et al., 1975].

УКН являются полиэтиологическим синдромом, который может развиваться при широком спектре неврологических заболеваний. Однако, клинко-морфологические, инструментальные и нейровизуализационные исследования свидетельствуют о наличии нейродегенеративного процесса в головном мозге и сосудистой мозговой недостаточности, тесно связанных патогенетически [Яхно Н.Н. и др., 2001; Дамулин И.В. и др., 2006;]. По данным методов нейровизуализации (МРТ), еще на доклиническом этапе болезни Альцгеймера отмечается атрофия тенториальной коры и гиппокампа, а также

снижение мозгового кровотока и метаболизма в теменно-височных отделах [Арушанян Э.Б., Бейер Э.В., 2007; Дамулин И.В., 2009]. Характерные для УКН изменения электроэнцефалограммы (ЭЭГ) заключаются в усилении тета-активности, причем более значительная выраженность этих изменений связана с повышенным риском возникновения болезни Альцгеймера [Дамулин И.В. и др., 2006; Ritchie K. et al., 2001].

В большинстве случаев синдром УКН связан с начинающимся заболеванием головного мозга и носит медленно прогрессирующий характер. Когнитивные нарушения, превышающие диапазон возрастной нормы, отмечаются у 11-17% пожилых; при этом риск развития синдрома УКН в возрасте старше 65 лет в течение одного года составляет 5%, а уже через 4 года наблюдения – 19% [Дамулин И.В., 2009]. В среднем у лиц старше 65 лет синдром УКН отмечается в 15-20% случаев, но, при сопутствующей ДЭ возрастает до 56% [Маркин С.П., 2010]. При этом синдром УКН при отсутствии лечения прогрессирует до дементных расстройств в 15-70% случаев в течение одного до 4 лет [Sacco R.L. et al., 1997; Bennett D.A., 2004].

Синдром УКН включен в МКБ-10 как самостоятельная диагностическая единица, и правомочен при наличии следующих позиций: снижения памяти, внимания или способности к обучению; жалоб пациента на повышенную утомляемость при выполнении умственной работы; нарушения памяти и других высших мозговых функций, но не имеющих характера деменции. Обязательным условием является органическая природа указанных расстройств [Яхно Н.Н., Захаров В.В., 2002; Яхно Н.Н. и др., 2011].

Так как диагностические и терминологические аспекты проблемы еще до конца не разработаны, отдельные авторы выделяют дополнительно синдром легких когнитивных нарушений (ЛКН), предшествующих развитию УКН, другие же объединяют УКН и ЛКН, используя только термин «додементны когнитивные нарушения» [Дамулин И.В., 2006, 2009; Яхно Н.Н. и др., 2011; Ritchie K. et al., 2001; Palmer K. et al., 2003]. Более того, в зарубеж-

ной литературе практически не рассматриваются когнитивные нарушения сосудистого генеза. На наш взгляд, терминологические недоработки не должны отвлекать врачей неврологов, психиатров от проблемы, поэтому при терапии когнитивной дисфункции важнее обращать внимание не на ее название, а на ее наличие [Мякотных В.С., Боровкова Т.А., 2010].

Следует отметить, что в настоящее время нет также общепринятых критериев нейропсихологической диагностики КН. Большинство рекомендуемых тестов, такие как тест слухо-речевой памяти Рея, тест избирательного напоминания Бушке, «логическая память» Векслеровской шкалы памяти и многие другие являются весьма трудоемкими. Поэтому в клинической практике обычно применяются более простые методики, хорошо зарекомендовавшие себя в скрининговой диагностике, такие, как краткая шкала исследования психического статуса – Mini Mental State Examination [Folstein M. et al., 1975], однако чувствительность их не всегда достаточна [Дамулин И.В., 2006; Левин О.С., 2010]. Поэтому для уточнения диагноза предлагаются клинические шкалы [Белова А.Н., 2000], опросники [Белова А.Н., Щепотова О.Н., 2002], и методы инструментальной диагностики, в частности, МРТ [Яхно Н.Н. и др., 2011; Живолупов С.А. и др., 2013] и ЭЭГ [Дамулин И.В. и др., 2006]. Определенные надежды возлагаются на изучение вызванных потенциалов (ВП) головного мозга, в частности, когнитивного вызванного потенциала (КВП) P300 [Чарвей А., Петрова Н.Н., 2006]. Возможно, исследование ВП может явиться средством раннего обнаружения и прогноза неврологических заболеваний [Скульская Н.И., Надеждина М.В., 2013].

1.3. Некоторые вопросы лечения хронической цереброваскулярной патологии в пожилом возрасте

Принципы лечения цереброваскулярной патологии направлены на воздействие на факторы риска, восстановление мозгового кровотока и улучшение

ние церебрального метаболизма, профилактику развития острых нарушений мозгового кровообращения и коррекцию сопутствующих заболеваний.

Медикаментозное лечение пожилого больного в рассматриваемой нами ситуации требует чрезвычайно гибкой терапевтической тактики. Оно должно быть обоснованным и осторожным, так как пациента наблюдают и лечат одновременно несколько специалистов. Поэтому, назначая лечение пациентам, необходимо руководствоваться следующими критериями:

- определить приоритеты в лечении - из множества заболеваний медикаментозному лечению подвергать те, которые определяют в данный момент тяжесть состояния больного или увеличивают риск осложнений, при этом стараться избежать полипрагмазии [Мякотных В.С., Боровкова Т.А., 2001; McMurdo M.E.T., 2000];

- рационально выбрать методы и тактику лечения, согласно медико-экономическим стандартам;

- всегда учитывать личностные особенности пациента, которые в известной мере могут быть связаны с возрастными изменениями в ЦНС, одновременно делая акцент на методах психотерапевтического воздействия;

- при неэффективности какого-либо препарата или метода лечения тут же заменять другим с учетом предупреждения полипрагмазии и ятрогенных эффектов.

Для лечения сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и качестве средств первичной профилактики пациентам назначаются: ацетилсалициловая кислота АСК (класс доказательности IA); ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (класс доказательности IA); бета-адреноблокаторы (класс доказательности IA); антагонисты кальция (класс доказательности IB) диуретики (класс доказательности IA). При лечении стабильной стенокардии дополнительно используется триметазидин 70 мг/сутки (класс доказательности IB). Применение лекарственных средств обосновано согласно рекомендациям ВНОК и международным исследованиям [ВНОК 2004-2011; Crundy

S.M. et al., 1997; Jeppesen J. et al., 2001; Fournier A et al., 2003; The JNC 7 Report, 2003; Pitt B., 2004].

В течение последних десятилетий разрабатывается различная тактика профилактики и лечения ДЭ. Есть данные об эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы, ингибиторов глутаматных рецепторов, гинко билоба, ноотропов, нейропротекторов, селективных церебральных микроциркулянтов и многих других [Чухловина М.Л., 2013]. Разумеется, все способы и методы лечения цереброваскулярных заболеваний невозможно осветить в кратком обзоре литературы, поэтому мы остановимся только на метаболической и нейропротективной терапии.

Метаболическая и нейропротективная терапия в неврологии определяют три направления их применения: профилактику некроза и апоптоза нейронов, оптимизацию процессов образования и расхода энергии, нормализацию баланса между процессами ПОЛ и АОО [Суханов А.В., 2012; Живолупов С.А. и др., 2013]. К препаратам «метаболического типа» можно, в частности отнести все лекарственные средства с антиоксидантной направленностью действия, причем в исследованиях последних лет при их применении были показаны улучшение субъективных симптомов ДЭ [Каракулова Ю.В., Амирахова Л.Ш., 2013; Одинак М.М. и др., 2013; Федотова А.В. и др., 2013; Шавловская О.А., 2013; Weinmann S. et al., 2010]. К сожалению, большинство этих исследований носило характер изучения нейропсихологических шкал и не было подкреплено инструментальными методами диагностики.

В пожилом возрасте, как указывалось выше, значительно снижается потенциал ЦНС. Данные последних лет указывают на два возможных подхода к увеличению восстановительного потенциала нервной системы. Первый путь основан на создании условий, благоприятствующих росту аксонов, второй связан с замещением разрушенных клеточных и иных структур новыми, функционально полноценными [Гомазков О.А., 2005].

Известно, что большинство клеток головного мозга, ЦНС имеют рецепторы к факторам роста, которые стимулируют регенерацию нейронов и пролиферацию глиальных клеток. Как уже указывалось, к пептидным нейротрофическим факторам роста относятся фактор роста нервов (Nerve Growth Factor - NGF), основной фактор роста фибробластов, цилиарный и глиальный нейротрофические факторы, нейротрофический фактор головного мозга, инсулиноподобный фактор роста, нейротропин-3. Они поддерживают нейрональное выживание, индуцируют спраутинг, обеспечивают направление роста нейронов. Это дает основание стимулировать нарушенные функции ЦНС путем введения названных факторов в организм в качестве медикаментозных средств [Преображенская И.С., Яхно Н.Н., 2007; Виленский Б.С. и др., 2008; Садин А.В. и др., 2013; Bracham C.R., Messaoudi E., 2005; Blesch A., 2006]. Также имеются единичные работы прошлых лет, показывающие позитивный эффект некоторых препаратов нейрометаболического, ноотропного действия при коронарной патологии, в частности, положительный эффект применения пирацетама (ноотропила) при лечении больных, перенесших инфаркт миокарда [Лещинский Л.А. и др., 1987; Мякотных В.С. и др., 1996]. Эти данные и послужили одним из аспектов настоящего исследования.

Резюме. Таким образом, несмотря на накопленный в клинической практике материал, посвященный исследованиям нейрофизиологии процесса старения и особенностям цереброваскулярной патологии в пожилом и старческом возрасте, остаются недостаточно изученными сравнительные клинические и патогенетические аспекты взаимоотношений дисциркуляторной энцефалопатии разной степени выраженности, особенно при ее сочетании с заболеваниями сердца, при разной акцентуации субъективных клинических проявлений, недостаточно определены критерии диагностики и прогноза в отношении как цереброваскулярной, так и кардиоваскулярной составляющей общего сосудистого патологического процесса, так называемого сердечно-сосудистого континуума, не разработан ряд вопросов стратегии и тактики

сочетанных лечебных мероприятий. Все это заставило нас обратиться к изучению данной проблемы, поставив соответствующие цель и задачи представленного диссертационного исследования.

Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Общая характеристика собственных наблюдений

Наблюдались 230 больных пожилого возраста, страдавших первично хронической цереброваскулярной патологией, а именно дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ). Все пациенты на период проведения обследования и лечения поступали в стационар государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн» (далее - госпиталь) в плановом порядке, являлись членами семей ветеранов войн и вооруженных конфликтов, тружениками тыла и другими декретированными лицами. Исследования проводились с 2004 по 2011 гг.

В соответствии с целью и задачами диссертационной работы и согласно диагнозу ведущего заболевания - ДЭ - все пациенты были распределены на две сравниваемые группы: 1-я группа - больные с ДЭ I ст., n=72 (31,3%), и 2-я группа - с ДЭ II ст., n=158 (68,7%). Рандомизация групп наблюдений была проведена путем стратифицированной сбалансированной выборки, при поступлении больных в стационар и отнесении их по клиническому диагнозу в две различные группы наблюдений; в данном случае ошибка среднего исключалась из-за однородности выборки или наличия нормального распределения. Проводился параллельный контроль исследования, так как обе группы набирались и обследовались одновременно.

Критерии рандомизации при отборе пациентов в группы наблюдений основывались на следующих принципах: стратификации (соответствие по возрасту); кластеризации (соответствие по региону проживания, лечению в

одном лечебно-профилактическом учреждении). Использовался также блоковый принцип стратификации, когда в группах использовались одни и те же методы исследования и медикаментозного воздействия. Согласно этим критериям, группы наблюдений были полностью статистически сопоставимы.

При первичном осмотре и распределении наблюдавшихся пациентов на выделенные группы, частота выявления жалоб и субъективных неврологических проявлений представлялась следующей (табл. 1).

Таблица 1

Частота выявления субъективных неврологических симптомов в целом

Варианты субъективных симптомов	Общее число наблюдений, n=230	
	n	%
Головная боль	230	100
Головокружение	220	95,65*
Нарушения памяти	214	93,04*
Нарушения сна	194	84,35*
Снижение работоспособности	230	100
«Шум» в голове и в ушах	207	90*

Примечание: * - $p < 0,05$

Разумеется, все пациенты предъявляли жалобы неврологического характера, поэтому для распределения по группам наблюдения и определения степени тяжести ДЭ, каждый из них был осмотрен индивидуально. Данные, представленные в табл. 2-3, позволили достоверно клинически верифицировать диагноз ДЭ по стадиям.

Таблица 2

Частота выявления субъективных неврологических симптомов по группам наблюдений

Варианты субъективной неврологической симптоматики	Группы наблюдений, n=230			
	1-я группа, ДЭ I, n=72		2-я группа, ДЭ II, n=158	
	n	%	n	%
Головная боль	72	100	158	100
Головокружение	62	86,11*	158	100
Нарушения памяти	56	77,78*	158	100
Нарушения сна	56	77,78*	138	87,34*
Снижение работоспособности	72	100	158	100
«Шум» в голове и в ушах	49	68,05*	158	100
Интеллектуальные	0	0	158	100

расстройства				
--------------	--	--	--	--

Примечание: * - $p < 0,05$

Как следует из табл. 1-2, у всех без исключения пациентов отмечались головные боли и снижение работоспособности (в профессиональной деятельности у работающих или при выполнении бытовых, а также социальных обязанностей). Нарушения сна беспокоили более половины больных обеих групп. Такие субъективные симптомы, как головокружения, ощущение шума в голове и ушах достоверно реже ($p < 0,05$) наблюдались у пациентов 1-й группы; при этом головокружения у них не носили системного характера и больше проявлялись при перемене положения тела, что мы связываем, в том числе, с наличием остеохондроза шейного отдела позвоночника. Нарушения памяти по типу фиксационной гипомнезии чаще ($p < 0,05$), в 100% отмечали у себя больные 2-й группы. Частота выявления основных объективных неврологических симптомов при первичном обследовании представлена в табл. 3.

Таблица 3

Частота выявления объективных неврологических нарушений

Варианты объективных неврологических расстройств	Группы наблюдений, n=230			
	1-я группа, n=72		2-я группа, n=158	
	n	%	n	%
Нарушения черепно-мозговой иннервации				
Глазодвигательные расстройства	72	100	158	100
Асимметрия лицевой мускулатуры	9	12,5	38	24,05*
Расстройства чувствительности на лице	8	11,11	35	22,15*
Нарушения глотания	1	1,39	6	3,8*
Расстройства речи, дизартрия	0	0	0	0
Двигательные нарушения				
Центральные парезы, плегии	0	0	0	0
Нарушения мелкой моторики, неуверенность, замедленность движений, тремор	61	84,72	158	100*
Нарушения мышечного тонуса	18	25	33	20,1
Нарушения чувствительности				
Нарушения поверхностной чувствительности	9	12,5	16	16,45
Вестибуло-координаторные нарушения				
Нистагм	37	51,39	87	55,06
Атаксия	7	9,72	23	14,56*
Дисметрия	56	77,78	141	89,24*
Нарушения рефлекторной сферы				
Повышение сухожильных рефлексов	14	19,44	56	35,44*

Пирамидные патологические рефлексы	2	2,77	7	9,72*
Симптомы орального автоматизма	22	30,6	68	43,03*

Примечание: * - $p < 0,05$.

Вместе с тем, если у пациентов 1-й группы объективные неврологические нарушения были представлены «рассеянной» неврологической симптоматикой, то у представителей 2-й группы, они представляли объективные, но незначительно выраженные симптомо-синдромокомплексы.

Возраст пациентов на момент обследования составил от 55 до 73 лет ($m=66,1 \pm 2,75$ лет). Средний возраст в 1-й группе составил 55-73 года ($m=66,88 \pm 2,76$); во 2-й группе 55-73 года ($m=65,5 \pm 2,98$ лет). Формирование групп по возрастным параметрам было проведено на основании классификации Всемирной Организации Здравоохранения [цит. по: Мякотных В.С. и др., 2009]. Согласно данной классификации, пожилой возраст начинается у мужчин с 60, у женщин - с 55 лет, и продолжается до 74 лет; после 75 лет жизни человек вступает в старческий возраст, который может продолжаться неопределенно долгое время. Среди наблюдавшегося контингента мужчин было 121 (52,61%); женщин - 109 (47,39%). Данные возрастного и полового состава сравниваемых групп представлены в табл. 4.

Таблица 4

Возрастной и половой состав сравниваемых групп

Возраст (лет)	Группы наблюдений, n=230			
	1-я группа, ДЭ I, n=72; 31,3%		2-я группа, ДЭ II, n=158; 68,7%	
	м, n=42; 58,33%	ж, n=30; 41,67%	м, n=79; 50%	ж, n=79; 50%
55-59 n=96; 41,74%	18 (25%)	14 (19,4%)	34 (21,52%)	30 (18,98%)
ДИ $R_{0,05}$	23,7÷26,3	15,96÷21,88	21,03÷24,21	19,66÷22,01
60-69 n=117; 50,87%	21 (29,17%)	14 (19,4%)	38 (24,05%)	44 (27,84%)
ДИ $R_{0,05}$	25,25÷31,77	15,96÷25,88	23,1÷25,9	24,1÷26,9
70-73 n=17; 7,39%	3 (4,17%)	2 (2,77%)	7 (4,43%)	5 (3,16%)
ДИ $R_{0,05}$	7,5÷11,06	4,9÷8,9	7,8÷11,5	5,1÷9,15

Примечание: здесь и далее м – мужчины; ж – женщины; * - $p < 0,05$.

Таким образом, как следует из табл. 4, группы наблюдений были полностью сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$).

Учитывая возрастающую при старении полиморбидность [Лазебник Л.Б., 2001] и влияние сопутствующих заболеваний на течение и исходы цереброваскулярной патологии, ДЭ в частности [Боровкова Т.А., 2009], проведен анализ сопутствующей соматической патологии. Основные нозологии, верифицированные согласно МКБ-10, представлены в табл. 5.

Таблица 5

Клинические варианты сопутствующей патологии в группах наблюдений

Варианты сопутствующей патологии	Группы наблюдений, n=230			
	1-я группа, ДЭ 1 ст., n=72		2-я группа, ДЭ 2 ст., n=158	
	м, n=42; 58,33%	ж, n=30; 41,67%	м, n=79; 50%	ж, n=79; 50%
Болезни сердечно-сосудистой системы:	42; 100%	30; 100%	79; 100%	79; 100%
АГ I-II ст. n=230; 100%	42; 100%	30; 100%	79; 100%	79; 100%
ИБС n=230; 100%	42; 100%	30; 100%	79; 100%	79; 100%
ИБС: стабильная стенокардия напряжения I ФК; n=87	17; 40,48%	11; 36,67%	32; 40,5%	27; 34,17%
ИБС: стабильная стенокардия напряжения II ФК; n=143	25; 59,52%	19; 63,33%	51; 64,56%	48; 60,75%
Болезни органов дыхания: n=46; 20%	13; 20,31%	11; 19,64%	10; 17,54%	12; 22,64%
Болезни органов пищеварения: n=102; 44,35%	26; 40,63%	28; 50%	24; 42,1%	24; 45,28%
Болезни мочеполовой системы: n=42; 18,26%	10; 15,63%	12; 21,42%	9; 15,78%	11; 20,75%
Болезни крови (Анемия железодефицитная легкой степени): n=4; 1,74%	1; 1,56%	2; 3,57%	0	1; 1,88%
Болезни эндокринной системы (Сахарный диабет II типа, неосложненный): n=30; 13,04%	7; 10,94%	8; 14,29%	6; 10,52%	9; 16,98%
Болезни сосудов: n=27; 11,74%	12; 18,75%	3; 5,36%	9; 15,79%	3; 5,66%
Облитерирующий атеросклероз n=21; 9,13%	11; 17,19%	1; 1,79%	8; 14,03%	1; 1,88%
Болезни вен n=6; 2,61%	1; 1,56%	2; 3,57%	1; 1,75%	2; 3,77%
Болезни костно-мышечной системы: n=127; 55,21%	29; 45,31%	36; 64,28%	26; 45,61%	36; 67,92%

Примечание: * - $p < 0,05$

Как следует из табл. 5, основные варианты сопутствующей патологии, и в первую очередь, такие заболевания сердечно-сосудистой системы, как АГ и ИБС, наблюдались в обеих сравниваемых группах с одинаковой частотой ($p>0,05$) и, следовательно, группы и по данному признаку также были полностью статистически сопоставимы. Поэтому, учитывая недостоверность различий по возрасту, половому признаку и сопутствующей патологии ($p>0,05$), в дальнейшем группы наблюдений рассматривались в целом.

Таким образом, данные табл. 1-5 позволили статистически достоверно верифицировать результаты исследования и рассматривать группы наблюдения как полностью сопоставимые ($p>0,05$).

Также обратил на себя внимание тот факт, что при первичном осмотре, при поступлении в госпиталь, пациенты акцентировали внимание врача на различных субъективных проявлениях сочетанной сердечно-сосудистой патологии. Так, у части больных основой их жалоб были головные боли, головокружения, снижение памяти и т.д. Другую часть пациентов более всего беспокоили субъективные проявления «сердечного» характера – боли в области сердца, одышка, ощущения «перебоев» сердечной деятельности и т.д., вследствие чего ранее, в лечебных учреждениях они наблюдались у терапевта или кардиолога. В табл. 6 представлена частота выявления основных жалоб на боли в сердце [ВНОК, 2009-2011].

Таблица 6

Частота выявления болей в грудной клетке при первичном осмотре

Варианты болевого синдрома в грудной клетке	Группа наблюдений, n=230	
	n	%
Признаки:		
1. Загрудинная боль характерного качества и продолжительности	230	100
2. Возникает при физической нагрузке или стрессе	230	100
3. Проходит в покое и / или после приема нитроглицерина	230	100
Частота выявления:		
Типичные (3 признака)	230	100

Атипичные (2 признака)	0	0
Неишемические (0 признаков)	0	0

Учитывая наличие характерных для стенокардии жалоб пациентов, для верификации диагноза ИБС, согласно современным критериям [Селезнева Л.М., 2005; Танцырева И.В., 2008], клинический диагноз стабильной стенокардии основывался на данных опроса, анамнеза и инструментальных методов исследования, а именно: электрокардиографии, эхокардиографии, холтеровского суточного мониторирования АД и сердечного ритма, велоэргометрии, тредмила. Таким образом, был подтвержден диагноз и уточнен ФК стенокардии. Коронароангиография (КАГ) не проводилась ни в одном случае в связи с тем, что после проведения неинвазивных методов исследования, диагноз не нуждался в уточнении [ВНОК, 2009-2011]. Пациенты страдали ИБС: стенокардией напряжения не выше I-II ФК; не переносили инфаркт миокарда; хорошо отвечали на коронаролитическую терапию; в течение предыдущих лет не переносили эпизодов острой ишемии миокарда.

Функциональные классы (ФК) выявленной ИБС: стабильной стенокардии по выделенным группам наблюдений представлены в табл. 5. Итого ИБС: стенокардией I ФК страдали 28 (38,88%) пациентов 1-й группы наблюдений и 44 (37,34%) - 2-й группы; ИБС: стенокардией II ФК - 59 (61,12%) и 99 (62,66%) соответственно.

Таким образом, ввиду полностью статистически достоверных критериев рандомизации, в последующем мы рассматривали группы наблюдений без учета гендерных различий.

При отборе пациентов в группы критериями включения были:

- наличие первично хронической ЦВП: ДЭ I и II ст.;
- ИБС: стабильная стенокардия напряжения не выше II ФК;
- АГ не выше I-II стадий;
- пожилой возраст пациентов.

Критериями исключения явились:

- сосудистые катастрофы: инфаркты миокарда (ИМ), ишемические (ИИ) и геморрагические инсульты, перенесенные в течение жизни;
- ДЭ III ст., болезнь Альцгеймера и иные варианты деменции;
- ИБС: стенокардия III-IV ФК и вариантная стенокардия;
- операции реваскуляризации на коронарный и сонных артериях;
- АГ III ст. и тяжелые формы сердечной недостаточности;
- злокачественные новообразования;
- острая воспалительная патология суставного аппарата, диффузные заболевания соединительной ткани;
- хроническая почечная недостаточность;
- облитерирующие артериопатии нижних конечностей III-IV ст. и операции по поводу гангрены нижних конечностей;
- указания на тяжелые травмы головного мозга в анамнезе и наличие клинически выраженных последствий подобного рода травм;
- последствия клещевого энцефалита и др. инфекций нервной системы;
- сенсорная и моторная афазия, нейросенсорная тугоухость;
- выраженные нарушения зрения, в том числе вследствие катаракты, глаукомы, макулодистрофии, атрофии зрительного нерва.

Такие строгие критерии исключения обоснованы главным образом тем, что большинство клинических проявлений вышеперечисленных заболеваний существенно затруднили бы верификацию тех или иных проявлений рассматриваемой патологии, а также проведение методик исследования, определенных в цели и задачах диссертационной работы.

2.2. Методы исследования

Все наблюдавшиеся больные (n=230) были обследованы с использованием не только клинических, но и инструментальных и лабораторных методик. Все исследования проводились на основе информированного согласия пациентов, отраженного в историях болезни.

2.2.1. Клинические методы исследования и критерии диагноза

Критерии верификации диагноза основывались на российских и международных рекомендациях [МКБ-10].

Клинический диагноз ДЭ формировался на основе клинического исследования неврологического статуса согласно классификации Е.В. Шмидта [Шмидт Е.В., 1985] (табл.1-3), а также нейропсихологических и инструментальных методов обследования.

Нейропсихологические исследования проводились как непосредственно автором, так и с привлечением специалистов - психологов госпиталя. Использовалась психометрическая шкала для определения выраженности различных компонентов мнестико-интеллектуального (когнитивного) снижения - Mini-mental state examination (MMSE), или мини-теста оценки психического состояния [Folstein M. et al., 1975]. Шкала MMSE является короткой структурированной шкалой оценки когнитивных функций и позволяет выявить синдром клинически выраженной деменции (оценка ниже 16 баллов) или легкого снижения когнитивных функций (оценка от 24 до 16 баллов) при максимальном показателе 30 баллов. Оценка, превышающая 28 баллов, соответствует обычно возрастной норме, а диапазон оценок от 25 до 28 баллов может свидетельствовать о начальном, т.е. самом легком уровне снижения мнестико-интеллектуальных функций. Однако, приведенные значения количественных показателей являются сугубо ориентировочными ввиду больших культуральных различий исходных (т.е. соответствующих норме) показателей, а также в связи с влиянием на них образовательного уровня пациентов [Petersen R.S., 2001]. Важность проводимых исследований состояла в том, чтобы, с одной стороны, не допустить попадания в группы наблюдений больных с деменцией, с другой – по возможности выявить пациентов как с умеренными, так и с легкими когнитивными нарушениями (УКН и ЛКН).

Так как до сих пор не определен четкий диапазон КН, мы пользовались критериями Н.Н. Яхно и др. (2011), которые подразделяют недементные когнитивные нарушения на умеренные и легкие (УКН и ЛКН соответственно) и приводят несколько отличные от шкалы MMSE критерии: об ЛКН можно говорить при значениях ниже 30 баллов, об УКН – ниже 28.

Для диагностики УКН использовались модифицированные диагностические критерии синдрома УКН [Яхно Н.Н. и др., 2011; Petersen R.S., Touchon J., 2005], состоящие в следующем: а) имеются когнитивные нарушения, о которых сообщает пациент и/или лица из его ближайшего окружения; б) имеются свидетельства снижения когнитивных способностей по сравнению с исходным более высоким уровнем, полученные от пациента и/или его ближайшего окружения; в) определяются объективные проявления нарушений памяти и/или других когнитивных функций, полученные при помощи нейропсихологических тестов; г) имеет место отсутствие нарушений привычных для пациента форм повседневной активности, однако могут отмечаться нарушения в сложных видах деятельности; отсутствие деменции.

Для определения ЛКН использовались диагностические критерии ЛКН [Яхно Н.Н. и др., 2006, 2011]: а) наличие изменений когнитивных функций, обнаруживаемых при клиническом и нейропсихологическом исследованиях; б) жалобы на снижение памяти, внимания или умственной работоспособности, высказанные самостоятельно или при активном расспросе врача; в) практическое отсутствие когнитивных нарушений по результатам скрининговых шкал (MMSE не менее 28 баллов); г) отсутствие нарушений повседневной жизненной активности; д) отсутствие синдрома УКН и деменции.

Также использовалась ишемическая шкала Хачински (HIS), состоящая из 13 клинических критериев, оценивающихся в баллах [Hachinski V.C. et al., 1974]. Суммарная оценка по шкале, превышающая 6 баллов, свидетельствует при выявлении у больного когнитивных расстройств и о большой вероятности мультиинфарктной (сосудистой) деменции; оценка менее 4 баллов - о ве-

роятности деменции альцгеймеровского типа, а промежуточный вариант (от 4 до 6 баллов) - о вероятности сочетанной (сосудисто-альцгеймеровской) патологии. В табл. 7 приводится балльная оценка выявленных нарушений.

Таблица 7

Балльная оценка когнитивных функций по шкалам MMSE и HIS
в группах наблюдения

Баллы	Группы наблюдений, n=230	
	1-я группа, ДЭ I, n=72	2-я группа, ДЭ II, n=158
Шкала MMSE	28±0,5*	26±0,5*
Шкала Хачински	12±0,5*	10±0,5*

Примечание: *p<0,05.

Согласно результатам проведенных исследований (табл. 7), ни у одного пациента не была диагностирована деменция. У пациентов 2-й группы, согласно приведенным выше критериям, достоверно выявлены УКН (p<0,05); у больных же 1-й группы наличие УКН представлялось сомнительным, и значения показателей шкал приближались к нормальным значениям (p>0,05), что позволило диагностировать только ЛКН, несмотря на объективную неврологическую симптоматику.

Дополнительно всем больным были проведены исследования по методикам А.Р. Лурия (1974), включающие исследование памяти, внимания и способности запоминания и воспроизведения символов в динамике. Вербальный материал воспроизводился пациентом непосредственно после его предъявления ему, а затем после паузы до 1-3 минут, которая не была заполнена какой-либо посторонней деятельностью («пустая» пауза). В качестве символов выступали серии из 10 слов (простых существительных), не связанных друг с другом смысловыми понятиями, и двузначных цифр, не складывающихся в один ряд. Признаками нормы являлись тот же порядок воспроизведения символов и последовательное возрастание числа воспроизводимых элементов после «пустой» паузы. При исследовании выявились при-

знаки нарушения запоминания и воспроизведения символов во всех группах наблюдений, но не имеющие характера деменции.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Лабораторные методы исследования были подразделены на стандартные и специальные.

К стандартным методам лабораторных исследований относились общие анализы крови и мочи, биохимические и коагулографические исследования. Указанные методики проводились повторно, в динамике всем без исключения пациентам. В качестве нормальных значений использовались эталоны, приведенные в специальных руководствах [Виноградова Т.С., 1986; Меньшиков В.В., 1987]. Достоверность полученных результатов подтверждена тем, что лаборатории госпиталя с 1995 г. участвуют в Программе «Федеральная система внешней оценки качества клинических лабораторных исследований» (Москва, Центр внешнего контроля качества).

Биохимическое исследование крови включало определение липидного спектра: уровня общего холестерина сыворотки крови (ОХС), холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (соответственно ХС ЛПВП и ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), а также исследование некоторых ферментов - показателей функции печени, белковых фракций, электролитного состава плазмы крови, фибриногена [Бышевский А.Ш., 1994].

Специальные лабораторные методики проводились на базе лаборатории патофизиологии старения (ЛПФС) госпиталя (зав. лабораторией - кандидат медицинских наук Е.Ю. Ермакова) и были представлены исследованиями состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови [Ланкин В.З. и др., 2000, 2001; Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., 2005]. Указанные исследования проведены 196 (85,22%) больным обеих групп наблюдений одновременно, по одним и тем же методикам, что исключало возможность статистической ошибки.

ПОЛ в системе крови оценивали по нескольким методам, отражающим различные стадии этого процесса. Исследовались показатели суммарной хемилюминесценции (ХЛ), диеновой конъюгации (ДК) высших ненасыщенных жирных кислот с одновременным определением общих липидов (ОЛ) сыворотки крови, содержание общего белка (ОБ) и среднемолекулярных пептидов (СМП) [Барабой В.А. и др., 1992].

ХЛ сыворотки крови исследовалась на хемилюминометре 1420.1 с ФЭУ-140 по стандартным методикам [Журавлев А.И., Шерстнев М.П., 1985; Добротина Н.А. и др., 1991]. Определение ДК проводили по методам И.Д. Стальной и В.С. Камышникова [Стальная И.Д., 1977; Камышников В.С., 2000] в модификациях ЛПФС [Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., 2005].

Учитывая способность эритроцита подвергаться гемолизу при активации ПОЛ и ослаблении АОА, изучались перекисная (ПРЭ) и осмотическая (ОРЭ) резистентность эритроцитов, косвенно подтверждающие активность ПОЛ [Покровский А.А., Абларов А.А., 1964; Войтенко В.П., 1984].

Содержание ОЛ определяли стандартным методом по калибровочной кривой на основе стандартного раствора и выражали в граммах на литр (г/л) с последующим перерасчетом в системе СИ (ммоль/л).

Определение содержания ОБ по биуретовому методу в сыворотке крови проводили с помощью стандартных наборов реактивов «Реакомплекс», «ДИА - М». Отдельно определялось содержание СМП на спектрофотометре СФ-46 (ЛОМО) по методу Н.И. Габриелян и др. [Габриелян Н.И. и др., 1983], как продукта распада белков в условиях изменения системы ПОЛ/АОА, что является ориентировочным показателем степени эндогенной интоксикации.

Для оценки активности АОА определяли содержание ферментов АОА - каталазы и пероксидазы по методам Т. Попова, Л. Нейковска, Баха-Зубковой в модификациях ЛПФС [Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., 2005] с выражением активности в микрокаталах на 1 грамм гемоглобина (мкКат/г/Нв).

Учитывая трудность однозначной трактовки состояния ПОЛ/АОА, использовали интегральные показатели - коэффициенты ПОЛ ($K_{\text{ПОЛ}}$) и АОА ($K_{\text{АОА}}$), принцип составления которых предложен в работах сотрудников ЛПФС [Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., 2005].

2.2.3. Инструментальные методы исследования

Данные методы, как и лабораторные, включали как стандартные, используемые в лечебно-профилактических учреждениях, так и специальные.

К стандартным методам инструментальных исследований относились: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское суточное мониторирование АД и сердечного ритма, велоэргометрия, тредмил, магниторезонансная (МРТ) и компьютерная томография (КТ) головного мозга. Всем пациентам была проведена электроэнцефалография с последующим анализом феноменов, исключивших эпилептиформную активность, и, поэтому, не вошедшая в данное исследование [Жирмунская Е.А., 1997].

Магниторезонансная томография (МРТ) головного мозга проводилась 230 (100%) пациентам на аппарате «Образ-2» (Россия) в стандартных режимах T_1 и T_2 в 3-х проекциях: сагиттальной, фронтальной и аксиальной плоскостях при толщине среза 5 мм. Полученные данные сравнивались с нормативными возрастными показателями [Труфанова Г.Е., Фокина В.А., 2007].

ЭКГ, проведенная в динамике всем без исключения пациентам, записывалась на 3-канальных аппаратах Bioset (Германия) и FX-326U Cardimax (Япония) с регистрацией 12-ти стандартных отведений по методике Einthoven-Goldberger-Wilson с последующей обработкой и сравнением результатов [Дощицин В.Л., 1987]. Для верификации диагноза ИБС, согласно современным критериям [ВНОК, 2009-20011], клинический диагноз стабильной стенокардии основывался на данных опроса, анамнеза и инструментальных методов исследования. Для подтверждения или исключения наличия данного заболевания и уточнения его тяжести, инструментальные методы исследования были использованы у 111 (48,26%) больных: суточное холтеров-

ское мониторирование у 56 (24,35%) пациентов обеих групп, эхокардиография с определением фракции выброса левого желудочка - у 89 (38,7%). Т.к. ЭКГ, зарегистрированная в покое, вне болевого приступа, у больного без ИМ в анамнезе, может оказаться нормальной, проводились ЭКГ-пробы с физической нагрузкой, являющиеся более чувствительным и специфичным методом диагностики ишемии миокарда и методом выбора при обследовании больных с подозрением на стабильную стенокардию: велоэргометрия - у 190 (82,61%) больных, тредмил-тест - у 40 (17,39%). Результаты оценивались на основании изменений ЭКГ, уровня и общей продолжительности переносимой физической нагрузки, степени увеличения ЧСС, АД, скорости восстановления ЧСС после прекращения нагрузки и клинических проявлений. Таким образом, был подтвержден диагноз и уточнен ФК стенокардии (табл. 5).

Для решения поставленных цели и задач диссертационной работы использовалось исследование вызванных потенциалов головного мозга (ВП).

Исследование вызванных потенциалов мозга (ВП) головного мозга, а именно акустических (АВП), зрительных (ЗВП) и когнитивных (КВП) потенциалов проведено 118 (51,3%) больным.

Исследование ВП производилось с помощью многофункционального компьютерного комплекса «Нейро МВП» (Россия, г. Иваново) с использованием накожных электродов. Полученные данные сравнивались между группами и с соответствующей возрастной нормой, одинаковой для все проведенных ранее исследований независимо от использовавшейся аппаратуры [Хечинашвили С.Н., 1982; Зенков Л.Р., Ронкин М.А., 1991; Гнездицкий В.В., 2003]. Именно поэтому не возникло необходимости в наборе контрольных групп здоровых пациентов различного возраста.

Исследование ВП мозга основано на регистрации электрических ответов мозга как на экзогенные события, такие как подача внешнего стимула – зрительного, слухового, чувствительного, так и на эндогенные события, связанные с ожиданием, опознанием, принятием решения и инициацией двига-

тельного ответа. Для выделения электрических ответов мозга используются приемы, близкие к приемам, применяемым в радиолокации для обнаружения слабых сигналов на фоне шума. Использование ВП является неоценимым средством для раннего обнаружения и прогноза неврологических расстройств при различных заболеваниях, таких как инсульт, опухоли головного мозга, последствия черепно-мозговой травмы, а также рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания.

ВП записываются с электродов, располагаемых на поверхности головы больного. Применение для записи ВП высокочувствительных усилителей и цифровых устройств позволяет выделить слабые сигналы ЦНС, в 5-100 раз меньшие обычной спонтанной активности головного мозга (ЭЭГ), электромиограммы (ЭМГ) и других биоэлектрических сигналов. Электрические отклики мозга на зрительные, слуховые или сенсорные стимулы оцениваются по изменению основных параметров ВП – амплитуды и длительности (латентности) различных компонентов ответа, несущих информацию о состоянии тех или иных сенсорных систем. ВП в основном являются ответами мозга на экзогенные и эндогенные фиксированные события – стимулы и записываются с электродов, располагаемых на поверхности головы больного, наряду со спонтанной ритмикой ЭЭГ, которая для ВП является шумом, значительно превосходящим его по амплитуде. Из-за низкой амплитуды ВП по отношению к спонтанной активности ЭЭГ для их выделения используются многократная стимуляция, последовательное усреднение и фильтрация.

Для регистрации АВП применяли установленные на вертексе (Cz) и ушные (A1, A2) электроды. Использовали монауральную стимуляцию в виде щелчка длительностью 0,1 мс прямоугольной формы. Чувствительность на входе составляла 10 мкВ на деление, число усреднений - 2500, чувствительность после усреднения - 0,2 - 0,5 мкВ на деление. Низкочастотный фильтр - 300 Гц, высокочастотный - 3000 Гц. Эпоха анализа - 10 мс от начала стимула. Интенсивность стимула - от 70 до 100 дБ над порогом слышимости, частота

подачи стимулов 10 -12 Гц. Анализировались параметры: латентности пиков I, III, V, межпиковые интервалы I-III, III-V, I-V, соотношение амплитуд пиков V/I справа и слева.

Для регистрации ЗВП активные электроды (O1 и O2) устанавливали над затылочной областью согласно международной схеме «10-20», референт - на Fz; использовали монокулярную стимуляцию. Применялись два вида стимулов: 1) светодиодная вспышка от матрицы светодиодов, вставленных в специальные очки, интенсивность вспышки 500 мКд, длина волны - 640 нм, чувствительность -10 мкВ на деление, полоса частот- 0,5 - 100 Гц, эпоха анализа - 500 мс, число усреднений - 100; 2) реверсивный шахматный паттерн с высоким контрастом черных и белых клеток - по 50%, с частотой обрабатываемых паттернов 1-2 Гц, размером ячейки 28 мм, чувствительностью - 10 мкВ на деление, полосой частот - 0,5 - 100 Гц, эпохой анализа 500 мс, числом усреднений - 100. Анализировалась латентность основного компонента P100 (P2), являющегося результатом генерации импульса в коре стриатума [Хечинашвили С.Н., Кеванашвили З.Ш., 1982; Зенков Л.Р., Ронкин М.А., 1991; Гнездицкий В.В., 2003].

Методика исследования КВП (P300), основана на подаче в случайной последовательности серии двух стимулов - незначимых и значимых, на которые больной должен реагировать. В результате образуется волна с латентностью 300 мс, связанная с эндогенными событиями в мозге. Чем старше человек, тем больше латентность P300 - собственно кривая старения. P300 представляет собой часть сложного потенциала, возникающего при выполнении когнитивной задачи. С возрастом наблюдается увеличение латентности и уменьшение амплитуды P300 [Алешина Е.Д. и др., 2008]. В связи с этим величина нормальных показателей P300, как и иных показателей ВП, зависит от возраста испытуемого - как календарного, так и биологического. Предложена даже определенная зависимость оценки вероятного, или биологического, возраста (ВВ) лиц от 17 лет и старше [Гнездицкий В.В., 2003], который

может быть определен по формуле: $ВВ \text{ (лет)} = 0,31 \times \text{ЛП Р300} - 62,5$; где ЛП - латентность пика Р300 у данного пациента, 62,5 - коэффициент корреляции.

2.3. Методы лечения

Лечение больных проводилось на основе их информированного согласия, в соответствии с международными и российскими рекомендациями. Все пациенты получали терапию основных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, полностью сопоставимую по группам лекарственных средств, дозировкам и способу применения в обеих группах наблюдения ($p > 0,05$). Использовались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) - эналаприл (20-40 мг/сутки), класс доказательности IA; бета-адреноблокаторы - атенолол (75-150 мг/сутки) или бисопролол (5-10 мг/сутки) класс доказательности IA; диуретики (гидрохлортиазид (12,5 мг/сутки), класс доказательности IA; аспирин 0,75 мг/сутки, класс доказательности IA. При лечении стабильной стенокардии дополнительно использовался триметазидин 70 мг/сутки, класс доказательности IIВ; статины (сим-вастатин) 20 мг/сутки, класс доказательности IA.

Для лечения выявленной у наблюдавшихся больных хронической цереброваскулярной патологии, а именно ДЭ I и II стадий, использовались препараты избирательного микроциркуляторного действия – винпоцетин (кавинтон) 15-30 мг/сутки, класс доказательности IIВ; нейрометаболического действия пирацетам 2 г/сутки, класс доказательности IIВ.

Так как методов лечения цереброваскулярной патологии очень много, практически не представлялось возможным в одном исследовании использовать весь накопленный клинический опыт. Поэтому решено было использовать препарат, воздействующий на механизмы регуляции репаративной активности ЦНС. Учитывая данные, приведенные в Главе 1, о взаимосвязи, биохимическом и морфологическом единстве нейрональных структур головного мозга и сердца [Шуклин А.В., Швалёв В.Н., 2006], для решения постав-

ленной задачи был выбран препарат церебролизин («ЭВЕР Нейрофарма») как наиболее доступный для исследования в условиях клинической базы.

Церебролизин представляет собой концентрат низкомолекулярных (не более 10.000 дальтон) биологически активных нейропептидов, проникающих через гематоэнцефалический барьер. Препарат обладает органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг, обеспечивая метаболическую регуляцию, нейропротекцию, функциональную нейромодуляцию и нейротрофическую активность, аналогичную действию NGF.

Церебролизин применялся по следующей методике: 20 мл внутривенно на 200 мл физиологического раствора 104 пациентам обеих групп; 10 ежедневных инъекций. Группой контроля служили те же больные тех же групп наблюдения, $n=86$, не получавшие церебролизин. Остальные 40 больных, которым церебролизин вводился в меньшей дозе или курсом меньшей продолжительности, были исключены из исследования. Итого в 1-й группе получали церебролизин полным курсом лечения 32 (44,44%) пациента, во 2-й группе - 72 (45,57%), статистическая разница в группах $p>0,05$.

2.4. Методы статистической обработки полученных результатов

Статистический анализ проводился на IBM-совместимом компьютере с использованием программного обеспечения Microsoft Excel, Statistica, NCSS с обработкой материала по группам с помощью методов вариационной статистики, включающих вычисление средних значений, ошибок средних, стандартных отклонений, доверительных интервалов [Стрелков Р.Б., 1999]. Оценку значимости различий между сравниваемыми выборками осуществляли с использованием параметрического t-критерия при 95% доверительном интервале. Для каждой выборки показателей рассчитывали числовые характеристики распределения [Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., 2000].

Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Результаты клинического исследования, активного и детального сбора анамнеза уже на этапе поступления в госпиталь показали определенные различия клинической симптоматики, тем более, что все пациенты страдали сочетанной полиорганной патологией, изменяющей во многом клиническую картину цереброваскулярного заболевания. Поэтому, исходя из данных, представленных в Главе 2, очевидно, что подразделение больных на сравнимые группы было произведено на основании диагностированных клинически стадий ДЭ и на основании же преимущественного характера активно предъявляемых ими жалоб. Именно данный характер жалоб послужил поводом для наблюдения и лечения пациентов в период, предшествовавший нашему исследованию, либо преимущественно у невролога, либо у терапевта, кардиолога. И только результаты тщательного клинического исследования, активного и детального сбора анамнеза в условиях стационара госпиталя позволили диагностировать у всех наблюдавшихся пациентов ДЭ – либо I (n=72), либо II (n=158) ст. при наличии также у всех АГ и ИБС: стенокардии напряжения либо I ФК (n=87), либо II ФК (n=143). Кроме отчетливых различий в характере и выраженности неврологической и психопатологической симптоматики при ДЭ I и II ст., различия выявлены также по результатам нейропсихологических, психометрических исследований: в 1-й группе наблюдений (ДЭ I) усредненные результаты нейропсихологического исследования по шкалам MMSE и HIS составили соответственно $28 \pm 0,5$ и $12 \pm 0,5$ баллов, во 2-й группе (ДЭ II) - $26 \pm 0,5$ и $10 \pm 0,5$ баллов. При подразделении всех наблюдавшихся пациентов на группы согласно акцентуации активно предъявляемых ими жалоб (преимущественно неврологического или же пре-

имущественно кардиального характера), независимо от стадии ДЭ, соотношение оказалось аналогичным, т.е. в случае отчетливого преобладания неврологической окраски жалоб ($n=120$) усредненные результаты нейропсихологического исследования по шкалам MMSE и HIS составили соответственно $26\pm 0,5$ и $10\pm 0,5$ баллов, а при преимущественно кардиальном характере жалоб ($n=110$) - $28\pm 0,5$ и $12\pm 0,5$ баллов. Другими словами, при подтверждении сосудистого генеза когнитивных расстройств, согласно шкале HIS, среди наблюдений 2-й группы (ДЭ II) значительно чаще выявлялись умеренные когнитивные нарушения (УКН) согласно критериям, предложенным R.S. Petersen [Яхно Н.Н. и др., 2011; Petersen R.S., 2005], что свидетельствует о начальном, додементном уровне снижения мнестико-интеллектуальных функций [Folstein M. et al., 1975]; у большинства же представителей 1-й группы (ДЭ I), согласно шкале MMSE, наличие УКН представлялось сомнительным, и значения показателей шкалы MMSE приближались к нормальным, что позволяло говорить только о легких когнитивных нарушениях (ЛКН) [Яхно Н.Н. и др., 2011]. Но, при сопоставлении групп больных с разной акцентуацией их жалоб, выяснялось, что в той и другой группе присутствовали лица с разными стадиями ДЭ: среди 120 наблюдений с преимущественно неврологической «окраской» жалоб лиц с ДЭ I ст. было 39 (32,5%), с ДЭ II ст. – 81 (67,5%); среди 110 лиц, предъявлявших преимущественно кардиальные жалобы пациентов с ДЭ I ст. было соответственно 33 (30%), с ДЭ II ст. – 77 (70%). Полученные данные свидетельствовали о том, что наличие той или иной стадии ДЭ, а именно I или II, далеко не всегда предполагает присутствие определенной с помощью шкал степени выраженности когнитивных нарушений для каждой стадии, например ЛКН – для пациентов с ДЭ I ст., а УКН – ДЭ II. Это вполне объяснимо хотя бы тем, что пожилые и старые больные испытывают определенную растерянность при работе с психологом, тем более психиатром, а проведение психометрических исследований требует значительных затрат времени и привлечения специалистов. Кроме того,

значения количественных показателей большинства используемых психометрических шкал являются сугубо ориентировочными ввиду выраженных исходных культуральных, социальных, образовательных и иных различий между исследуемыми. Возникает, поэтому, необходимость поиска более точного и объективного инструмента верификации как стадии ДЭ, так и степени выраженности функциональных нарушений ЦНС, проявляющихся в том числе разными по степени выраженности когнитивными расстройствами. Это заставило попытаться использовать для диагностики нарушений интегративных функций мозга, клинически проявляющих себя ДЭ и присущими ей когнитивными расстройствами, такого инструмента, как ВП.

3.1. Результаты исследований вызванных потенциалов головного мозга

Исследование ВП в сроки от 1 до 4 суток после поступления больного в стационар проведено 118 (51,3%) пациентам обеих групп. Пациентов 1-й группы (ДЭ I) было 43 (средний возраст $57,2 \pm 1,36$ лет), 2-й группы (ДЭ II) - 75 (средний возраст $58,5 \pm 2,16$ лет). Распределение наблюдений по группам произведено методом случайной выборки.

Представители как 1-й, так и 2-й групп в зависимости от преобладающего варианта предъявляемых ими активных жалоб были также подразделены на 2 подгруппы: подгруппа 1-я «А» (n=19) и 1-я «Б» (n=24), а также подгруппа 2-я «А» (n=35) и 2-я «Б» (n=40). Пациенты 1-й «А» и 2-й «А» подгрупп (n=54), страдающие соответственно ДЭ I ст. и ДЭ II ст., при первичном осмотре и в дальнейшем акцентировали внимание преимущественно на жалобах неврологической направленности (головная боль, головокружение, снижение памяти, нарушения сна и т.д.), а больные 1-й «Б» и 2-й «Б» подгрупп (n=64) – на жалобах преимущественно кардиального характера (боли в области сердца, одышка и т.д.). При этом средние результаты исследований по шкале MMSE у представителей выделенных подгрупп существенно не различались между собой и в целом соответствовали средним результатам,

полученным как среди 1-й, так и 2-й групп наблюдений в целом, т.е. находились в диапазоне $28 \pm 0,5$ - $26 \pm 0,5$ баллов. Таким образом, в результате подразделения всех 118 наблюдений не только на две, но на четыре выделенных категории появилась возможность сравнительного исследования ВП по отношению как к разным стадиям ДЭ, так и к разным по «звучанию» активно предъявляемым жалобам пациентов и ФК стенокардии. Кроме того, стало возможным сопоставление средних результатов психометрических исследований по шкале MMSE со средними же результатами, полученными при исследовании ВП.

Исследовались акустические (АВП), зрительные (ЗВП), когнитивные (КВП) вызванные потенциалы (ВП) (табл. 8-12). Полученные данные сравнивались между собой и с соответствующей возрастной нормой, одинаковой для всех проведенных ранее исследований независимо от использовавшейся аппаратуры [Хечинашвили С.Н., 1982; Зенков Л.Р., Ронкин М.А., 1991; Гнездицкий В.В., 2003]. Также в процессе калибровки использовавшейся нами аппаратуры было проведено исследование ВП 26 испытуемым – практически здоровым лицам пожилого возраста, и полученные средние показатели полностью совпали с результатами, представленными другими авторами.

Таблица 8

Средние величины латентности пиков АВП

Подгруппы наблюдений, n=118	Величины латентности пиков АВП, мс					
	Справа			Слева		
	I	III	V	I	III	V
1-я «А», n=19	1,8±0,07	4,3±0,25	6,5±0,22*	1,9±0,24	4,1±0,03	6,9±0,22*
1-я «Б», n=24	1,8±0,11	3,9±0,17	5,9±0,18	1,8±0,11	3,9±0,17	6,0±0,18
2-я «А», n=35	1,9±0,09	4,4±0,21	6,7±0,18*	1,9±0,11	4,0±0,12	6,9±0,24*
2-я «Б», n=40	1,9±0,21	4,2±0,16	6,6±0,17*	2,3±0,17	4,1±0,09	6,71±0,1*
Норма	1,7±0,15	3,9±0,19	5,9±0,18	1,7±0,15	3,9±0,19	5,8±0,25

Таблица 9

Средние величины межпиковых интервалов АВП

Подгруппы наблюдений, n=118	Средние величины межпиковых интервалов АВП, мс					
	Справа			Слева		
	I-III	III-V	I-V	I-III	III-V	I-V

1-я «А», n=19	2,5±0,17	2,3±0,18	4,8±0,18*	2,3±0,12	2,3±0,28	4,8±0,17*
1-я «Б», n=24	2,4±0,11	1,9±0,19	4,1±0,13	2,3±0,15	2,0±0,11	4,1±0,14
2-я «А», n=35	2,7±0,12	2,5±0,42*	5,1±0,42*	2,3±0,17	2,6±0,24*	4,9±0,33*
2-я «Б», n=40	2,6±0,14	2,5±0,3*	4,8±0,45*	2,3±0,14	2,5±0,21*	4,8±0,48*
Норма	2,3±0,15	1,9±0,18	4,0±0,23	2,3±0,15	1,9±0,18	4,0±0,23

Таблица 10

Соотношение амплитуд пиков V/I при исследовании АВП

Подгруппы наблюдений, n=118	Соотношение амплитуд пиков V/I	
	Справа	Слева
1-я подгруппа «А», n=19	0,48±0,21	0,51±0,28
1-я подгруппа «Б», n=24	0,69±0,27	0,70±0,32
2-я подгруппа «А», n=35	0,35±0,16*	0,35±0,17*
2-я подгруппа «Б», n=40	0,39±0,14*	0,39±0,17*
Норма	0,73±0,48	0,73±0,48

Таблица 11

Средние величины латентности пиков P100 при исследовании ЗВП

Подгруппы наблюдений, n=118	Величины латентности пиков P100, мс	
	Справа	Слева
1-я подгруппа «А», n=19	108±0,49	114±0,17
1-я подгруппа «Б», n=24	110 ±0,32	114±0,14
2-я подгруппа «А», n=35	121±0,28*	121±0,28*
2-я подгруппа «Б», n=40	116±0,27	115±0,19
Норма	110 ±3,2	110±3,2

Таблица 12

Средние величины латентности когнитивного потенциала P300

Подгруппы наблюдений, n=118	Латентность P300, мс
1-я подгруппа «А», n=19	374±1,22
1-я подгруппа «Б», n=24	351±0,39
2-я подгруппа «А», n=35	478±0,22*
2-я подгруппа «Б», n=40	382±0,5*
Норма	350

Примечание: в табл. 8-12 знак * означает степень достоверности различий $p < 0,05$ по отношению к возрастной норме.

Как следует из данных табл. 8-12, у пациентов каждой группы / подгруппы наблюдений выявлены следующие значимые различия целого ряда параметров, которые сравнивались с известной возрастной нормой.

При исследовании АВП латентность V пика оказалась увеличенной до $6,9\pm 0,24$ мс и $6,9\pm 0,22$ мс (118,96% от нормы) в 1-й подгруппе «А» и во 2-й подгруппе «А» при норме $5,8\pm 0,25$ мс ($p < 0,05$ по отношению к нормальным значениям). Во 2-й «Б» подгруппе увеличение латентности пика V оказалась менее выраженным - до $6,71\pm 0,1$ мс (115,7% от нормы), а в 1-й «Б» подгруппе показатели вообще приближались к нормальным значениям. Отмечено увеличение I-V межпикового интервала до $4,8\pm 0,18$ мс у пациентов 1-й «А» подгруппы и до $5,1\pm 0,42$ мс (127,8% от нормы) во 2-й «Б» подгруппе ($p < 0,05$) при норме $4,0\pm 0,23$ мс. Соотношение амплитуд пиков V/I уменьшено до $0,35\pm 0,16$ (47,9% от нормы) во 2-й подгруппе «А», до $0,39\pm 0,14$ (53,4% от нормы) во 2-й «Б» подгруппе ($p < 0,05$) и всего до $0,48\pm 0,21$ (65,8% от нормы) – в 1-й «А» подгруппе ($p > 0,05$) и до $0,69\pm 0,27$ (94,5% от нормы) при норме $0,73\pm 0,48$ ($p > 0,05$). Данные изменения, наиболее показательные в плане соотношения амплитуд пиков V/I, свидетельствуют о нарушении проведения импульса от проксимальной части слухового нерва до нижних бугров четверохолмия головного мозга, причем по степени выраженности отчетливо зависят от стадии ДЭ (при ДЭ II ст. показатели в значительной степени более сдвигаются в патологическую сторону, чем у пациентов с ДЭ I ст.). Преобладающий характер жалоб при первичном осмотре имеет значение только по отношению к пациентам с ДЭ I ст.: у лиц с отчетливо сформировавшимися жалобами неврологического «звучания» патологические сдвиги соотношения амплитуд пиков V/I АВП более выражены, чем среди обследованных лиц с преимущественно кардиальной направленностью жалоб, у которых значения данного показателя приближаются к норме. Наконец, у больных 2-й группы при исследовании АВП оказались увеличены все, кроме I-III, межпиковые интервалы, в особенности III-V - до $2,6\pm 0,24$ мс (136,8% от нормы), по сравнению с возрастной нормой, что дополнительно указывает на выраженное поражение стволовых структур головного мозга, включая мост и средний мозг, именно при ДЭ II ст. независимо от преобладающего характера жалоб

пациентов. У представителей 1-й группы имело место только увеличение I-V межпиковых интервалов до $4,8 \pm 0,18$ мс (120% от нормы) независимо от характера предъявляемых ими жалоб. Таким образом, в целом изменения показателей АВП в рамках выявленных нами патологических значений могут свидетельствовать о наличии морфо-функционального дефекта в области рефлекторной дуги слухового анализатора (проксимальная часть слухового, нижние бугры четверохолмия, варолиев мост, средний мозг и другие стволовые структуры), и данный дефект становится достоверно более значимым при увеличении стадии ДЭ с I-й до II-й. При этом у лиц с ДЭ II ст. характер предъявляемых ими жалоб не имеет значения, а вот среди пациентов с ДЭ I ст. более выраженные патологические сдвиги показателей АВП обнаруживаются в случаях отчетливо сформировавшегося субъективного симптомокомплекса, когда преобладают характерные жалобы на головную боль, головокружение, снижение памяти, умственной работоспособности, нарушения сна, а не только преимущественно на боли в области сердца, одышку, нарушения ритма работы сердца. Тем не менее, определенные, пусть и незначительные, сдвиги показателей АВП у лиц с преимущественно кардиальными жалобами присутствуют, и это указывает на необходимость исследования всех пациентов с признаками сердечно-сосудистой патологии, а не только цереброваскулярной, с помощью АВП, которые могут указать на степень нарушений интегративной деятельности структур ЦНС даже при казалось бы отсутствии или малой значимости клинических проявлений.

При исследовании ЗВП у пациентов 1-й подгруппы «А», страдавших ДЭ I ст. и предъявлявших при первичном осмотре типичные для хронической цереброваскулярной патологии жалобы, выявлена значимая межполушарная асимметрия латентности пика P100 при незначительном отклонении показателей от нормальных величин: справа – $108 \pm 0,48$ мс, слева – $114 \pm 0,17$ мс. Приблизительно такого же рода показатели выявлены и у представителей 1-й «Б» подгруппы, также страдавших ДЭ I ст., но при преобладании жалоб бо-

лее кардиального «звучания» У больных же 2-й «А» подгруппы, страдавших ДЭ II ст. и предъявлявших уже при первичном осмотре отчетливые жалобы на головные боли, головокружения, ощущение шума в ушах, снижение памяти и т.д., определялось симметричное увеличение латентности пика P100 до $121 \pm 0,28$ мс (110% от нормы, достоверное по отношению к норме и средним показателям больных 1-й подгруппы «А» ($p < 0,05$)). Полученные результаты могут свидетельствовать о многоуровневой дисфункции зрительного анализатора у больных, страдающих ДЭ II ст. и с преобладанием субъективных симптомов поражения центральной нервной системы, в то время как у лиц с преобладанием субъективных проявлений коронарной патологии, хотя и при диагностированной при этом ДЭ II ст., дезорганизация зрительного аппарата представляется более ограниченной. Таким образом, в диагностическом плане исследование ЗВП оказывается менее значимым, чем исследование АВП, в отношении выявления морфо-функционального дефекта ЦНС даже при уже отчетливых клинических признаках ДЭ (ДЭ II ст.) в случаях малой выраженности субъективной симптоматики цереброваскулярной патологии в комплексе сердечно-сосудистой.

При исследовании КВП наиболее значимое негативное отклонение показателей латентности P300 в сравнении с возрастной нормой выявлено у пациентов 2-й «А» подгруппы, страдавших ДЭ II ст. и активно предъявлявших жалобы, характерные именно для данной патологии – $478 \pm 0,22$ мс, т.е. 136,6% от нормы ($p < 0,05$). В значительно меньшей степени отклонения от нормальных показателей зафиксированы у представителей 2-й «Б» подгруппы, также страдавших ДЭ II ст., но наиболее акцентировавших внимание на своих субъективных проявлениях кардиального характера; латентность P300 составила у них $382 \pm 0,54$ мс (109,1% от нормы). У представителей подгрупп 1-й «А» и 1-й «Б» латентность P300 оказалась еще более близкой к своим нормальным значениям, а в 1-й «Б» подгруппе – практически на уровне таковых. Таким образом, отклонения от нормы показателей КВП P300 оказались

более выраженными у лиц с преобладанием отчетливых субъективных проявлений цереброваскулярной патологии, страдавших ДЭ более в выраженной стадии, а именно ДЭ II ст. Лица, страдавшие ДЭ этой же II-й стадии, но предъявлявшие активные жалобы в основном кардиального «звучания», как оказалось, имели в значительной степени менее выраженные отклонения показателей КВП Р300 от нормальных значений. Аналогичная закономерность прослеживается и в отношении лиц с ДЭ I ст., хотя отклонения Р300 от нормальных значений здесь менее значимые, чем при ДЭ II ст. Полученные результаты свидетельствуют о совпадении нарастания патологических значений в показателях КВП и нарастания же субъективных проявлений цереброваскулярной патологии в комплексе сердечно-сосудистой, что необходимо учитывать при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Представляло также значительный интерес сопоставление полученных результатов исследования КВП Р300 с результатами, полученными в процессе использования психометрических шкал. Для проведения данного этапа исследования все 118 пациентов были распределены на 2 сравниваемые группы: а) значения шкалы MMSE отчетливо находились в диапазоне 28-30 баллов (n=37); б) значения шкалы MMSE также отчетливо находились в диапазоне 25-28 баллов (n=81). Указанное подразделение не совпадало полностью с количеством пациентов, страдающих либо ЛКН, либо УКН, т.к. подразделение на указанные два варианта додементных нарушений когнитивных функций предусматривает не только использование психометрических шкал, но и целый ряд других моментов, о чем сказано в главе 2 (Яхно Н.Н. и др., 2006, 2011). В связи с этим число пациентов, выделенных по результатам психометрического исследования в группы а) и б), не совпадало полностью с их количеством по отношению к группам 1 и 2, распределенным по отношению к известным стадиям ДЭ – I-й и II-й, хотя и приближалось к таковому. В итоге были получены следующие результаты: при значе-

ниях шкалы MMSE от 28 до 30 баллов усредненный показатель КВП P300 оказался равным $369 \pm 2,18$ мс, а при значениях шкалы MMSE ниже 28 баллов – $416 \pm 0,93$ мс. Полученные различия оказались не столь отчетливыми и достоверными, как при распределении больных на группы в зависимости от стадий ДЭ, но приближались к различиям в зависимости от характера жалоб, на которых акцентировали свое внимание пациенты. Кроме того, в 36 (30,5%) наблюдениях результаты исследования латентности P300 и по шкале MMSE оказались совершенно противоположными: у 21 пациента с результатами психометрической шкалы 28-30 баллов латентности P300 оказались в значительной степени более высокими, чем у 15 лиц с показателями шкалы MMSE ниже 28 баллов – соответственно $428 \pm 0,43$ мс и $372 \pm 1,9$ мс. Полученные сравнительные данные свидетельствуют, как нам кажется, о несовершенстве психометрических шкал, в частности MMSE, как показателя степени выраженности расстройств интегративных функций ЦНС в сравнении с более объективными показателями КВП.

Также для определения возможных влияний умеренно выраженной коронарной патологии на функциональное состояние церебральных структур было проведено исследование средних значений АВП и КВП в зависимости от ФК стенокардии. Но уже при распределении больных на группы в зависимости от I-го или II-го ФК стенокардии выяснилось, что число лиц с тем или иным ФК стенокардии практически совпадает с числом лиц, акцентировавших свое внимание на жалобах либо цереброваскулярного, либо кардиально-го «звучания» - соответственно 58 пациентов с I ФК стенокардии, 60 – с II ФК стенокардии. При этом средние значения латентности пиков АВП, межпиковых интервалов АВП, соотношение амплитуд пиков V/I АВП и латентности КВП P300 при I и II ФК стенокардии практически совпали с аналогичными, полученными при исследовании пациентов, распределенных на подгруппы в зависимости от акцентуации их жалоб. Другими словами, повышение ФК стенокардии в пределах I – II ФК определяет преобладающий харак-

тер жалоб именно на патологические проявления кардиального характера, но это никак не способствует достоверному увеличению патологических сдвигов в показателях АВП и КВП. Возможно, что только дальнейшее повышение ФК стенокардии может негативно повлиять на значения ВП.

Хотя исследование ЗВП оказалось в значительной степени менее информативным, чем исследование АВП и КВП, для подтверждения или же исключения той или иной глубины функциональных расстройств со стороны ЦНС, все же возникает вопрос об очередности возникновения выявленных дисфункций зрительного и слухового анализаторов и, возможно, в определенной степени связанных именно с этими дисфункциями когнитивных нарушений, так как восприятие заданий при исследовании КВП происходит как раз органами зрения и/или слуха. Подобное исследование было бы весьма интересным, особенно в теоретическом плане, но потребовало бы совершенно иного, чем предложенное, распределения групп наблюдений и не соответствовало бы поставленной нами цели и задачам.

Позволим себе привести клинические примеры в форме выписок из историй болезни и протоколов обследования.

Пример 1. Больной Р-ев В.С., 66 лет; отделение №4, 14.02 – 7.03.2006 г.; диагноз: ДЭ I ст., АГ II ст., ИБС: стенокардия I ФК.

Поступил с жалобами на периодические головные боли распирающего характера, без определенной преимущественной локализации, возникающие практически всегда во второй половине дня; головокружения в форме вращения предметов, чаще по часовой стрелке; снижение памяти на текущие события; повышенную утомляемость; затруднения при засыпании. Беспокоят, кроме того, давящего характера боли в области сердца, усиливающиеся при физической и эмоциональной нагрузке, сопровождающиеся умеренной одышкой, но это со слов самого пациента, «уже вторично и связано с возрастом». Ухудшения в целом наступают до нескольких раз в месяц и связаны, по мнению пациента, с переменной погоды, эмоциональными, реже физическими нагрузками, резкими переменами положения тела. Считает себя больным свыше 5 лет, когда на фоне приступа головной боли, головокружения и боли в области сердца было выявлено повышение АД до 190/110 мм рт. ст. Наблюдается достаточно регулярно как у невролога, так и у терапевта-кардиолога. Лечение достаточно результативно.

Об-но при поступлении: плотного телосложения, гиперстеник; АД = 140/90 мм рт.ст.; ЧСС= 76 уд. в мин. Неврологически: слегка ослаблены прямые зрачковые реакции на свет; чуть-чуть не доводит глазные яблоки в стороны; легко выраженная асимметрия носогубных складок; парезов, параличей нет; сухожильные и периостальные рефлексы с верхних конечностей живые, равномерные, с нижних чуть выше справа; из патологических знаков легко выраженный «хоботковый» рефлекс. В позе Ромберга чуть пошатывается, но координаторные пробы выполняет достаточно уверенно. При психологическом исследовании обнаружены некоторые трудности запоминания и воспроизведения текущей информации, в том числе при исследовании по шкале Лурия. По шкале Хачински – 11 баллов, по шкале MMSE – 29 баллов. Психических расстройств, оказывающих негативное влияние на выполнение повседневных бытовых обязанностей, нет.

Ан. крови, мочи без особенностей. Имеется повышение уровня общего холестерина до 6,2 ммоль/л в основном за счет ЛПНП – 4,3 ммоль/л. Показатели ПОЛ/АОА в пределах референтных значений ЛПФС госпиталя.

ЭКГ: признаки гипертрофии левого желудочка. ЭхоКГ – без отчетливых патологических изменений. Холтеровское мониторирование: циркадианный индекс в пределах возрастной нормы. Ишемических изменений не выявлено. Велоэргометрия: умеренная физическая нагрузка. Ишемических изменений не выявлено.

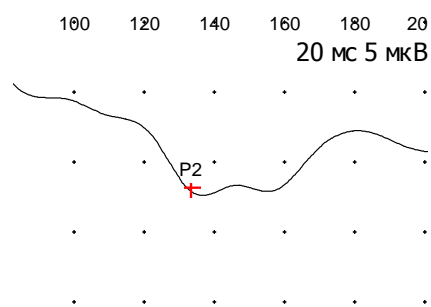
МРТ головного мозга: умеренно выраженные признаки гидроцефалии, незначительной атрофии корковых структур, лейкоареоза, единичный очаг пониженной плотности размером 4х6 мм в области базальных ядер (лакунарный инфаркт).

На основании клинических, инструментальных, лабораторных исследований был выставлен указанный выше клинический диагноз, и пациент был отнесен к 1-й «А» подгруппе наблюдений (ДЭ I ст. с преобладанием жалоб цереброваскулярного характера).

Результаты исследования ВП пациента Р-ева от 16.02.2006 г.

1. Зрительные ВП на вспышку

1к: 01-Cz

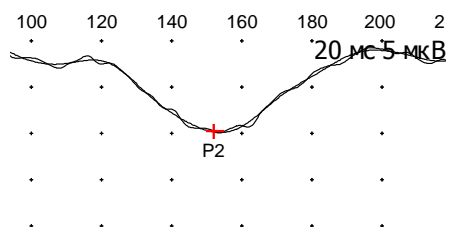


Латентности

Стимул	Канал	Компонент	Лат., мс	Норма, мс	Откл., %
правый глаз 20 мс	1	P2	133	110 ±3,2	±20,9

2. Зрительные ВП на вспышку

1к: O2-Cz

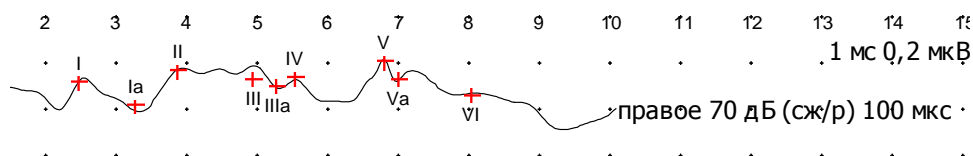


Латентности

Стимул	Канал	Компонент	Лат., мс	Норма, мс	Откл., %
левый глаз 20 мс	1	P2	152	110 ±3,2	±38,2

3. Слуховые коротколатентные ВП

1к: Cz-Fz



Латентности

Стимул	Канал	Компонент	Лат., мс	Норма, мс	Откл., %
правое ухо 70 дБ	1	I	2,48	1,7±0,15	±46,1
		II	3,85	2,8±0,17	±37,6
		III	4,93	3,9±0,19	±26,5
		IV	5,54	5,1±0,15	(N)
		V	6,8	5,9±0,18	±19,4
		VI	8,03	7,3±0,3	±9,97

Интервалы

Стимул	Канал	Компоненты	Инт., мс	Норма, мс	Откл., %
правое ухо 70 дБ	1	I-III	2,45	2,1	±16,6
		III-V	1,87	1,9	(N)
		I-V	4,32	4	(N)

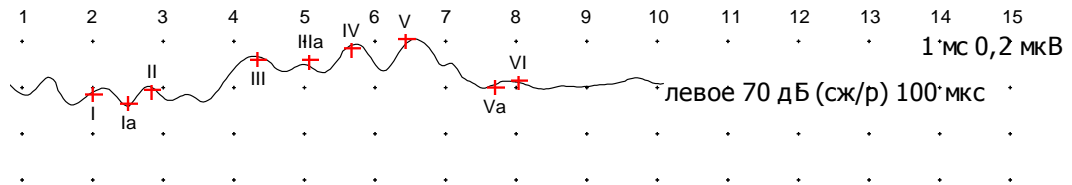
Отношения амплитуд

Стимул	Канал	Амплитуды	Отношение амплитуд	Норма отнош.	Откл., %
правое ухо 70 дБ	1	V/I	3,44	0,73	±471

		I-Ia/V-Va	1,26	0,73	±73
		III-IIIa/V-Va	0,37	0,5	(N)

4. Слуховые коротколатентные ВП

1к: Cz-Fz



Латентности

Стимул	Канал	Компонент	Лат., мс	Норма, мс	Откл., %
левое ухо 70 дБ	1	I	2,02	1,7±0,15	±18,6
		II	2,84	2,8±0,17	(N)
		III	4,32	3,9±0,19	±10,8
		IV	5,65	5,1±0,15	±10,8
		V	6,44	5,9±0,18	±13,1
		VI	8,03	7,3±0,3	±9,97

Интервалы

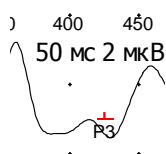
Стимул	Канал	Компоненты	Инт., мс	Норма, мс	Откл., %
левое ухо 70 дБ	1	I-III	2,3	2,1	(N)
		III-V	2,12	1,9	(N)
		I-V	4,43	4	(N)

Отношения амплитуд

Стимул	Канал	Амплитуды	Отношение амплитуд	Норма отнош.	Откл., %
левое ухо 70 дБ	1	I-Ia/III-IIIa	43	-	-
		I-Ia/V-Va	0,20	0,73	-71,9
		III-IIIa/V-Va	0,00	0,5	-99

5. Когнитивные ВП P300

1к: Cz-Fz



Латентности

Стимул	Канал	Комм.	Компо- нент	Лат., мс	Норма, мс	Откл., %
оба уха 70 дБ 40 мс модулир. f=2000 Гц	1	значимый (30)	P3	425	350	(N)

За период пребывания в госпитале получил стандартный курс лечения (Глава 2), в том числе с использованием церебролизина в дозе 20,0 мл в/в №10, предуктала. Получил также курс массажа и ЛФК. Выписан с значительным улучшением под наблюдением невролога и кардиолога.

Пример 2. Больной Ф-ов, 67 лет; отделение №4, 15.04.- 11.05.2007 г.; диагноз: ДЭ II ст., АГ II ст.; ИБС, стенокардия II ФК.

Поступил с жалобами на давящего, сжимающего характера боли в области сердца, за грудиной, усиливающиеся даже при небольшой физической и эмоциональной нагрузке, сопровождающиеся одышкой, ощущением «нехватки воздуха», учащением дыхания. Возникают, кроме того, «перебои» в работе сердца, ощущения его «остановки» или, наоборот, сердцебиений. Также беспокоят почти постоянные головные боли распирающего характера, без определенной преимущественной локализации, возникающие и усиливающиеся в любое время дня, а также ночью; головокружения в форме вращения предметов, чаще по часовой стрелке; значительное снижение памяти на текущие события; повышенная утомляемость; затруднения при засыпании, трудности при выполнении ранее простых домашних дел, непонимание прочитанного или увиденного по телевидению. Сам пациент акцентирует внимание на «сердечных проблемах», которые вызывают чувство тревоги и страх «внезапно умереть от инфаркта». Но со слов родственников, в значительной степени более заметны «проблемы с головой», которые приводят к конфликтам в семье, которая практически в полном составе оказалась вовлеченной в проблемы больного. Иногда, с переменной частотой, состояние пациента, со слов родственников, улучшается, «он начинает лучше соображать», но при этом «все равно мало что помнит». Болен свыше 5 лет, когда на работе случился гипертонический криз, сопровождавшийся головной болью, головокружением, болью в области сердца, «помрачением сознания». Лечится достаточно нерегулярно, в основном у терапевта.

Об-но при поступлении: выше среднего роста, плотного телосложения,; выражена гиперемия кожных покровов лица; АД = 180/100 мм рт.ст.; ЧСС= 80 уд. в мин. Неврологически: ослаблены прямые и содружественные зрачковые реакции на свет; слегка не доводит глазные яблоки в стороны; отчетливая асимметрия носогубных складок; парезов, параличей нет; сухожильные и периостальные рефлексы с верхних конечностей оживле-

ны, отчетливо выше справа, с нижних также выше справа; справа же отмечаются патологические симптомы Россолимо, Бабинского, имеется отчетливый «хоботковый» и ладонно-подбородочный рефлекс. В позе Ромберга неустойчив, координаторные пробы выполняет неуверенно, с промахиванием и интенционным дрожанием. Походка неуверенная, при ходьбе смотрит себе под ноги, контролируя каждый шаг. При психологическом исследовании обнаружены трудности запоминания и воспроизведения текущей информации, в том числе при исследовании по шкале Лурия. По шкале Хачински – 13 баллов, по шкале MMSE – 26 баллов.

Ан. крови, мочи без особенностей. Имеется повышение уровня общего холестерина до 6,9 ммоль/л в основном за счет ЛПНП – 4,5 ммоль/л. Показатели ПОЛ/АОА: ПРЭ=3,2 отн. ед., ДК=3,8 отн. ед., каталаза=25,1 мкКат/г/Нв, пероксидаза=42,2 мкКат/г/Нв.

ЭКГ: признаки гипертрофии левого желудочка. ЭхоКГ – без отчетливых патологических изменений. Холтеровское мониторирование: циркадианный индекс в пределах возрастной нормы. Ишемических изменений не выявлено. Велоэргометрия: физическая нагрузка незначительная. Ишемические изменения сегмента ST в течение суток при повышении нагрузки и дестабилизации АД.

МРТ головного мозга: умеренно выраженные признаки гидроцефалии и атрофии корковых структур, два очага пониженной плотности размером 4х6 мм и 5х6 мм в области базальных ядер и внутренней капсулы слева (лакунарные инфаркты), отчетливые признаки лейкоареоза.

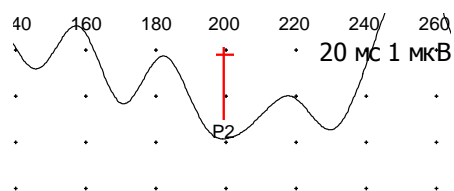
На основании клинических, инструментальных, лабораторных исследований был выставлен указанный выше клинический диагноз, и пациент был отнесен к 2-й «Б» подгруппе наблюдений (ДЭ II ст. с преобладанием активных жалоб кардиального характера).

Результаты исследования ВП пациента Ф-ова от 18.04.2007 г.

1. Зрительные ВП на вспышку

1к: O1-Cz

2к: O2-Cz



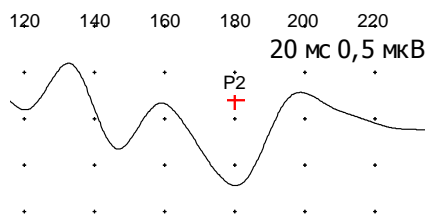
Латентности

Стимул	Канал	Компонент	Лат., мс	Норма, мс	Откл., %
правый глаз 0,05 мс	1	P2	199	110 ±3,2	±80,9

2. Зрительные ВП на вспышку

1к: O1-Cz

2к: O2-Cz



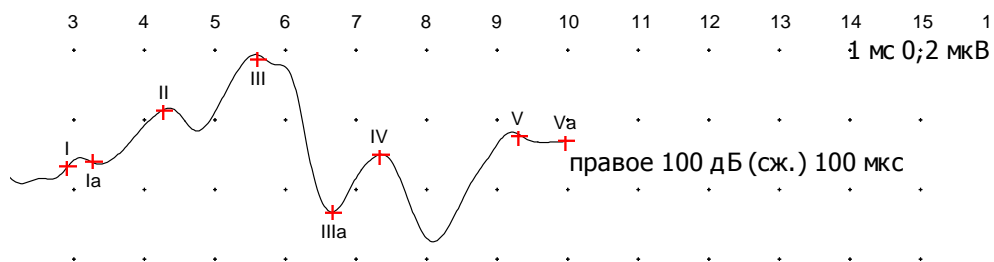
Латентности

Стимул	Канал	Компонент	Лат., мс	Норма, мс	Откл., %
левый глаз 0,05 мс	2	P2	180	110 ±3,2	±63,6

3. Слуховые коротколатентные ВП

1к: Cz-M1

2к: Cz-M2



Латентности

Стимул	Канал	Компонент	Лат., мс	Норма, мс	Откл., %
правое ухо 100 дБ	1	I	2,9	1,7±0,15	±70,6
		II	4,28	2,8±0,17	±52,7
		III	5,6	3,9±0,19	±43,6
		IV	7,33	5,1±0,15	±43,6
		V	9,3	5,9±0,18	±63,2

Интервалы

Стимул	Канал	Компоненты	Инт., мс	Норма, мс	Откл., %
правое ухо 100 дБ	1	I-III	2,7	2,1	±28,6
		III-V	3,7	1,9	±94,7
		I-V	6,4	4	±60

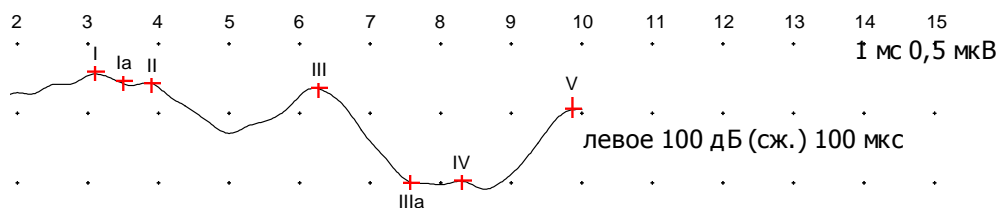
Отношения амплитуд

Стимул	Канал	Амплитуды	Отношение амплитуд	Норма отнош.	Откл., %
правое ухо 100 дБ	1	I-Ia/III-IIIa	0,03	-	-
		I-Ia/V-Va	1,16	0,73	(N)
		III-IIIa/V-Va	37,6	0,5	±7424

4. Слуховые коротколатентные ВП

1к: Cz-M1

2к: Cz-M2



Латентности

Стимул	Канал	Компонент	Лат., мс	Норма, мс	Откл., %
левое ухо 100 дБ	2	I	3,1	1,7±0,15	±82,4
		II	3,9	2,8±0,17	±39,3
		III	6,28	3,9±0,19	±60,9
		IV	8,3	5,1±0,15	±62,7
		V	9,88	5,9±0,18	±73,2

Интервалы

Стимул	Канал	Компоненты	Инт., мс	Норма, мс	Откл., %
левое ухо 100 дБ	2	I-III	3,18	2,1	±51,2
		III-V	3,6	1,9	±89,5
		I-V	6,78	4	±69,4

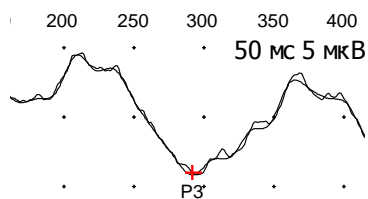
Отношения амплитуд

Стимул	Канал	Амплитуды	Отношение амплитуд
левое ухо 100 дБ	2	I-Ia/III-IIIa	0,34

5. Когнитивные ВП P300

1к: Cz-M1

2к: Cz-M2



Латентности

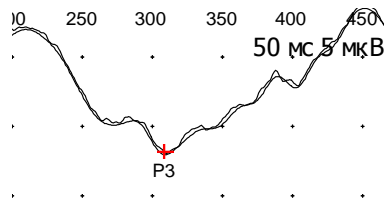
Стимул	Канал	Комм.	Компо-	Лат., мс	Норма,	Откл., %
--------	-------	-------	--------	----------	--------	----------

			нент		мс	
правое ухо 85 дБ 40 мс модулир. f=2000 Гц	1	значи- мый (30)	P3	292	350	(N)

6. Когнитивные ВП P300

1к: Cz-M1

2к: Cz-M2



Латентности

Стимул	Канал	Комм.	Компо- нент	Лат., мс	Норма, мс	Откл., %
левое ухо 85 дБ 40 мс модулир. f=2000 Гц	1	значимый (30)	P3	308	350	(N)

В приведенных примерах отчетливо заметно что, как у больного с преобладанием жалоб коронарного характера, так и у пациента с преобладанием жалоб цереброваскулярного характера обнаружены определенные сдвиги в характеристиках ВП. Но при этом показатели латентности ЗВП у больного с ведущими кардиальными субъективными проявлениями при ДЭ II ст. оказались значительно более сдвинутыми в патологическую сторону, чем у больного с ДЭ I ст., хотя и с ведущими цереброваскулярными жалобами. В показателях АВП данные различия также подтверждаются, что вполне объяснимо с точки зрения вероятности присутствия более выраженных патологических сдвигов показателей АВП при более выраженной клинически стадии ДЭ.

Но совсем иная картина обнаруживается при исследовании латентности КВП P300, которая у больного ДЭ II ст., но с преобладающими кардиальными жалобами остается в пределах нормы, а при отчетливом преобладании субъективных проявлений цереброваскулярной патологии даже в случае диагностированной клинически ДЭ I ст. обнаруживает заметный сдвиг в патологическую сторону. Это свидетельствует о том, что в некоторых случаях ре-

зультаты исследования латентности КВП Р300 могут не совпадать по степени их отклонений от нормы с клиническими характеристиками известных стадий ДЭ. Но подобного рода наблюдений было немного, всего 3 (2,5%) из 118, что позволяет считать подобного рода случаи исключением, возможно, зависящим от каких-либо погрешностей в исследовании КВП. В целом же можно утверждать, что основным клиническим характеристикам ДЭ I и ДЭ II, отражающим утяжеление хронического цереброваскулярного патологического процесса, соответствуют также увеличивающиеся в патологическую сторону основные характеристики ВП, и это обстоятельство можно учитывать и использовать для ранней, в том числе доклинической диагностики развивающейся ДЭ II ст. При этом, как уже указывалось, на значения латентности КВП Р300 оказывает определенное влияние характер активно предъявляемых больными жалоб при наличии у них не только цереброваскулярной, но и сочетанной сердечно-сосудистой патологии, что характерно для представителей пожилого и старческого возраста. Как оказалось, при акцентуации своего внимания более на жалобах кардиального «звучания», несмотря на утяжеление ДЭ по стадиям, не происходит столь значимых патологических сдвигов КВП Р300, как это наблюдается у лиц с отчетливо преобладающими жалобами цереброваскулярной направленности.

Таким образом, как у лиц с ДЭ I ст., так и при ДЭ II ст. выявлены довольно отчетливые сдвиги от нормальных показателей ВП, что в особенности относится к АВП и КВП Р300. Но, при этом выявленные показатели имеют существенные отличия как в зависимости от стадии ДЭ, так и от преобладающего характера предъявляемых пациентами жалоб, а следовательно от наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, а именно ИБС: стабильной стенокардии I–II ФК. Совершенно несомненно у пациентов, страдающих ДЭ II ст., определяются достоверно более значимые сдвиги показателей ВП от нормальных их значений, чем у лиц с ДЭ I ст. Но, в случаях акцентуации внимания пациента более на своих жалобах кардиального «зву-

чания», нежели цереброваскулярного, при невысоких ФК стенокардии выявленные сдвиги значений ВП, в особенности у лиц с ДЭ I ст., оказываются более приближенными к норме, чем при наличии отчетливых активно предъявляемых жалоб цереброваскулярной направленности – на головные боли, головокружения, снижение памяти и т.д. Тем не менее, выявленные патологические сдвиги значений ВП позволяют даже при отсутствии отчетливых, типичных жалоб больного, свойственных начальным стадиям ДЭ, предполагать наличие хронической цереброваскулярной патологии в сердечно-сосудистом континууме. Данное положение подтверждается и выявленными в 30,5% фактами несоответствия результатов исследования по психометрической шкалы MMSE результатам же, полученным при исследовании КВП Р300. Поэтому, на наш взгляд, исследования ВП, в особенности АВП и КВП должны проводиться всем пациентам пожилого возраста с признаками сердечно-сосудистой патологии вне зависимости от характера активно предъявляемых ими жалоб. При такого рода исследованиях появляется возможность объективизировать негативные функциональные изменения, присутствующие в разных отделах головного мозга - составляющих слухового анализатора, гиппокампе, лобных долях, теменной области, таламусе, височной области. Это будет способствовать ранней диагностике хронической цереброваскулярной патологии и определению стратегии ее лечения и профилактики.

На основании полученных нами результатов (табл. 8-12) сравнения наихудших значений ВП при ДЭ I ст. и наилучших при ДЭ II ст. оказалось также возможным предложить некоторые критерии, являющиеся пограничными для ДЭ I ст. и ДЭ II ст. Эти критерии следующие: а) величины латентности V пика АВП 6,5-6,6 мс; б) значения межпиковых интервалов АВП I-V свыше 4,8 мс, III-V – свыше 2,5 мс; в) соотношение амплитуд V/I пиков АВП 0,48-0,39; г) величины латентности КВП Р300 374-382 мс. Именно при достижении таковых значений, получаемых при исследованиях ВП, можно го-

ворить о прогрессировании патологического цереброваскулярного процесса в рамках I-й и II-й стадий ДЭ.

Резюме. Диагностика ДЭ по клиническим стадиям у пожилых пациентов, в том числе дифференциальная диагностика ДЭ I ст. и ДЭ II ст. вызывает определенные трудности в связи с очень частым наличием у них сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, в частности АГ, ИБС, стенокардии, и определенной акцентуации больных на жалобах кардиального характера. При этом обследование с помощью известных психометрических шкал далеко не всегда оказывается результативным. Эти обстоятельства, в свою очередь, затрудняют своевременное назначение адекватного лечения и проведение профилактических мероприятий. В сложившейся ситуации могут помочь выявленные нами объективные отклонения ряда характеристик ВП, в особенности АВП и КВП Р300, свидетельствующие, независимо от акцентуации предъявляемых пациентами жалоб, о наличии морфо-функционального дефекта в области рефлекторной дуги слухового анализатора, гиппокампе, лобных долях, теменной области, таламусе, височной области. Указанные патологические сдвиги показателей ВП обнаружили отчетливую зависимость от стадии ДЭ в пределах I-й и II-й, а также от характера преобладающей у пациента жалоб – либо преимущественно цереброваскулярного, либо же кардиального «звучания», что, в свою очередь, в значительной степени зависит от ФК стенокардии в пределах I-го и II-го. В случае отчетливо преобладающего присутствия жалоб на головные боли, головокружения, снижение памяти, работоспособности, нарушения сна как при ДЭ I ст., та и при ДЭ II ст. показатели ВП оказываются несколько более сдвинутыми в патологическую сторону, чем в случае превалирующих у пациента жалоб кардиальной направленности - на боли в области сердца, «перебои», одышку. В связи с этим нами были выделены пограничные критерии некоторых показатели ВП, указывающие на возможное прогрессирование ДЭ по стадиям в рамках I-й и II-й, независимо от превалирующих при первичном обследовании жалоб: а)

величины латентности V пика АВП 6,5-6,6 мс; б) значения межпиковых интервалов АВП I-V свыше 4,8 мс, III-V – свыше 2,5 мс; в) соотношение амплитуд V/I пиков АВП 0,48-0,39; г) величины латентности КВП P300 374-382 мс. Глубина патологических сдвигов показателей КВП при этом в 30,5% может не совпадать со степенью выраженности когнитивного дефицита, определяемого по шкале MMSE. Выявленные особенности позволяют рекомендовать комплексное исследование ВП, в частности АВП и КВП P300, всем пожилым пациентам, страдающим сердечно-сосудистой патологией, независимо от акцентуации предъявляемых ими жалоб.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Интерес к состоянию системы ПОЛ/АОА был вызван в основном следующими моментами: а) определением возможного дифференциально-диагностического значения этих показателей для верификации I-й и II-й стадий ДЭ у пожилых больных; б) выявлением роли хронической цереброваскулярной патологии при разной степени ее клинической выраженности на общую тяжесть состояния пациента с сочетанием ДЭ и ИБС, стенокардии; в) выявлением коррелятивных связей между состоянием церебральной дисфункции, определяемой с помощью исследований ВП, и состоянием общего гомеостаза, тяжести состояния пациента, определяемого с помощью исследований ПОЛ/АОА системы крови.

Исследования ПОЛ/АОА проведены у 196 (85,22%) из 230 наблюдавшихся больных. В 1-й группе (ДЭ I ст.) обследованы 65 (86,11%) пациентов, из них 43 (66,15%) мужчины и 22 (33,85%) женщины. Во 2-й группе (ДЭ II ст.) обследование проведено 131 (82,91%) пациенту, из них 88 (67,18%) мужчин и 43 (32,82%) женщины (количественная разница в группах $p > 0,05$). Это позволяет считать результаты исследования статистически достоверными и соответствующими общим тенденциям в группах.

Для получения наиболее полных характеристик биохимической картины крови пациентов, страдающих разной степени выраженности ДЭ в общем континууме сердечно-сосудистой патологии, было также проведено исследование составляющих белкового обмена и липидного спектра крови.

Показатели первичного исследования ПОЛ/АОА периферической крови представлены в табл. 13 и на рис. 1, показатели белкового и липидного обмена – в табл. 14.

Таблица 13

Показатели первичного исследования ПОЛ/АОА в группах наблюдений

Показатели ПОЛ/АОА, n=196	Норма	1-я группа, ДЭ I, n=65		2-я группа, ДЭ II, n=131	
		м, n=43	ж, n=22	м, n=88	ж, n=43
ХЛ индуцированная (отн. ед.) ДИ R _{0,05}	0,07-0,1	0,097 ±0,0002	0,097 ±0,0002	0,092 ±0,0002	0,089 ±0,0002
		0,092÷0,102	0,092÷0,103	0,087÷0,097	0,084÷0,094
ХЛ амплитуда (отн. ед.) ДИ R _{0,05}	111,5- -115,9	117,1 ±3,45	112,25 ±3,59	113,2 ±3,28	115,14 ±3,68
		109,5÷124,7	104,9÷119,5	106,7÷119,7	107,6÷122,6
ДК (отн. ед.) ДИ R _{0,05}	1,57-1,85	1,867±0,05	1,89±0,05	2,255±0,03*	2,254±0,03*
		1,75÷1,99	1,77÷2,007	2,195÷2,315	2,176÷2,196
Каталаза (мкКат/г/Нб) ДИ R _{0,05}	2,5-3,1	2,93±0,09	2,95±0,09	2,79±0,07	2,88±0,08
		2,93÷3,31	2,76÷3,14	2,64÷2,94	2,7÷3,06
Пероксидаза (мкКат/г/Нб) ДИ R _{0,05}	30,3-36,6	25,16±0,75*	26,25±0,74*	41,42±1,2*	42,28±1,2*
		23,56÷26,76	24,65÷27,85	39,02÷43,82	39,58÷44,98
ПРЭ (отн. ед.) ДИ R _{0,05}	2,6-3,0	2,19*±0,06	2,25*±0,06	3,25*±0,13	3,24*±0,13
		2,17÷2,22	2,23÷2,28	3,07÷3,67	3,24÷3,65

Примечание: * - p<0,05.

Таблица 14

Показатели белкового и липидного обмена в группах наблюдений

Показатели, n=196	Норма	1-я группа, ДЭ I, n=65		2-я группа, ДЭ II, n=131	
		м, n=43	ж, n=22	м, n=88	ж, n=43
ОБ (г/л) ДИ R _{0,05}	65-85	78,04±2,49	77,6±2,5	78,03±2,26	77,64±2,49
		72,04÷83,5	72,7÷81,3	73,5÷82,5	72,7÷81,4
ОЛ (мМоль/л) ДИ R _{0,05}	4-9	9,01±0,25	10,05±0,3	9,18±0,26	10,24±0,3
		8,65÷9,55	9,54÷10,71	8,68÷9,68	9,64÷10,84
СМП (отн. ед.) ДИ R _{0,05}	0,234-0,265	0,216±0,07	0,242±0,06	0,222±0,06	0,235±0,07
		0,231÷0,253	0,221÷0,228	0,212÷0,232	0,22÷0,25
ОРЭ (отн. ед.) ДИ R _{0,05}	3,7-4,9	3,85±0,12	4,39±0,14	3,86±0,11	4,23±0,12
		3,57÷4,127	4,11÷4,67	3,64÷4,08	3,96÷4,5
ОХС (мМоль/л) ДИ R _{0,05}	3,3-5	5,15±0,15	5,18±0,16	5,19±0,15	5,19±0,16
		4,99÷5,3	4,99÷5,32	4,99÷5,29	4,99÷5,31
ХС ЛПВП (мМоль/л) ДИ R _{0,05}	1-1,4	1,01±0,03	1,01±0,03	0,90±0,02	1,07±0,03
		0,96÷1,06	0,96÷1,06	0,85÷1,05	1,02÷1,12
ХС ЛПНП (мМоль/л) ДИ R _{0,05}	1,2-3	3,41±0,109*	3,08±0,09	2,89±0,08	2,64±0,08
		3,24÷3,58	2,91÷3,25	2,73÷3,05	2,47÷2,81

ТГ (ммоль/л) ДИ R _{0,05}	1,2-1,7	1,17±0,03	1,3±0,03	1,54±0,04	1,55±0,04
Коэффициент атерогенности ДИ R _{0,05}	<3	3,3*±0,1	3,35*±0,1	4,14±0,12*	4,14±0,12*
		3,1÷3,3	3,12÷3,37	3,9÷4,38	3,88÷4,4

Примечание: * - p<0,05.

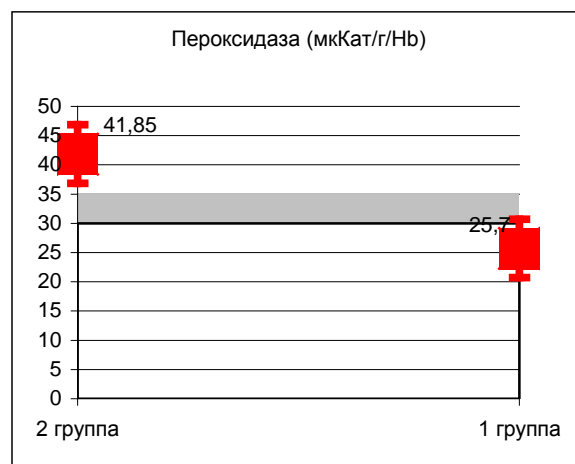
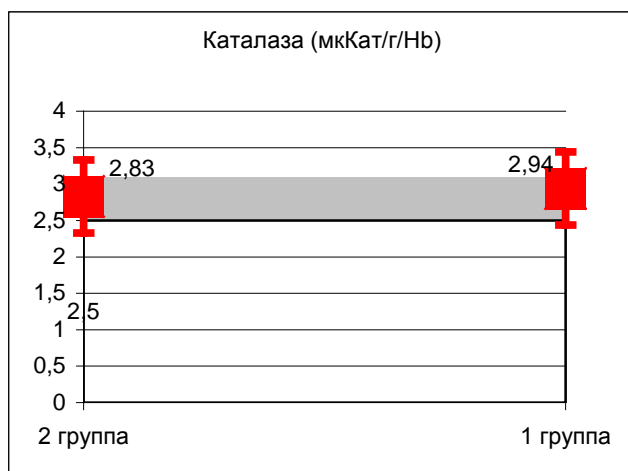
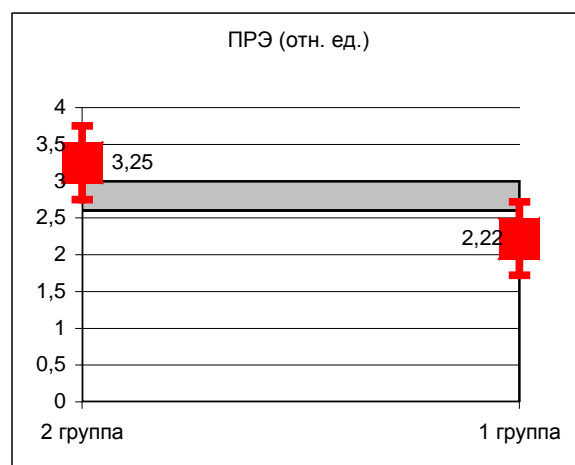
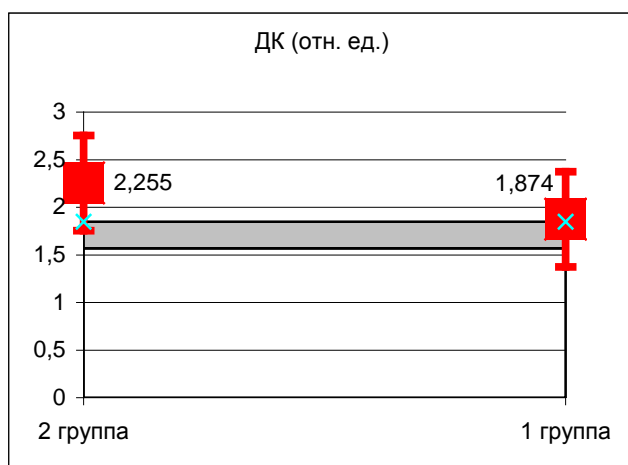
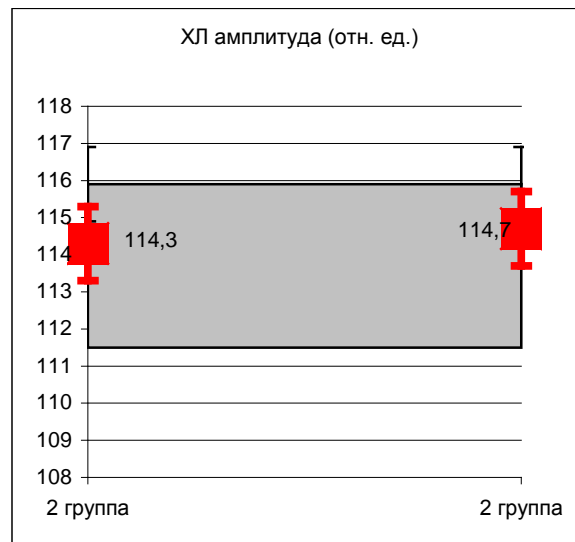
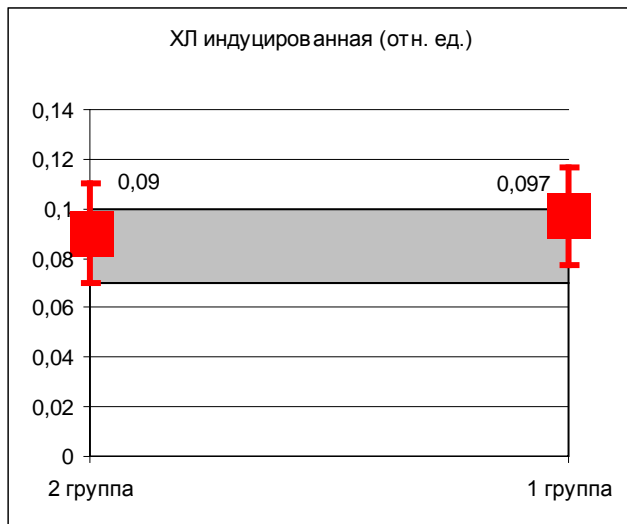


Рис. 2. Показатели исследования ПОЛ/АОА до лечения по группам.

Примечание: границы референтных значений величин выделены серым цветом.

Статистически достоверной разницы в группах «мужчины - женщины» не выявлено ни в 1-й, ни во 2-й группах наблюдений ($p > 0,05$), что позволило рассматривать происходящие биохимические сдвиги независимо от пола.

Как следует из табл. 13-14 и рис. 1, во 2-й группе наблюдений (ДЭ II ст.) оказались повышенными такие показатели липидного обмена, как ОЛ, ОХС, что подтверждалось высоким коэффициентом атерогенности: 4,14 ($p < 0,05$) при уровнях ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ, не выходящих за пределы нормы. Это свидетельствует о достаточно активном течении атеросклеротического мультифокального процесса и необходимости медикаментозного воздействия на уровень липидов, особенно с учетом пожилого возраста больных, т.е. возраста, наиболее опасного для развития сосудистых катастроф [Боровкова Т.А. и др., 2009]. Показатели ПОЛ/АОА, рассматриваемые в совокупности с данными липидного спектра, характеризовались значимым повышением уровней ПРЭ и фермента АОА пероксидазы ($p < 0,05$) при нормальных значениях фермента АОА каталазы. Обращает внимание повышение уровня ДК, т.к. именно ДК являются непосредственным маркером степени ПОЛ в организме и обратно коррелируют с уровнем ферментов АОА. Это может свидетельствовать о неспецифической активации системы ПОЛ/АОА головного мозга при истощении в целом процессов резистентности на фоне не только цереброваскулярной (ДЭ II ст.), но и полиорганной патологии.

В 1-й группе наблюдений (ДЭ I ст.), при сходных лабораторных показателях, единственным и значимым отличием являлись достоверные ($p < 0,05$) снижения показателей ПРЭ и фермента АОА пероксидазы от границ референтных значений, в отличие от их столь же значимого повышения во 2-й группе. Полученные результаты могут в определенной степени свидетельствовать о дезорганизации механизмов АОА, что, судя по литературным

данным, отражающим результаты как клинических, так и экспериментальных исследований, является вполне возможным на фоне старения, тем более сопровождающимся наличием полиорганной патологии [Гусев В.А., 2000; Шабалин А.В. с соавт., 2002; Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., 2005].

Уровень СМП в обеих группах не превышал границ нормальных показателей, что косвенно свидетельствует об отсутствии значимой эндогенной интоксикации, подтвержденной клиническими данными - отсутствием «острой» сердечно-сосудистой патологии - инсультов, инфарктов миокарда и др.

Для определения показателей интенсивности процессов ПОЛ/АОА рассчитывались коэффициенты ПОЛ ($K_{\text{ПОЛ}}$) и АОА ($K_{\text{АОА}}$), являющиеся суммарными интегральными показателями активности данных процессов [Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., 2005]. Таким образом, $K_{\text{ПОЛ}}/K_{\text{АОА}}$ составил во 2-й группе 0,42/0,25; в 1-й группе - 0,35/0,14 ($p < 0,05$), что подтвердило статистическую достоверность усиленного повышения ПОЛ при снижении АОА у лиц с клинически более тяжелым вариантом хронической цереброваскулярной патологией, т.е. ДЭ II ст., по отношению к больным с ДЭ I ст. ($p < 0,05$).

Несмотря на то, что параметры ПОЛ/АОА системы крови являются в целом неспецифическими, при сравнении полученных данных у представителей обеих выделенных групп были выявлены некоторые различия в зависимости от варианта преобладающих субъективных проявлений цереброваскулярной и, в целом, сердечно-сосудистой патологии, т.е. преимущественных активных жалоб больных, и это выразилось в некоторых различиях интенсивности процессов ПОЛ/АОА. В выделенных подгруппах наблюдения $K_{\text{ПОЛ}}/K_{\text{АОА}}$ составил: в 1-й «А» подгруппе 0,32/0,12; в 1-й «Б» - 0,38/0,16; во 2-й «А» - 0,4/0,23; во 2-й «Б» - 0,44/0,27 ($p > 0,05$ по подгруппам наблюдения). Следовательно, если в целом по группам наблюдений отмечена отчетливо достоверная тенденция к ухудшению процессов ПОЛ/АОА при повышении стадии ДЭ с I-й до II-й ($p < 0,05$), то повышение ФК стенокардии от I-го к II-

му ФК, отражаемое в преобладании активных жалоб больных на боль в области сердца, «перебои», одышку, не столь значительно коррелирует с усилением процессов ПОЛ ($p > 0,05$), и это вполне ожидаемо, т.к. в кардиологии I-й и II-й ФК стенокардии не столь ярко отличаются в клиническом отношении, как в неврологии I-я и II-я стадии ДЭ. Кроме того, если ДЭ практически всегда прогрессирует по выделенным стадиям независимо от проводимого лечения, которое обычно только замедляет указанное прогрессирование, то II-й ФК стенокардии на фоне адекватно проводимой терапии может снизиться, и это достаточно часто наблюдается, до I-го ФК.

Нашими исследованиями последних лет [Боровкова Т.А. и др., 2009] установлено, что именно значительное повышение показателя фермента АОА пероксидазы в сочетании со столь же значительным повышением ПРЭ (более 70% от границ референтных значений) является характерным для финальной стадии цереброваскулярных заболеваний и может указывать на неблагоприятный прогноз - развитие ишемического инсульта. Также ранее было показано, что именно высокий уровень пероксидазы может быть характерным для острых сосудистых катастроф [Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., 2005]. Тем не менее, этот показатель должен рассматриваться только в корреляционной зависимости от уровня фермента АОА каталазы [Боровкова Т.А. и др., 2009]. В настоящем же исследовании прямой корреляционной связи данных ферментов с острыми сосудистыми катастрофами не выявлено ($p > 0,05$), и повышение пероксидазы и ПРЭ среди наблюдений 2-й группы не было столь значительным, составив 17,52% от верхней границы референтных значений. Тем не менее, возможно, что именно такое повышение значений показателей пероксидазы и ПРЭ в отсутствие острых сосудистых катастроф может служить дополнительным маркером УКН и разобщения функциональных связей церебральных структур, что было выявлено клинически и при исследовании ВП именно у представителей 2-й группы наблюдений, страдающих ДЭ II ст. и преимущественно УКН. Другими словами, повышение пока-

зателей ПРЭ и фермента АОА пероксидазы на 17,52% и более от границ референтных значений, которое представляется характерным именно для пациентов с ДЭ II ст., сопровождающейся постепенным нарастанием когнитивного дефицита и разобщением функциональных связей ЦНС, может служить дополнительным объективным дифференциально-диагностическим тестом для установления диагноза ДЭ II ст. при сложной клинической картине, характерной для пожилых больных с множественной полиорганной сердечно-сосудистой патологией.

С целью сопоставления степени выраженности функционального церебрального дефекта со степенью же тяжести общих расстройств гомеостаза было проведено корреляционное исследование лабораторных показателей ПОЛ/АОА, а именно $K_{\text{ПОЛ}}$ и $K_{\text{АОА}}$, с показателями инструментальных исследований, в частности, со степенью выраженности церебрального дефекта, основанной на результатах, полученных при исследовании ВП головного мозга. Показалось интересным сравнить значения ВП и $K_{\text{ПОЛ}}/K_{\text{АОА}}$ не только в группах наблюдения, но и в выделенных подгруппах «А» и «Б» (рис. 2-4).

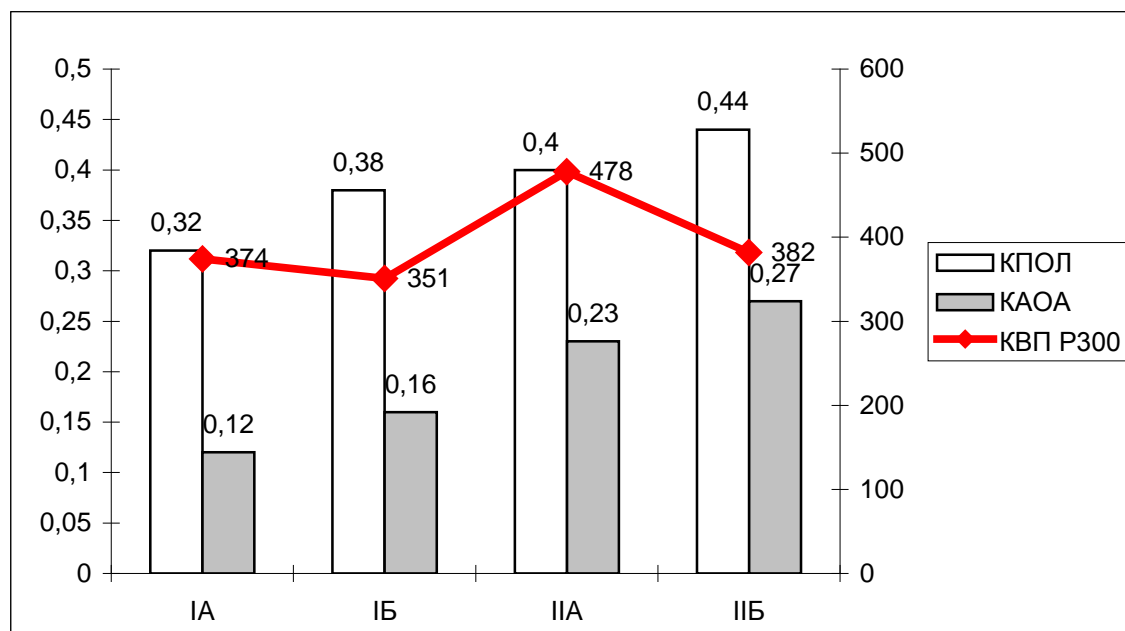


Рис. 2. Результаты сравнительного анализа $K_{\text{ПОЛ}}/K_{\text{АОА}}$ и латентности КВП Р300 по подгруппам наблюдений.



Рис. 3. Результаты сравнительного анализа $K_{\text{ПОЛ}}/K_{\text{АОА}}$ и соотношения амплитуд пиков V/I АВП по подгруппам наблюдений.

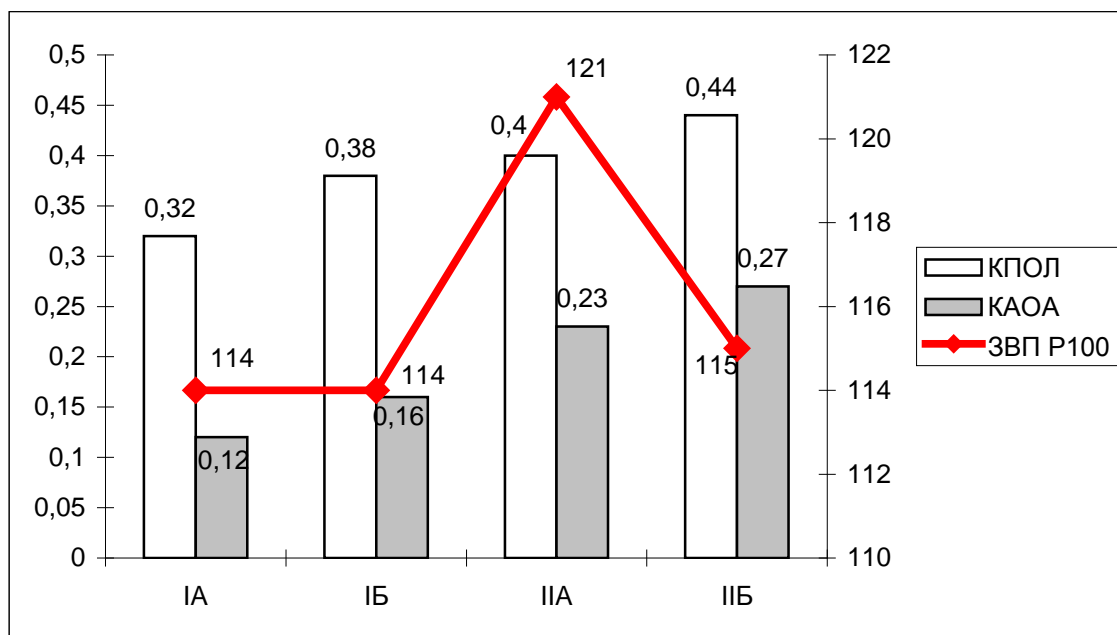


Рис. 4. Результаты сравнительного анализа $K_{\text{ПОЛ}}/K_{\text{АОА}}$ и латентности пиков ЗВП P100 по подгруппам наблюдений.

Представленные данные свидетельствуют о том, что изменения в системе ПОЛ/АОА в сравниваемых подгруппах находятся в прямой зависимости не только от стадии ДЭ ($p < 0,05$), но, хотя в меньшей степени ($p > 0,05$) от характера преобладающих жалоб больных – представителей каждой из выде-

ленных подгрупп, а следовательно от ФК стенокардии. При этом показатели интенсивности ПОЛ/АОА не проявляют сколько-нибудь отчетливой зависимости от глубины патологических сдвигов характеристик ВП – как КВП Р300, так и АВП и ЗВП Р100. Можно утверждать, поэтому, что нарастающие негативные изменения в состоянии ПОЛ/АОА, являющиеся интегративным показателем и указывающие на повышение общей тяжести состояния пациента, изменения общего же гомеостаза, зависят в большей степени от выраженности хронической цереброваскулярной патологии при её развитии по стадиям ДЭ – от I-й к II-й. В меньшей степени данные изменения зависят от нарастания же степени тяжести ИБС, стенокардии от I-го к II-му ФК. А вот объективные показатели функциональных расстройств ЦНС, каковыми являются патологические сдвиги характеристик ВП, проявляя отчетливую зависимость от стадии ДЭ и меньшую – от ФК стенокардии, не отражаются на общей тяжести состояния организма в целом, поэтому не могут служить объективным критерием данной тяжести, а только критерием степени выраженности функциональных расстройств ЦНС, отражающихся на глубине нарушений когнитивных функций при ДЭ. Именно поэтому исследование ПОЛ/АОА периферической крови может помочь в дифференциальной диагностике I-й и II-й стадий ДЭ, а также в уточнении возможной отягощенности хронической цереброваскулярной патологии иными сочетанными с ней патологическими процессами, в частности сердечно-сосудистого континуума. Но в вопросах уточнения глубины функционального дефекта ЦНС при хроническом течении цереброваскулярной патологии и в рамках I-й и II-й стадий ДЭ исследование состояния ПОЛ/АОА оказывается неинформативным по сравнению с исследованиями ВП.

Резюме. Таким образом, все три момента, обозначенные в начале данной главы, оказались освещенными в процессе проведенного исследования. Действительно, исследование состояния ПОЛ/АОА системы крови у больных с хронической цереброваскулярной патологией может оказаться полезным

как в плане уточнения I-й, либо II-й стадий ДЭ, так и в отношении выявления степени отягощенности ДЭ иной сопутствующей, но умеренно выраженной клинически сердечно-сосудистой патологией, в частности ИБС, стенокардией I-го и II-го ФК. Более того, повышение показателей ПРЭ и фермента АОА пероксидазы на 17,52% и более от границ референтных значений может служить дополнительным объективным дифференциально-диагностическим тестом для установления диагноза ДЭ II ст. при сложной клинической картине, характерной для пожилых больных с множественной полиорганной сердечно-сосудистой патологией.

Показано, что именно прогрессирование ДЭ в рамках I-й и II-й стадий является основным фактором негативных изменений в системе ПОЛ/АОА, а следовательно, фактором нарастания общей тяжести патологического процесса – сердечно-сосудистого континуума. Нарастание ФК стенокардии в значительной степени менее значимо в этом плане.

Наконец, патологические сдвиги выявленных значений ВП – как КВП, так и АВП и ЗВП, проявляя отчетливую зависимость от стадии ДЭ и меньшую – от ФК стенокардии, не оказывают заметного влияния на общую тяжесть состояния организма в целом и не могут служить прямым объективным критерием данной тяжести, а только критерием степени выраженности функциональных расстройств ЦНС, глубины нарушений когнитивных функций и, как это было показано в предыдущей главе, одним из дифференциально-диагностических критериев либо I-й, либо II-й ст. ДК.

Глава 5. ЛЕЧЕНИЕ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ В КОМПЛЕКСЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Для изучения эффективности использования препарата нейрометаболического действия, а именно церебролизина, как при ДЭ I и II ст., так и при сопутствующей ей ИБС: стабильной стенокардии I-II ФК, были проведены сравнительные клинические и инструментальные исследования в динамике, до и после курса лечения у двух групп пациентов: получавших церебролизин в составе комплексной терапии (n=104) и не получавших его (n=86). Проводилось сравнение клинических данных (субъективной и объективной симптоматики, выраженности когнитивных нарушений), результатов исследования системы ПОЛ/АОА и ВП, а также ФК стенокардии до и после лечения.

Полученные результаты в отношении динамики субъективных клинических проявлений т.е. жалоб, предъявляемых пациентами до и после окончания курса лечения, представлены в табл. 15.

Как следует из приведенных в табл. 15 данных, в процессе лечения у пациентов обеих исследуемых групп отмечена положительная динамика в отношении субъективных клинических проявлений, характерных для хронической цереброваскулярной патологии. Но при использовании препарата нейрометаболического действия церебролизина стандартным курсом, состоящим из 10 внутривенных вливаний по 20,0 мл препарата, получена достоверная ($p < 0,05$) позитивная динамика в отношении всех субъективных составляющих цереброваскулярного симптомокомплекса больных 1-й группы, с ДЭ I-й ст. Они отмечали значительное уменьшение головных болей, головокружений, «шума» в голове и ушах, улучшение сна, повышение работоспособности, увеличение толерантности к выполнению бытовых нагрузок.

Таблица 15

Изменение субъективных неврологических симптомов в процессе лечения

Варианты субъективной неврологической симптоматики	Группы наблюдений, n=190; варианты лечения				
	1-я группа, ДЭ I; n=57			2-я группа, ДЭ II;	
	До лечения; n=57; n;%	После лечения с церебролизином; n=32; n;%	После лечения без церебролизина; n=25; n;%	До лечения; n=133; n;%	После лечения с церебролизином; n=72; n;%
Головная боль	57; 100%	19;59,38%*	22; 88%	133; 100%	59; 81,94%
Головокружение	46; 80,7%	13;40,6%*	15;60%	133; 100%	42;58,33%*
Снижение памяти	46; 80,7%	17;53,12%*	18;72%	133; 100%	44;61,11%*
Нарушения сна	46; 80,7%	17;53,12%	14;56%	116;87,22%	39;54,16%*
Снижение работоспособности	57; 100%	14;43,75%*	22;88%	133; 100%	59;81,94%*
Шум в голове и в ушах	43; 75,43%	20;62,5%*	18;72%	133; 100%	60; 83,33%

Примечание: * - $p < 0,05$.

Разумеется, изменение субъективной неврологической симптоматики отразилось и на динамике объективного неврологического статуса (табл. 16), и в этом плане определенные позитивные изменения отмечены у представителей обеих сравниваемых групп – как с ДЭ I-й ст., так и с ДЭ II ст. Но в любом случае более значительные положительные перемены ($p < 0,05$) по отношению к исходным состояниям определялись среди лиц, получавших в комплексной терапии церебролизин. В основном эти позитивные изменения касались уменьшения частоты выявления даже незначительных глазодвигательных расстройств, нарушений чувствительности на лице, расстройств мелкой моторики, мышечного тонуса, нистагма, дисметрии при выполнении координаторных проб, симптомов орального автоматизма. При этом обращало на себя внимание то, что различия между частотой обозначенных симптомов среди лиц, получавших церебролизин в комплексной терапии и не получавших его, после окончания курса лечения не были столь же значимыми, как при сравнении исходных данных, полученных до лечения, и результатов,

полученных после окончания курса терапии. Но и при таком сравнении в отношении глазодвигательных расстройств, нарушений чувствительности на лице, расстройств мелкой моторики, вестибуло-координаторных нарушений, ряда патологических рефлексов отмечено отчетливо более позитивное влияние терапии с использованием церебролизина, особенно при ДЭ I ст.

Таблица 16

Изменение объективных неврологических нарушений в процессе лечения

Варианты неврологических расстройств	Группы наблюдений, n=190; варианты лечения					
	1-я группа, ДЭ I; n=57			2-я группа, ДЭ II; n=133		
	До лечения; n=57; n;%	После лечения с церебролизином; n=32; n;%	После лечения без церебролизина; n=25; n;%	До лечения; n=133; n;%	После лечения с церебролизином; n=72; n;%	После лечения без церебролизина; n=61; n;%
Нарушения черепно-мозговой иннервации						
Глазодвигательные расстройства	57;100%	22;68,8%*	25;100%	133;100%	56;77,8%*	61;100%
Асимметрия лица	9;15,79%	2;6,25%*	2;8%	32;24,06%	11;14,80	9;14,75%
Сенсорные расстройства на лице	8;14,03%	1;3,12*	2;8%	29;21,8%	4;5,56%*	9;14,75*
Нарушения глотания	1;1,75%	0	0	8;6,01%	3;4,16%	3;4,92%
Двигательные нарушения						
Нарушения мелкой моторики, неуверенность движений, тремор	48;84,21%	20;62,5*	26;81,25%	133;100%	51;70,8%*	55;90,16%
Нарушения мышечного тонуса	14;24,56%	3;9,38*	5;15,63%*	27;20,3 %	11;15,3%*	11;18,03%
Вестибуло-координаторные нарушения						
Нистагм	37;51,39%	13;40,6%*	17;68%	87;55,06%	26;36,1%*	32;52,5%
Атаксия	7;9,72%	2;6,25%	7;28%	23;14,56%	4;5,56%*	10;16,39%
Дисметрия	56;77,78%	10;31,3%*	19;76%	141;89,2%	27;37,5%*	51;83,6%
Нарушения рефлекторной сферы						
Повышение сухожильных рефлексов	14;24,56%	3;9,38%*	3;12%*	56;35,44%	25;34,72%	21;34,4%
Пирамидные патологич. знаки	2;2,77%	0*	0*	7;9,72%	0*	2;3,28%*
Симптомы орального автоматизма	16;28,07%	3;9,38%*	7;28%	68;43,03%	21;29,2%*	25;40,98%

Примечание: * - p<0,05

Так как все больные отмечали некоторое улучшение памяти на текущие события, причем более в подгруппах, лечившихся с использованием це-

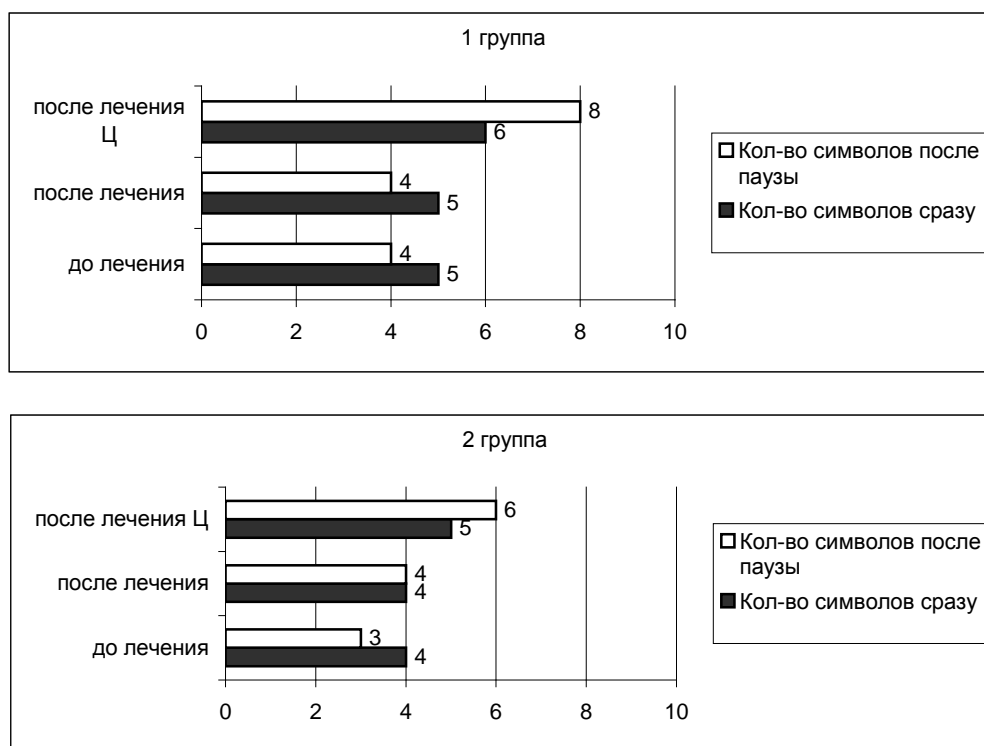
ребролизина, то данные результаты требовали подтверждения, Поэтому было проведено повторное нейропсихологическое тестирование по шкале MMSE (табл. 17) и тестирование по методике А.Р. Лурия (1974, 2002) (рис. 5).

Таблица 17

Результаты шкал MMSE и HIS до и после лечения церебролизином

Шкалы	Группы наблюдений, n=190; варианты лечения							
	1-я группа, ДЭ I; n=57				2-я группа, ДЭ II; n=133			
	После лечения, получали церебролизин; n=32		После лечения, не получали церебролизин; n=25		После лечения, получали церебролизин; n=72		После лечения, не получали церебролизин; n=61	
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
MMSE	28±0,5	28±0,5	28±0,5	28±0,5	26±0,5	27*±0,5	26±0,5	26±0,5

Примечание: * - p<0,05.



Примечание: здесь и далее «Ц» - церебролизин.

Рис. 5. Результаты нейропсихологического тестирования по методике А.Р. Лурия.

Как следует из табл. 17, во 2-й группе наблюдений, среди лиц, страдавших ДЭ II ст., усредненное число баллов шкалы MMSE до лечения составляло 26±0,5; в дальнейшем у пациентов, не получавших нейрометаболического лечения, усредненное число баллов шкалы MMSE снизилось до 26±0,5.

ческую терапию, оно осталось прежним, у больных же, лечившихся с использованием церебролизина, среднее количество баллов составило $27 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), т.е. отмечена некоторая позитивная динамика. В 1-й группе число баллов выразилось в цифрах $28 \pm 0,5$ до и после лечения вне зависимости от использования препарата. А вот при использовании методики тестирования А.Р. Лурия (рис. 5) именно у больных 1-й и 2-й групп, получавших терапию церебролизином, выявлено значительное улучшение способности не только к непосредственному запоминанию и воспроизведению символов, но и к их отсроченному воспроизведению после «пустой» паузы. При этом количество воспроизведенных после паузы символов несколько увеличилось, что может являться признаком улучшения мнестических функций.

Возможность позитивного влияния нейроремедиационных препаратов, в частности, используемого нами церебролизина, на кардиальную составляющую комбинированной сердечно-сосудистой патологии требовала дополнительных доказательств, хотя ранее отечественными авторами уже было отмечено позитивное влияние ноотропила и других нейропротективных средств на сердечно-сосудистую патологию, в том числе на исходы инфаркта миокарда [Лещинский Л.А. и др., 1987; Мякотных В.С. и др., 1996]. Известно, что критериями эффективности лечения ИБС: стабильной стенокардии являются либо полное устранение приступов, либо перевод больного в более низкий ФК стенокардии. Разумеется, по отношению к настоящему исследованию невозможно говорить о полном купировании приступов стенокардии, т.к. морфологический субстрат заболевания, ИБС остается. Поэтому можно было позиционировать в качестве позитивного эффекта лечения только снижение ФК стенокардии, т.е. перевод из II ФК стенокардии в I ФК. В связи с этим нами рассматривалась динамика только в отношении пациентов, страдавших ИБС: стенокардией II ФК. Результаты исследования были подтверждены ЭКГ-пробами с физической нагрузкой, являющимися чувствительным и специфичным методом диагностики ишемии миокарда, в частности, вело-

эргометрией и тредмил-тестом с последующей консультацией кардиолога (табл. 18).

Таблица 18

Изменения ФК стенокардии при лечении с использованием церебролизина

ФК стенокардии напряжения	Группы наблюдений, n=190; варианты лечения							
	1-я группа, ДЭ I; n=57				2-я группа, ДЭ II; n=133			
	Получали церебролизин; n=32; 100%		Не получали церебролизин; n=25; 100%		Получали церебролизин; n=72; 100%		Не получали церебролизин; n=61; 100%	
	до	после	до	после	до	после	до	после
I ФК	12 37,5%	20 (+8)* 62,5%	12 48%	13 (+1) 52%	33 45,83%	39 (+6)* 54,17%	28 45,9%	29 (+1) 47,54%
ДИR _{0,05}	10,45 ÷14,5	18,33 ÷22,68	9,45 ÷13,95	12,33 ÷14,68	30,16 ÷35,83	36,84 ÷41,08	27,18 ÷31,2	28,94 ÷31,76
II ФК	20 62,5%	12 (-8)* 37,5%	13 52%	12 (-1) 48%	39 54,17%	33 (-6) 45,83%	33 54,1%	32 (-1) 52,46%
ДИR _{0,05}	18,33 ÷22,68	10,45 ÷14,5	12,33 ÷14,68	9,45 ÷13,95	37,84 ÷41,08	30,16 ÷35,83	32,92 ÷35,08	31,95 ÷34,01

Примечание: * - $p < 0,05$.

Как следует из табл. 18, во 2-й группе наблюдений при комплексном лечении с использованием церебролизина, число больных со стенокардией II-го ФК уменьшилось с 39 (54,17%) до 33 (45,83%); $p > 0,05$. В 1-й группе позитивная динамика кардиальных патологических симптомов на фоне лечения церебролизином была представлена еще ярче: на фоне использования церебролизина количество пациентов со стенокардией II ФК снизилось с 20 (62,5%) до 12 (37,5%); $p < 0,05$. Все больные отмечали урежение эпизодов кардиалгий (стенокардитических болей), некоторым удалось снизить привычные дозы коронаролитиков. Указанный факт подтверждает наше предположение о возможном позитивном влиянии нейрометаболической терапии на сердечно-сосудистую деятельность не только при цереброваскулярной, но и при коронарной патологии. Можно рассматривать, вероятно, два аспекта указанного положительного эффекта церебролизина: как опосредованное, через прямое воздействие на заинтересованные в регуляции сердечной деятельности структуры головного мозга, лимбико-ретикулярного комплекса; и как

прямое, через нейропротективное действие непосредственно на нейрональную, синаптическую сеть миокарда, пейсмейкерную и проводящую системы сердца. Данное предположение определенным образом перекликается с ранее выдвинутой гипотезой о тесной связи не только вегетативных образований сердца и головного мозга, но и определенной зависимости деятельности синусового узла сердца от характера биоэлектрической активности головного мозга [Мякотных В.С., Антюфьев В.Ф., 1991; Бейн Б.Н., 1998; Казаков Я.Е. и др., 1999; Семушкина Е.Г., Боголепова А.Н., 2013].

Таким образом, данные, представленные в табл. 18, подтверждают наши предположения о позитивном влиянии нейрометаболических препаратов, церебролизина в частности, на коронарную патологию. Включение этих препаратов в комплексное лечение сердечно-сосудистых заболеваний возымело свой эффект не только в плане известного нейропротективного действия на центральные образования нервной системы, но и, прямо и/или опосредованно - на функциональные изменения, связанные с ИБС. Позитивный эффект церебролизина у больных ИБС не вызывает сомнений, и хотя, разумеется, этот препарат не может заменить традиционные кардиопротекторные средства, но он может быть использован в комплексной терапии лиц с сочетанной кардио-цереброваскулярной патологией.

Также в подтверждение выдвинутой гипотезы позитивного эффекта нейропептидной терапии в отношении общей тяжести сочетанной сердечно-сосудистой патологии, состояния гомеостаза в целом были проведены сравнительные исследования ПОЛ/АОА системы крови у 190 больных в динамике (табл. 19, рис. 6).

Таблица 19

Показатели ПОЛ/АОА в динамике в группах сравнения

Показатели ПОЛ/АОА,	Группы	Лечились с использованием церебролизина, n=104	Лечились без использования церебролизина, n=86
---------------------	--------	--	--

n=190		До лечения	После лечения	До лечения	После Лечения
ХЛ индуциро- ванная (отн. ед.)	1-я	0,090±0,0002	0,089±0,0002	0,090±0,0002	0,090±0,0002
	2-я	0,097±0,0002	0,095±0,0002	0,097±0,0002	0,096±0,0002
ХЛ амплитуда (отн. ед.)	1-я	114,08±3,28	114,05±3,28	114,08±3,28	114,07±3,28
	2-я	114,68±3,25	114,65±3,25	114,68±3,25	114,69±3,25
ДК (отн. ед.)	1-я	2,255±0,03	1,75±0,03*	2,255±0,03	2,2±0,03
	2-я	1,867±0,05	1,52±0,05*	1,867±0,05	1,9±0,05
Каталаза (мкКат/г/Нб)	1-я	2,78±0,08	2,71±0,08	2,78±0,08	2,75±0,08
	2-я	2,94±0,09	2,90±0,09	2,94±0,09	2,95±0,09
Пероксидаза (мкКат/г/Нб)	1-я	41,62±1,2	34,95±1,2*	41,62±1,2	39,44±1,2
	2-я	25,7±0,75	31,25±0,75*	25,7±0,75	28,11±0,75
ПРЭ (отн. ед.)	1-я	3,25±0,13	3,0±0,13*	3,25±0,13	3,18±0,13
	2-я	2,22±0,06	2,29±0,06*	2,22±0,06	2,32±0,06
K _{ПОЛ} / K _{АОА}	1-я	0,35/0,14	0,24/0,17	0,35/0,14	0,29/0,18
	2-я	0,42/0,24	0,24/0,21	0,42/0,21	0,23/0,21

Примечания: *- p<0,05

Как уже указывалось, у пациентов 2-й группы наблюдения, с диагнозом ДЭ II ст., до лечения определялось значимое повышение уровней ДК, ПРЭ и фермента АОА пероксидазы (p<0,05) при нормальных значениях фермента АОА каталазы, что свидетельствовало о неспецифической активации системы ПОЛ/АОА при истощении в целом процессов резистентности на фоне полиорганной патологии. При лечении с использованием церебролизина показатели ПОЛ/АОА, в частности, ДК, ПРЭ и пероксидазы пришли к границам референтных значений, что свидетельствует о нормализации процессов ПОЛ. У представителей 1-й группы основным значимым отличием от результатов, полученных при первом обследовании пациентов 2-й группы, являлось достоверное (p<0,05) снижение показателей ПРЭ и фермента АОА пероксидазы от границ референтных значений. После лечения с использованием церебролизина ПРЭ и показатели пероксидазы пришли к относительной норме.

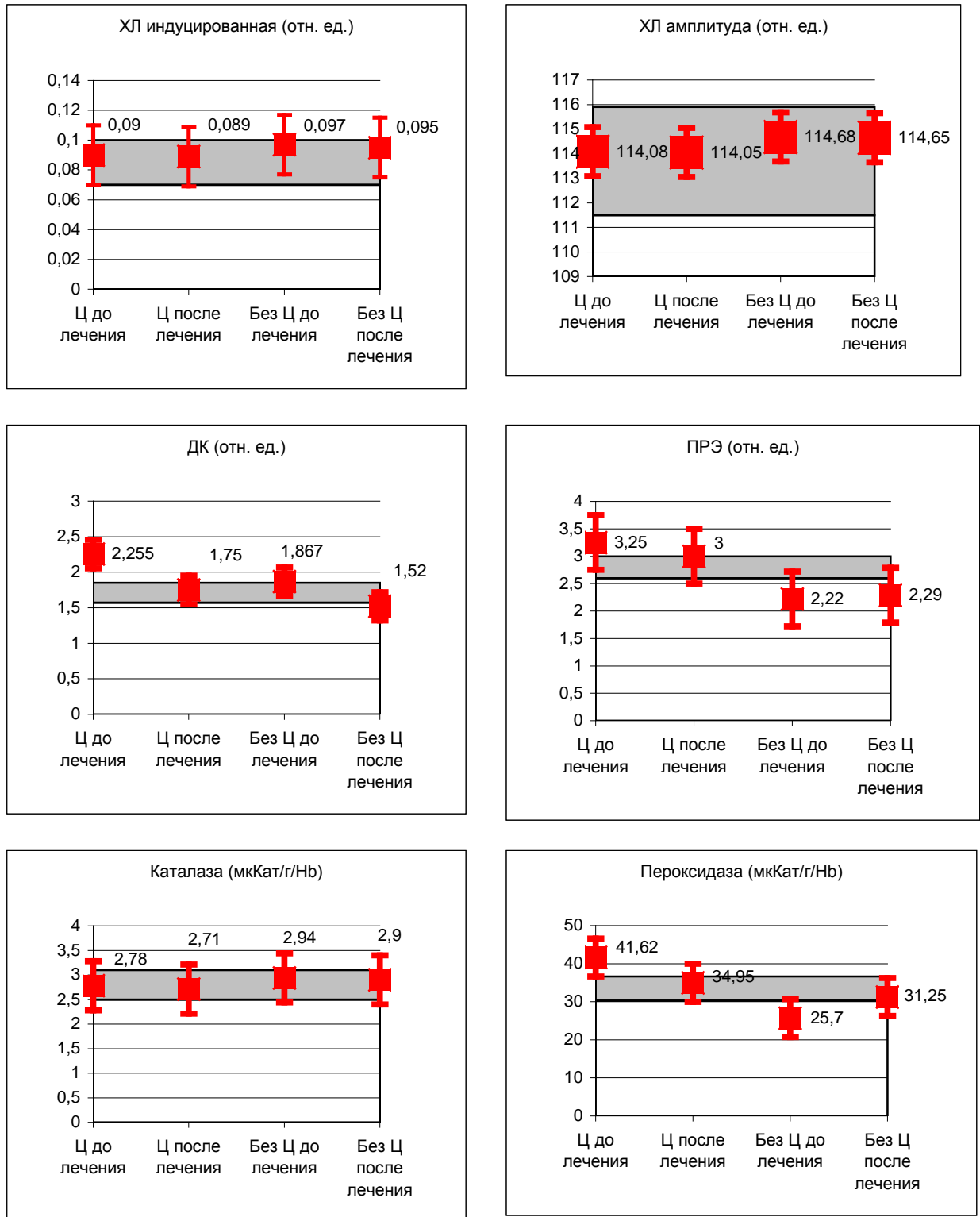


Рис. 6. Сравнительные изменения ПОЛ/АОА в процессе лечения с использованием или без использования церебролизина.

Примечание: Границы референтных значений обозначены серым цветом.

У больных обеих выделенных групп (1-й и 2-й), в лечении которых не использовался церебролизин, столь отчетливых позитивных изменений в показателях ПОЛ/АОА не произошло, хотя некоторые позитивные тенденции имели место. Полученные данные свидетельствуют о высоком антиоксидантном потенциале церебролизина, что совпадает с данными литературы [Гомазков О.А., 2005; Виленский Б.С., 2008; Садин А.В. и др., 2013]. Но эти данные представлены только в отношении больных, страдающих заболеваниями неврологического профиля. Результатов, отражающих динамику состояния ПОЛ/АОА у лиц пожилого возраста, страдающих сочетанной кардио-цереброваскулярной патологией при лечении их с использованием церебролизина, мы не нашли в литературных источниках, что позволяет нам считать полученные нами научные результаты новыми.

Также были проведены сравнительные исследования динамики ряда показателей ВП в процессе лечения у 86 наблюдавшихся больных как с использованием церебролизина в комплексной терапии (n=47), так и без его применения (n=39). При сравнительном анализе динамики показателей ВП были использованы наиболее информативные значения первичных исследований с наибольшими отклонениями от нормы. Таковыми оказались показатели соотношения амплитуд пиков V/I при исследовании АВП (табл. 20), и средние величины латентности когнитивного потенциала P300 (табл. 21).

Динамика изучаемых показателей оказалась позитивной только в отношении КВП P300 и только у пациентов 1-й «А» подгруппы, страдающих ДЭ I-й ст., и 2-й «А» подгруппы, страдающих ДЭ II ст. и предъявляющих активные жалобы, характерные преимущественно для цереброваскулярной, но не для кардиальной патологии (табл. 21). При этом различия динамики средних величин латентности КВП P300 по отношению к факту использования или же неиспользования церебролизина в комплексном лечении были очень незначительными. Поэтому было решено привести только общие результаты лечения.

Таблица 20

Динамика соотношений амплитуд пиков V/I при исследовании АВП
при лечении церебролизином

Подгруппы наблюдений, n=86	До лечения		После лечения	
	Справа	Слева	Справа	Слева
1-я подгруппа «А», n=18	0,48±0,21	0,51±0,28	0,53±0,37	0,57±0,38
1-я подгруппа «Б», n=19	0,69±0,27	0,70±0,32	0,70±0,34	0,71±0,26
2-я подгруппа «А», n=26	0,35±0,16	0,35±0,17	0,40±0,17	0,38±0,18
2-я подгруппа «Б», n=23	0,39±0,14*	0,39±0,17	0,41±0,27	0,40±0,32
Норма	0,73±0,48	0,73±0,48	0,73±0,48	0,73±0,48

Таблица 21

Динамика средних величин латентности когнитивного потенциала Р300

Подгруппы наблюдений, n=86	До лечения	После лечения
1-я подгруппа «А», n=18	374±1,22	358±1,44
1-я подгруппа «Б», n=19	351±0,49	349±0,86
2-я подгруппа «А», n=26	477±0,62*	396±0,94*
2-я подгруппа «Б», n=23	382±0,73*	372±0,66
Норма	350	350

Примечание: в табл. 20-21 * - $p < 0,05$.

Динамика средних величин латентности КВП Р300, которая оказалось наиболее заметной среди представителей 2-й «А» подгруппы наблюдений, и динамика показателей ПОЛ/АОА, а точнее интенсивности процессов ПОЛ и АОА, определяемой с помощью коэффициентов $K_{\text{ПОЛ}}/K_{\text{АОА}}$, у 17 больных этой же подгруппы при включении церебролизина в комплексную терапию также совпадала, т.е. при улучшении показателей ПОЛ/АОА в лучшую сторону позитивно изменялись и показатели средних величин латентности КВП Р300, что графически показано на рис. 7. У лиц, в лечении которых церебролизин не использовался (n=9), несмотря на аналогичную позитивную динамику в отношении показателей КВП Р300, отчетливых изменений в состоянии ПОЛ/АОА, как было показано выше не произошло.

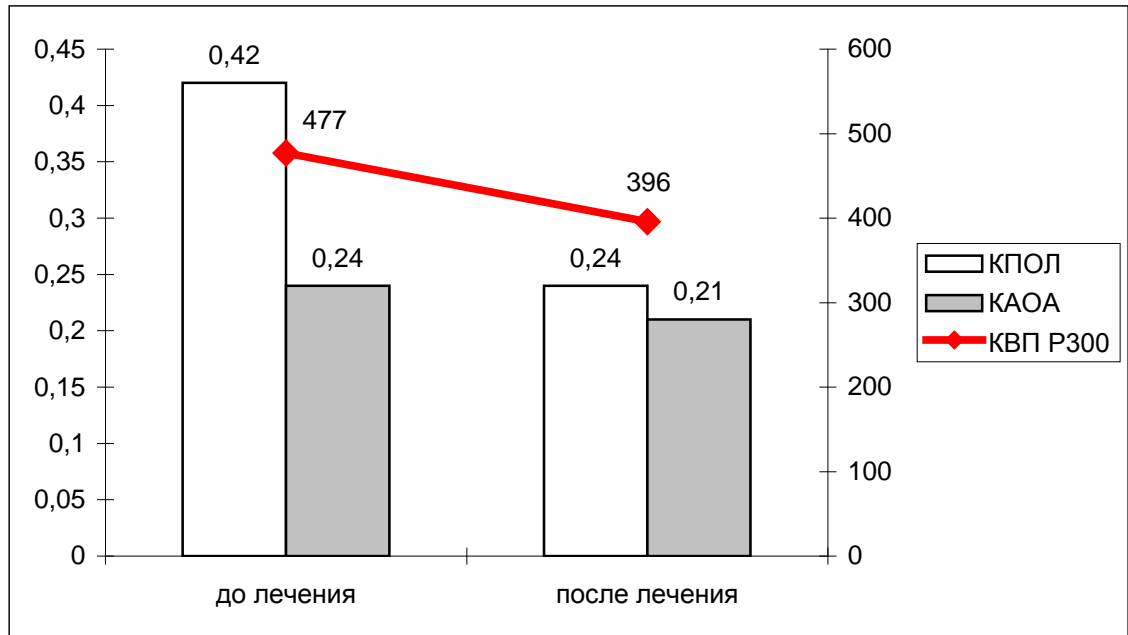


Рис. 7. Динамика показателей ПОЛ/АОА и КВП Р300 у 17 пациентов, страдающих клинически очерченной ДЭ II ст.

Таким образом, церебролизин оказался достаточно эффективным средством лечения пожилых пациентов, страдающих сочетанной сердечно-сосудистой патологией, в том числе ДЭ I-й и II-й ст. и ИБС, стенокардией I-го и II-го ФК. Отмечено несколько различное по результативности влияние данного метаболического препарата на различные же клинические, инструментальные и лабораторные показатели пациентов. Тем не менее, доказанная эффективность использования церебролизина не только в плане улучшения неврологических показателей, но и кардиальных вплоть до возможного снижения в ряде случаев ФК стенокардии от I-го к II-му, позволяет рекомендовать данное нейрометаболическое средство к применению у больных пожилого возраста, страдающих сочетанной сердечно-сосудистой патологией.

Резюме. Таким образом, при включении препаратов нейрометаболической группы, в частности церебролизина, в комплексную терапию больных пожилого возраста, страдающих ДЭ I-й и II-й стадий при сочетании с АГ и, самое главное, ИБС, стенокардией I-го и II-го ФК, наблюдается комплексный эффект от лечения, направленный как на цереброваскулярную, так и на кар-

диальную, коронарную составляющие сердечно-сосудистого континуума. Очевидный положительный эффект терапии с использованием церебролизина обнаружен как в отношении субъективных проявлений ДЭ, так и объективной неврологической симптоматики, в частности снижения частоты выявления глазодвигательных расстройств и расстройств чувствительности на лице, нарушений мелкой моторики и вестибуло-координаторных функций, ряда патологических рефлексов. Указанное позитивное влияние церебролизина оказалось несколько более отчетливым у пациентов с ДЭ I ст., но при этом улучшение мнестических функций достигается как при ДЭ I-й ст., так и при ДЭ II-й ст. Отчетливее позитивное влияние церебролизина в комплексной терапии определено и в отношении коронарной, коронарной составляющей, и это особенно заметно среди представителей 1-й группы наблюдений, страдавших одновременно ДЭ I-й ст. и стенокардией II-го ФК, в которой число лиц II-м ФК стенокардии снизилось с 20 до 8, т.е. на 40%; при отсутствии церебролизина в комплексном лечении подобного рода изменения наблюдались только у 1 (7,69%) из 13 пациентов. Данный положительный эффект препарата на состояние сердечной деятельности может быть обусловлен двумя причинами: а) улучшением регуляторных влияний на сердечную деятельность со стороны центральных образований; б) прямым воздействием церебролизина на нейрональный аппарат пейсмекерной, проводящей систем сердца.

На проведение курса церебролизина положительно отреагировали также показатели ПОЛ/АОА, и даже у представителей 2-й группы наблюдений, страдавших ДЭ II-й ст., уровни ДК, ПРЭ и пероксидазы пришли к границам референтных значений, что свидетельствовало о нормализации процессов ПОЛ и высоком антиоксидатном эффекте церебролизина в случаях сочетанной сердечно-сосудистой патологии. Единственным исключением, в котором использование церебролизина не повлияло на динамику исследуемых показателей, была ситуация с ВП. Здесь некоторое улучшение ряда по-

казателей практически не зависело от включения или не включения исследуемого нейрометаболического средства в комплексную терапию. Тем не менее, у 17 больных 2-й «А» подгруппы, страдавших клинически хорошо очерченной ДЭ II ст. и получивших полный курс церебролизина, параллельно позитивной динамике КВП отмечена позитивная же динамика показателей ПОЛ/АОА, чего не регистрировалась у представителей той же подгруппы, лечившихся без включения данного препарата в комплексную терапию.

Исходя из полученных результатов, можно с уверенностью рекомендовать широкое использование нейрометаболической терапии в комплексном лечении пациентов пожилого возраста, страдающих сочетанной сердечно-сосудистой патологии рассматриваемых стадий и ФК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема, поднимаемая в представленном диссертационном исследовании, многогранна и касается как вопросов диагностики, так и лечения хронической цереброваскулярной патологии при ее сочетании с иными вариантами сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ИБС, стенокардии. Такого рода сочетанная, комбинированная сердечно-сосудистая патология, одновременно поражающая различные органы – «мишени», нередко вызывает споры и принятие неоднозначных решений – вплоть до того, какой же специалист, невролог или кардиолог, должен заниматься пациентом с одновременным присутствием как цереброваскулярной, так и кардиоваскулярной составляющих общего сердечно-сосудистого континуума. В особенности это касается умеренно клинически выраженных стадий как ДЭ, так и невысоких ФК стенокардии, когда трудно бывает однозначно решить вопросы дифференциальной диагностики I и II стадий ДЭ, в особенности в случаях акцентуации пациентами своих жалоб более на клинических проявлениях кардиальной направленности (боли в области сердца, «перебои», одышка и т.д.), чем цереброваскулярной (головные боли, головокружения, расстройства памяти, сна, снижение работоспособности). Недостаточно информативными при этом оказываются некоторые психометрические исследования, шкалы, тесты, традиционно используемые в диагностике степени выраженности когнитивных нарушений, являющихся, пожалуй, клинической основой хронической цереброваскулярной патологии. Если ДЭ III ст., деменция при помощи указанных психометрических приемов диагностируется достаточно уверенно, то легко и умеренно выраженные когнитивные нарушения – ЛКН и УКН, свойственные ДЭ I-й и II-й ст., очень нечетко верифицируются с помощью известных шкал, в частности широко используемой шкалы MMSE и др. В связи с этим назрела необходимость объективизации и уточнения диагноза первично хронической цереброваскулярной патологии, а именно ДЭ I-й и II-й ст.,

присутствующей в комплексе сердечно-сосудистых заболеваний в основном у лиц пожилого возраста, а также изучения возможности использования методов лечения, одновременно воздействующих на разные составляющие общего сердечно-сосудистого континуума. Отсюда цель поставленного исследования - разработка объективных инструментальных и лабораторных дифференциально-диагностических критериев I и II стадий дисциркуляторной энцефалопатии и сопутствующих им когнитивных нарушений в комплексе сердечно-сосудистой патологии у больных пожилого возраста.

В рамках поставленной цели были сформулированы следующие задачи исследования.

1. В процессе исследования вызванных потенциалов (ВП) головного мозга у пожилых пациентов, страдающих сочетанной сердечно-сосудистой патологией, определить наиболее информативные ВП и значения их показателей по отношению к I-II стадиям ДЭ, ФК стенокардии и различиям в характере жалоб, предъявляемых пациентами при первичном осмотре – преимущественно цереброваскулярного или кардиального характера.

2. Определить пограничные критерии для ДЭ I и II стадий, которые могут свидетельствовать о прогрессировании ДЭ в рамках I-й и II-й стадий независимо от характера жалоб, предъявляемых больными, и их отягощенности ИБС: стабильной стенокардией I-II функциональных классов (ФК).

3. Выявить вероятные несовпадения между показателями исследования латентности когнитивного ВП Р300 и результатами психометрической шкалы MMSE у пациентов с ДЭ I-й и II-й стадий.

4. Проанализировать наличие патологических сдвигов показателей ПОЛ/АОА системы крови, определив наиболее значимые параметры, проявляющие свою зависимость как от стадии ДЭ, так и от ФК стенокардии..

5. С помощью сравнительных клинических, лабораторных и нейрофизиологических исследований показать возможность эффективного использования нейрометаболических лекарственных средств при комплексном лече-

нии пожилых больных с сочетанными хроническими цереброваскулярными и кардиоваскулярными заболеваниями.

Критериями включения пациентов в группы проводимого исследования явились: а) присутствие первично хронической цереброваскулярной патологии в форме ДЭ I ст. и ДЭ II ст.; б) наличие ИБС, стенокардии I – II ФК; в) наличие АГ не выше II-й ст.; г) пожилой возраст.

В отличие от целого ряда работ подобного направления, выполненных в том числе и в нашей клинике, мы решили не включать в исследование пациентов, перенесших сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и кардиоваскулярные катастрофы, а именно инсульты и инфаркты миокарда, а ограничились подразделением наблюдавшихся пациентов на две основные рандомизированные группы : 1) страдающие клинически верифицированной ДЭ I-й ст. (n=72); 2) страдающие клинически верифицированной ДЭ II-й ст. (n=158). В каждой группе наблюдений было, кроме того, выделено по две подгруппы в зависимости от акцентуации жалоб, активно предъявляемых больными при поступлении в стационар нашей клиники – Госпиталь для ветеранов войн. Пациенты 1-й «А» (n=39) подгруппы страдали ДЭ I ст. и жаловались преимущественно на типичные субъективные проявления хронической цереброваскулярной патологии – головную боль, головокружение, расстройства памяти, снижение работоспособности, нарушения сна, ощущение шума в голове и ушах. Пациенты 2-й «А» подгруппы (n=81), предъявляя преимущественно такого же содержания жалобы, страдали ДЭ II ст. Представители же 1-й «Б» (n=33) и 2-й «Б» (n=77) подгрупп страдали соответственно ДЭ I-й и ДЭ II-ст., но активно предъявляли при первичном осмотре жалобы преимущественно кардиального «звучания» - на боли в области сердца, сердцебиения, «перебои», одышку и т.д., что, как правило, совпадало с клинически диагностированной у этих больных ИБС, стенокардии II ФК. Все выделенные группы и подгруппы были полностью сопоставимы по всем необходимым для проведения подобного рода сравнительного исследования при-

знакам – возрасту, полу, анамнестическим данным и т.д., вплоть до проживания в одном географическом регионе Российской Федерации.

Результаты исследования всех больных по шкале Хачински (Hachinski ischemia scale) [Hachinski V.C. et al., 1974] подтверждали сосудистый характер церебральных нарушений у больных сравниваемых групп (в 1-й группе $12 \pm 0,5$ баллов, во 2-й - $10 \pm 0,5$). При использовании известных критериев додементных УКН [Яхно Н.Н. и др., 2011; Petersen R.S., Touchon J., 2005] и ЛКН [Яхно Н.Н. и др., 2006, 2011] у представителей 1-й группы наблюдений выявлялись в основном УКН при среднем балле по психометрической шкале MMSE равным $26 \pm 0,5$, а у представителей 2-й группы – ЛКН при среднем балле по шкале MMSE $28 \pm 0,5$. Все наблюдавшиеся пациенты (100%) страдали АГ I-II ст., а также ИБС, стенокардией напряжения либо I-го ($n=87$), либо II-го ($n=143$) ФК, причем распределение больных по ФК стенокардии практически повторяло таковое в зависимости от преобладающего характера жалоб: при преимущественно цереброваскулярном их «звучании» у подавляющего большинства пациентов диагностирован I ФК стенокардии, при преимущественно кардиальной направленности – II ФК стенокардии.

При рассмотрении возможности использования не только клинических, но и объективных инструментальных, лабораторных критериев диагностики умеренно выраженной хронической цереброваскулярной патологии в комплексе сердечно-сосудистой, наш выбор остановился на сравнительных исследованиях ВП и ПОЛ/АОА системы крови. И в дальнейшем все исследования проводились в сравнительном аспекте по отношению к верифицированным стадиям ДЭ (I-й и II-й) и по отношению же к преобладающему характеру жалоб больных – либо цереброваскулярного, либо кардиального «звучания», совпадающих, как правило, с ФК стенокардии – либо I ФК (при наличии жалоб преимущественно цереброваскулярной направленности), либо II ФК (при жалобах преимущественно кардиального характера).

При исследовании АВП латентность V пика оказалась наиболее увеличенной (на 18,96%) по отношению к нормальным значениям у представителей 1-й «А» и 2-й «А» подгрупп (соответственно до $6,9 \pm 0,24$ мс и $6,9 \pm 0,22$ мс; $p < 0,05$), т.е. у лиц, страдавших как ДЭ I ст., так и ДЭ II ст. и предъявлявших отчетливые и типичные жалобы цереброваскулярного «звучания», характерные именно для хронической недостаточности мозгового кровоснабжения. В подгруппах «Б», т.е. у пациентов, которые жаловались в основном на патологические проявления кардиальной направленности, увеличение латентности пика V оказалась либо менее выраженным (подгруппа 2 «Б», ДЭ II ст.) - до $6,71 \pm 0,1$ мс (на 15,7% выше нормы), либо приближалось к нормальным значениям (1-я «Б» подгруппа, ДЭ I ст.). Отмечено увеличение I-V межпикового интервала до $4,8 \pm 0,18$ мс у пациентов 1-й «А» подгруппы и до $5,1 \pm 0,42$ мс (на 27,8% выше нормы) во 2-й «Б» подгруппе ($p < 0,05$). Различия соотношений амплитуд пиков V/I оказались наиболее показательными: во 2-й подгруппе «А» они были уменьшены до $0,35 \pm 0,16$ (всего 47,9% от нормы), а во 2-й «Б» подгруппе до $0,39 \pm 0,14$ (53,4% от нормы) ($p < 0,05$). При этом у представителей 1-й «А» подгруппы отклонения были менее отчетливыми (до $0,48 \pm 0,21$; 65,8% от нормы; $p > 0,05$), а в подгруппе 1 «Б» вообще приближались к норме - до $0,69 \pm 0,27$ (94,5% от нормы). Изменения значений АВП свидетельствовали более всего о нарушении проведения импульса от проксимальной части слухового нерва до нижних бугров четверохолмия головного мозга и по степени выраженности отчетливо зависели от стадии ДЭ. Преобладающий характер жалоб при первичном осмотре имел значение только по отношению к пациентам с ДЭ I ст.: у лиц с отчетливо сформировавшимися жалобами неврологического «звучания» патологические сдвиги соотношения амплитуд пиков V/I АВП более выражены, чем у лиц с преимущественно кардиальной направленностью жалоб. Кроме того, у больных 2-й группы, страдавших ДЭ II ст., оказались увеличенными все, кроме I-III, межпиковые интервалы, в особенности III-V - до $2,6 \pm 0,24$ мс (на 36,8% выше нормы), что

также указывало на выраженное поражение стволовых структур мозга, включая мост и средний мозг, именно при ДЭ II ст. независимо от преобладающего характера жалоб пациентов. Таким образом, изменения показателей АВП могут свидетельствовать о наличии морфо-функционального дефекта в области рефлекторной дуги слухового анализатора (проксимальная часть слухового, нижние бугры четверохолмия, варолиев мост, средний мозг и другие стволовые структуры), и данный дефект становится достоверно более значимым при увеличении стадии ДЭ с I-й до II-й. При этом у лиц с ДЭ II ст. характер предъявляемых ими жалоб не имеет значения, а вот среди пациентов с ДЭ I ст. более выраженные патологические сдвиги показателей АВП обнаруживаются в случаях отчетливо сформировавшегося субъективного симптомокомплекса, когда преобладают характерные жалобы на головную боль, головокружение, снижение памяти, умственной работоспособности, нарушения сна и т.д.

Полученные результаты исследования ЗВП свидетельствовали о многоуровневой дисфункции зрительного анализатора у больных, страдающих ДЭ II ст. при отчетливом формировании как объективных, так и субъективных клинических проявлений данного варианта патологии, но в диагностическом плане исследование ЗВП оказалось все же менее значимым, чем исследование АВП, а сдвиги зафиксированных значений латентности пиков P100 всего не более, чем на 10%, превышали норму.

Исследование КВП выявило наиболее значимое, на 36,6%, негативное отклонение показателей латентности P300 в сравнении с возрастной нормой у пациентов 2-й «А» подгруппы, страдавших ДЭ II ст. и активно предъявлявших жалобы, характерные именно для данной патологии – $478 \pm 0,22$ мс ($p < 0,05$). Значительно меньшие отклонения ($382 \pm 0,54$ мс; 9,1% от нормы) зафиксированы у представителей 2-й «Б» подгруппы, также страдавших ДЭ II ст., но наиболее акцентировавших внимание на субъективных проявлениях кардиального характера. У представителей подгрупп 1-й «А» и 1-й «Б» ла-

тентность P300 оказалась близкой к своим нормальным значениям. Таким образом, отклонения показателей КВП P300 оказались более выраженными у лиц с преобладанием отчетливых субъективных проявлений цереброваскулярной патологии, страдавших ДЭ более в выраженной стадии, а именно ДЭ II ст. Полученные результаты свидетельствуют о совпадении нарастания патологических значений КВП с нарастанием же субъективных проявлений цереброваскулярной патологии.

При сопоставлении результатов исследований КВП с результатами, полученными при использовании психометрической шкалы MMSE, было выявлено, что в 36 (30,5%) наблюдениях из 118 результаты исследования латентности P300 и по шкале MMSE оказались совершенно противоположными: у 21 пациента с результатами психометрической шкалы 28-30 баллов латентности P300 оказались в значительной степени более высокими, чем у 15 лиц с показателями шкалы MMSE ниже 28 баллов – соответственно $428 \pm 0,43$ мс и $372 \pm 1,9$ мс. Полученные данные указывают на несовершенство результатов психометрических шкал, в частности MMSE, как показателей степени выраженности расстройств интегративных функций ЦНС в сравнении с более объективными показателями КВП.

При распределении больных на группы в зависимости от ФК стенокардии выяснилось, что число лиц с тем или иным ФК стенокардии практически совпадало с числом лиц, акцентировавших свое внимание на жалобах либо цереброваскулярного, либо кардиального «звучания» - соответственно 58 пациентов с I ФК стенокардии, 60 – с II ФК стенокардии. При этом средние значения всех исследованных показателей ВП практически совпали с аналогичными, полученными при исследовании пациентов, распределенных на подгруппы в зависимости от акцентуации их жалоб. Другими словами, повышение ФК стенокардии в пределах I – II ФК определяет преобладающий характер жалоб, но это никак не способствует достоверному увеличению па-

тологических сдвигов в показателях АВП и КВП. Возможно, только дальнейшее повышение ФК стенокардии может повлиять на значения ВП.

Наконец, при сравнении полученных значений ВП при ДЭ I ст. и при ДЭ II ст. оказалось возможным предложить некоторые критерии, являющиеся пограничными для ДЭ I ст. и ДЭ II ст.: а) величины латентности V пика АВП 6,5-6,6 мс; б) значения межпиковых интервалов АВП I-V свыше 4,8 мс, III-V – свыше 2,5 мс; в) соотношение амплитуд V/I пиков АВП 0,48-0,39; г) величины латентности КВП P300 374-382 мс. Именно при достижении таких значений, получаемых при исследованиях ВП, можно говорить о прогрессировании патологического цереброваскулярного процесса в рамках I-й и II-й стадий ДЭ.

В процессе исследования системы ПОЛ/АОА периферической крови у 196 пациентов (65 представителей 1-й группы, страдающих ДЭ I ст.; 131 – 2-й группы с ДЭ II ст.) был сделан акцент на следующих моментах: а) на определении различий, а следовательно, дифференциально-диагностического значения показателей ПОЛ/АОА к больным с I-й и II-й стадий ДЭ; б) на выявлении степени влияния ДЭ I-й и II-й стадий на общую тяжесть состояния пожилого пациента с сочетанной сердечно-сосудистой патологией; в) на поиске возможных коррелятивных связей между показателями ВП, отражающими глубину церебральной дисфункции, и значениями ПОЛ/АОА, отражающими состояние общего гомеостаза, общей тяжести состояния пациента. Кроме того, всем 196 пациентам было проведено исследование составляющих белкового обмена и липидного спектра крови, которое выявило повышение таких показателей липидного обмена, как ОЛ, ОХС у представителей 2-й группы наблюдений с ДЭ II ст., что подтверждалось высоким коэффициентом атерогенности: 4,14 ($p < 0,05$) при уровнях ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ, не выходящих за пределы нормы. Это свидетельствовало о достаточно активном течении атеросклероза и необходимости медикаментозного воздействия на уровень липидов, особенно с учетом пожилого возраста больных.

При сравнительном исследовании состояния ПОЛ/АОА обнаружены достоверные межгрупповые различия между результатами, полученными у представителей двух сравниваемых групп – с ДЭ I ст. и с ДЭ II ст. Наибольшие различия касались уровней ПРЭ и содержания фермента АОА пероксидазы. Во 2-й группе наблюдений, у лиц с ДЭ II ст. патологические сдвиги показателей ПРЭ и пероксидазы составили 17,52% от границ референтных значений – соответственно до $3,25 \pm 0,13$ отн. ед. при норме 2,6-3,0 и до $42,28 \pm 1,2$ мкКат/г/Нв при норме 30-35. Обращало также на себя внимание повышение уровня ДК у представителей 2-й группы наблюдений до $2,255 \pm 0,03$ отн. ед. С учетом того, что именно ДК являются непосредственным маркером степени ПОЛ в организме и обратно коррелируют с уровнем ферментов АОА [Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., 2005], можно говорить о неспецифической активации системы ПОЛ/АОА головного мозга при истощении в целом процессов резистентности на фоне не только цереброваскулярной (ДЭ II ст.), но и полиорганной патологии.

У представителей 1-й группы наблюдений, страдающих ДЭ I ст., единственным значимым отличием было снижение ($p < 0,05$) показателей ПРЭ и фермента АОА пероксидазы от границ референтных значений, в отличие от их столь же значимого повышения во 2-й группе. Это могло свидетельствовать только о некоторой дезорганизации механизмов АОА, что вполне возможно при старении [Гусев В.А., 2000; Шабалин А.В. с соавт., 2002; Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., 2005].

Выявленные различия в состоянии ПОЛ/АОА между представителями двух выделенных групп наблюдений подтверждались расчетами показателей интенсивности процессов ПОЛ/АОА на основе коэффициентов ПОЛ (КПОЛ) и АОА (КАОА), являющихся суммарными интегральными показателями активности данных процессов [Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., 2005]. КПОЛ/КАОА составил во 2-й группе 0,42/0,25; в 1-й группе - 0,35/0,14 ($p < 0,05$), что подтвердило статистическую достоверность усиленного повышения ПОЛ

при снижении АОА у лиц с клинически более тяжелым вариантом хронической цереброваскулярной патологией, т.е. ДЭ II ст., по отношению к больным с ДЭ I ст. ($p < 0,05$).

В выделенных подгруппах наблюдений КПОЛ/КАОА составил: в 1-й «А» подгруппе 0,32/0,12; в 1-й «Б» - 0,38/0,16; во 2-й «А» - 0,4/0,23; во 2-й «Б» - 0,44/0,27. Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение ФК стенокардии от I-го к II-му ФК, отражаемое в преобладании активных жалоб больных на боль в области сердца, «перебои», одышку, не столь значительно коррелирует с усилением процессов ПОЛ ($p > 0,05$), как повышение стадии ДЭ.

Показано, наконец, что показатели интенсивности ПОЛ/АОА не проявляют какой-либо зависимости от глубины патологических сдвигов характеристик ВП – КВП Р300, АВП, ЗВП Р100. Другими словами, нарастающие негативные изменения в состоянии ПОЛ/АОА, являющиеся интегративным показателем и указывающие на повышение общей тяжести состояния пациента, зависят в большей степени от выраженности хронической цереброваскулярной патологии при её развитии по стадиям ДЭ – от I-й к II-й, в меньшей степени - от нарастания тяжести ИБС, стенокардии от I-го к II-му ФК и практически не обнаруживают зависимости от патологических сдвигов в значениях ВП, которые могут служить только критерием степени выраженности функциональных расстройств ЦНС, но не оказывают значимого влияния на характеристики общей тяжести состояния пациента, страдающего ДЭ I-II ст.

При решении вопроса о возможности лечения сочетанной сердечно-сосудистой патологии с помощью средств, воздействующих одновременно на несколько ее звеньев – «мишеней», мы исходили из предпосылки о том, что существует биохимическое и морфологическое единство нейрональных структур головного мозга и сердца [Шуклин А.В., Швалёв В.Н., 2006], что не исключает возможности эффективного воздействия препаратами нейрометаболического действия одновременно на нейрональный аппарат мозга и серд-

ца. Свой выбор мы остановили на церебролизине, обладающем, как известно, органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг, обеспечивая метаболическую регуляцию, нейропротекцию, функциональную нейромодуляцию и нейротрофическую активность, аналогичную действию фактора роста нервной ткани – NGF [Гомазков О.А., 2005].

Церебролизин в качестве составляющей терапевтического комплекса, используемого в лечении больных с комбинированной сердечно-сосудистой патологией, применялся у 104 из них. Группой сравнения послужили 86 полностью сопоставимых по всем демографическим и клиническим показателям пациентов, лечение которых проводилось без включения церебролизина в комплексную терапию. В итоге обнаружен положительный эффект терапии с использованием церебролизина как в отношении цереброваскулярной, так и кардиоваскулярной составляющих сердечно-сосудистого континуума. При использовании церебролизина отмечено улучшение в плане как субъективных, так и объективных патологических проявлений, свойственных ДЭ I-й и II-й ст. Но если частота выявления ряда объективных неврологических симптомов уменьшалась более при ДЭ I-й ст., то улучшение мнестических функций было достигнуто как при ДЭ I-й ст., так и при ДЭ II-й ст. Позитивное влияние церебролизина проявилось и в отношении кардиальной, коронарной составляющей, особенно среди представителей 1-й группы наблюдений, страдавших одновременно ДЭ I-й ст. и стенокардией II-го ФК, в которой число лиц с II-м ФК стенокардии снизилось с 20 до 12, т.е. на 40%; при отсутствии церебролизина в комплексном лечении подобные изменения наблюдались только у 1(7,69%) из 13 пациентов. Позитивный эффект церебролизина на состояние сердечной деятельности может быть обусловлен двумя причинами: а) улучшением регуляторных влияний на сердечную деятельность со стороны центральных образований; б) прямым воздействием препарата на нейрональный аппарат пейсмейкерной, проводящей систем сердца.

Также положительно отреагировали на проведение курса церебролизина показатели ПОЛ/АОА, и даже у представителей 2-й группы наблюдений, страдавших ДЭ II-й ст., уровни ДК, ПРЭ и пероксидазы пришли к границам референтных значений, что свидетельствовало о нормализации процессов ПОЛ и высоком антиоксидантном эффекте церебролизина при сочетанной сердечно-сосудистой патологии. Вместе с тем, оказалось, что использование церебролизина не повлияло на динамику исследуемых показателей ВП. Некоторое улучшение ряда из них практически не зависело от включения или не включения исследуемого нейрометаболического средства в комплексную терапию. Тем не менее, полученные результаты позволяют рекомендовать использование нейрометаболической терапии в комплексном лечении пациентов пожилого возраста, одновременно страдающих как ДЭ I-й и II-й ст., так и ИБС, стенокардией I-го и II-го ФК на фоне АГ не выше II ст.

ВЫВОДЫ

1. При исследовании пожилых пациентов, страдающих сочетанной сердечно-сосудистой патологией, отклонения показателей ВП от нормальных значений оказываются наиболее выраженными у лиц с ДЭ II ст., и особенно это касается соотношения амплитуд пиков V/I АВП, снижающегося до $0,35 \pm 0,16$ (47,9% от нормы) и латентности КВП Р300, увеличивающейся до $478 \pm 0,22$ мс, т.е. на 36,6% от нормы. При этом присутствие кардиальных жалоб и ФК стенокардии не оказывают негативного влияния на показатели ВП.

2. Пограничными критериями для ДЭ I ст. и ДЭ II ст. являются следующие: а) латентности V пика АВП 6,5-6,6 мс; б) значения межпиковых интервалов АВП I-V свыше 4,8 мс, III-V – свыше 2,5 мс; в) соотношение амплитуд V/I пиков АВП 0,48-0,39; г) латентности КВП Р300 374-382 мс. Именно достижение этих значений может свидетельствовать о прогрессировании ДЭ в рамках I-й и II-й стадий, в том числе независимо от характера жалоб, предъявляемых больными и их отягощенности ИБС, стенокардией I – II ФК.

3. В 1/3 наблюдений результаты исследования латентности КВП Р300 и по психометрической шкале MMSE оказываются не только не совпадающими, но совершенно противоположными, что дополнительно указывает на необходимость включения исследований ВП, в том числе КВП Р300, в стандарты диагностики хронической цереброваскулярной патологии.

4. Для пожилых пациентов, страдающих ДЭ II ст., характерными оказываются патологические сдвиги показателей ПОЛ/АОА, в особенности ПРЭ и фермента АОА пероксидазы соответственно до $3,25 \pm 0,13$ отн. ед. и до $42,28 \pm 1,2$ мкКат/г/Нб, т.е. на 17,52% от границ референтных значений, что также сопровождается повышением уровня ДК, практически не зависит от I-го или II-го ФК стенокардии, может служить одним из диагностических критериев именно II-й стадии ДЭ и свидетельствовать о том, что именно цереб-

роваскулярная, а не коронарная патология, определяет общую тяжесть состояния пациента с комбинацией сердечно-сосудистых заболеваний.

5. Обнаружено позитивное влияние препарата Церебролизин как на нарушенные функции центральной нервной системы, так и на сердечную деятельность, что можно расценивать в качестве побудительного момента к использованию препаратов нейрометаболического действия у больных пожилого возраста с сочетанной сердечно-сосудистой патологией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пожилые пациенты, страдающие сердечно-сосудистой патологией, независимо от преобладающего характера предъявляемых ими жалоб должны обследоваться по единой схеме, включающей диагностические методы, используемые как в неврологии, так и в кардиологии.

2. Для выявления и объективизации признаков умеренно выраженной хронической цереброваскулярной патологии у больных пожилого возраста целесообразно использовать метод исследования ВП головного мозга с учетом предлагаемых критериев наличия и выраженности данной хронической цереброваскулярной патологии и додементного когнитивного дефицита.

3. Исследование состояния ПОЛ/АОА необходимо включить в комплекс обследований пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией, так как результаты исследования, используемые в качестве дифференциально-диагностических критериев, могут помочь в определении либо I-й, либо II-й стадии ДЭ и общей тяжести состояния пациента, более зависящей именно от прогрессирования цереброваскулярной составляющей сердечно-сосудистого континуума.

4. Рекомендуется использование нейрометаболического препарата Церебролизин у пожилых пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией в комплексном их лечении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абраменко Ю.В. Особенности клинико-нейропсихологических нарушений у мужчин и женщин на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии / Ю.В. Абраменко, Н.А. Яковлев // Вестн. новых мед. технологий. - 2008. - № 3. - С. 185-187.
2. Аксаментов Г.В. Клинические и функциональные особенности пациентов гериатрического стационара / Г.В. Аксаментов // Здоровоохранение. - 2002. - №2. - С. 51 - 54.
3. Активность воспалительно-деструктивных изменений в процессе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки / Ю.И. Рагино, А.М. Чернявский, Я.В. Полонская, А.М. Волков, Е.В. Семаева, М.И. Воевода // Кардиология. - 2007. - Т. 57, №9. - С. 62-66.
4. Алешина Е.Д. Когнитивный вызванный потенциал Р300: методика, опыт применения, клиническое значение / Е.Д. Алешина, Н.Н. Коберская, И.В. Дамулин // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2009.- №8. - С.77-84.
5. Альтман Д.Ш. Ранние формы цереброваскулярной недостаточности при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Д.Ш. Альтман. - Екатеринбург: УРО РАН, 2004. - 116 с.
6. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В.Н. Анисимов.- М.: Наука, 2003.- 467 с.
7. Антипенко Е.А. Антиоксидантная терапия при дисциркуляторной энцефалопатии / Е.А. Антипенко, А.В. Густов // Журн. неврологии и психиатрии. - 2010. - № 7. - С. 53-55.
8. Артериальная гипертензия и головной мозг / В.И. Скворцова, А.Ю. Боцина, К.В. Кольцова, И.А. Платонова, К.И. Почигаева, К.В. Соколов, Т.В. Творогова // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2006. - №10. - С. 68-78.

9. Артериальная гипертония и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний / Р.Г. Оганов, С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Г.С. Жуковский, Д.Б. Шестов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. - 2001. - №4. - С. 5-9.
10. Артериальная гипертония и цереброваскулярные нарушения / В.И. Скворцова, К.В. Соколов, Н.А. Шамалов // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2006. - №11. - С. 57-65.
11. Артериальное ремоделирование у больных артериальной гипертензией пожилого и старшего возраста / А.В. Агафонов, А.В. Туев, Л.А. Некрутенко, Ю.В. Бочкова // Российский кардиолог. журн.-2005.-№3-С. 25-27.
12. Арушанян Э.Б. Гиппокамп и нарушения познавательной деятельности / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2007. - Т. 197, №7. - С. 72-77.
13. Бархатов Д.Ю. Связь между клиническими и биологическими нарушениями при атеросклеротическом поражении сонных артерий / Д.Ю. Бархатов, Д.Н. Джибладзе, В.П. Бархатова // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2006. - Т. 106, №4. - С. 10-14.
14. Бейн Б.Н. Эпилепсия: вегетативно-сосудистые и микроциркуляторные расстройства / Б.Н. Бейн.- Киров: Кировская областная типография, 1997.- 183 с.
15. Беленков Ю.Н. Роль неинвазивных методов исследования в диагностике атеросклероза / Ю.Н. Беленков, В.Б. Сергиенко // Кардиология. - 2007. - Т. 47, №10. - С. 37-44.
16. Белова А.Н. Нейрореабилитация / А.Н. Белова.- М.: «Антидор», 2000. - 568 с.
17. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников / А.Н. Белова, О.Н. Щепетова.- М.: «Антидор», 2002. - 440 с.

18. Боголепова А.Н. Лечение когнитивных расстройств, сочетающихся с артериальной гипертензией / А. Боголепова // Врач.-2008. - № 9.- С. 63-65.
19. Боева О.И. Психопатологические симптомокомплексы, личностный преморбид и прогноз у больных стабильной стенокардией напряжения / О.И. Боева, А.В. Ягода // Мед. помощь. - 2006. - № 2. - С. 17-19.
20. Боровкова Т.А. Лакунарные инфаркты головного мозга - проблема пожилого и старческого возраста / Т.А. Боровкова, В.С. Мякотных // Известия Уральского государственного университета. Серия 1. Проблемы образования, науки и культуры. - 2006.- Вып. 20, № 45.- С. 279-285.
21. Боровкова Т.А. Психологические особенности пожилых больных, страдающих хронической ишемией мозга / Т.А. Боровкова // Известия Уральского государственного университета. Серия 1. Проблемы образования, науки и культуры. - 2006.- Вып. 20, № 45.- С. 285-290.
22. Боровкова Т.А. Финальное состояние мозгового кровообращения у больных пожилого и старческого возраста, погибших от разных причин / Т.А. Боровкова // Успехи геронтологии.- 2008.- Т. 21, №4.- С. 108-115.
23. Боровкова Т.А. Финальное состояние перекисного окисления липидов системы крови у больных пожилого и старческого возраста, страдающих сердечно-сосудистой патологией / Т.А. Боровкова, В.С. Мякотных, В.Н. Мещанинов // Успехи геронтологии. - СПб, 2009. - Т. 22, №1. - С. 176-184.
24. Бугрова С.Г. Дизнейрорегуляторный механизм сосудистых когнитивных нарушений (клинико-нейрофизиологическое исследование) / С.Г. Бугрова // Клин. геронтология. - 2007. - № 11. - С. 43-46.
25. Бугрова С.Г. Проблемы диагностики и лечения сосудистых когнитивных нарушений (точка зрения врача-невролога) / С.Г. Бугрова // Рус. мед. журн. - 2008. - № 5. - С. 270-273.
26. Бурцев Е.М. Цереброгенные аритмии сердца (обзор) / Е.М. Бурцев // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 1993.- №6. - С. 93-97.

27. Бышевский А.Ш. Биохимия для врача / А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов. - Екатеринбург: ИПП «Уральский рабочий», 1994. - 384 с.
28. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / П. ред. А.М. Вейна. – М.: Мед. информационное агентство, 1998. - 752 с.
29. Верещагин Н.В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии / Н.В. Верещагин, В.А. Моргунов, Т.С. Гулевская. - М.: Медицина, 1997. - 288 с.
30. Взаимосвязь маркеров окислительного стресса с клиническим течением хронической ишемии мозга / О.А. Азизова, Э.Ю. Соловьева, А.В. Асейчев, О.А. Баранова, Э.М. Бекман, А.Н. Карнеев, О.М. Миронова, А.П. Маневский, А.Н. Иванюков, А.И. Федин, В.И. Сергиенко // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013.-№9. Выпуск 2. Инсульт. - С. 21-27.
31. Виленский Б.С. Повторное курсовое назначение Церебролизина - новое направление реабилитации больных, перенесших ишемический инсульт / Б.С. Виленский, О.И. Виноградов, Л.Н. Кузнецов // РМЖ. - 2008. - № 16 (12). - С. 1658-1662.
32. Воейков В.Л. Активные формы кислорода - патогены или целители? / В.Л. Воейков // Клин. геронтология.- 2003. - Т. 9, №3. - С. 27-40.
33. Войтенко В.П. Эритроцит: старение клетки и старение организма // Цитология и генетика. - 1984. - Т. 18, № 6. - С. 442 - 447.
34. Гипотеза средних молекул в практике клинического нефролога / Н.И. Габриелян, Э.Р. Левицкий, О.И. Щербанева, Н.Ф. Порядин, О.А. Савостьянова, А.А. Дмитриев // Тер. архив.-1983.-№ 6.-С. 76-78.
35. Глезер М.Г. Успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых / М.Г. Глезер // Клин. геронтология. - 2005. - Т. 11, № 11 - С. 3 - 8.
36. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга / В.В. Гнездицкий.- М.: МЕДпресс-информ, 2003.- 242 с.

37. Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал / О.А. Гомазков // Успехи физиол. наук. - 2005. - № 36, Т. 2. - С. 1-25.
38. Гуревич М.А. Артериальная гипертензия у пожилых / М.А. Гуревич. - М.: «Медицина», 2004. - 144 с.
39. Гусев В.А. Свободнорадикальная теория старения в парадигме геронтологии / В.А. Гусев // Успехи геронтологии. - 2000. - Вып. 4. - С. 41-49.
40. Дамулин И. В. Сосудистые когнитивные нарушения / И.В. Дамулин // Врач. - 2006. - № 3. - С. 8-14.
41. Дамулин И.В. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии : клинико-электрофизиологическое исследование / И.В. Дамулин, Н.Н. Коберская, Л.М. Антоненко // Невролог. журн. - 2006. - № 1. - С. 45-50.
42. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения сосудистого генеза / И.В. Дамулин. - М.: Изд-во ММА им. И.М. Сеченова, 2006. - 39с.
43. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии / И.В. Дамулин // Журн. неврологии и психиатрии. - 2009. - № 1. - С. 70-75.
44. Дамулин И.В. Сосудистые когнитивные нарушения у пожилых / И.В. Дамулин // Рус. мед. журн. - 2009. - № 11. - С.721-725.
45. Дворецкий Л.Б. Трудности диагностики у лиц пожилого возраста (лекция) / Л.Б. Дворецкий, О.П. Кузнецова // Тер. архив. - 1995. - № 10. - С. 35- 39.
46. Дворецкий Л.Б. Ятрогения в гериатрии / Л.Б. Дворецкий // Гериатрия в лекциях. Т. 1; под ред. П.А. Воробьева. - М.: «Ньюдиамед», 2002. - С. 19-29.
47. Динамика процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты под влиянием терапии дальтепарином при остром коронарном синдроме / Н.И. Тарасов, Н.В. Терентьева, Н.Л. Воронцова, Л.С. Барбараш // Клиническая медицина. - 2004. - Т. 82, №3 - С. 63 - 66.

48. Добротина Н.А. Хемиллюминесценция в оценке гомеостаза человека / Н.А. Добротина, Г.П. Ежова, М.В. Курова. - Н. Новгород: Изд. Нижегородского госуниверситета, 1991. - 38 с.
49. Долгов А.М. Морфофункциональная характеристика миокарда при острой ишемии мозга /А.М. Долгов, А.А. Стадников // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1994. - № 2. - С. 38-40.
50. Долгов А.М. Церебро-кардиальный синдром при ишемическом инсульте / А.М. Долгов // Вестник интенс. терапии.-1995.-№2.- С.15-18.
51. Долгова И.Н. Когнитивные расстройства сосудистого генеза у пациентов молодого возраста / И.Н. Долгова, А.И. Стародубцев // Журн. неврологии и психиатрии. - 2010. - № 10. - С. 14-16.
52. Донцов В.И. Фундаментальные механизмы геропротекции / В.И. Донцов, В.Н. Крутько, А.А. Подколзин -М.: «Биомедсервис».- 2002.-464 с.
53. Дощицин В.Л. Практическая электрокардиография / В.Л. Дощицин. - М.: «Медицина», 1987. - 336 с.
54. Дробижев М.Ю. Сосудистая деменция в общей медицине (аспекты эпидемиологии, времени болезни, терапии) / М.Ю. Дробижев, Е.А. Макух, А.И. Дзантиева // Психиатрия и психофармакотерапия.-2006.-№5.-С.16-20.
55. Дробижев М.Ю. Когнитивные расстройства в общей медицине / М.Ю. Дробижев, Е.А. Макух, А.И. Дзантиева//Лечащий врач.-2007.-№8.-С.33-35.
56. Дума С.Н. Оценка клинической эффективности нейропротекторов, влияющих на систему ГАМК, при лечении когнитивных расстройств у пациентов с ДЭ 1-2 ст. / С.Н. Дума // Акт. вопр. неврологии : статьи и тезисы. - Новосибирск, 2010. - С.58-59.
57. Жирмунская Е.А. В поисках объяснения феноменов ЭЭГ / Е.А. Жирмунская. - М., Медицина, 1997. -117 с.
58. Журавлев А.И. Метод регистрации перекисной хемиллюминесценции плазмы крови / А.И. Журавлев, М.П. Шерстнев // Лабораторное дело. - 1985. - № 10. - С. 586-587.

59. Завалишин И.А. Рассеянный склероз: современные аспекты этиологии и патогенеза / И.А. Завалишин, М.Н. Захарова // Ж. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. Спецвыпуск «Рассеянный склероз».- 2003. № 2.-С.10-18.
60. Захаров В.В. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / В.В. Захаров, А.Б. Локшина // РМЖ. - 2009. - № 20 (359), Т. 17. - С. 1325-1329.
61. Захаров В.В. Применение винпотропила при дисциркуляторной энцефалопатии с недементными когнитивными нарушениями / В.В. Захаров // Журн. неврологии и психиатрии. - 2010. - № 11. - С. 13-16.
62. Здравоохранение в России. Статистический сборник.- Росстат, 2011.- 328 с.
63. Зенков Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней / Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин.- М.: Медицина. 1991. 640 с.
64. Зенков Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н.К. Зенков, М.Н. Ланкин, Е.Б. Менщикова. - М.: Наука. Интерпериодика, 2001. - 343 с.
65. Ильинская О.П. Старение эндотелия сосудов человека и атеросклероз / О.П. Ильинская // Клиническая геронтология. - 2002. - Т. 8, №6. - С. 51 -54.
66. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы / П. ред. Т.С. Виноградовой. - М.: Медицина, 1986. - 416 с.
67. Исследование нейрорегенеративного действия церебролизина при травматическом повреждении головного мозга / А.В. Садин, Н.Ю. Жидоморов, И.В. Гоголева, В.И. Демидов, Т.Р. Гришина, О.А. Громова // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013.-№4.-С.57-60.
68. Казаков Я.Е. Функциональное состояние мозгового кровообращения у больных ишемической болезнью сердца в старших возрастных группах / Я.Е. Казаков, А.Н. Андреев, В.С. Мякотных // Уральский кардиологический журн. - 1999. - №2. - С. 18-22.

69. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике; в 2-х т. / В.С. Камышников - Минск: Беларусь. - 2000.
70. Каракулова Ю.В. Нейропсихологический статус и качество жизни пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта под влиянием нейропротективной терапии / Ю.В. Каракулова, Л.Ш. Амирахова // Уральский мед. журнал. Неврология/ Кардиология. - 2013. - №1. - С. 21-24.
71. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией / Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е., Пустовитова Т.С., Яхно Н.Н. // Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.- 2008. -Т. 108, №4.- С. 19-23.
72. Коррекция не достигающих степени деменции когнитивных нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / М.М. Одинак, А.В. Кашин, А.Ю. Емелин, И.А. Лупанов // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013.-№5.-С. 25-30.
73. Коровин А.М. Перекисное окисление липидов при неврологических заболеваниях (обзор) / А.М. Коровин, Е.А. Савельева-Васильева, М.З. Чухловина // Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.-1991.-№ 8.-С.111-113.
74. Котельников Г.П. Геронтология и гериатрия / Г.П. Котельников, О.Г. Яковлев, Н.О. Захарова.- М., 1997. - 600 с.
75. Лабораторные методы исследования в клинике / П. ред. В.В. Меншикова. - М.: Медицина, 1987. - 368 с.
76. Лазебник Л.Б. Генез полиморбидности / Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов // Клиническая геронтология. - 2001. - №1 - 2. - С. 3-5.
77. Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков.- М.: РКНПК МЗ РФ. - 2001. - 77 с.
78. Лапша В.И. Изменение активности NO-синтазы, ферментов энергетического обмена и ультраструктуры в нейронах коры большого мозга при

- моделировании кратковременной ишемии / В.И. Лапша, В.Н. Бочарова, В.Н. Гурин // Морфология. - 2003. - №3. - С. 32-36.
79. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О.С. Левин. - М.: МЕДпресс-информ, 2010. - 256с.
80. Липиды крови, окислительная резистентность липопротеинов низкой плотности, концентрация жирорастворимых антиоксидантов у людей старческого возраста и долгожителей г. Новосибирска / А.В. Шабалин, Ю.П. Никитин, Ю.И. Рагино, Е.В. Каштанова, В.А. Пентегова // Успехи геронтологии. - 2002. - Вып. 10. - С. 64-68.
81. Липовецкий Б.М. Эпидемиологическая оценка ишемической болезни сердца и смертности у мужчин старше 70 лет в популяции Санкт-Петербурга / Б.М. Липовецкий, Г.И. Мирер // Терапевтический архив.- 1998.-№ 8.-С. 8-11.
82. Локшина А.Б. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии / А.Б. Локшина, В.В. Захаров // Невролог. журн. - 2006. - Прилож. № 1. - С.57-64.
83. Лурия А.Р. Нейропсихология памяти. - М.: Педагогика, 1974.-312 с.
84. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. – М.: Академия, 2002. – 381 с.
85. Манвелов Л. Деменция у больных дисциркуляторной энцефалопатией / Л. Манвелов // Врач. - 2009. - № 7. - С. 35-39.
86. Маркин С.П. Современный подход к диагностике и лечению хронической ишемии мозга / С.П. Маркин // РМЖ. - 2010. - Т 18, №8. - С. 445-450.
87. Международная классификация болезней-10. Краткий вариант, основанный на Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра, принятой 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения. Часть I / п. ред. В.К. Овчарова, М.В. Максимовой.- Научно-исследовательский институт социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко РАМН.

Московский центр ВОЗ по Международной классификации болезней. - М., 1996. - 191 с.

88. Мякотных В.С. Состояние проводящей системы у больных с эпилептическими припадками / Мякотных В.С., Антюфьев В.Ф. // Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1991. - № 6. - С. 50 - 55.
89. Мякотных В.С. Нейрососудистая гериатрия / В.С. Мякотных, А.С. Стариков, В.И. Хлызов - Екатеринбург: УИФ Наука, 1996.- 320 с.
90. Мякотных В.С. Проблемы старения / В.С.Мякотных, И.Е. Оранский, Е.Т. Мохова. - Екатеринбург : Изд-во УГМА, 1999.- 324 с.
91. Мякотных В.С. Сравнительные аспекты монотерапии и полипрагмазии у пожилых больных / В.С. Мякотных, Т.А. Боровкова // Клиническая геронтология.- 2001. - Т. 7. - № 10. - С. 38-41.
92. Мякотных В.С. Кардиоваскулярная и цереброваскулярная патология в пожилом и старческом возрасте: клинические и морфологические аспекты взаимоотношений / В.С. Мякотных, Т.А. Боровкова // Успехи геронтологии.- 2008.- Т. 21, №1.- С. 100-107.
93. Мякотных В.С. Атеросклеротические поражения у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих нейропсихическими расстройствами / В.С. Мякотных, Т.А. Боровкова. - Екатеринбург, УГМА, 2009. - 154 с.
94. Мякотных В.С. Современное состояние проблемы взаимоотношений цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний в пожилом и старческом возрасте / В.С. Мякотных, Т.А. Боровкова // Успехи геронтологии.- 2010.- Т. 23, №3.- С. 409-420.
95. Нейрофизиологический мониторинг эффективности комплексной терапии сосудистой и травматической энцефалопатии / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, А.А. Марченко, О.В. Гуляткина // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013.-№4.-С.25-29.
96. Нестерова М.В. Биологические ритмы мозговой гемодинамики / М.В. Нестерова, И.Е. Оранский. - Екатеринбург: «СВ-96», 2002.-152 с.

97. Носов В.П. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста / В.П. Носов, Н.Н. Боровков, О.Г. Батюкова // Клиническая медицина. - 2005. - №12 - С. 32 - 36.
98. Оганов Р.Г. Ишемическая болезнь сердца (профилактика, диагностика, лечение) / Р.Г. Оганов. -М.: МПЦ, 1997. - 76 с.
99. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения / Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2002. - №1. - С. 5-9.
100. Оксидантный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте / В.И. Скворцова, Я.Р. Нарциссов, М.К. Бодыхов, И.В. Кичук, Н.А. Пряникова, Ю.В. Гудкова, А.Д. Солдатенкова, Т.Т. Кондрашова, Е.В. Калинина, М.Д. Новичкова, А.Б. Шутьева, О.Б. Кербиков // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2007, Т. 107, №1, 30-36.
101. Перекисное окисление и стресс / П. ред. В.А. Барабой, И.И. Брехмана, В.Г. Голотина. - С.-Пб.: Наука. - 1992. - 148 с.
102. Покровский А.А. К вопросу о перекисной резистентности эритроцитов / А.А. Покровский, А.А. Абраров // Вопросы питания.-1964.- №6.-С.44-49.
103. Попов Т. Метод определения пероксидантной активности крови / Т. Попов, Л. Нейковска // Гигиена и санитария.- 1971.- №10.- С. 89-91.
104. Попова Э.Н. Ультраструктура нейронов коры большого мозга при атеросклеротической деменции/Э.Н.Попова//Морфология.-2002.-№2.-С.11-14.
105. Практическая гериатрия: руководство для врачей / Под ред. проф. Г.П. Котельникова, О.Г. Яковлева.-Самара: Самарский Дом печати, 1995.-615 с.
106. Преображенская И.С. Сосудистые когнитивные расстройства - клинические проявления, диагностика, лечение / И.С. Преображенская, Н.Н. Яхно // Неврологический журн. - 2007. - Том 12, №5. - С. 45-51.

107. Психические расстройства у неврологических больных / Н.Н. Петрова, Л.А. Леонидова, Е.Р. Баранцевич, И.А. Поляков // Журн. неврологии и психиатрии. - 2006. - № 7. - С.20-23.
108. Руководство по геронтологии / П. ред. акад. РАМН В.Н. Шабалина. - М., 2005. - 800 с.
109. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А.П. Голиков, С.А. Бойцов, В.П. Михин, В.Ю. Полумасков // Лечащий врач. - 2003. - №4 - С. 70 - 74.
110. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга / Э.Ю. Соловьева, О.П. Миронова, О.А. Баранова, Э.М. Бекман, А.В. Асейчав, А.И. Федин, О.А. Азизова // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.-2008.-Т.108,№6.-С.37-42.
111. Свободнорадикальные процессы и их коррекция при геморрагическом инсульте / С.А. Румянцева, А.И. Федин, С.Б. Болевич, Е.В. Силина // Неврологический журн. - 2007. - Т. 12, №5. - С. 51-56.
112. Селезнева Л.М. Современный подход к проблеме реабилитации больных старшего поколения с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Л.М. Селезнева // Успехи геронтологии.- 2005.- Вып. 16.- С. 119-134.
113. Семушкина Е.Г. Кардиальные нарушения и когнитивная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга / Е.Г. Семушкина, А.Н. Боголепова // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013.-№2. -С.9-13.
114. Скульская Н.И. Динамика когнитивного вызванного потенциала Р300 и гендерные особенности когнитивных нарушений в климактерическом периоде / Н.И. Скульская, М.В. Надеждина // Уральский мед. журнал. Неврология/ Кардиология. - 2013. - №1. - С. 59-62.
115. Соловьева Э.Ю. Действие внутривенной лазерной терапии на когнитивные функции у больных ишемией мозга / Э.Ю.Соловьева, А.Н. Карнеев, А.И.Федин // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2007. - №2. - С.11-15.

116. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот / И.Д. Стальная. - В кн.: Современные методы в биохимии; п. ред. В.Н. Ореховича. - М., 1977. - С. 63-64.
117. Старение и нейродегенеративные расстройства: когнитивные и двигательные нарушения в пожилом возрасте / Д.В.Артемов, В.В.Захаров, О.С.Левин, И.С.Преображенская, Н.Н.Яхно / Под ред.Н.Н.Яхно. - М.: Медицина, 2005. - 48 с.
118. Стрелков Р.Б. Таблицы Стрелкова и экспресс метод статистики / Р.Б. Стрелков.- М.: ПАИМС.- 1999.- 96 с.
119. Суслина З.А. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения/ З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Т.Н. Федорова //Неврологический журн.-2007.-Т.12,№4.-С.4-8.
120. Суслина З.А. Очерки ангионеврологии / З.А. Суслина. - М.: Атмосфера, 2005. - 368 с.
121. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - 256с.
122. Суханов А.В. Полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике болезни Альцгеймера: обзор литературы / А.В. Суханов // Успехи геронтологии.- 2012.-Т.25, №1.- С. 119-124.
123. Танцырева И.В. Значение показателей липидного обмена в прогнозировании сердечно-сосудистого риска у мужчин пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца / И.В. Танцырева // Уральский мед. журн. Кардиология. - 2008. - № 9 (49). - С. 11-16.
124. Трошин В.Г. Сосудистые заболевания мозга и кардиальные дисфункции / В.Г. Трошин, Н.И. Жигулин. - Иркутск, 1991. - 318 с.
125. Труфанова Г.Е. Магнитно-резонансная томография / Г.Е. Труфанова, В.А. Фокина.- СПб., 2007.- 687 с.

126. Тул Дж.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга / Дж.Ф. Тул. - Шестое изд.; пер. с англ. под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. - М.: Издат. Группа «ГЭОТАР-Медиа», 2007. - 608с. (Глава «Сосудистая деменция» С.445-467.)
127. Федотова А.В. Применение L-карнитина у больных с хронической ишемией головного мозга / А.В. Федотова, О.П. Миронова, А.И. Федин // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013.-№5.-С.48-52.
128. Хечинашвили С.Н. Коротколатентный слуховой вызванный потенциал человека / С.Н. Хечинашвили, З.Ш. Кеванашвили // Сенсорные системы. Слух - Л : Наука, Ленинградское отд., 1982.- С. 87-108.
129. Чарвей А. Характеристики когнитивного вызванного потенциала Р300 при умеренных когнитивных расстройствах у пожилых пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / А. Чарвей, Н.Н. Коберская // Невролог. журн. - 2006. - Прилож. № 1. - С.64-70.
130. Чухловина М.Л. Особенности патогенеза, диагностики и лечения смешанной деменции / М.Л. Чухловина // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013.-№1.-С. 77-81.
131. Шавловская О.А. Применение актовегина при нейропротективной терапии больных с цереброваскулярными заболеваниями / О.А. Шавловская // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013.-№6. -С. 74-76.
132. Шавловская О.А. Эффективность препаратов антиоксидантного типа действия в терапии легких и умеренных когнитивных расстройств / О.А. Шавловская // РМЖ. Неврология. - 2013. - №10.- С. 476-479.
133. Шемяков С.Е. Динамика морфогистохимических показателей и перекисного окисления липидов в процессе старения коры полушарий большого мозга человека / С.Е. Шемяков, Е.В. Михайлова // Морфология. - 2001. - №1. - С. 31-33.
134. Широков Е.А. Хроническая ишемия мозга: нарушения ионного транспорта и возможности лечения // РМЖ. Неврология.-2013.-№10.-С. 496-498.

135. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е.В. Шмидт // Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1985. - № 9. - С. 1281-1288.
136. Шпрах В.В. Факторы риска развития когнитивного дефицита у больных ишемической болезнью сердца / В.В. Шпрах, Т.А. Ромазина, С.Б. Саяутина // Современные аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения неврологических заболеваний на Севере : Материалы межрегиональной научно-практической конференции.- 2-3 октября, Якутск, 2008.- С. 41-42.
137. Шуклин А.В. Распределение NO-синтетазы во внутрисердечных нервных ганглиях человека / А.В. Шуклин, В.Н. Швалёв // Кардиология. - 2006. - Т. 46, № 8. - С. 26-28.
138. Эндрюс Г.Р. Стратегические направления работы Международной ассоциации геронтологов / Г.Р. Эндрюс // Успехи геронтологии.- 2001.- Вып. 8.- С. 7-13.
139. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований/В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев.-СПб.:ВМА, 2000.-268 с.
140. Яковлев О.Г. Рецепты здоровья и долголетия на каждый день (предупреждение преждевременного старения). Посвящается 10-летнему юбилею НИИ «Международный центр по проблемам пожилых» Самарского областного клинического госпиталя для ветеранов войн / О.Г. Яковлев, Н.О. Захарова, И.Г. Лещенко. - Самара: ООО «ПКФ Полибланк», 2005. -275 с.
141. Ястребов А.П. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст / А.П. Ястребов, В.Н. Мещанинов. - Екатеринбург: Уральский следопыт, 2005.- 220 с.
142. Яхно Н.Н. Дисциркуляторная энцефалопатия / П. ред. Н.Н. Яхно. – М.: изд. ММА, 2000. – 31 с.
143. Яхно Н.Н., Лавров А.Ю. Изменения центральной нервной системы при старении // Нейродегенеративные болезни и старение (руководство для врачей). - М, 2001. - С. 242 - 261.

144. Яхно Н.Н. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения / Н.Н. Яхно, О.С. Левин, И.В. Дамулин // Невролог. журнал.-2001.- № 3. -С.10-19.
145. Яхно Н.Н. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров // Русский медицинский журнал.- 2002.- № 12-13.- С.539-542.
146. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике / Н.Н. Яхно // Невролог. журн. - 2006. - Прилож. № 1. - С. 4-12.
147. Яхно Н.Н., Деменции : Руководство для врачей / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина, Н.Н. Коберская, Э.А. Мхипарян.- М.: МЕДпресс-информ, 2011.- 272 с.
148. Abe J. Reactive oxygen species as mediators of signal transduction in cardiovascular disease / J. Abe, B.C. Berk // Trends in Cardiovascular Medicine. - 1998. - Vol. 8. - № 2. - P. 59-64.
149. Akselrod S. Haemodynamic regulation: investigation by spectral analyses / S. Akselrod, D. Gordon, J. B. Madwed // Am. J. Physiol. - 1985. - Vol. 249. - P.867-875.
150. Anestiadis B.C.H. Pathomorphosis of atherosclerosis and aging / B.C.H. Anestiadis, I.T. Tsiple //Advances in Gerontology.-2007.-Vol.20,№3.- P. 82.
151. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia: reperfusion injury / Cuzzocrea C., Riley D.P., Caputi A.P., Salvemini D. // Pharm. Rev. - 2001. - Vol. 53.- P.135-159.
152. Arnolds B. Transcranial Doppler sonography: examination technique and normal reference values Ultrasound / B. Arnolds, G.M. von Reutern // Med. Biol. - 1986. - №12. - P. 115 - 123.
153. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease Implications for the cognitive reserve hypothesis / G.E. Alexander, M.L. Furey, M.B. Schapiro, Ch.L. Grady // Amer. J. Psychiatr., 1997. - 154, №2. - P. 165-172.

154. Astrocytes but not neurons are responsible for the hippocampal increase of amyloid beta peptide induced by neurotoxin quinolinic acid / A. Okuna, H. Yokoi, G. Zhang, O. Takikawu // *Alzheimer's & Dementia. The J. of Alzheimer's Association. Abstracts Alzheimer's Association on International Conference, July 16-21, 2011, Paris, France.* - Vol. 7 (Suppl. 1).- P.2-272.
155. Bakker S.L. Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly / S.L. Bakker, F.E. de Leeuw, J.C. de Groot // *Neurology.* - 1999. - Vol. 52. - P. 578-583.
156. Barton J.J.S. Relating visual to verbal semantic knowledge: the evaluation of object recognition in prosopagnosia / J.J.S. Barton, H. Hanif, S. Ashraf // *Brain.* - 2009. - № 132. - P. 3456-3466.
157. Battarbee B. Cerebral hemispheric lateralization in cardiac autonomic control / B. Battarbee, D. Harold // *Arch. Neurol.*-1997.-Vol.54.-№6.-P.741-744.
158. Bauer G. Reactive oxygen and nitrogen species: efficient, selective, and interactive signals during intercellular induction of apoptosis / G. Bauer // *Anti-cancer Res.* - 2000. -Vol. 20. - P. 4115-4139.
159. Bennett D.A. Mild cognitive impairment / D.A. Bennett // *Clin. Geriatr. Med.* - 2004. - Vol. 20. - P. 15-25.
160. Black P.H. Stress, inflammation and cardiovascular disease / P.H. Black, L.D. Garbutt // *J. Psychosom. Res.* - 2002. - Vol. 52, №1. - P. 1-23.
161. Blesch A. Neurotrophic factors in neurodegeneration / F. Blesch // *Brain Pathol.* - 2006. - Vol. 16 (4). - P. 295-303.
162. Blood pressure and stroke: an overview of published trials / C.M. Lawes, D.A. Bennet, V.L. Feigin, A. Rodgers // *Stroke.*-2004.-Vol. 35.- P. 776-785.
163. Blood pressure, cognitive functions, and prevention of dementia in older patients with hypertension / W.H. Birkenhager, F. Forette, M.L. Seux, J.G. Wang, J.A. Staessen // *Arch. Intern. Med.* - 2001. - Vol. 161. - № 2. - P. 152-156.

164. Bots M.L. Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study / M.L. Bots, J.C. Van Swieten, M.M.B. Breteler // *Lancet*. - 1993. - № 341. - P. 1232 - 1237.
165. Bracham C.R. BDNF function in adult synaptic consolidation hypothesis / C.R. Bracham, E. Messaoudi // *Neurobiol.* - 2005. - Vol. 76. - P. 99-125.
166. Cadenas E. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging / E. Cadenas, K.J. Davies // *Free Radic. Biol. Med.* - 2000. Vol. 29. - P. 222-230.
167. Clark W.R. Reflections on an unsolved problem of biology: the evolution of senescence and death / W.R. Clark // *Advances in Gerontology*. - 2004. - Vol. 14. - P. 7-20.
168. Converting enzyme inhibitor or AT₁-receptor blocker for decreasing long-term mortality in patients with stroke history and renal dysfunction? / A. Fournier, O. Godefroy, R. Oprisiu, M. Slama, M. Andrejak, R.S. McWalter, K.Y.K. Wong, S.Y.S. Wong, A.D. Struthers, Y. Ersoy // *Stroke*. - 2003. - Vol. 34. - P. 8-9.
169. Cupini L.M. Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions / L.M. Cupini // *Arch. Neurol.* - 2001. - Vol. 58, № 4. - P. 577-581.
170. Daniel G.F. An update on hypercoagulable disorders / G.F. Daniel, S.K. Robert // *Arch. Intern. Med.* - 2001. - Vol. 161. - P.1051-1056.
171. Davis S.M. Blood pressure reduction and ACE Inhibition in secondary stroke prevention: mechanism uncertain / S.M. Davis, G.A. Donnan // *Stroke*. - 2003. - Vol. 34. - P. 1335-1336.
172. Decline in US stroke mortality: an analysis of temporal patterns by sex, race, and geographic region/ editorial comment: an analysis of temporal patterns by sex, race, and geographic region / G. Howard, V.J. Howard, Ch. Katholi, M.K. Oli, S. Huston, K. Asplund // *Stroke*.- 2001.-Vol.32.-P.2213-2220.
173. Depression and risk of heart failure among older persons with isolated systolic hypertension / J. Abramson, A. Berger, H.M. Krumholz, V. Vaccarino // *Arch. Intern. Med.* - 2001. - Vol. 161. - P. 1725-1730.

174. Do lipid rafts contribute to T-cell activation changes with aging? / Fulop T., Tomoiu A., Fortin C., Larbi A. // *Advances in Gerontology*. - 2007. - Vol. 20. - P.31-35.
175. Douglas A.D. Subcortical Infarctions, transcranial doppler, and cerebral vasomotor reactivity / A.D. Douglas // *Arch. Neurol.* - 2001. - Vol. 58, № 4. -P. 1056-1059.
176. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function / W. Droge // *Physiol. Rev.* - 2002. - Vol. 82, N1.- P. 47-95.
177. Droste D.W. Transcranial Doppler study of blood flow velocity in the middle cerebral arteries performed at rest and during mental activities / D.W. Droste, A.G. Harders, E.A. Rastogi // *Stroke*. - 1989. - Vol.20. - P. 1005 - 1011.
178. Effects of Ginkgo Biloba in dementia:systematic review and meta-analysis / S. Weinmann, S. Roll, C. Schwarzbach, C. Vauth, S. Willich // *BMC Geriatr.* - 2010.-№10. - P.14.
179. Elkind M.S.V. Direct thrombin inhibition: a novel approach to stroke prevention in patients with atrial fibrillation / M.S.V. Elkind, R.L. Sacco // *Stroke*. - 2004. - Vol. 35. -P. 1519-1522.
180. Erkinjuntti T. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment / T. Erkinjuntti, G. Roman, S. Gauthier //*Stroke*. - 2004. - Vol. 35. - P.1010-1017.
181. Erkinjuntti T. The concept of vascular cognitive impairment / T. Erkinjuntti, S. Gauthier // *J. Neurol. Neurosc.* - 2009.- №24. - P. 79-85.
182. Eventrelated potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400 / C.C. Duncan, R.J. Barry, J.F. Connolly, C. Fischer, P.T. Michie, R. Näätänen, J. Polich, I. Reinvang, C.V. Petten // *Clinical. Neurophysiology*.-2009.-V.120.-P. 1883-1908.
183. Extent of Cerebral White Matter Lesions Is Related to Changes of Circadian Blood Pressure Rhythmicity / D. Sander, K. Winbeck, J. Klingelhöfer, B. Conrad // *Arch. Neurol.*- 2000. - Vol. 57. - P.1302-1307.

184. Fazeka F. Novel imaging technologies in the assessment of cerebral aging and vascular dementia / F. Fazeka, S. Ropele, R. Bammer // J. Neurol. Transm. Suppl. - 2000. - Vol. 59. - P. 45 - 52.
185. Fisher C. Binswanger's encephalopathy: a revive / C. Ficher // J. Neurol. - 1989. - Vol. 236. - N2. - P. 236-265.
186. Fisher C. Lacunar strokes and infarcts: a revive / C. Ficher // Neurology. - 1982. - Vol. 32. - N8. - P. 871-876.
187. Folstein M. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. Folstein, S. Folstein, P.R. Mc Hugh // J. Psychiatr. Res.- 1975.- Vol. 12.- P. 189-198.
188. Foody J.M. Patterns of secondary prevention in older patients undergoing coronary artery bypass grafting during hospitalization for acute myocardial infarction / J.M. Foody, F.D. Ferdinand, D. Galusha, S.S. Rathore, F.A. Masoudi // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 24-28.
189. Freitas De G.R. Primary stroke prevention / G.R. De Freitas, J. Bogousslavsky // European Journal of Neurology.-2001.-Vol. 8. - №1. -P. 1-15.
190. Gender selective effects of the P300 and N400 components of the visual evoked potential / S.C. Steffensen, A.J. Ohran, D.N. Shipp, K.Hales, S.H. Stobbs , D.E. Fleming // Vision Research. - 2008. - № 48. - P. 917-927.
191. Grosogeat Y. Cerebral ischemetic accidents of cardiac origin / Y. Grosogeat // Neuroradiology. - 1985. - Vol. 27, № 6. - P. 578 - 582.
192. Hachinski V.C., Lassen N.A., Marshall Y. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly // Lan cet. - 1974. - Vol. 2. - P. 207.
193. Halliwell B. Lipid peroxidation, antioxidants and cardiovascular disease: how should we move forward? / B. Halliwell // Cardiovasc. Res. - 2000. Vol. 47. - P. 410-418.
194. Harman D. Free radical theory of aging / D. Harman // Age.-1979.-Vol. 2. - P. 15-36.

195. How well are hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and smoking managed after a stroke or transient ischemic attack? / M.S. Mouradian, S.R. Majumdar, A. Senthilselvan, K. Khan, A. Shuaib // *Stroke*. - 2002. - Vol. 33. - P. 1656-1659.
196. Influence of arterial hypertension on brain circulation in carotid occlusive disease patients: abstr. / J.D. Bogatenkova, L.A. Narbut, N.M. Potashova, T.N. Enkina, V.A. Sorokoumov// *The European Society for Cardiovascular Surgery 55th International Congress*. - St. Petersburg, Russian Federation, May 11-14, 2006. - St. Petersburg, 2006. - P. 589.
197. Komrad M.S. Myocardial infarction and stroke / M.S. Komrad // *Neurology*. - 1984. - Vol. 34, №11. - P. 1403 - 1409.
198. Kurz A. Head circulation, atrophy and cognition / A. Kurz, R. Perneczky // *Alzheimers & Dementia. The J. of Alzheimers Association. Abstracts Alzheimers Association on International Conference, July 16-21, 2011, Paris, France*. - Vol. 7 (Suppl. 1).- P.3-480.
199. Landmesser U. Endothelial dysfunction in hypercholesterolaemia: mechanisms, pathophysiological importance, and therapeutic intervention / U. Landmesser, B. Horing, H. Drexler // *Sem. Thromb. Haemostat.* - 2000. - Vol. 26. - P. 529-537.
200. Lefevre P. Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis / P. Lefevre, G. Chinetti, J. Fruchart // *J. Clin. Investigations*. - 2006. - Vol. 116.- P. 571-580.
201. Lerus N. Vascular risk factors are associated with cognitive decline in mild cognitive impairment / N. Lerus // *Alzheimers & Dementia. The J. of Alzheimers Association. Abstracts Alzheimers Association on International Conference, July 16-21, 2011, Paris, France*. - Vol. 7 (Suppl. 1).- P.3-253.
202. Lewington S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash // *Lancet*. - 2002. - Vol. 360. P. 1903-1913.

203. Linden W. Individualized stress management for primary hypertension: A Randomized Trial / W. Linden, J.W. Lenz, A.H. Con // Arch. Intern. Med. - 2001. - Vol.-161. - P. 1071-1080.
204. Low triglycerides-high high-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease / J. Jeppesen, H.O. Hein, P. Suadicani, F. Gyntelberg // Arch. Intern. Med. - 2001. - Vol. 161. -P. 361-366.
205. Magnetic resonance tomography in live human brain meets neurogenesis criteria / M. Valenzola, P. Sandev, C. Zoo, J. Pujol, C. Pantelis, D. Velakoulis, M. Yucel, N. Cardioner, J. Menchon, Ch. Suo, P. Djuric // Alzheimers & Dementia. The J. of Alzheimers Association. Abstracts Alzheimers Association on International Conference, July 16-21, 2011, Paris, France.-Vol.7 (Suppl.1).- P.3-129.
206. Mathiesen E.B. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: The Tromso Study / E.B. Mathiesen, K.H. Bonnaa, O. Joakimsen // Circulation. - 2001. - Vol. 103. - P. 2171-2175.
207. McMurdo M.E.T. Adverse drug reactions / M.E.T. McMurdo // Age and Aging. - 2000. -Vol. 29.-P.5-6.
208. Midler M. Vasomotor reactivity and collateral blood flow in severe occlusive carotid artery disease / M. Midler // Stroke. - 1996 - Vol. 27, №2. - P. 296-299.
209. Mochizucki D. Serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors in animal models of pain / D. Mochizucki // Hum. Psychopharmacology. - 2004. - Vol.19, October. - P. 15-19.
210. Molina C. Impaired cerebrovascular reactivity as a risk marker for first-ever lacunar infarction: a case-control study / C. Molina, J.A. Sabin, J. Montaner // Stroke. -1999. - Vol.30. - P. 2296-2301.
211. Ogata J. Vascular dementia: the role of changes in the vessels / J. Ogata // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. - 1999. - Vol. 13. -№ 3. - P. 55-58.

212. Palmer K., Backham L., Winblad B., Fratiglioni L. Detection of Alzheimer's disease and dementia in the preclinical phase: population based cohort study // *Br. Med. J.* - 2003. - Vol. 326. - P. 245-249.
213. Pasceri V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J.T. Willerson, E.T. Yen // *Circulation.* - 2000. - Vol. 102. - P. 2165-2168.
214. Paulson B. Cerebral autoregulation / B. Paulson, S. Strandgaard, L. Edvinsson // *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.*-1990.- Vol. 2. - P. 161 - 192.
215. Petersen R.S. Aging memory and mild cognitive impairment / R.S. Petersen, G.E. Smith, S.C. Waring et al. // *Int. Psychogeriatr.*- 1997.- Vol. 9.- P. 37-43.
216. Petersen R.S. Consensus on mild cognitive impairment / R.S. Petersen, J. Touchon // *Research and practice in Alzheimer's disease, E.A.D.C./A.D.C.S. Joint meeting.*- 2005. - Vol. 10. - P. 24-32.
217. Petersen R.S. Current concepts in mild cognitive impairment / R.S. Petersen // *Arch. Neurol.*- 2001.- Vol. 58.- P. 1985-1992.
218. Petersen R.S. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome / R.S. Petersen, G.E. Smith, S.C. Waring et al. // *Arch. Neurol.* - 1999. - Vol. 56. - P. 303 - 308.
219. Pike L.J. Lipid rafts: bringing order to chaos / Pike L.J. // *J. Lip. Res.* - 2003. - Vol. 44. - P. 160-165.
220. Pitt B. ACE-inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction - may they rest in PEACE / B. Pitt // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 351. - P. 2115-2117.
221. Remote discharges in the posterior language area during basal temporal Stimulation / M. Ishitobi, N. Nakasato, K. Suzuki, K. Nagamatsu, H. Shamoto, T. Yoshimoto // *Neuroreport.* - 2000. - Sep., 11 (13). - P. 2997-3000.
222. Risk factors of stroke / R.L. Sacco, E.J. Benjamin, J.P. Broderick, M. Dyken, J.D. Easton, W.M. Feinberg, L.B. Goldstein, Ph.B. Gorelick, G. Howard // *Stroke.* - 1997. - Vol. 28. - P. 1507-1517.

223. Ritchie K. Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study / K. Ritchie, S. Artero, J. Touchon // *Neurology*. - 2001. - Vol. 56 - P. 37-42.
224. Ritter A.M. Cerebral metabolism [Review] / A.M. Ritter, C.S. Robertson // *Neurosurg. Clin. North Amer.* - 1994. - Vol. 5, № 4. - P. 633 - 645.
225. Rothwell P.M. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease / P.M. Rothwell, S.C. Howard, J.D. Spence // *Stroke*. - 2003. - Vol. 34(11). - P. 2583 - 2592.
226. Sastre J. Mitochondrial oxidative stress plays a key role in aging and apoptosis/J. Sastre, F.V. Pallardo, J. Vina//*Life*.-2000.-Vol. 49.- P. 427-435.
227. Schmidt R. Vascular risk factors in dementia / R. Schmidt, H. Schmidt, F. Fazekas // *J. Neurol.* - 2000. - Vol. 247. - № 2. - P. 81-87.
228. Selected major risk factors and global and regional burden of disease / J. Ez-zati, A.D. Lopez, A. Rodgers, S. Van dar Hoorn, C.J. Murray // *Lancet*. - 2002. - Vol. 360. - P. 1347-1360.
229. Tapu M. The efficacy of cerebrolysin in vascular dementia / M. Tapu, F. Tapu, O. Stovicek // *J. of Neurological Sciences*.-2009. -Vol. 283 (1-2).- P 286.
230. Temporal changes in brain volume and cognition in a randomized treatment trial of vascular dementia / J.P. Broderick, M. Gaskill, A. Dhawan, J.C. Khoury // *J. Neuroimaging*. - 2001. - Vol.11. - №1. - P. 6-12.
231. The JNC 7 Report. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // *JAMA*. - 2003, May 21. - Vol. 289:19 (reprinted).- P. 2560-2572.
232. Therapy in patients with coronary heart disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association task force on risk reduction / S.M. Grundy, G.J. Balady, M.H. Criqui, G. Fletcher, P. Greenland // *Circulation*. - 1997. - Vol. 95. - P. 1683-1685.
233. Touyz R.M. Oxidative stress and vascular damage in hypertension / R.M. Touyz // *Curr. Hypertens. Rep.* - 2000. - Vol. 2. - P. 98-105.

234. Tsiskaridze A. Stroke With Internal Carotid Artery Stenosis/A. Tsiskaridze, G. Devuyst, G.R. de Freitas // Arch. Neurol.-2001.-Vol.58.-P.605-609.
235. Vanchoutte P.M. Hypercholesterolaemia, atherosclerosis and release of endothelium-derived relaxing factor by aggregating platelets / P.M. Vanchoutte // Eur. Heart J. - 1991. - № 12. - P. 25 - 32.
236. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction / E. Loh, M.St.J. Sutton, Ch.-Ch.C. Wun, J.L. Rouleau, G.C. Flaker, S.S. Gottlieb, G.A. Lamas, L.A. Moyé, S.Z. Goldhaber, M.A. Pfeffer // The New England J. of Medicine. - 1997. - Vol. 336. - P. 251-257.
237. Vinters H.V. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia / H.V. Vinters, W.G. Ellis, C. Zarow // J. Neuropathol. Exp. Neurol.- 2000.- Vol. 59. - №11. - P. 931-945.
238. Weitz J.I. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a clinical review / J.I. Weitz, J. Byrne, G.R. Clagett // Circulation. - 1996. - № 94. - P. 3026 - 3049.
239. Wetterling T. How to diagnose vascular dementia? / T. Wetterling // Europ. J. Neurol.- 1997.- Vol. 4, Suppl.1. - P. 30.
240. Williams B. Protection against stroke and dementia: an update on the latest clinical trial evidence / B. Williams // Curr. Hypertens. Rep.-2004.-Vol.6.-P.307-313.
241. Zekry D. Degenerative and vascular lesions of the brain have synergistic effects in dementia of the elderly / D. Zekry, C. Duyckaerts, R. Moulia // Acta Neuropathology. - 2002. - 103. - P. 481-487.

