

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

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Екатеринбург – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Боровкова Татьяна Анатольевна**

Официальные оппоненты:

Кравцова Елена Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, профессор кафедры неврологии ФПК и ППС с курсом нейрореабилитологии

Бейн Борис Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующий кафедрой неврологии

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Защита состоится «17» сентября 2014 г. в «10:00» часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.03, созданного на базе ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России по адресу 620028, Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17, а с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak2.ed.gov.ru и на сайте университета: www.usma.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2014 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета Д 208.102.03

доктор медицинских наук,

профессор

Базарный Владимир Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Проблема цереброваскулярной патологии (ЦВП) на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных. Но все же остается ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения, таких как вопросы дифференциальной диагностики дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) по стадиям и степени выраженности когнитивных нарушений. Также нуждаются в уточнении вопросы междисциплинарных взаимоотношений, то есть та часть проблемы, которая касается сочетаний цереброваскулярных и иных заболеваний, в первую очередь, сердечно-сосудистых. В большинстве исследований акцент делается на клинических и нейровизуализационных аспектах диагностики хронической ЦВП, ДЭ, и на роли АГ и атеросклероза в развитии таковой [Яхно Н.Н. и др., 2011; Birkenhager W.H. et al., 2001]. На втором месте, но с большим «отрывом» 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 ДЭ по стадиям в зависимости от различной выраженности когнитивных нарушений и клинических вариантов ИБС. Также почти не встречается исследований, в которых результаты клинических, инструментальных, лабораторных обследований рассматривались бы 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 жалобы больного нередко являются той отправной точкой, которая формирует диагностическое мышление врача, направляя дальнейший поиск в русло той патологии, наличие которой и подразумевают жалобы конкретного пациента. До последнего времени диагностика ДЭ по стадиям и определение степени выраженности когнитивных нарушений были основаны преимущественно на клинических данных и результатах психологического тестирования с использованием разного рода шкал – MMSE, «батареи лобной дисфункции», рисования часов и др. Результаты данных исследований нередко являются спорными, 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., 2005]. Именно эти вопросы, а скорее - их нерешенность, легли в основу представленного исследования.

Цель исследования: разработка объективных инструментальных и лабораторных дифференциально-диагностических критериев I и II стадий ДЭ и сопутствующих им когнитивных нарушений в комплексе сердечно-сосудистой патологии у больных пожилого возраста.

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 P300 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 лечении пожилых больных с сочетанными хроническими цереброваскулярными и кардиоваскулярными заболеваниями.

Научная новизна исследования.

Впервые определено дифференциально-диагностическое значение исследований ряда ВП головного мозга при I-й и II-й стадиях ДЭ в ее сочетании с ИБС: стенокардией I-II ФК у больных пожилого возраста с сочетанной сердечно-сосудистой патологией.

Показано, что патологические сдвиги показателей ВП, в особенности соотношение амплитуд пиков V/I АВП и латентность КВП P300, значительно возрастают параллельно повышению клинической стадии ДЭ в пределах I-й и II-й ст. При этом наличие кардиальных жалоб и ФК стенокардии не оказывают негативного влияния на динамику показателей ВП.

Определены отчетливые пограничные критерии ВП для ДЭ I ст. и ДЭ II ст., которые могут свидетельствовать о прогрессировании ДЭ в рамках I-й и II-й ст., в том числе независимо от характера жалоб, предъявляемых больными при их отягощенности ИБС: стенокардией I-II ФК.

Показано дифференциально-диагностическое значение исследований состояния ПОЛ/АОА системы крови у больных ДЭ I-й и II-й ст. 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, что у значительного числа пациентов пожилого возраста результаты исследования латентности КВП P300 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.

Впервые показано 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 диагностики 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 ИФК. Сравнительные результаты исследования позитивного влияния нейрометаболической терапии, а именно церебролизина, в комплексном лечении пожилых больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией позволяют рекомендовать данный препарат в комплексной терапии.

Положения, выносимые на защиту.

1. У пожилых пациентов, страдающих сочетанной сердечно-сосудистой патологией, в первую очередь ДЭ I-II ст., степень отклонения ряда показателей ВП от нормальных значений возрастает параллельно увеличению клинической выраженности стадий ДЭ, что особенно заметно в отношении соотношения амплитуд пиков V/I АВП, латентности КВП Р300, и не зависит от наличия кардиальных жалоб и стенокардии I-II ФК.

2. Возможно инструментальное и лабораторное определение пограничных критериев I и II стадий ДЭ, что имеет значение для суждения о вероятном прогрессировании ДЭ по указанным стадиям независимо от характера предъявляемых больными жалоб, и их отягощенности ИБС: стенокардией I-II ФК.

3. 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.

4. Наличие ДЭ II ст. 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.

5. 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 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 государственного бюджетного областного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн» (ГБУЗ СО «СОКП Госпиталь для ветеранов войн»), г. Екатеринбург, и 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, совместном заседании кафедры гериатрии ФПК и ПП и кафедры нервных болезней и нейрохирургии, 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 Российской Федерации 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал исследования. Наблюдались 230 больных пожилого возраста (55-73 года; $m=66,1 \pm 2,75$), страдавших ДЭ. Все поступали в плановом порядке в стационар госпиталя для ветеранов войн. Исследования проводились с 2004 по 2011 гг. В соответствии с целью и задачами исследования 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%). Обе группы наблюдений были полностью статистически сопоставимы по всем принятым критериям.

У всех без исключения пациентов отмечались головные боли и снижение работоспособности. 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. Нарушения памяти по типу фиксационной гипомнезии чаще ($p < 0,05$), в 100% отмечали у себя больные 2-й группы.

Объективная неврологическая симптоматика у пациентов 1-й группы представлялась рассеянной и касалась в основном слабо выраженных глазодвигательных расстройств, нарушений чувствительности на лице, некоторых затруднений в выполнении координаторных проб, асимметрии сухожильных и периостальных рефлексов, наличия некоторых патологических знаков. У представителей 2-й группы объективная неврологическая симптоматика складывалась, как правило, в умеренно клинически выраженные синдромы - пирамидный, дискоординаторный, амиостатический и т.д.

Из сопутствующей ДЭ соматической патологии в 100% присутствовали АГ I-II ст. и ИБС: стенокардия I и II ФК, что было одним из критериев формирования групп наблюдений. При этом стабильная стенокардия I ФК диагностирована у 87 (37,8%) больных, II ФК - у 143 (62,2%). В обеих сравниваемых группах стенокардия I ФК и II ФК наблюдалась с одинаковой частотой.

Обращал 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 ($n=120$) основой их жалоб были головные боли, головокружения, снижение памяти и т.д. Другую часть пациентов ($n=110$) более всего беспокоили субъективные проявления «сердечного» характера – боли в области сердца, одышка и т.д., вследствие чего ранее, в лечебных учреждениях они наблюдались у терапевта или кардиолога. В связи с этим каждая из наблюдавшихся групп пациентов была подразделена на 2 подгруппы: «А» - пациенты при первичном осмотре акцентировали свое внимание на жалобах преимущественно цереброваскулярного «звучания»; «Б» - при первичном осмотре преобладали жалобы кардиальной направленности. В итоге было сформировано 4 подгруппы: 1-я «А» ($n=39$), 1-я «Б» ($n=33$), 2-я «А» ($n=81$), 2-я «Б» ($n=77$).

Методы исследования. Все исследования проводились на основе информированного согласия пациентов, отраженного в историях болезни.

Клинические и нейропсихологические исследования проводились как непосредственно автором, так и с привлечением психологов госпиталя. Использовалась психометрическая шкала для определения выраженности различных компонентов мнестико-интеллектуального (когнитивного) снижения - Mini-mental state examination (MMSE) [Folstein M. et al., 1975]. При этом руководствовались критериями Н.Н. Яхно и др. (2011), которые подразделяют недементные когнитивные нарушения на умеренные и легкие (УКН и ЛКН соответственно). Также использовалась ишемическая шкала Хачински (HIS) для верификации сосудистого характера когнитивных расстройств и методика А.Р. Лу-

рия (1974, 2002), включающая исследование памяти, внимания и способности запоминания и воспроизведения символов в динамике.

Лабораторные методы исследования были подразделены на стандартные и специальные. К стандартным методам исследований относились общие анализы крови и мочи, биохимические и коагулографические исследования. 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.

Специальные лабораторные методики проводились на базе лаборатории патофизиологии старения (ЛПФС) госпиталя и были представлены исследованиями состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови. 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. Определение ДК проводили по методам И.Д. Стальной (1977) и В.С. Камышникова (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. Для оценки активности АОА определяли содержание ферментов каталазы и пероксидазы с выражением активности в микрокаталах на 1 грамм гемоглобина (мкКат/г/Нб). Учитывая трудность однозначной трактовки состояния ПОЛ/АОА, использовали интегральные показатели - коэффициенты ПОЛ ($K_{\text{ПОЛ}}$) и АОА ($K_{\text{АОА}}$), разработанные сотрудниками ЛПФС [Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., 2005].

К стандартным методам инструментальных исследований относились: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское суточное мониторирование АД и сердечного ритма, ЭКГ-нагрузочные пробы (велозергометрия, тредмил-тест), магниторезонансная (МРТ) и компьютерная томография (КТ) головного мозга.

Для верификации диагноза ИБС, согласно современным критериям [ВНОК, 2009-2011], клинический диагноз стабильной стенокардии основывался на данных опроса, анамнеза и инструментальных методов исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское суточное мониторирование АД и сердечного ритма, ЭКГ-нагрузочные пробы).

Исследование вызванных потенциалов мозга (ВП) головного мозга, а именно акустических (АВП), зрительных (ЗВП) и когнитивных (КВП) потенциалов проведено 118 (51,3%) больным. Исследование производилось на многофункциональном компьютерном комплексе «Нейро МВП» (Россия, г. Иваново) с использованием накожных электродов. Полученные данные сравнивались между группами и с 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]. Также при калибровке оборудования было проведено исследование ВП у 26 практически здоровых лиц пожилого возраста, при котором нормальные показатели полностью совпали с результатами, представленными названными авторами.

Методы лечения. Лечение проводилось 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), класс доказательности IA; бета-адреноблокаторы, класс доказательности IA; диуретики, 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 (симвастатин) 20 мг/сутки, класс доказательности IA. Для лечения ДЭ I и II ст. использовались препараты избирательного микроциркуляторного действия – винпоцетин (кавинтон) 15-30 мг/сутки, класс доказательности IIВ; нейрометаболического действия - пирацетам 2 г/сутки, класс доказательности IIВ. Кроме того, для определения возможности использования нейрометаболических лекарственных средств при комплексном лечении пожилых пациентов с сочетанной патологией, было проведено изучение эффективности нейрометаболического препарата Церебролизин («ЭВЕР Нейрофарма»), который 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 32 (44,44%) пациента, во 2-й группе - 72 (45,57%).

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].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кроме отчетливых различий в характере и выраженности неврологической и психопатологической симптоматики при ДЭ I и II ст., различия выявлены и по результатам нейропсихологических, психометрических исследований: в 1-й группе наблюдений (ДЭ I) усредненные результаты 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 пациентов на группы согласно акцентуации активно предъявляемых ими жалоб (преимущественно неврологического или же преимущественно кардиального характера), независимо от стадии ДЭ, соотношение оказалось аналогичным. Таким образом, согласно шкале MMSE, среди больных 2-й группы (ДЭ II) значительно чаще выявлялись УКН; в 1-й группе (ДЭ I) значения показателей приближались к нормальным, что позволяло говорить только о ЛКН. Полученные данные свидетельствовали о том, что наличие I или II стадии ДЭ не всегда предполагает присутствие определенной только с помощью шкал степени выраженности когнитивных нарушений для каждой стадии ДЭ.

Исследование ВП проведено 43 пациентам 1-й группы (ДЭ I), и 75 - 2-й группы (ДЭ II). При распределении по выделенным подгруппам в зависимости от преобладающего варианта предъявляемых ими активных жалоб результаты оказались следующими: подгруппа 1-я «А» (n=19), 1-я «Б» (n=24), 2-я «А» (n=35) и 2-я «Б» (n=40). 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, т.е. находились в диапазоне $28 \pm 0,5$ - $26 \pm 0,5$ баллов. Результаты исследований ВП приведены в табл. 1-5.

Таблица 1

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	$1,8 \pm 0,07$	$4,3 \pm 0,25$	$6,5 \pm 0,22^*$	$1,9 \pm 0,24$	$4,1 \pm 0,03$	$6,9 \pm 0,22^*$
1-я «Б», n=24	$1,8 \pm 0,11$	$3,9 \pm 0,17$	$5,9 \pm 0,18$	$1,8 \pm 0,11$	$3,9 \pm 0,17$	$6,0 \pm 0,18$
2-я «А», n=35	$1,9 \pm 0,09$	$4,4 \pm 0,21$	$6,7 \pm 0,18^*$	$1,9 \pm 0,11$	$4,0 \pm 0,12$	$6,9 \pm 0,24^*$
2-я «Б», n=40	$1,9 \pm 0,21$	$4,2 \pm 0,16$	$6,6 \pm 0,17^*$	$2,3 \pm 0,17$	$4,1 \pm 0,09$	$6,71 \pm 0,1^*$
Норма	$1,7 \pm 0,15$	$3,9 \pm 0,19$	$5,9 \pm 0,18$	$1,7 \pm 0,15$	$3,9 \pm 0,19$	$5,8 \pm 0,25$

Таблица 2

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

Таблица 3

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 4

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 5

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. 1-5 знак * означает степень достоверности различий $p < 0,05$ по отношению к возрастной норме.

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 норме). 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. 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, т.е. при ДЭ II ст. в более значительной

степени сдвигаются в патологическую сторону. Преобладающий характер жалоб 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 (ДЭ II) 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), 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 (ДЭ I) 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 могут свидетельствовать о наличии морфо-функционального дефекта в области рефлекторной дуги слухового анализатора (проксимальная часть слухового нерва, 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 сдвиги показателей АВП у лиц с преимущественно кардиальными жалобами присутствуют, и это указывает на необходимость исследования АВП у всех пациентов с признаками сердечно-сосудистой патологии, а не только цереброваскулярной.

При исследовании ЗВП наиболее выраженные отклонения от нормы зарегистрированы среди больных 2-й «А» подгруппы, страдавших ДЭ II ст. и предъявлявших 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). 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.).

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 стра-

давших 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 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 P300 от нормальных значений.

Для сопоставления полученных результатов исследования КВП P300 с результатами, полученными в процессе использования психометрической шкалы MMSE, 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 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 [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 получены результаты: при значениях 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. 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. Вероятно, исследования по шкале MMSE и исследования КВП P300 дополняют друг друга, что указывает на необходимость проведения тех и других.

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 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 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 характер 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.

Таким образом, 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 «звучания», 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.

При сравнении в основном наихудших значений ВП при ДЭ I ст. и наилучших при ДЭ II ст. оказалось 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 P300 374-382 мс. Именно при достижении этих значений можно говорить о прогрессировании патологического цереброваскулярного процесса в рамках I-й и II-й стадий ДЭ.

Исследования ПОЛ/АОА проведены у 196 (85,22%) больных. В 1-й группе (ДЭ I) обследованы 65 (86,11%) пациентов, из них 43 (66,15%) мужчины и 22 (33,85%) женщины; во 2-й группе (ДЭ II) - 131 (82,91%) пациент, из них 88 (67,18%) мужчин и 43 (32,82%) женщины. При исследовании показателей ПОЛ/АОА разницы в группах «мужчины - женщины» не выявлено ($p > 0,05$), что позволило рассматривать биохимические сдвиги независимо от пола.

Во 2-й группе (ДЭ II) оказались повышены показатели ДК, ПРЭ и пероксидазы ($p < 0,05$) при значениях каталазы в пределах референтных значений. Так, уровень ДК составил 2,255 отн. ед., ПРЭ - 3,25 отн. ед. и пероксидазы - 41,62 мкКат/г/Нв. Это может свидетельствовать о неспецифической активации системы ПОЛ/АОА головного мозга при истощении в целом процессов резистентности на фоне не только цереброваскулярной (ДЭ II), но и полиорганной патологии. В 1-й группе наблюдений (ДЭ I), единственным и значимым отличием являлись достоверные ($p < 0,05$) снижения показателей ПРЭ (2,22 отн. ед.) и пероксидазы (25,7 мкКат/г/Нв) ниже референтных значений. Полученные результаты могут в определенной степени свидетельствовать о дезорганизации механизмов АОА [Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., 2005]. Уровень СМП в обеих группах не был повышен, что косвенно свидетельствует об отсутствии

значимой эндогенной интоксикации, подтвержденной клиническими данными - отсутствием «острой» патологии - инсультов, инфарктов миокарда и др.

При расчете коэффициентов ПОЛ $K_{\text{ПОЛ}}/K_{\text{АОА}}$ 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 ЦВП, т.е. ДЭ II ст., по отношению к больным с ДЭ I ст. ($p < 0,05$).

При сравнении коэффициентов ПОЛ в подгруппах, выделенных согласно акцентуации жалоб, $K_{\text{ПОЛ}}/K_{\text{АОА}}$ 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 ($p > 0,05$). Следовательно, кардиологическая составляющая не оказала выраженного влияния на процессы ПОЛ/АОА, тем более, что если ДЭ практически всегда прогрессирует по выделенным стадиям независимо от проводимого лечения, которое обычно только замедляет указанное прогрессирование, то ФК стенокардии на фоне адекватно проводимой терапии может снизиться.

Исследованиями последних лет [Боровкова Т.А. и др., 2009] показано, 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 ЦВП и может указывать на возможность развития 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 каталазы. В настоящем же исследовании прямой корреляционной связи не выявлено ($p > 0,05$), и повышение пероксидазы и ПРЭ во 2-й группе не было столь значительным (17,52% от верхней границы референтных значений). Возможно, что именно такое повышение значений показателей пероксидазы и ПРЭ в отсутствие острых сосудистых катастроф может служить дополнительным объективным дифференциально-диагностическим маркером при сложной клинической картине, характерной для пожилых больных с комплексной сердечно-сосудистой патологией. Именно прогрессирование ДЭ в рамках I и II стадий является основным фактором негативных изменений в системе ПОЛ/АОА, и, следовательно, фактором нарастания общей тяжести патологического процесса – сердечно-сосудистого континуума. Нарастание ФК стенокардии в значительной степени менее значимо в этом плане.

С целью сопоставления степени выраженности функционального церебрального дефекта со степенью же тяжести общих расстройств гомеостаза было проведено сопоставление $K_{\text{ПОЛ}}$ и $K_{\text{АОА}}$, с показателями ВП головного мозга по подгруппам наблюдений (рис. 1-3).

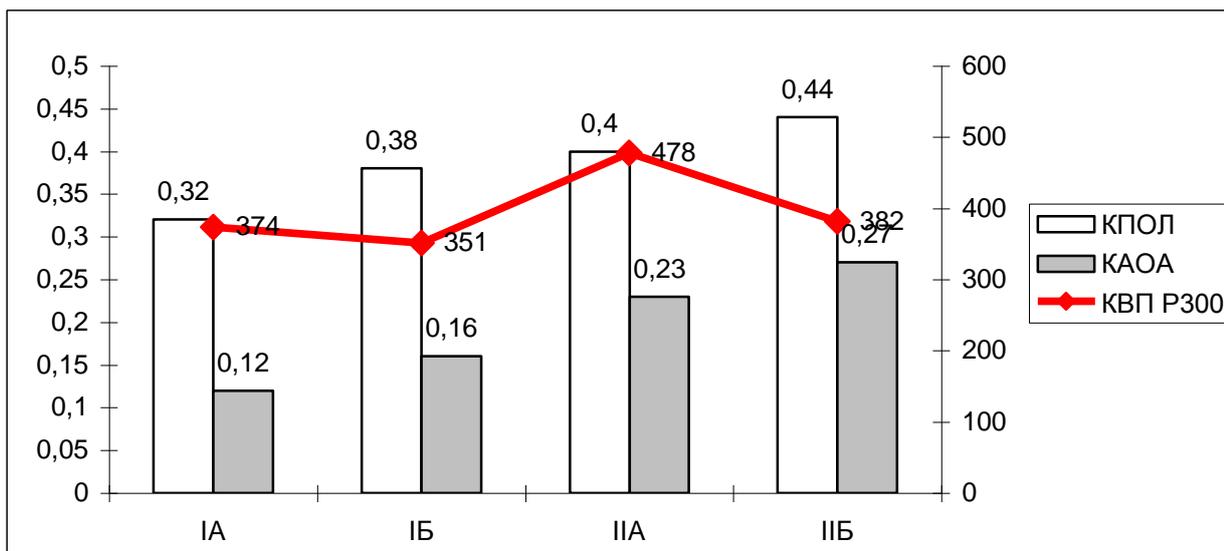


Рис. 1. Результаты сравнительного анализа $K_{ПОЛ} / K_{АОА}$ и латентности КВП P300.

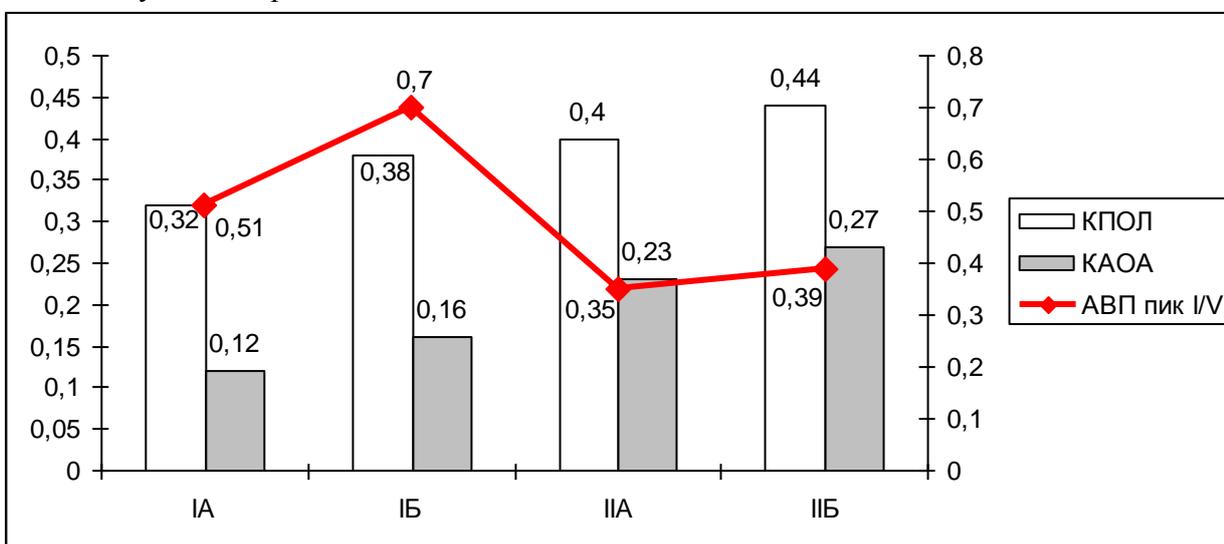


Рис. 2. Результаты сравнительного анализа $K_{ПОЛ} / K_{АОА}$ и соотношения амплитуд пиков V/I АВП.

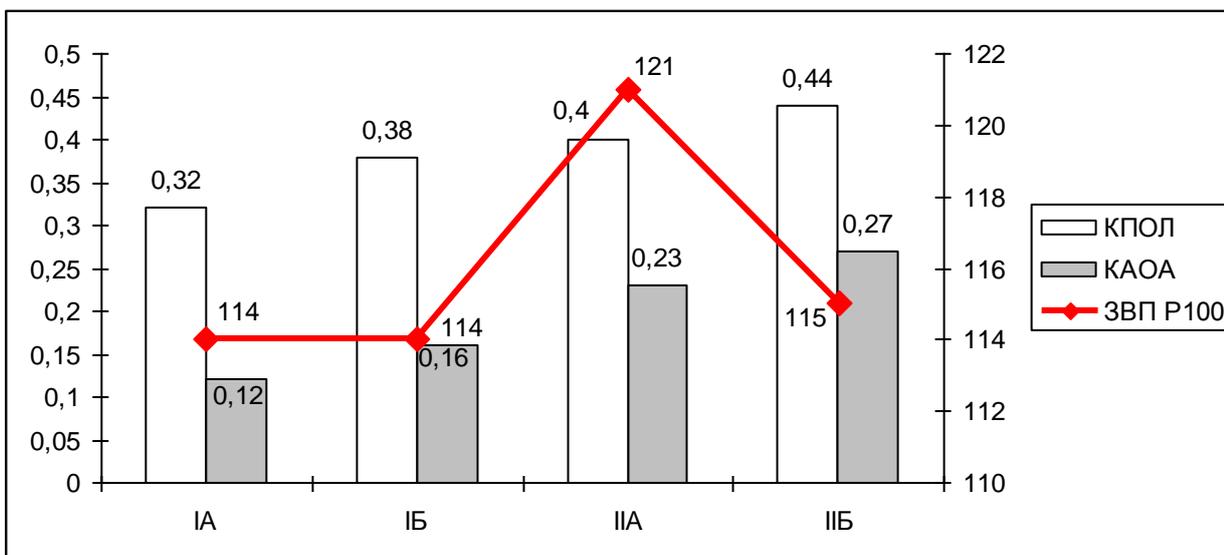


Рис. 3. Результаты сравнительного анализа $K_{ПОЛ} / K_{АОА}$ и латентности пиков ЗВП P100.

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 одним из дифференциально-диагностических критериев либо I, либо II стадий ДЭ.

Для изучения эффективности использования препарата нейрометаболического действия, а именно церебролизина 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 ДЭ, выраженности когнитивных нарушений), результатов исследования ПОЛ/АОА и ВП, а также ФК стенокардии до и после лечения (ЭКГ-пробы с нагрузкой).

Разумеется, в процессе комплексного лечения у пациентов обеих исследуемых групп отмечена положительная динамика в отношении субъективных клинических проявлений, характерных для хронической ЦВП. Получена достоверная ($p<0,05$) позитивная динамика в отношении всех субъективных и объективных составляющих цереброваскулярного симптомокомплекса. Но более значительные положительные перемены ($p<0,05$) определялись среди лиц, получавших в комплексной терапии церебролизин.

Так как все больные отмечали некоторое улучшение памяти на текущие события, было проведено повторное нейропсихологическое тестирование по шкале MMSE и тестирование по методике А.Р. Лурия (1974, 2002). Во 2-й группе наблюдений число баллов шкалы MMSE в подгруппе больных, лечившихся с использованием церебролизина не изменилось ($26\pm 0,5$). У пациентов, лечившихся с использованием церебролизина, отмечена позитивная динамика – среднее количество баллов возросло от $26\pm 0,5$ до $27\pm 0,5$ ($p<0,05$). В 1-й группе число баллов ($28\pm 0,5$) не изменилось вне зависимости от лечения.

При тестировании по методике А.Р. Лурия у больных и 1-й и 2-й групп, получавших терапию церебролизинном, выявлено значительное улучшение способности не только к непосредственному запоминанию и воспроизведению символов, но и к их отсроченному воспроизведению, что может являться признаком улучшения мнестических функций.

Возможность позитивного влияния нейрометаболических 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. Ра-

зумеется, невозможно говорить о полном купировании приступов стенокардии у пожилых пациентов, т.к. морфологический субстрат заболевания остается. Поэтому можно было позиционировать в качестве позитивного эффекта лечения только снижение ФК стенокардии, т.е. перевод из II ФК стенокардии в I ФК. Результаты исследования были подтверждены ЭКГ-пробами с физической нагрузкой, являющимися чувствительным и специфичным методом диагностики ишемии миокарда, в частности, велоэргометрией и тредмил-тестом с последующей консультацией кардиолога.

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 - с 20 (62,5%) до 12 (37,5%); $p < 0,05$. Указанный факт подтверждает наше предположение о возможном позитивном влиянии нейрометаболической терапии на сердечно-сосудистую деятельность не только при цереброваскулярной, но и при коронарной патологии. Вероятно, в данном случае церебролизин воздействует как опосредованно, через заинтересованные в регуляции сердечной деятельности структуры головного мозга, лимбико-ретикулярного комплекса, так и непосредственно на нейрональную, синаптическую сеть миокарда, пейсмейкерную, проводящую системы сердца. Таким образом, позитивный эффект церебролизина у больных ИБС не вызывает сомнений, и хотя, разумеется, этот препарат не может заменить традиционные кардиопротекторные средства, но 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.

У пациентов 2-й группы (ДЭ II), в лечении которых использовался церебролизин, уровень ДК снизился от 2,255 до 1,75 отн. ед., ПРЭ - от 3,25 до 3 отн. ед., пероксидазы - от 41,62 до 34,05 мкКат/г/Нб, т.е. пришли к границам референтных значений. У представителей 1-й группы (ДЭ I) показатели ПРЭ возросли от 2,22 до 2,29 отн. ед., пероксидазы от 25,7 до 31,25 мкКат/г/Нб, т.е. также нормализовались. 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 ис-

пользованы 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 Р300 (табл. 21).

Динамика изучаемых показателей оказалась позитивной только в отношении КВП Р300 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. 6-7). При этом различия динамики средних величин латентности КВП Р300 по отношению к факту использования или же неиспользования церебролизина в комплексном лечении были очень незначительными. Поэтому было решено привести только общие результаты лечения.

Таблица 6

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 7

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. 7-8 * - $p < 0,05$.

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. 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.

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 цереброваскулярная, 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. Рекомендуются использование нейрометаболического препарата Церебролизин у пожилых пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией в комплексном их лечении.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Мякотных В.С., Таланкина Н.З., Матвейчук Н.В., Чурсин С.А. Значение исследования вызванных потенциалов мозга в диагностике сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии // Госпитальный вестник. - 2006. - №4. - С. 30-33.

2. Мякотных В.С., Таланкина Н.З., Матвейчук Н.В. Исследование акустических стволовых и зрительных вызванных потенциалов у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне гипертонической болезни // Сб. научных трудов Кировской межрегиональной научно-практ. конф. неврологов, детских неврологов, нейрохирургов «Новые технологии лечения неврологических больных». - Киров, 2006. - С. 46-49.

3. Мякотных В.С., Таланкина Н.З., Матвейчук Н.В. Акустические, зрительные и когнитивные вызванные потенциалы в диагностике дисциркуляторной энцефалопатии, протекающей на фоне гипертонической болезни // Актуальные вопросы клинической неврологии: сборник научных трудов в 100-летию К.В. Шиманского.- Челябинск: изд-во «Челябинская государственная медицинская академия», 2006.-С. 33-36.

4. Мякотных В.С., Таланкина Н.З., Матвейчук Н.В., Чурсин С.А. Исследование вызванных потенциалов мозга в диагностике сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии // К 150-летию со дня рождения В.Н. Бехтерева. Развитие научных идей в 21 веке: сб. научных трудов межрегион. научно-практ. конф. неврологов, детских неврологов, нейрохирургов.- Киров: изд-во КГМА, 2007. – С. 67-70.

5. Мякотных В.С., Матвейчук Н.В., Таланкина Н.З. Вызванные потенциалы мозга в ранней диагностике когнитивных нарушений у пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Успехи геронтологии.- 2008.- Т. 21, № 2.- С. 314-317.

6. Мякотных В.С., Матвейчук Н.В., Таланкина Н.З. Вызванные потенциалы мозга в диагностике когнитивных нарушений // Вестник уральской академической медицинской науки.- 2008.- №3.- С. 45-48.

7. Мякотных В.С., Таланкина Н.З., Матвейчук Н.В., Чурсин С.А. Вызванные потенциалы мозга в диагностике сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии у пожилых больных // Клиническая геронтология.- 2008.-№9 : Тезисы XIII Международной научно-практической конференции «Пожилкой больной. Качество жизни», 29 сентября – 1 октября 2008 г., Москва.- С. 39.

8. Матвейчук Н.В., Мякотных В.С., Боровкова Т.А., Мещанинов В.Н. Состояние перекисного окисления липидов и антиокислительной активности системы крови у больных пожилого и старческого возраста с конкурирующими вариантами сердечно-сосудистой патологии // Клиническая геронтология.- 2009.- №8-9 : Тезисы XIV Международной научно-практической конференции «Пожилкой больной. Качество жизни», 1 – 2 октября 2009 г., Москва.- С. 42

10. Боровкова Т.А., Матвейчук Н.В., Мякотных В.С. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиокислительной активности периферической крови у лиц с разными вариантами комбинированной сердечно-сосудистой патологии // Проблемы геронтологии, нейроиммунологии. Организация медицинской помощи ветеранам войн : Межрегиональный сборник научных работ.- т. 4 / Под ред. С.Н. Тепловой, Д.А. Альтмана.- Челябинск, 2010.- С. 121-124
11. Матвейчук Н.В., Боровкова Т.А., Мякотных В.С. Состояние систем перекисного окисления липидов и антиокислительной активности периферической крови при разных комбинациях цереброваскулярной и коронарной патологии // Патогенетические аспекты болезней нервной системы : Сборник научных трудов научно-практической конференции неврологов, нейрохирургов и детских неврологов Кировской области / Под ред. Б.Н. Бейна, С.А. Татаренко.- Киров, 2010.- С. 58-61
12. Мякотных В.С., Матвейчук Н.В., Боровкова Т.А. Перекисное окисление липидов и антиокислительная активность при разных комбинациях цереброваскулярной и коронарной патологии // Сборник научных трудов, посвященный 80-летию неврологической службы в Рязани.- Рязань, 2010.- С. 75-78
13. Матвейчук Н.В., Мякотных В.С., Боровкова Т.А. Вопросы лечения сочетанной сердечно-сосудистой патологии с использованием нейропептидного препарата у пациентов пожилого возраста // Вестник уральской медицинской академической науки.- 2011.- №3 (36).- С. 23-26
14. Мякотных В.С., Матвейчук Н.В., Боровкова Т.А. Состояние перекисного окисления липидов при разных комбинациях цереброваскулярной и коронарной патологии у пожилых // Посттравматические и постстрессовые состояния в медицине: возможности реабилитации / Под научн. ред. В.С. Мякотных.- 2011.- С. 188-190
15. Мякотных В.С., Боровкова Т.А., Матвейчук Н.В. Вопросы лечения сочетанной сердечно-сосудистой патологии с использованием нейропептидов // Посттравматические и постстрессовые состояния в медицине: возможности реабилитации / Под научн. ред. В.С. Мякотных.- 2011.- С. 180-183
16. Боровкова Т.А. Мякотных В.С., Матвейчук Н.В. Состояние перекисного окисления липидов при разных комбинациях цереброваскулярной и коронарной патологии у лиц пожилого возраста // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием: Материалы съезда.- Нижний Новгород, 2012.- С. 30-31
17. Боровкова Т.А., Мякотных В.С., Матвейчук Н.В. Состояние перекисного окисления липидов при сочетанной цереброваскулярной и коронарной патологии у пожилых // Третий съезд геронтологов и гериатров России (Сборник тезисов докладов, 24-26 октября 2012 г.).- Новосибирск, 2012.- С. 47-48
18. Боровкова Т.А., Мякотных В.С., Матвейчук Н.В. Состояние перекисного окисления липидов при разных комбинациях цереброваскулярной и коронарной патологии // Кардионеврология. Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология». Москва, 4-5 декабря 2012 г.- М.: Изд. МАИ-ПРИНТ, 2012.- С. 395
19. Мякотных В.С., Матвейчук Н.В. Схема «Диагностический алгоритм обследований больных с умеренно выраженными клиническими проявлениями сердечно-сосудистой патологии. Патент РФ на промышленный образец №85564. Патентообладатель: ГБУЗ СО «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн» (RU). Заявка №2012502239. Приоритет 04 июля 2012 г. Дата гос. регистрации в Гос. реестре промышленных образцов РФ 16 июня 2013 г. Срок действия исключительного права на промышленный образец истекает 04 июля 2027 г.

Список сокращений

АОА – антиокислительная активность

ВП – вызванные потенциалы

АВП – акустические вызванные потенциалы

ЗВП – зрительные вызванные потенциалы

КВП – когнитивные вызванные потенциалы

ДК – диеновые конъюгаты

ДЭ - дисциркуляторная энцефалопатия

ИБС - ишемическая болезнь сердца

КТ - компьютерная томография

ЛКН – легкие когнитивные нарушения

НПНКМ - начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПРЭ – перекисная резистентность эритроцитов

УКН - умеренные когнитивные нарушения

ФК - функциональный класс

ХЛ - хемилюминесценция

Матвейчук Наталья Владимировна

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

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д 208.102.03
ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России от 23 июня 2014 г.

Подписано в печать 14.05.2014 г. Формат 60 x 84/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз.
Заказ 129. Отпечатано в типографии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России,
г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.