

**КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. Б. Н. Ельцина**

На правах рукописи

УДК 616.831-092-053.9:615.853.3

САДЫРБЕКОВА ШИРИН ЖЕНИШБЕКОВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ЛИЦ
ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ
ГИПОКСИТЕРАПИИ**

14.03.03 – Патологическая физиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор Тухватшин Р.Р.

Бишкек - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКА РАЗВИТИЯ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ.....	12
1.1 Определение и эпидемиология дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза.....	12
1.2 Основные этиологические факторы развития дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза.....	16
1.3 Особенности формирования патогенеза при дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза	20
1.4 Клинико-функциональные особенности состояния организма человека при развитии дисциркулятор- ной энцефалопатии гипертонического генеза.....	27
1.5 Современные методы лечения дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза	35
1.6 Влияние гипоксии на состояние центральной нервной системы и методы снижения ее негативного влияния..	41
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФА- ЛОПАТИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА ПРИ СТАНДАРТНОМ ЛЕЧЕНИИ В СОЧЕТАНИИ С	

ГИПОКСИТЕРАПИЕЙ.....	54
3.1 Факторы риска в развитии дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза у жителей Кыргызской Республики.....	54
3.2 Патогенетическая характеристика клинических симптомов у больных ДЭГГ при стандартной терапии и в сочетании с модифицированной гипокситерапией...	61
3.3 Этиопатогенетические особенности когнитивных нарушений у пациентов с ДЭГГ при стандартной терапии и в сочетании с гипокситерапией	68
3.4 Особенности энцефалограммы у пациентов с ДЭ ГГ при стандартной терапии и в сочетании с гипокситерапией	76
ВЫВОДЫ.....	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	93

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
ГАМК	- γ-аминомасляной кислоты
ДЭГГ	- дисциркуляторная энцефалопатия гипертонического генеза
ДЭП	- дисциркуляторная энцефалопатия
ИГТ	- интервально-гипоксическая тренировка
СКН	- сосудистые когнитивные нарушения
ХИМ	- хроническая ишемия мозга

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) – одна из форм хронической цереброваскулярной недостаточности с прогредиентным течением – прогрессирующее диффузное поражение головного мозга, обусловленное нарастающим ухудшением кровоснабжения мозговой ткани (Преображенская И. С., Яхно Н. Н., 2007; Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Скворцова В. И., 2010; Кадыков А. С., Шахпоронова Н. В., 2012).

По данным Всемирной Организации Здравоохранения ВОЗ - ДЭ занимает одно из ведущих мест в структуре всех сосудистых поражений головного мозга у лиц старше 60 лет. При этом цереброваскулярная патология находится на втором месте в ряду основных причин смертности (стандартизированный показатель составил 319,8 на 100 тыс. населения) и инвалидизации населения в экономически развитых странах, что определяет как одну из важнейших медицинских и социальных проблем.

В Кыргызской Республике также неуклонно растет число пациентов с явлениями хронической ишемии головного мозга, составляя не менее 700 случаев на 100 000 населения.

В большинстве случаев сосудистое поражение головного мозга является мультифакториальным, обусловленным сочетанием нескольких факторов риска. Получены убедительные данные о роли артериальной гипертензии (АГ) в развитии дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза (ДЭГГ). В ряде крупных популяционных исследований была показана роль повышенного систолического и диастолического АД, а также нарушений суточной динамики АД в развитии когнитивных расстройств (Starr J. M., Whalley I. J., Inch S. et al., 1993; Skoog I., Kerneh B., Landalil S. el al., 1996; Kilanler L., Boberg M. et al., 1998; Cacciatore Г., Abele P., Ferrara N. el at., 2002; de la Torre J. С., 2002; Trenkwalder P., 2006). Более высокий уровень

систолического АД у людей с нормальным АД (менее 140/90 мм рт.ст.) ассоциируется с более низким выполнением некоторых нейропсихологических тестов [Nakamada R., Uehara Г., Nachara I. et al., 2002]. Отсутствие адекватной антигипертензивной терапии является установленным фактором риска развития более значительных когнитивных нарушений при АГ в форме дисциркуляторной энцефалопатии (Kilander L., Voberg M. et al., 1998; Casciatiore Г., Abele P., Ferrara N. et al., 2002).

У пациентов с гипертензивной дисциркуляторной энцефалопатией отмечаются более низкие результаты по показателям различных нейропсихологических тестов: время реакции, пространственная, слуховая и зрительная память, непосредственное и отсроченное воспроизведение запоминаемых слов, скорость реакции выбора, анализ информации, решение задач, выявление сходств и различий, обобщение, активность, построение программы, умозаключение, произвольное внимание (Старчина Ю. А. и соавт., 2005; Harrington F., Saxby U. K., McKeith I. G. et al. 2000; Elias P. K., Elias M. F., Robbins M. A. et al. , 2004; Singh-Manoux A., Marmot M., 2005).

Сосудистые факторы риска вызывают развитие патологических изменений в веществе головного мозга (лейкоареоз, «немые» лакунарные инфаркты, инсульты), которые в свою очередь провоцируют снижение оптимальной церебральной перфузии и ускоряют клиническую реализацию нейродегенеративного процесса, либо утяжеляют его течение (Дамулин И. В., 2005; Старчина Ю. А. и соавт., 2005; Суслина З. А., Гераскина Л. А., Фонякин А. В., 2006; Яхно Н. Н., 2006; Barber R., Schellens P., 1999; de la Torre J. S., 2002 г).

В последние десятилетия было проведено несколько крупных клинических исследований, целью которых было подтверждение гипотезы о возможности профилактики деменции и когнитивных расстройств на основе антигипертензивной терапии. Доказано положительное влияние на когнитивные функции лишь нескольких групп антигипертензивных препаратов - блокаторов кальциевых каналов (Forette F., Seix M. L., Staessen J.

A et al., 1998), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (Tzourio C., Anderson C., Chapman N. et al., 2003) и блокаторов рецепторов к ангиотензину-II [Trenkwalder P., 2006]. Напротив, для диуретиков и β -блокаторов не было получено данных о положительном влиянии на когнитивные функции при использовании их в течение 54 мес. у пожилых пациентов с АГ (Старчина Ю. А. и соавт., 2005; Prince M. J., Bird A. S., Blizard R. A., 1996; Dufouil C., Chalmers J., Coskun O., 2005).

У пациентов с симптомами хронической сосудистой недостаточности головного мозга частыми являются головные боли, головокружение и др., которые при их относительном постоянстве могут быть проявлением дисциркуляторной энцефалопатии. Вместе с тем многие из этих симптомов, не являясь проявлением дисциркуляторной энцефалопатии, могут быть проявлением другого неврологического или соматического заболевания либо эмоционального расстройства, что отмечалось при интерпретации классификации сосудистых заболеваний головного мозга (Шмидт Е. В., 1985; Старчина Ю. А. и соавт., 2005).

Нами была выдвинута гипотеза, что головной мозг у пожилых лиц с возрастом сохраняет определенный потенциал для своего нормального функционирования, но попытка коррекции и активации когнитивных нарушений головного мозга у пожилых лиц с помощью лекарственных препаратов не всегда приводит к успеху, учитывая, что нередко, возрастные изменения, связанные со снижением активности работы головного мозга, в сравнение со зрелым возрастом, в совокупности несут и компенсаторные функции, а их устранение, может приводить к дискоординации системных взаимоотношений. К примеру, снижение систолического артериального давления оказывает общее положительное действие на организм, но может уменьшать кровоснабжение головного мозга и, как следствие, его когнитивные возможности. Нами предлагается использовать модифицированный метод гипокситерапии, основанный на целенаправленной гипоксической стимуляции нарушенных структур и функциональных связей головного мозга у пациентов с

дисциркуляторной энцефалопатией, приводящей к улучшению их кровоснабжения на фоне традиционной лекарственной терапии.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями или основными научно-исследовательскими работами, проводимыми научным учреждением. Тема диссертационной работы является инициативной.

Цель исследования:

Повысить эффективность стандартного лечения дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза, у лиц пожилого возраста, включением этиопатогенетического метода стимуляции головного мозга, основанного на модифицированной интервальной гипоксической тренировке.

Задачи исследования:

1. Изучить этиологические факторы риска развития дисциркуляторной энцефалопатии у жителей Кыргызской Республики.
2. Изучить клинические особенности развития дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза на фоне стандартного лечения и в комплексе с модифицированной гипокситерапией.
3. Обосновать этиопатогенетическую основу динамики функциональных показателей головного мозга у больных с дисциркуляторной энцефалопатией гипертонического генеза на фоне стандартной терапии и в сочетании с модифицированной гипокситерапией.

Научная новизна работы:

Показано, что основными факторами риска развития ДЭГГ в Кыргызской Республике являются дислипидемия, болезни сердца и сосудов на фоне развития гипертонической болезни, а также употребление алкоголя и гиподинамия.

Впервые показано, что патогенетической основой когнитивных нарушений при ДЭГГ являются, по данным клиники и показателям ЭЭГ, структурно-функциональные нарушения в головном мозге, на фоне которых присутствует и адаптивный резерв, способный активироваться под влиянием целенаправленной модифицированной интервальной гипокситерапии на фоне стандартного лечения.

Практическая значимость полученных результатов.

Целенаправленная коррекция нарушенных структурно-функциональных образований головного мозга, путем их активизации во время процедуры гипокситерапии, в сочетании со стандартным лечением, позволяет восстановить в более полном объеме сниженные когнитивные и сенсорно-моторные функции ЦНС, тем самым улучшить качество жизни и повлиять на продолжительность ремиссии трудоспособного периода.

Экономическая значимость полученных результатов. Внедрение полученных результатов удлиняет сроки ремиссии и сокращает расходы на поддержание трудоспособного периода у лиц пожилого возраста.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Основными факторами риска развития ДЭГГ в Кыргызской Республике по частоте встречаемости являются: атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга, церебральная ангиопатия, кардиальная патология, на фоне длительной артериальной гипертензии.

2. Дисциркуляторная энцефалопатия сопровождается нарушениями когнитивных функций, которые часто и являются основной причиной десоциализации и инвалидизации больного.

3. Стандартная терапия оказывает положительное действие на состояние больных с ДЭГГ, в то же время недостаточна для более полной компенсации и активации потенциальных возможностей и снижения нарушенных функций головного мозга.

4. Модифицированная гипокситерапия, целенаправленно активирующая трофику нарушенных структур и функциональных связей головного мозга в сочетании со стандартной терапией, более эффективно восстанавливает его работу и увеличивает продолжительность ремиссии у больных с ДЭГГ.

Личный вклад соискателя.

Весь базовый материал исследования собран, обработан и проанализирован лично исполнителем работы, в результате чего сформулированы основные выводы и практические рекомендации.

Апробация результатов диссертации.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на: Международной летней школе патофизиологов (Бишкек, 2017); совместном заседании сотрудников кафедр патологической физиологии КРСУ им. Б. Н.

Ельцина, патологической физиологии КГМА им. И. К. Ахунбаева (Бишкек, 2017).

Внедрение результатов исследований.

Результаты работы внедрены на кафедре патологической физиологии КГМА им. И. К. Ахунбаева, где используются при проведении модуля «Нейропатология», в практическую работу Национального госпиталя (НГ МЗКР) у пациентов отделения неврологии ВОВ.

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.

По теме диссертации опубликовано 6 статей. Из них 2 рекомендованных ВАК КР, 3 в зарубежных изданиях, индексируемых системой РИНЦ.

Структура и объём диссертации.

Диссертация изложена на 113 страницах. Состоит из введения, глав: «Обзор литературы», «Материал и методы исследования», главы собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, указателя списка использованных источников, содержащий 176 литературных источников, из которых 99 - отечественных и стран ближнего зарубежья – 77 других иностранных государств.

ГЛАВА 1

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКА РАЗВИТИЯ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ

1.1 Определение и эпидемиология дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза

Хроническая ишемия мозга по распространенности занимает ведущее место в структуре цереброваскулярных заболеваний (Яхно Н. Н., Дамулин И. В., Бибииков Л. Г., 1995). Под этим термином подразумевается медленно прогрессирующая недостаточность кровоснабжения мозга, приводящая к постепенному нарушению его функционирования (Яхно Н. Н., Дамулин И. В., 1995; Яхно Н. Н., Дамулин И. В., Бибииков Л. Г., 1995).

По данным ряда авторов, дисциркуляторная энцефалопатия - результат «медленно прогрессирующей недостаточности кровообращения, приводящий к развитию множественных мелкоочаговых некрозов мозговой ткани и обуславливающий нарастающее расстройство функций головного мозга». К ней нередко присоединяется нейродегенеративный процесс (болезнь Альцгеймера), который качественно изменяет профиль имеющихся когнитивных нарушений (Неверовский Д. В., 2012; Andreasen N., Sjogren M., Blennow K., 2003).

В мировой медицинской практике, дисциркуляторная энцефалопатия обычно не выделяется в качестве самостоятельной нозологической формы. Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» отсутствует и в МКБ-10. Однако существует аналогичное по патогенетическому механизму развития и схожее по клинической картине заболевание - сосудистые когнитивные нарушения (СКН). Критериями их являются: 1) один или более факторов риска цереброваскулярного заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет,

гиперхолестеролемию); 2) признаки субкортикального ишемического поражения головного мозга при проведении нейровизуализации;

3) неамнестический паттерн когнитивных нарушений, предполагающий нарушения в сфере исполнительных функций, таких как планирование и организация произвольной деятельности и внимания с относительной сохранностью памяти (Яхно Н. Н., 2006; Путилина М. В., 2011; O'Brien J. T et al., 2003; Seines O. A., Vinters H. V., 2006); Термин «сосудистые когнитивные нарушения» («vascular cognitive impairment») предложил в 1993 г. V. Hachinski для обозначения нарушений когнитивных функций, возникающих вследствие цереброваскулярных заболеваний (Bowler J. V., Hachinski V. S., 2002). На поздней стадии СКН рассматриваются как сосудистая деменция (Неверовский Д. В., 2012).

Каждый определенный географический регион, каждая этническая группа населения имеют свои особенности в эпидемиологии того или иного заболевания. Проведены отдельные исследования о распространенности сосудистых заболеваний головного мозга в некоторых регионах Российской Федерации (Смирнов В. Е., Манвелов Л. С., 2001; Боголепова А. Н., Чуканова Е. И., 2010). Изучение цереброваскулярной патологии у представителей пожилого и старческого возраста, особенно с учетом регионально этнических факторов, представляет несомненный научный и практический интерес и имеет определенное значение для совершенствования качества и эффективности оказания медицинской помощи пожилым людям (Анисимова А. В., Колесникова Т. И., Кузин В. М., 2006).

Действительно, термин «дисциркуляторная» энцефалопатия, больше подходит для ХИГМ, так как отражает локализацию поражения, его природу и в то же время не связан жестко с конкретным патогенетическим механизмом: только с острой, или только с хронической церебральной ишемией. При прогрессировании ДЭ быстро развивается не только неврологический дефицит, но и происходит интеллектуальное снижение личности.

Сосудистая патология головного мозга имеет значительную распространенность, летальность и сопровождается инвалидизацией лиц наиболее трудоспособного возраста (Е. В. Шмидт, 1985). Чаще всего встречается поражение головного мозга сосудистой этиологии, к которым относятся инсульт и хроническая недостаточность кровоснабжения головного мозга (Дамулин И. В., 1997; Захаров В. В., 2003, 2005). Поэтому одной из актуальных проблем в современной неврологии является профилактика, ранняя диагностика и лечение сосудистых заболеваний головного мозга. (Верещагин Н. В., Моргунов В. А., Гулевская Т. С., 1993, 2001; Манвелов Л. С., Кадыков А. С., 2000; Камчатнов П. Р., 2004; Robertson C. S. et al., 2002). В то время как в экономически развитых странах Европы и Японии смертность имеет тенденцию к снижению, а продолжительность активной жизни населения увеличивается из года в год, в странах СНГ, показатель смертности от цереброваскулярной патологии остается одним из самых высоких в мире (247,2 на 100 тыс. населения на 2001 год), сохраняется тенденция инвалидности населения от инсультов (Гогин Е. Е., Седов В. П., 1997; Алмазов В. А. с соавт., 2001; Шевченко О. П., Праскурничий Г.А., Яхно Н.Н. и др., 2001). В России по данным Н. Н. Яхно с сотрудниками (2005, 2006) в течение первого года после инсульта умирают более 50% больных, а около 20% становятся инвалидами первой группы и полностью зависят от окружающих (Шевченко О. П. и соавт., 2001). Распространенность различных форм цереброваскулярных поражений составляет 13,3% среди всех заболеваний; среди них начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения - 45,3% от всей обнаруженной патологии, дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) - 27,7%, преходящих нарушений мозгового кровообращения - 5,4%, мозгового инсульта и его последствий - 21,6% (Хусаинов К. Д., Рахмонов Ш. Р., Мансурова Н. и др., 1996; Балаболкин М. И., 1998; Дедов И. И., 1998). Заболеваемость во всех возрастных группах среди мужчин выше, чем среди женщин и с каждым последующим десятилетием жизни увеличивается примерно в 1,5 раза. Среди сосудистых заболеваний головного мозга особое место по своей значимости

занимает прогрессивная хроническая цереброваскулярная патология в виде дисциркуляторной энцефалопатии, или хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ), развивающейся в результате медленно прогрессирующей недостаточности кровоснабжения головного мозга на фоне атеросклероза, артериальной гипертензии или их сочетания (Яхно Н. Н., 1995; Cummings J. L., Benson D. F., 1984). Снижение когнитивных функций вплоть до развития деменции представляет одну из сложных медико-социальных проблем в большинстве экономически развитых стран мира (Карлов В. В., Куликов Ю. А., Ильина Н. Л. и др. 1997; Israel L., Dell'Accio E., Martin G., 1987). Между развитием ДЭ с артериальной гипертензией и сахарным диабетом имеется тесная связь (Мартынов Ю. С., Гирич Т. И., 1998; Бокебаев Т. Т., 2001). С каждым годом отмечается выраженная тенденция к широкому распространению, роста заболеваемости сахарным диабетом (СД) во всех странах мира. По результатам исследования инициативной группы ВОЗ, в мире насчитывается более 150 млн. больных диабетом (Мартынов Ю. С., Гирич Т. И., Кунцевич Г. И. и др., 1998). По данным М. Е. Зельцера (1994) в Республике Казахстан сахарным диабетом страдают более 100000 человек. В экономически развитых странах Американского и Европейского континента распространенность сахарного диабета составляет 5-6% и имеет тенденцию к дальнейшему повышению с приростом 1-1,5% в год (Хусаинов К. Д., Рахмонов, 1996; Балаболкин М. И., 1998; Bennett D. A. et al., 1994). Несмотря на многочисленные исследования ученых в области диабетологии, вопросы этиологии и патогенеза СД, ранних и поздних осложнений до конца не изучены (Дедов И. И., 1998; Doucet J., 1987; Oliveria T. V., Gorz A. M., 1988). Несомненно, наряду с широкой распространенностью, СД является одним из ведущих факторов риска развития хронической ишемии головного мозга и атеросклероза с присоединением артериальной гипертензии с развитием в дальнейшем сосудистых мозговых катастроф (Жармухамбетова Л. Т., Нуржанова Р. Б., Раимкулова К. Б. и др., 2012).

Для Кыргызстана не определена частота заболеваемости ДЭГГ, не изучены факторы риска, а главное не установлены региональные этиопатогенетические и клинические особенности развития этого заболевания, и соответственно, лечение, когда используются зарубежные протоколы и схемы лечения, без учета особенностей развития заболеваний для нашей Республики.

Таким образом, дисциркуляторная энцефалопатия, судя по приведенным выше работам, широко распространена в мире, с тенденцией к росту.

В Кыргызстане, практически не проводилось изучение эпидемиологии показателей болезни. Учитывая региональные особенности нашей страны – климатические, социальные, степень развития медицины возникает необходимость в изучении распространенности данного заболевания.

1.2 Основные этиологические факторы развития дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза

Считают, что крайне трудной, а порой, и невыполнимой задачей является четкое определение этиологии дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) у пожилых людей (Яхно Н. Н., Дамулин И. В., 1995; Мякотных В. С., Оранский И. Е., Мохова Е. Т., 1999). Причиной этого является характерное для лиц старших возрастных групп сочетание собственно атеросклеротических изменений с АГ, кардиальной патологией и с другими сосудистыми патологическими изменениями. Именно при таких вариантах патологии больные пожилого и старческого возраста достаточно быстро, в течение 2 – 5 лет, проходят все три стадии хронически развивающейся недостаточности мозгового кровообращения (Боровкова Т. А., Мякотных В. С., 2000; Yakno

N. M., Balenkova V. A., 1999). Многие исследователи отмечают тенденцию к увеличению доли ДЭ в структуре сосудистых заболеваний нервной системы, что связывают с постарением населения (Минц А., 1970; Мартынов А. И., Шмырев В. И., Остроумова О. Д., 2000; Кудрина П. И., Арьев А. Л.,

Овсянникова Н. А., 2012; Bennett D. A., Gilley D. W., Lee S., 1994; Norris J. W., Krajewski A., Bornstein N. M., 1990).

Наиболее значимые факторы риска цереброваскулярной патологии - это артериальная гипертензия (83,3% больных), атеросклероз (81,4%), отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (69,6%), гиперхолестеринемия (67,6%), ожирение (60,8%). Несколько реже указывают на пороки сердца (52% больных), сердечную недостаточность (42,2%), нарушения ритма сердца (22,5%), сахарный диабет (22,5%), инфаркт миокарда в анамнезе (8,8%), курение (8,8%).

В результате нейропсихологического тестирования у 41 больного Е. Г. Сёмушкина, А. Н. Боголепова (2013) отмечают умеренное когнитивное снижение, у 7 (6,9%) - деменцию. Когнитивные расстройства чаще авторами отмечались и были более выражены у лиц пожилого возраста; тяжесть когнитивного дефицита коррелировала с возрастом. У больных старше 70 лет риск развития деменции достоверно выше по сравнению с более молодыми пациентами. Повторимся, хронические расстройства мозгового кровообращения, определяемые в настоящее время как хроническая ишемия головного мозга - ХИГМ (в соответствии с отечественной терминологией - дисциркуляторная энцефалопатия), исключительно распространены в популяции. Клинически такие состояния проявляются диффузным или многоочаговым прогрессирующим поражением головного мозга, на фоне которого наблюдаются эпизоды острой церебральной ишемии (транзиторные ишемические атаки, инсульты). Необходимо иметь в виду возможность развития асимптомных («немых», «тихих») инсультов, расположенных вдали от функционально значимых областей головного мозга, возникновение которых не сопровождается появлением очагового неврологического дефицита. В этой связи термин ХИГМ не всегда четко описывает клиническую ситуацию, так как в ряде случаев игнорируются эпизоды острой ишемии, обусловленные вполне конкретными курабельными причинами (критический стеноз магистральной артерии, кардиоэмболический синдром), требующими адекватных

терапевтических мероприятий. Одной из основных причин развития ХИГМ является поражение артерий мелкого калибра на фоне артериальной гипертензии, сахарного диабета, обусловленное амилоидной ангиопатией, относительно реже - генетически детерминированное. Морфологически микроангиопатия характеризуется уменьшением внутреннего диаметра артерий, вследствие пролиферации эндотелиоцитов, активации липогиалиноза (Верещагин Н. В., Моргунов В. А., Гилевская Т. С., 1997; Камчатов П. Р., Кудрявцева С. В., 2012; Дамулин И. В., Екушева Е. В., 2014; Vaumbach G. L., Hadju M.A., 1993).

Е. В. Мороз (2014) обращает внимание, что существуют необратимые и обратимые факторы риска ХИГМ и сосудистой деменции. К необратимым относят: возраст (40-50 лет и старше, мужской пол, генетическую предрасположенность к атеросклерозу (Dombrovski A., Mulsant B., Ferrell R. et al., 2010). На его взгляд причиной развития ДЭ чаще всего служат повторные церебральные гипертонические кризы, транзиторные ишемические атаки и «малые» инсульты, реже заболевание возникает вследствие постепенного прогрессирования хронической ишемии мозга (Шавловская О.А., 2013). Потенциальные или частично обратимые: гиперхолестеринемия, гипергликемия (сахарный диабет). Все эти факторы риска оказывают прямое влияние на кровеносные сосуды и сосудистые функции. При поражении атеросклерозом крупных сосудов обычно развиваются крупные инфаркты головного мозга. Одиночные инфаркты в стратегически значимых зонах головного мозга, множественные двусторонние инфаркты и множественные лакунарные инфаркты могут приводить к познавательной дисфункции, которая характеризуется большим спектром клинических проявлений и различными по степени тяжести когнитивными расстройствами. Нейровизуализация головного мозга играет одну из решающих ролей в подтверждении диагноза сосудистой деменции (Мороз Е. В., 2014; Brown M. K., Dyck P. J., MacClearn G. E. et.al., 1982; Shapiro L., 1984; Brown W. R., 2000).

ДЭ представляет собой хроническую сосудистую мозговую недостаточность и/или повторные эпизоды острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) (Яхно Н. Н., Штульман Д. Р., 2005). Разнообразие симптомов затрудняет своевременную диагностику и выбор средств лечения. К основным факторам риска ДЭ относят атеросклероз, артериальную гипертензию (АГ), нарушение функции эндотелия, сочетание нескольких факторов (Левин О. С., 2006; Derick T., 1992). Установление точной этиологии требуется для назначения лечения, а также прогнозирования течения и возможных осложнений. Диагностика ДЭ включает сбор анамнеза, клиническое обследование, инструментальные методы, психоневрологические тесты, биохимические анализы и данные нейровизуализации. Сопоставление этих данных представляет серьезную задачу неврологии. Особо сложно выбрать оптимальную методику оценки когнитивных нарушений. Важным диагностическим методом является генетическое тестирование. Современная генетическая диагностика позволяет установить предрасположенность к заболеваниям, чувствительность к факторам риска, вероятный терапевтический ответ на лечение. В качестве генов-кандидатов и определения их роли в развитии ДЭ были выбраны гены SERT, ApoE и BDNF. Ген SERT кодирует переносчик серотонина, который осуществляет захват и обратный транспорт серотонина для хранения в везикулах нейрона. Некоторые эффекты серотониновой нейромедиации определяются скоростью обратного транспорта серотонина (Ohira H., 2009). Полиморфизм 5HTTLPR промоторного участка этого гена определяет нормальную (аллель L) или пониженную (аллель S) экспрессию гена. Данный полиморфизм влияет на тонус церебральных сосудов при стрессе, а также формирование лейкоареоза у пожилых людей (Steffens D., Taylor W., Ohira H., 2009; Avula R., Rand A., Black J., O’Kane D., 2011). Другой ген - ApoE - обеспечивает синтез аполипопротеина E, который входит в состав липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП) и хиломикронов. Вследствие этого ожидается его влияние на развитие и течение ДЭ, которая во многом обусловлена состоянием церебральных сосудов. Ген BDNF кодирует

нейротрофический фактор мозга. Представляется перспективным оценить его роль при развитии ДЭ (Зверева И. В. и соавт., 2014). Мы согласны с тем, что для диагностики когнитивных нарушений наиболее эффективным является тест Рейтана. Он обеспечивает наиболее сходные результаты, четко связанные с тяжестью заболевания. Результаты выполнения тестов ТРЧ и MMSE обычно хорошо коррелируют с тяжестью заболевания. Помимо клинических данных, существенную помощь оказывает изучение генетических полиморфизмов. Приведенные данные позволяют считать ген SERT удобным маркером риска развития ДЭ у мужчин. Генотип SS однозначно свидетельствует о повышенном риске раннего развития ДЭ. Предварительная генетическая диагностика может позволить проводить заблаговременную коррекцию образа жизни с целью замедлить развитие прочих факторов риска (атеросклероз и артериальная гипертензия). Гены ApoE и BDNF оказались неинформативны как предикторы заболеваемости ДЭ. Также не удалось обнаружить их связь с проявлением отдельных симптомов ДЭ (Зверева И. В. и соавт., 2014; Cai Z., Pang Y., Xiao F., et. Al., 2001).

Таким образом, основными причинами ДЭ являются атеросклеротические изменения сосудов мозга, естественно ведущий фактор – это артериальная гипертензия, которая приобретает закономерный характер по мере развития атеросклероза.

Сопутствующими, и очень важными этиологическими факторами для развития ДЭ могут стать такие болезни как сахарный диабет, пороки сердца, наследственные факторы.

К сожалению, все эти причины в развитие ДЭ, имеют место и в Кыргызской Республике, но пока не определен у них удельный вес в развитии данной патологии, что затрудняет назначение не только патогенетических, но и этиотропных схем лечения, поэтому требуется изучение этих вопросов на региональном уровне.

1.3 Особенности формирования патогенеза при дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза

Изменения структуры сосудистого русла влияет на функциональные свойства с развитием эндотелиальной дисфункции, вследствие чего нарушается способность мозгового кровообращения к ауторегуляции, и церебральная перфузия становится чувствительной к перепадам системного артериального давления. Важную роль в патогенезе ХИМ играет нарушение проходимости магистральных артерий головы (в первую очередь внутренних сонных артерий), обусловленное атеросклеротическим поражением. Как считает П. Р. Камчатов (2012) риск развития как хронической, так и острой церебральной ишемии возрастает при сочетании стенозов двух и более артерий, неполноценности виллизиева круга или других анастомозов, при наличии гетерогенной изъязвляющейся атеросклеротической бляшки, являющейся источником артерио-артериальных эмболии. При такой ситуации более уязвимым является полушарие головного мозга, получающее кровь из пораженной артерии, причем, как правило, наиболее ранними клиническими проявлениями являются расстройства высших мозговых функций. Определенное значение в развитии ХИМ могут иметь состояния гиперкоагуляции, гиперфибриногенемия, повышение вязкости крови, увеличение скорости агрегации клеточных элементов крови (Камчатов П. Р., Кудрявцева С. В., 2012; Drexler H., Hornig B., 1999; Goldstein L.B., Adams R., Becker K. et al., 2001).

Известно, что уменьшение регионарного мозгового кровотока ниже определенного порога влечет за собой целый комплекс сложных биохимических и патофизиологических последствий. В значительной степени определяющими ход последующих событий, являются дефицит синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) – главного источника энергии в клетках, угнетение синтеза белков, активация перекисного окисления липидов

(Гусев Е. И., Скворцова В. И., 2001; Chawluk J. B., Alavi A., Greenberg J. O., 1995).

Вследствие того, что значительное количество энергии в нервной системе расходуется на поддержание работы ионных насосов, снижение энергопродукции ведет к избыточному поступлению в клетки ионов натрия и кальция, а также воды, вызывая отек и набухание нейронов и клеток глии. При переключении метаболизма глюкозы на анаэробный путь происходит накопление в тканях лактата, что усугубляет явления отека и ведет к дисфункции митохондрий. В результате целого ряда причин - дефицит энергии, продукция избыточного количества свободных радикалов, накопление в клетках ионов кальция – сопровождается избыточным выбросом в синаптическую щель активирующих нейротрансмиттеров – аспартата, глутамата, вследствие чего реализуется феномен эксайтотоксичности. Важным компонентом ишемического повреждения мозговой ткани является реакция иммунной системы, которая проявляется активацией микроглии, увеличением экспрессии белков острой фазы воспаления, синтезом биологически активных веществ, в частности цитокинов. Совокупность указанных биохимических процессов обуславливает включение целого ряда вариантов структурного поражения мозгового вещества. Острое падение кровотока ниже критического, для синтеза аденозинтрифосфорной кислоты, уровня ведет к развитию ишемического некроза с последующим формированием глиального рубца или кистообразованием. Оксидантный стресс, внутриклеточное накопление ионов кальция, эксайтотоксичность инициируют процесс апоптоза – запрограммированной гибели клеток. Кроме того, хроническая церебральная гипоперфузия, вызванная двусторонней частичной перевязкой сонных артерий у экспериментальных животных, вызывает процесс демиелинизации отростков нейронов в центральной нервной системе, которая наиболее выражена в перивентрикулярном белом веществе. Наиболее уязвимыми оказываются богато миелинизированные волокна, клетки – предшественники олигодендроцитов, а также незрелые олигодендроциты. Такой процесс

разворачивается на протяжении нескольких недель, являясь, по сути, одним из морфологических проявлений настоящей ХИМ. Важными механизмами поражения мозгового вещества при ХИМ являются уменьшение числа функционирующих синапсов и снижение активности существующих синапсов, уменьшение площади дендритного поля, с которого нейроны получают информацию для дальнейшей переработки. Совокупность указанных механизмов, в особенности в условиях персистирующей церебральной ишемии, способна вести к нарастанию дисфункции головного мозга, инициации механизмов его отсроченного повреждения, усугублению имеющихся нарушений, формированию неврологического дефицита. Исходя из того, что в основе развития ХИМ лежит поражение сосудистой системы и ХИМ представляет собой один из этапов сосудистого континуума, эффективная профилактика прогрессирования патологического процесса может состоять в минимизации действия факторов сердечнососудистого риска. Убедительно доказавшими свою эффективность являются такие терапевтические направления, как систематический контроль системного артериального давления, регулярный прием антитромботических препаратов, контроль нарушений липидного обмена и гипергликемии. Наличие кардиоэмболического синдрома или реальный риск его возникновения требуют назначения антикоагулянтов. В случае стенозирующего поражения магистральных артерий головы, в первую очередь внутренних сонных артерий, необходимо обсуждение целесообразности реконструктивных операций (цит. по М. Н. Дадашевой и соавт., 2011).

Согласно данным литературы частота когнитивного снижения между мужчинами и женщинами обычно сопоставима, при этом степень выраженности когнитивного расстройства не зависит от пола и семейного положения. В одном из исследований показано, что в группе больных с высшим образованием число случаев деменции было ниже, чем со средним (4,8 и 8% соответственно), однако эти различия были недостоверны (Дадашева

М. Н., Касаткин Д. С., Вишнякова Т. И. и др., 2011; Камчатов П. Р., Кудрявцева С. В., 2012; Сёмушкина Е. Г., Боголепова А. Н., 2013; Hachinski V. C., Liff L. D., Zilkha E. et al., 1975; Chilton J. M., Vaumbach G. L., 1995; Chimowitz M. I., Thompson D. W., Furlan A. J., 2001; Risch N., Herrell R., Lehner T. et al., 2009).

Обычно пациенты жалуются на низкую работоспособность, головную боль в утренние часы (тяжесть в голове, ощущение пульсации в голове при наклонах тела, натуживании), снижение внимания, памяти на текущие события, повышенную раздражительность, поверхностный и прерывистый сон, частые сновидения (черно-белые или цветные). Отмечается снижение настроения среди пациентов, часто отмечаются боли в области шейного отдела позвоночника (миофасциального характера - корешковые) либо в области грудного отдела (между лопаток) и поясницы. Наблюдения А. А. Скоромец и соавт. (2013) показали, что в неврологическом статусе выявляется легкая асимметрия мимической мускулатуры, особенно при имитации улыбки, оживление рефлексов орального автоматизма, асимметрия мягкого неба и язычка, умеренная гипотрофия мышц плечевого пояса со снижением мышечной силы в миотомах (С4-С6), уплотнение и болезненность при глубокой пальпации трапециевидных, грудино-ключично-сосцевидных мышц, мышц шеи и спины, анизорефлексия на верхних и нижних конечностях, оживление коленных рефлексов, снижение ахилловых рефлексов, отсутствие или резкое снижение рефлекса с длинного разгибателя большого пальца ноги (признак нарушения функции корешка L5, что подтверждалось корешковой гипестезией в соответствующем дерматозе, укорочением вибрационного чувства на лодыжках). Выявлялся симптом Бабинского у обследованных больных и обычно был у пациентов со скрытым левшеством.

«...Цветное дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий и вен и церебральных (интракраниальных) артерий было выполнено более чем у половины больных основной группы. Почти у всех обследованных, автором работы, были выявлены признаки атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (комплекс интима-

медиа 1,2 мм, неравномерно утолщен, с нарушением дифференцировки); гемодинамически значимых стенозов выявлено не было. В работе отмечается, что кровоток по интракраниальным артериям (средней мозговой, передней мозговой, задней мозговой) не всегда было возможно оценить вследствие непроницаемости височных окон для локации с обеих сторон. Артерии позвоночника обычно входили в костный канал в типичном месте без гемодинамически значимой деформации хода на уровне превертебрального и костного сегментов (диаметр позвоночных артерий в среднем был 3,4 - 3,5 мм), кровоток по интракраниальному отделу позвоночных артерий и основной артерии был компенсирован» (цит. по А. А. Скоромец, 2013).

В другой работе, автор считает, что примером такой дизрегуляторной патологии является дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ). Так, В. И. Скворцова (2003) обнаружили у больных, страдающих ДЭ, повышенные титры ауто-антител к нейроспецифическим белкам в периферической крови, что свидетельствует, по ее мнению, о наличии у обследованных пациентов сосудисто-тканевых воспалительных и аутоиммунных процессов, вносящих собственный вклад в механизмы деструкции нервной ткани. Мы согласны, что основные факторы, способствующие формированию хронической недостаточности мозгового кровообращения, - атеросклероз и артериальная гипертензия (АГ) неизменно связаны с развитием воспалительных реакций, нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера. В. И. Скворцова (2003) считает, что даже незначительное количество провоспалительных агентов обуславливает прогрессирование атерогенеза и, как следствие, хроническую ишемизацию головного мозга. С другой стороны, циркулирующие воспалительные медиаторы могут достигать «эндокринного» мозга и оказывать на него длительное подпороговое воздействие, сопровождающееся изменениями секреции гипоталамических и гипофизарных гормонов, а также структурной перестройкой клеток гормонпродуцирующих ядер. Это приводит к формированию комплекса циркуляторных и метаболических изменений, прогрессированию атерогенеза, возникновению АГ

или утяжелению ее течения и, в конечном счете, к формированию ДЭ. При этом наибольший вклад в прогрессирование АГ и атеросклероза вносят гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, ренин-ангиотензиновой и тиреоидной гормональных осей. Таким образом, по мнению В. И. Скворцова (2003), проведенное исследование позволило установить наличие существенных различий в содержании гормонов тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой систем у больных с ДЭ I и II стадии.

«...Учитывая важную роль тиреоидных гормонов в формировании ЦНС в процессе онтогенеза, восстановлении после черепно-мозговой травмы и сохранении когнитивных функций, автор данной работы предполагает, что уменьшение концентраций гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси в плазме крови не только сопутствует атеросклеротическим и дезадаптивным изменениям у больных с ДЭ, но может вносить и собственный вклад в диффузное поражение ткани головного мозга на фоне недостаточности его кровоснабжения. Результаты приведенной выше работы свидетельствуют об участии гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, тиреоидной и ренин-ангиотензиновой систем в формировании ДЭ. В то же время гипотеза о возможном механизме нарушения конверсии и снижении активности ренина в плазме крови этих пациентов нуждается в подтверждении, но если она верна, то коррекция доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента наряду с назначением противовоспалительных средств могла бы способствовать замедлению процессов, приводящих к прогрессированию хронической недостаточности мозгового кровообращения» (цит. по В. И. Скворцовой, 2003).

Таким образом, анализ выше приведенных данных свидетельствует о значительном интересе исследований к данной проблеме в плане изучения патогенеза и разработке методов патогенетического лечения ДЭ.

Развитие ишемии тканей головного мозга, вызванные общими гемодинамическими нарушениями и местными факторами, на наш взгляд,

можно было бы устранить с помощью интервальной гипокситерапии, которая способна вызвать постгипоксическое расширение пиальных сосудов головного мозга.

1.4 Клинико-функциональные особенности состояния организма человека при развитии дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза

Схема диагностики ДЭ в клинической практике нередко приводит как к гипердиагностике, так и недостаточности диагностика ДЭ. Для постановки правильного диагноза необходимо наряду с получением подробных данных анамнеза, тщательным исследованием неврологического статуса и состояния внутренних органов (прежде всего состояния сердечнососудистой системы) проведение ряда параклинических методов исследования, среди которых ведущими являются нейровизуализационные, нейропсихологические методы и методы исследования сосудов, кровоснабжающих мозг. Наиболее часто рекомендуются следующие дополнительные методы обследования:

- нейропсихологическое исследование с обращением особого внимания на состояние памяти, внимания и интеллекта;
- КТ или МРТ головного мозга;
- УЗИ сосудов, кровоснабжающих мозг: общей и внутренней сонной артерий, подключичной и позвоночной артерий и главных внутримозговых артерий (передней, средней и задней мозговых, основной артерии), а при необходимости – рентгеноконтрастная церебральная ангиография или магнитно-резонансная ангиография;
- ЭКГ и измерение АД в динамике, при необходимости ЭхоКГ, холтеровское мониторирование, суточный мониторинг АД;
- исследование реологических свойств крови и системы гемостаза;
- исследование липидного (липидограмма) и углеводного (содержание глюкозы в крови) обмена (Чуканова Е. И., 2004; Кадыков А. С., Шахпаронова

Н. В., 2012; Араблинский А. В., Макотрова Т.А., Трусова Н. А., 2014).

Предполагается, что диагноз дисциркуляторной энцефалопатии можно установить на основании клинической картины заболевания, наличия факторов риска развития цереброваскулярного заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз, фибрилляция предсердий и др.) и исключения других заболеваний со схожей симптоматикой (Парфенов В. А., 2002).

Д. В. Неверовский (2012) считает, что наиболее важная проблема в диагностике заболевания – своевременное распознавание случаев, имитирующих ее основные проявления, такие как, первичные головные боли, заболевания периферического вестибулярного аппарата, тревожно-фобические расстройства, депрессия, сопровождающаяся расстройствами когнитивной сферы, дефицит фолатов и витамина В₁₂, гипотиреоз, хронические лекарственные интоксикации, дегенеративные деменции и ряд других. Клиническая картина дисциркуляторной энцефалопатии характеризуется прогрессирующим течением (Алексеева Н. С., Кириченко И. М., 2006; Неверовский Д. В., 2012).

Его коллега считает, что подобные жалобы могут быть проявлением эмоционально-тревожных и депрессивных расстройств, не ассоциированных с сосудистой патологией головного мозга. Дифференциальный диагноз этих жалоб имеет большое клиническое значение, так как в дальнейшем он определяет правильную тактику ведения пациентов (Парфенов В. А., 2002; Толмачева В.А., 2005).

Тем не менее, у пациентов с выраженными симптомами депрессии можно отметить недостаточное внимание к своему внешнему виду и личной гигиене. Обычно отмечается психомоторная заторможенность, что проявляется аспонтанностью и замедленностью эмоциональных реакций. При выраженной депрессии возможны агитация, суицидальные мысли и действия (Akiskal H. S., Weller E. S., 1989; Mayberg U. S. et al., 1999; Modrego P. J., Ferrandez J., 2004; Sacher J., 2011). Пациенты с депрессивными нарушениями могут и не предъявлять жалобы на постоянно сниженный фон настроения, равнодушие,

безучастность и отрешенность. Они нередко акцентируют внимание врача на жалобах соматического характера, таких как необъяснимая усталость, общая слабость, головная боль, головокружение, боль в спине и др. Возможны жалобы на раздражительность, неустойчивость внимания, отсутствие аппетита, нарушения сна. В то же время у большинства таких пациентов при неврологическом обследовании не выявляется каких-либо значимых нарушений. Они могут хорошо выполнять нейропсихологические тесты, особенно те, при которых не имеет значения время выполнения (Lang A. E., Lozano A. M. 1998; Thomas A., Kalaria R. N., O'Brien J. T., 2004; Jordan L. C., Hillis A. E., 2006).

Мы согласны, что при обследовании следует получить детальную информацию о его семейном положении, профессиональной деятельности и образовании, т.е. о социальном статусе больного. Уточнить наличие вредных привычек, включая употребление алкоголя, транквилизаторов, опиатов, стимуляторов и курение марихуаны. Это важно, поскольку некоторые из этих пациентов могут иметь ту или иную форму зависимости. Следует подробно расспросить о любых затруднениях в таких социальном статусе больного, ситуациях, как публичные выступления, прием пищи в общественном месте или пользование общественным туалетом. Для пациентов с социальной фобией характерны опасения относительно низкой оценки со стороны окружающих лиц. Возможны и специфические фобии, связанные с конкретными ситуациями, например страх высоты, насекомых, крови, замкнутых (Modrego P. J., Ferrandez J., 2004) или, наоборот, открытых пространств.

Для достоверного дифференциального диагноза периферических вестибулопатий и дисциркуляторной энцефалопатии необходимо специальное отоневрологическое обследование (Крыжановский Г. Н., 1997). Наиболее простым и информативным методом служит проба Дикса-Холлпайка, позволяющая установить доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение вследствие поражения заднего полукружного канала (Парфенов В. А., Абдулина О. В., Замерград М. В., 2007).

Надо помнить, что когда нет неврологических или вестибулярных причин головокружения может возникнуть необходимость в психиатрическом обследовании. Широкая распространенность психогенного головокружения была отмечена Т. Брандт в 1994 году (Гурфинкель В. С., Бабакова А. И., 1995; Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А.Б., 2006).

Появление головокружения, ощущение неустойчивости и дискомфорт у таких пациентов обычно возникают в ситуациях, когда требуется повышенная координация движений в связи с определенными перцептивными стимулами, например переход дороги, открытое пространство и т. д., что расценивается как постуральная фобическая неустойчивость. Микроневрологическая симптоматика на ранней стадии заболевания в виде оживления сухожильных рефлексов или анизорефлексии, феноменов орального автоматизма, явлений вегетативной дисфункции может быть врожденной или являться следствием иных заболеваний (интоксикации, травмы головы, множественная сенсорная недостаточность и т.п.) (Вельтищев Д. Ю., 2010; Неверовский Д. В., 2012).

Важно, что такая симптоматика может создать видимость цереброваскулярной патологии. Поэтому при проведении дифференциального диагноза ведущую роль отдают нейропсихологическому обследованию, т.к. когнитивные нарушения являются наиболее достоверным показателем хронического ишемического поражения головного мозга, а также анализу данных КТ, МРТ головного мозга и дуплексного сканирования артерий головы.

Неуклонно прогрессирующее заболевание приводит к тому, что клиническая картина третьей стадии характеризуется сосудистой деменцией, которая начинает проявляться нарушением профессиональной, социальной, бытовой адаптации с инвалидизацией больного. Критерии диагноза деменции требуют наличия у пациента нарушений памяти и, по крайней мере, еще одной когнитивной функции (внимания, ориентации, речи, праксиса, исполнительных функций, зрительно-пространственной ориентации). Изменения должны быть достаточно серьезными и нарушать привычную повседневную деятельность.

Когнитивные нарушения при деменции носят постоянный характер и протекают на фоне ясного сознания. Сосудистую деменцию некоторые авторы определяют как группу синдромов с гетерогенными патологическими механизмами. Выделяют три наиболее частых механизма развития сосудистой деменции - множественные кортикальные инфаркты, инфаркт «стратегической зоны» мозга и поражение мелких церебральных артерий, М. Roth (1969) классифицировал психические расстройства в пожилом возрасте на пять основных категорий, в число которых входил и артериосклеротический психоз (Mayer-Gross W., Slater E., Roth M., 1969). V. Hachinski в 1975 г. предложил концепцию мультиинфарктной деменции, рассматривая деменцию как совокупный повреждающий эффект на повторное нарушение мозгового кровообращения (Hachinski V. C. et al., 1975). В 1985 г. Loeb предложил термин «сосудистая деменция» (Цит. по Д. В. Неверовскому, 2012).

«...При описании клинических особенностей дисциркуляторной энцефалопатии на третьей стадии или сосудистой деменции Д. В. Неверовский (2012) обращает внимание на полиморфность неврологических нарушений и их сочетание с нейропсихологическими нарушениями. Наличие того или иного синдрома определяется локализацией и выраженностью поражения головного мозга. Нарушение обработки сенсорной информации и интеграционных процессов в ЦНС является причиной постуральной неустойчивости при энцефалопатии. Нарушения координации у пожилых лиц с данным заболеванием чаще обусловлены поражением лобно-стволовых путей с развитием лобной атаксии или апраксии ходьбы. При обследовании таких пациентов можно выявить феномен противодержания - сопротивление пассивному движению в конечностях, которое увеличивается при приложении силы, феномен противодержания часто сочетается с хватательными рефлексамии. По мере прогрессирования заболевания у пациентов наблюдаются эмоциональные нарушения в виде насильственного смеха и плача. Эти эмоции часто не соответствуют сентиментальным стимулам, эмоциональный ответ носит либо чрезмерный характер, либо противоположный, либо

насильственный смех и плач появляются спонтанно. При цереброваскулярном заболевании псевдобульбарный синдром является следствием повторных двусторонних инфарктов в полушариях головного мозга, особенно в области внутренних капсул. В поздних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии часто наблюдаются безынициативность, замедленность мышления. Память страдает в умеренной степени в результате снижения активности и избирательности воспроизведения при сохранности процессов запоминания и хранения информации. При этом использование специальных методик тестирования памяти, таких как организация запоминания и подсказки при воспроизведении подтверждают отсутствие нарушений памяти, характерного для болезни Альцгеймера. Весьма характерным для когнитивных нарушений сосудистого генеза является и нарушение конструктивного праксиса» (цит. по Д. В. Неверовскому, 2012).

При нейропсихологическом исследовании I стадии выявляются легкие когнитивные нарушения преимущественно нейродинамического характера (нарушение концентрации внимания, спонтанность, снижение умственной работоспособности), невротоподобные расстройства, главным образом астенического типа, которые, однако, могут быть компенсированы больным и существенным образом не ограничивают его социальную адаптацию (Прокопенко С. В. и соавт., 2015).

Особой чертой следующей стадии является формирование характерных клинических синдромов, существенно снижающих функциональные возможности больного: объективно выявленных когнитивных нарушений, достигающих степени умеренных когнитивных расстройств, связанных с дисфункцией лобных долей и выражающихся в нарушении инициации, планирования, осуществления поэтапной умственной деятельности, затруднении переключаемости и контроля над достижением запланированного результата. Нарушение памяти носит вторичный характер, отсроченное воспроизведение предъявленной информации облегчается с помощью подсказок. Удаётся выделить объективную неврологическую симптоматику,

достигающую синдромального уровня, – пирамидный, экстрапиримидный, вестибуломозжечковый, псевдобульбарный синдромы. Проявляются аффективные расстройства – апатия, эмоциональная лабильность, депрессия, повышенная раздражительность и расторможенность. Возможны легкие тазовые расстройства, в начале, в виде учащенного мочеиспускания в ночное время. На этой стадии страдает профессиональная и социальная адаптация больного, значительно снижается его работоспособность, но он сохраняет способность обслуживать себя.

При третьей стадии характерны те же синдромы, что и при II стадии, но их инвалидизирующее влияние существенно возрастает. Когнитивные нарушения достигают степени деменции и сопровождаются грубыми аффективными и поведенческими нарушениями (снижением критики, апатобулическим синдромом, расторможенностью). При обследовании наряду с лобно-подкорковым типом когнитивных нарушений обычно определяются и признаки нейродегенеративного процесса, проявляющиеся в выполнении тестов на память, речь, праксис, мышление. Развиваются грубые нарушения ходьбы и постурального равновесия с частыми падениями, выраженные мозжечковые расстройства, тяжелый паркинсонизм, недержание мочи. Как правило, отмечается сочетание нескольких основных синдромов. Нарушается социальная адаптация, больные постепенно утрачивают способность обслуживать себя и нуждаются в постороннем уходе, что является критерием именно этой стадии ДЭ (Мостовой Л. Я., 2003; Парфенов В. А., Замерград М. В., 2005; Прокопенко С. В. и соавт., 2015).

У лиц среднего и пожилого возраста, длительно (5 лет и более) страдающих АГ, выявлено снижение когнитивных функций. Когнитивные расстройства обнаруживаются как по скрининговым шкалам КШОПС и тесту рисования часов, так и по показателям слухоречевой памяти, концентрации внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов, речевой продукции, пространственной ориентации. Особенно значимым может быть снижение когнитивных функций по шкалам, оценивающим функции лобных

долей головного мозга, - усвоение и закрепление программы действия, способности к обобщению и анализу, концептуализации, количество perseverаций и хаотичных ответов (Старчина Ю. А. и соавт., 2005; Takahashi H., Asano K., Nakayama H., 1996; Vinters H.V. et al., 2000; Lammie G. A., 2002).

У пациентов с АГ когнитивные расстройства были неамнестического типа, они в той или иной мере затрагивали все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени - нейродинамические показатели когнитивных функций (речевая активность, способность концентрации внимания, скорость психомоторных процессов), что согласуется с результатами исследований других авторов (Harrington F., Saxby U.K., McKeith I. G. et al., 2000; Vicaria A., Martinez C. D., Barello D. et al., 2005).

У лиц с длительной АГ довольно часто отмечается поражение белого вещества головного мозга в виде субкортикального и/или перивентрикулярного лейкоареоза, реже - единичные бессимптомные лакунарные инфаркты. Причем выраженность поражения белого вещества головного мозга оказывает влияние преимущественно средний уровень систолического АД. Тяжесть поражения белого вещества головного мозга коррелирует со снижением показателей нейропсихологических тестов. Характер когнитивных нарушений и изменений головного мозга по данным МРТ (умеренно выраженный лейкоареоз, единичные лакуны при отсутствии существенной атрофии головного мозга) позволяет предположить наличие лобно-подкорковой дисфункции как основного механизма развития когнитивных нарушений (Яхно Н. Н., Захаров В. В., 1997; Яхно П. Л., Левин О. С., Дамулин И. В., 2001; Kario A., Matsuo T. et al., 1996).

В заключении литературного обзора можно привести результаты исследования Ю. А. Старчиной (2005), где отмечается, что жалобы пациентов на снижение памяти, безусловно, очень важны, так как позволяют заподозрить наличие когнитивных расстройств, однако сопоставление результатов нейропсихологических тестов и жалоб пациентов на снижение памяти показывает, что последние не имеют определяющего значения при диагностике

когнитивных нарушений. Среди пациентов, которые предъявляли жалобы на субъективное снижение памяти, когнитивные функции нередко оставались нормальными. Напротив, при обследовании пациентов, которые не предъявляли таких жалоб, когнитивные расстройства, тем не менее, выявлялись, что указывает на возможность бессимптомного развития когнитивных нарушений, по крайней мере, на ранней стадии. Как показало исследование, у пациентов с АГ когнитивные расстройства служат первым проявлением хронического сосудистого поражения головного мозга, в то время как их жалобы на головную боль, головокружение и др. чаще являются симптомами сочетанных неврологических заболеваний, например головных болей напряжения и эмоциональных расстройств (Старчина Ю. А. и соавт., 2005).

Конечно, объективная информация о пациенте, данные МРТ, ЭЭГ и др., важны в первую очередь для врача, для постановки правильного диагноза и назначения адекватного лечения. В то же время, пациент, в основном оценивает свое состояние по собственному самочувствию и поэтому так важно, чтобы в процессе лечения эти негативные проявления болезни носили менее выраженный характер, хотя при этом, в силу их возраста, материальный субстрат болезни не всегда устраним. В то же время, предлагаемое нами усиление кровоснабжения центров головного мозга со сниженной функцией, может расширить компенсаторные возможности за счет их активации или включения дублирующих структур.

1.5 Современные методы лечения дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза

В пожилом возрасте когнитивные нарушения имеют разные этиологию и патогенез, при этом связаны как с естественными инволютивными изменениями головного мозга, так и с разнообразными органическими его поражениями. Несомненно, лечение таких нарушений должно быть комплексным и включать коррекцию дисметаболических расстройств,

воздействие на микроциркуляцию, церебральный метаболизм и нейротрансмиттерную недостаточность, являющуюся основой когнитивных расстройств. Применение такого комплексного подхода способствует уменьшению выраженности произошедших нарушений и, вероятно, снижает темп их прогрессирования (Боровкова Т. А., Мякотных В. С., 2000; Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б., 2006; Волошин П.В., Тайцлин В.И., 2012; Erdo S.L. et al., 1996).

Достигнуть высокую эффективность лечебных мероприятий у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) возможно при своевременном начале терапии. Поэтому особого внимания заслуживают лица с начальными явлениями когнитивных нарушений, лечение которых до развития выраженных интеллектуально-мнестических нарушений может оказаться достаточно эффективным. Необходимо своевременное выявление группы больных с высоким риском последующего развития деменции и выделение в самостоятельную нозологическую форму легких когнитивных нарушений. Она проявляется снижением памяти при практически нормальном общем состоянии интеллекта, сохранностью активности в повседневной жизни, отсутствием проявлений деменции или делирия. Оказалось, что в их развитии играют роль разные факторы (естественное старение, нейродегенерация, цереброваскулярное заболевание), вследствие чего наличие их может быть ассоциировано с разными формами деменции сосудистого и дегенеративного характера, сочетания указанных факторов (Luscher T. F., Notl G., Vanhoutte P. M., 1996).

Полученные данные убедительно доказывают, что результаты клинических исследований, проведенных, в частности, с использованием методов нейропсихологического тестирования, подтверждаются результатами инструментального изучения церебрального кровотока и функциональной активности головного мозга (Камчатов П. Р., Кудрявцева С. В., 2012).

Важнейшим механизмом обеспечения компенсации нарушенных функций и замедления прогрессирования заболевания является активация

механизмов нейропластичности (Гусев Е. И., Камчатнов П. Р., 2004). Интересно, что некоторые биологически активные вещества, концентрация которых в мозговой ткани при повреждении возрастает (медиаторы воспаления, активирующие нейротрансмиттеры, цитокины и др.), при определенных условиях сами являются факторами, стимулирующими репаративные процессы. Положительные последствия может иметь и активация глутаматергической нейротрансмиссии, учитывая, что функционирование глутаматергической передачи самым тесным образом связано с формированием новых синаптических связей, организацией нейронных ансамблей и, в конечном итоге, приобретением новых навыков и восстановлением утраченных. Мы согласны, что в этой ситуации применение препаратов, обладающих нейротрофическим, нейропротективным действием, вероятно, способно замедлить течение поражения мозгового вещества, причем необходимым условием достижения эффективности терапии является использование всего спектра немедикаментозного лечения, позволяющего использовать возможности когнитивного резерва (Камчатнов П. Р., Кудрявцева С. В., 2012; Dijkhorst-Oei L. T., Beutler J. J., Stroes E. S. et al., 1998; Duan C., Yan F., Song X., Lu G., 1999; Muresanu D. F., 2009).

Имеются убедительные результаты клинических исследований, которые свидетельствуют о повышении эффективности лечения при включении в комплексную терапию препаратов, оказывающих положительное воздействие на обмен веществ в головном мозге. Так, например, применение холина альфосцерат при проведении реабилитационной программы у больных, перенесших ишемический инсульт, позволяет не только повысить эффективность проводимой терапии, но и снизить материальные затраты, необходимые для достижения положительного эффекта (Камчатнов П. Р., Абусуева Б. А., Есин Р. Г. и др., 2012).

Сходные данные были получены и при использовании немедикаментозного способа коррекции двигательных нарушений и церебральной гемодинамики с применением метода наружной

контрапульсации (Батышева Т. Т., Пивоварчик Е. М., Камчатнов П. Р. и др., 2009).

Затрудняет проведение комплекса лекарственных и немедикаментозных воздействий у пожилого пациента с когнитивными нарушениями его эмоциональное состояние. Часто возникающие аффективные расстройства непсихотического уровня - тревожные, депрессивные, астенические - способствуют негативному отношению к лечебному процессу, а также объективно оценить реальные и возможные преимущества проведения терапии, что в конечном итоге значительно снижает приверженность пациента лечению. Важно также, что улучшению эмоционального состояния пациента и, соответственно, повышению приверженности лечению, может способствовать устранение таких значимых жалоб, резко снижающих качество жизни, как болевые синдромы различной локализации, головокружение, нарушения равновесия, диссомнические расстройства (Камчатнов П. Р., Кудрявцева С. В., 2012).

В ряде работ проявлен интерес к препарату анвифен - ноотропному средству. В результате открытого рандомизированного перекрестного исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, была продемонстрирована полная биоэквивалентность анвифена и оригинального препарата фенибут. Необходимо отметить, что препарат, представляющий собой дериват γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), был синтезирован специально в качестве аналога данного нейротрансмиттера, обладающего, в отличие от самой ГАМК, способностью беспрепятственно проникать через гематоэнцефалический барьер (Шульгина Г. И., Зяблицева Е. А., 2006). Активируя ГАМК-рецепторы, анвифен облегчает передачу нервных импульсов в центральной нервной системе, опосредованную данным типом рецепторов, что приводит к нормализации баланса между активирующими и тормозными нейромедиаторами обеспечивает восстановление функционального состояния головного мозга. Серьезным подтверждением наличия у препарата ноотропной активности является выявленная способность облегчать межполушарную

передачу, вследствие чего обосновывается его позитивное влияние на процессы обучения и удержания информации (Молодавкин Г. М., Тюренков И. Н., Бородкина Л. Е., 2009). Высказывается предположение о способности препарата оказывать нейроиммуномодулирующее действие (Самотруева М. А., Овчарова А. Н., Тюренков И. Н., 2008).

«...В экспериментальных условиях было показано, что применение непосредственно фенибута и некоторых его солей обеспечивает улучшение переносимости ткани головного мозга острой ишемии, причем положительное действие препарата было установлено при разных моделях ишемии - как глобальной, так и регионарной. Предварительное, предшествующее прекращению кровотока введение препаратов, помимо собственно цитопротективного эффекта, обеспечивало уменьшение выраженности такого нежелательного феномена, как состояние постишемической гипо- или гиперперфузии. Положительный эффект подтверждался морфологически и результатами целого ряда тестов, позволяющих оценить функциональное состояние экспериментальных животных» (цит. по П.Р. Камчатову и соавт., 2012).

Повышение антигипоксической активности анвифена возможно за счет применения комбинированных схем терапии с включением в терапевтический комплекс других препаратов, оказывающих положительное воздействие на церебральный метаболизм. Важной предпосылкой для проведения комплексной терапии является хорошая переносимость препарата и крайне низкая вероятность лекарственных взаимодействий. В условиях острого эксперимента была продемонстрирована дополнительная антигипоксическая активность при одновременном применении анвифена, метапрота и некоторых других препаратов нейропротекторного действия в комбинации с пирацетамом у крыс. Причем, комбинированное лечение оказывало более мощное защитное действие, чем монотерапия или расчетное суммарное действие двух препаратов, что позволило рассматривать полученный эффект как супераддитивный. Важным представляется воздействие анвифена на

эмоциональное состояние пациента. Результаты экспериментальных и нейрофизиологических исследований позволяют считать, что на фоне применения препарата наблюдается повышение не только тормозных, но и возбуждающих компонентов реакций на все раздражители, как активирующие, так и тормозные, что дает веские основания рассматривать фенибут в качестве атипичного транквилизатора. При этом отсутствие способности препарата взаимодействовать с разными подтипами холино- и адренорецепторов, а также с бензодиазепиновыми рецепторами является дополнительно важным моментом. Так, исследования, проведенные на лабораторных животных, позволили установить, что при однократном внутрибрюшинном введении препарата отсутствуют статистически достоверные изменения концентрации серотонина и дофамина в разных структурах мозга, притом, что имеется незначительное снижение содержания норадреналина в гиппокампе (Тюренков И. Н., Кудрин В. С., Наркевич В. Б. и др., 2009).

На основании полученных данных разработаны дифференцированные программы обучения методом биотехнического управления с использованием обратной связи по реоэнцефалограмме, направленные на коррекцию показателей РЭГ и улучшение кровообращения головного мозга.

Аппаратная регистрация и количественная оценка РЭГ с помощью ЭВМ позволяет использовать выбранный параметр для осознанного управления (саморегуляции) в заданном направлении. Важно, что появилась возможность произвольного управления произвольными функциями организма человека (тонус сосудов) при предъявлении параметра функции, который при обычных условиях либо не ощущается, либо ощущается слабо. Искусственное усиление с помощью технических средств информационной компоненты способствует активизации сенсорного контроля, осуществляющегося по принципу управления с отрицательной обратной связью. Таким образом, механизм действия метода можно объяснить с позиций концепции сенсорного синтеза (Лобзин В. С., Решетников М. М., 1986; Коган

О. Г., Найдин В. Л. 1988; Шток В. Н., Ронкин М. А., Анзимиров В. Г., 1996; Сорокина Н. Д., Селицкий Г. В., Теремецва Е. С., 1914).

Изменение показателей РЭГ, а также степени выраженности субъективных симптомов указывает на клиническую эффективность метода в лечебно - реабилитационных мероприятиях, проводимых у больных СДЭ (Bitsadze A. N., 2014). Этот метод может успешно применяться для реабилитационного и восстановительного лечения больных с цереброваскулярными заболеваниями на санаторно-курортном этапе (Bitsadze A. N., 2014).

1.6 Влияние гипоксии на состояние центральной нервной системы и методы снижения ее негативного влияния

Развитие когнитивных нарушений – одно их наиболее частых клинических проявлений ДЭ. Уже на ранних стадиях ДЭ когнитивные расстройства определяются приблизительно у 87 – 92% пациентов. При ДЭ наиболее часто встречающимися когнитивными расстройствами являются: нарушение планирования и организации своей жизнедеятельности, снижение интеллектуальных процессов, способности к обобщению и умозаключениям, а также снижение темпа мыслительных процессов и концентрации внимания; нарушение самостоятельного воспроизведения информации (Захаров В. В., 2006; Левин О. С., 2010).

Известно, что ткани головного мозга человека нуждаются в наибольшем потреблении кислорода, нежели любые другие, и особенностью метаболизма мозга является интенсивный окислительный обмен (Болдырев А. А., 2003; Гомазков О. А., 2011). Ухудшение капиллярного кровообращения, уменьшение содержания кислорода и глюкозы в крови, сдвиг метаболизма глюкозы в сторону анаэробного гликолиза, лактатацидоз, гиперосмолярность, капиллярный стаз, склонность к тромбообразованию, деполяризация клеток и клеточных мембран, активация микроглии, которая начинает вырабатывать

нейротоксины, что наряду с другими патофизиологическими процессами приводит к гибели клеток (Гусев Е. И., Скворцова В. И., 2001; Болдырев А. А., 2003; Гомазков О. А., 2011). При недостаточном кровоснабжении мозга механизмы компенсации могут истощаться, энергетическое обеспечение мозга становится недостаточным, в результате чего сначала развиваются функциональные расстройства, а затем и структурные изменения тканей мозга (Forette F., Seix M. L., Staessen J. A. et al., 1998). Митохондриальная недостаточность приводит к нарушению баланса внутриклеточного кальция в нейроне и, в конечном счете, – к гибели клетки. С патобиохимических позиций при ДЭ в условиях хронической гипоперфузии происходит развитие оксидантного (оксидативного) стресса. Окислительный стресс – процесс образования супероксидов – «активных форм кислорода», приводящих к активации апоптоза и разрушению клеточного содержимого, включая ДНК. Острый и длительно протекающий ОС служит причиной патохимических проявлений эндотелиальной дисфункции, развития инсульта, дисциркуляторной энцефалопатии, нейродегенеративной патологии и других патологических состояний мозга. Исходно окислительный стресс предназначен для выполнения естественной биологической функции – упорядочения клеточного пула (Eltchaninova S. et al., 1998). При наличии длительно существующей хронической гипоксии мозга окислительный стресс служит триггером для включения биохимического каскада апоптоза. Предполагают, что процесс программированной гибели нейронов играет ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза зрелой мозговой ткани. Еще больше оснований предполагать наличие нейронального апоптоза в случаях безинсультного течения церебрального сосудистого заболевания, кратковременной ишемии при ангиоспазме или тромбоэмболии, проявляющихся обратимым или ремитирующим неврологическим дефицитом.

Лечение хронической ишемии должно быть направлено на предупреждение дальнейшего прогрессирования ДЭП и возникновения обострений в течение данного заболевания, то есть развития

цереброваскулярных кризов, транзиторных ишемических атак и инсультов (Чуканова Е. И., Ходжамжаров Б. Э., Чуканова А. С., 2012).

При подборе медикаментозных препаратов при хронической ишемии мозга следует учитывать способность одного и того же препарата воздействовать на разные звенья патологического процесса. В условиях полипрагмазии, когда пациенты вынуждены принимать одновременно по 10 -15 различных препаратов, приоритет отдается лекарственным средствам комплексного действия (Волошин П. В., 2012). К таким средствам, традиционно применяемым при сосудистых заболеваниях головного мозга, относятся отечественные антиоксидантные препараты - цитоплавин, мексидол и близкий к нему по составу мексиприм. Мексиприм эффективен при нарушениях энергетического обеспечения нейронов при избытке свободных радикалов, а также при нарушениях синаптической (преимущественно дофаминергической) передачи. Особого внимания заслуживают аффективные нарушения (Одинак М. М., Вознюк Н. А., 2003; Воронина Т. А., 2005; Duffau Н., 2006). Для каждой мишени можно предложить перечень наиболее эффективных препаратов с учетом их комбинированного действия. Для коррекции энергообеспечения нейронов - актовегин, солкосерил, неотон, цитиколин (цераксон), цитофлавин, церебролизин, мексидол, мексиприм, при наличии ацидоза - ТНАМ (триметамин); для коррекции процессов перекисного окисления - индометацин, 21-аминостероиды, цитиколин (цераксон), церебролизин; при избытке свободных радикалов - антиоксиданты (актовегин, солкосерил, токоферол, цитиколин (цераксон), глицин, мексидол, мексиприм, цитофлавин, церебролизин); для коррекции эксайтотоксического действия нейротрансмиттеров - антагонисты нейро-трансмиттеров (глицин и др.); при инфлюксе Ca^{2+} в нейрон - блокаторы Ca^{2+} -каналов (нимодипин, нимотоп); при демиелинизации, нарушении синаптической передачи - донаторы холина цитиколин (цераксон), глиатилин, антихолинэстеразные средства, кортексин, церебролизин, мексидол, мексиприм; для снижения глутамат-индуцированного апоптоза - церебролизин, цитиколин (цераксон). Эти же препараты можно

использовать и при острой церебральной ишемии. При наличии аффективных расстройств оптимальными являются антидепрессанты (Fenzl E. et al., 1986; Erdo S.L. et al., 1996; Bondy B., 2002; Konig P., Bitiriol T., Zimmermann-Meinzingen S., 2009).

В последние годы в восстановительной медицине, в частности, для неврологических и нейрохирургических больных широко используются методы светотерапии (зеленый, красный и синий свет). В зависимости от цели и задач реабилитации применяется облучение через кожные покровы или интраоперационно (непосредственно на нервные стволы). Использование зеленого света или монохромного некогерентного излучения с длиной волны 540 нм оказалось наиболее физиологичным. Зеленый свет уравнивает процессы возбуждения и торможения в ЦНС, улучшает вегетативную регуляцию, нормализует сосудистый тонус. Он избирательно поглощается флавопротеидами дыхательной цепи, т.е. способен изменять клеточное дыхание в облучаемых тканях, снижает отечность тканей за счет улучшения микроциркуляции, а также оказывает умеренное антиспастическое действие. Это исследование основано на обследовании 75 пациентов (58 мужчин и 17 женщин), средний возраст $52,9 \pm 1,9$ года с ХИМ на фоне атеросклеротического поражения прецеребральных артерий. В основную группу вошли 43 пациента, получавшие фотохромотерапию монохромным некогерентным излучением с длиной волны 540 нм. Контрольную группу составили 32 пациента (Иванова Н. Е., Кирьянова В. В., Машковская Я. Н., 2010).

Одним из этиологических факторов дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) являются артериальная гипертензия (АГ) и связанные с ней острые и/или хронические нарушения кровообращения, приводящие к гипоксии тканей (Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Бурд Г. С., 2000). В патогенезе самой АГ важную роль играет дисфункция эндотелия, которая проявляется, в частности, повышенным накоплением супероксида и других активных форм кислорода в клетках сосудистой стенки (оксидативный стресс) и связанным с этим ослаблением вазодилататорного эффекта оксида азота. Основным фактором,

регулирующим выраженность оксидативного стресса, является инактивация активных форм кислорода комплексом функционально взаимосвязанных антиоксидантных ферментов (Ельчанинова С. А., Кореньяк Н. А., Смагина В. и др., 2002). В этой работе было показано, что у больных АГ как в период ухудшения, так и в период стабильного течения болезни на фоне терапии базисными антигипертензивными препаратами имеется выраженный оксидативный стресс, персистирующий на фоне сниженной активности основных антиоксидантных ферментов - супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы (ГП). Исходя из представлений о системном характере недостаточности антиоксидантных ферментов при АГ, а также данных о вовлеченности активных форм кислорода в повреждение тканей мозга при цереброваскулярных нарушениях, авторы предположили, что оксидативный дисбаланс может вносить существенный вклад в развитие ДЭ на фоне АГ, а воздействия, направленные на повышение активности антиоксидантных ферментов, способны приводить к благоприятным изменениям церебральной гемодинамики и клинической симптоматики. Одним из воздействий, способных вызывать такой оксидантный стресс с повышением активности антиоксидантных ферментов, является интервальная гипоксия (Ельчанинова С. А., Кореньяк Н. А., Смагина В. и др., 2002).

Интервальная гипоксия, комплексно повышающая адаптивные возможности тканевого метаболизма и сердечно-сосудистой системы, может приводить к сопряженным изменениям активности антиоксидантных ферментов, показателей мозгового кровотока и клинической симптоматики. Это свидетельствует об участии сниженной активности антиоксидантной системы в патогенезе ДЭ при АГ и согласуется с мнением о целесообразности использования для лечения ДЭ так называемых метаболитных антиоксидантов, в частности а-токоферола, аскорбиновой кислоты. Кроме того, продемонстрированное влияние интервальной гипоксии соответствует многократно подтвержденной практикой точке зрения об эффективности

профилактики и лечения ДЭ с помощью немедикаментозных воздействий, направленных на повышение физиологических защитных сил организма.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что функциональная недостаточность антиоксидантных ферментов может рассматриваться как звено патогенеза ДЭ на фоне АГ. С другой стороны, результаты исследования свидетельствуют о возможности коррекции этого нарушения оксидативного гомеостаза путем проведения курсов интервальной гипоксии, а также о перспективности использования последней при лечении ДЭ на фоне АГ как воздействия, повышающего адаптивные возможности системы кровообращения (Ельчанинова С. А., Кореньяк Н. А., Смагина В. и др., 2002).

В то же время, мы обращаем внимание, что при использовании интервальной гипоксической тренировки этими авторами не учитывается такой момент как стимуляция одновременно всех структур мозга, в которой нет необходимости. Поэтому нами планируется улучшить кровоток именно в кислородно-энергодефицитных структурах головного мозга, путем кратковременной гипоксической их стимуляции.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленной цели были проведены клинические наблюдения на 113 пациентах, средний возраст которых составил $70,1 \pm 1,7$ лет.

Пациенты были условно разделены на 3 группы:

I группа (контрольная) – пациенты с ДЭГГ до лечения ($n = 101$);

II группа (контрольная) – из 101 пациентов, получали стандартную терапию 50 человек;

III группа (основная) – из 101 пациентов, получали стандартную терапию в сочетании с модифицированной гипокситерапией 51 человека.

У всех пациентов определяли биохимические (БХ) показатели крови на современном анализаторе Screen master: холестерин (ммоль/л), остаточный азот (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л), АсТ (Е/л), АлТ (Е/л), общий билирубин (моль/л), проводили тимоловую пробу.

Неврологический осмотр осуществлялся по схеме с использованием клинических методов оценки функций черепных нервов, двигательной и чувствительной сфер, оценки мозжечковых функций и функций тазовых органов.

Для исследования высшей нервной деятельности применялись рейтинговая краткая шкала оценки (Mini Mental State Examination - MMSE), батарея тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery - FAB) (Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R., 1975)

В процессе диагностики хронической недостаточности мозгового кровообращения нами устанавливалась связь между клиническими проявлениями и патологией церебральных сосудов, путем сбора анамнеза с оценкой предшествующего течения заболевания.

Использовались клинические тесты и шкалы с учётом наиболее распространенных при данной патологии клинических проявлений (оценка равновесия и ходьбы, выявление эмоционально-личностных расстройств, проведение нейропсихологического тестирования).

При сборе анамнеза у пациентов, страдающих ДЭГГ, обращали внимание на когнитивные расстройства, эмоционально-личностные изменения, очаговую неврологическую симптоматику. Выявление этих данных, у подверженных риску развития нарушения мозгового кровообращения или уже перенёсших инсульт и транзиторные ишемические атаки, с большой долей вероятности позволяло заподозрить хроническую недостаточность мозгового кровообращения, особенно у лиц пожилого возраста, и исключить из кагорты обследуемых.

Также из анамнеза болезни нам важно было отметить, для их исключения из обследования, наличие ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, стенокардии, атеросклероза периферических артерий конечностей, артериальной гипертензии с поражением органов-мишеней (сердца, почек, мозга, сетчатки), изменений клапанного аппарата сердечных камер, нарушений сердечного ритма, сахарного диабета и других заболеваний.

Нами проводилось физикальное обследование, что позволило выявить патологию сердечно-сосудистой системы. Определялась сохранность и симметричность пульсации на магистральных и периферических сосудах конечностей и головы, а также частота и ритмичность пульсовых колебаний. Аускультировалось сердце и брюшная аорта, для выявления шумов и нарушений сердечного ритма, а также сосуды шеи, что позволило определить над этими сосудами шум, свидетельствующий о наличии стенозирующего процесса.

Исследование состояния вещества мозга и ликворных путей нами проводилось с помощью визуализирующих методов исследования (МРТ).

У всех пациентов регистрировалась электроэнцефалограмма на аппарате Нейрон-спектр-4 при частоте квантования 500гЦ, производили

фоновую запись, при открывании глаз, на фоне фотостимуляции, после фотостимуляции, гипервентиляции и после гипервентиляции.

Важно, что при хронической недостаточности мозгового кровообращения, прежде всего, страдает белое вещество мозга, предпочтение отдавали МРТ, а не КТ.

Терапию хронической недостаточности мозгового кровообращения проводили с целью уменьшения процесса ишемизации мозга, замедления темпов прогрессирования, активация саногенетических механизмов компенсации функций.

Выбор лекарственных препаратов был обусловлен основными направлениями патогенетической терапии.

При этом мы исходили из традиционных представлений, что основными в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения считают 2 направления базовой терапии - нормализацию перфузии мозга путём воздействия на разные уровни сердечнососудистой системы (системный, регионарный, микроциркуляторный) и влияние на тромбоцитарное звено гемостаза. Оба эти направления, оптимизируя мозговой кровоток, одновременно выполняют и нейропротективную функцию.

И естественно, подключение базовой этиопатогенетической терапии, воздействующей на основной патологический процесс - лечение артериальной гипертензии и атеросклероза.

В литературе есть сведения о положительном влиянии нормализации АД на возобновление адекватного ответа сосудистой стенки на газовый состав крови, гипер- и гипокапнию (метаболическая регуляция сосудов), что сказывается на оптимизации мозгового кровотока. Удержание АД на уровне 150-140/80 мм рт.ст. предупреждает нарастание психических и двигательных расстройств у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. В последние годы показано, что антигипертензивные средства обладают нейропротективным свойством, то есть защищают

сохранившиеся нейроны от вторичного дегенеративного повреждения после перенесённого инсульта и/или при хронической ишемии мозга.

В настоящее время разработано и внедрено в клиническую практику большое количество антигипертензивных препаратов, позволяющих обеспечить контроль АД, из разных фармакологических групп. Однако полученные данные о важной роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии сердечнососудистых заболеваний, а также о связи содержания ангиотензина II в ЦНС с объёмом ишемии мозговой ткани позволяют на сегодняшний день в лечении артериальной гипертензии у больных с цереброваскулярной патологией отдать предпочтение препаратам, влияющим на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. К ним относят 2 фармакологические группы - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II.

В исследованиях PROGRESS (назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла), MOSES и OSCAR (применение антагониста рецепторов ангиотензина II эпросартана) доказана церебропротективная роль антигипертензивной терапии. Особенно следует подчеркнуть улучшение когнитивных функций на фоне приёма этих препаратов, учитывая, что когнитивные расстройства в той или иной степени присутствуют у всех пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения и бывают доминирующими и наиболее драматичными инвалидизирующими факторами при тяжёлых стадиях дисциркуляторной энцефалопатии.

По данным литературы, не исключено влияние антагонистов рецепторов ангиотензина II на дегенеративные процессы, происходящие в мозге, что значительно расширяет нейропротективную роль этих препаратов. Известно, что в последнее время большинство видов деменции, особенно в пожилом возрасте, рассматривают как сочетанные сосудисто-дегенеративные когнитивные расстройства. Следует также отметить предполагаемое антидепрессивное действие антагонистов рецепторов ангиотензина II, что

имеет огромное значение в терапии больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения, у которых нередко развиваются аффективные расстройства.

Кроме того, весьма важно, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента показаны пациентам с признаками сердечной недостаточности, нефротическими осложнениями сахарного диабета, а антагонисты рецепторов ангиотензина II способны оказывать ангиопротективный, кардиопротективный, а также ренопротективный эффекты.

Антигипертензивная эффективность указанных групп препаратов возрастала при комбинации их с другими гипотензивными средствами, чаще с диуретиками (гидрохлортиазидом, индапамидом).

Больным с атеросклеротическим поражением сосудов мозга и дислипидемией кроме диеты с ограничением животных и преимущественным использованием растительных жиров назначались гиполипидемические средства, в частности статины (аторвастатин, симвастатин и др.), оказывающие лечебное и профилактическое действие. Более эффективен был прием этих препаратов на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии, т.к. показана их способность снижать содержание холестерина, улучшать функции эндотелия, уменьшать вязкость крови, останавливать прогрессирование атеросклеротического процесса в магистральных артериях головы и коронарных сосудах сердца, оказывать антиоксидантный эффект, замедлять накопление в мозге р-амилоида.

Известно, что ишемические нарушения сопровождаются активацией тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, что определило обязательное назначение антиагрегантных препаратов при лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения. В настоящее время наиболее хорошо изучена и доказана эффективность ацетилсалициловой кислоты. Применяли преимущественно кишечнорастворимые формы в дозе 75 - 100 мг (1 мг/кг) ежедневно. При необходимости к лечению добавляли другие антиагреганты (дипиридамол, клопидогрел, тиклопидин).

В ряде исследований показано, что только базовой терапии (антигипертонической, антиагрегантной) не всегда достаточно, чтобы предотвратить прогрессирование сосудистой энцефалопатии. В связи с этим больным кроме постоянного приёма вышеуказанных групп препаратов назначали курсовое лечение средствами, оказывающими антиоксидантное, метаболическое, ноотропное, вазоактивное действие.

В связи с этим патогенетически обоснованным применялись антиоксиданты, такие как витамин Е, аскорбиновая кислота, этилметилгидроксипиридина сукцинат, актовегин (Ельчанинова С. А. и др., 2000). Этилметилгидроксипиридина сукцинат при хронической ишемии мозга применяется в таблетированной форме. Начальная доза - 125 мг (одна таблетка) 2 раза в сут. с постепенным увеличением дозы до 5-10 мг/кг в сутки (максимальная суточная доза – 600 - 800 мг). Препарат применялся в течение 4 - 6 нед., дозу уменьшали постепенно на протяжении 2 - 3 сут.

В настоящее время существует большое количество лекарственных средств, способных влиять на метаболизм нейронов. Это препараты, как животного, так и химического происхождения, обладающие нейротрофическим действием, химические аналоги эндогенных биологически активных веществ, средства, влияющие на церебральные нейротрансмиттерные системы, ноотропы и др. Однако, в связи с продолжающейся дискуссией по эффективности этих препаратов, нами они не назначались.

Предлагаемая нами методика, основанная на модификации интервально-гипоксической тренировки (ИГТ), которая заключалась в том, что одновременно с процедурой вдыхания 10% гипоксической смеси пациентами выполнялись упражнения, активирующие нарушенные функции ЦНС.

«...Хорошо переносимая человеком нормобарическая гипоксическая гипоксия развивается в организме при дыхании газовыми смесями, содержащими не менее 10% кислорода и 90% азота, которые называются ГГС. ИГТ осуществлялась в циклично-фракционированном режиме: дыхание смесью 3 - 5 мин, а затем дыхание атмосферным воздухом также в течение 3 - 5 мин

(один цикл). Число циклов варьировало в пределах 1 - 10 в зависимости от показаний. Суммарное время дыхания ГГС в течение одного сеанса (фракции) составляло 30 - 60 мин при общей продолжительности сеанса, равной 60 - 120 мин. ГГС при циклично-фракционированном режиме хорошо переносится больными всех возрастных групп и обеспечивало развитие неспецифической резистентности в минимально короткие сроки. Обычным ритмом гипокситерапии было ежедневное дыхание ГГС или дыхание 3 раза в неделю (через день). Продолжительность курса 30 - 60 дней. Контроль за динамикой тканевой гипоксии осуществлялся опосредованно с помощью оксигемометра. Показатель оксигенации крови должен выходить на плато 80 - 74% HbO₂ через несколько минут после начала дыхания ГГС при исходном значении HbO₂ 96%» (цит. по Ю.М. Караш и соавт., 1988).

Для усиления эффекта гипокситерапии во время проведения сеанса были задействованы определенные структуры мозга. Так для центров памяти – пациент проводил по нашему заданию математические вычисления, для нарушений глазодвигательных нервов – движение глаз в различных проекциях, для восстановления вкусовых и обонятельных ощущений – соответственно, раздражение языка вкусовыми веществами и запахами для активизации обонятельных центров, мозжечка – движение головой для раздражения вестибулярного аппарата и т.д.

Полученный фактический материал подвергли компьютерной обработке с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel с расчетом критерия Стьюдента.

ГЛАВА 3

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА ПРИ СТАНДАРТНОМ ЛЕЧЕНИИ В СОЧЕТАНИИ С ГИПОКСИТЕРАПИЕЙ

3.1 Факторы риска в развитии дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза у жителей Кыргызской Республики

Приступая к выполнению данного исследования ДЭГГ, нами было проанализировано, какие факторы риска в развитие дисциркуляторной энцефалопатии встречаются в других странах, в частности – России. Оказалось, что в этой стране сердечно-сосудистые заболевания являются основным фактором риска, причем, в тех случаях, когда они сопровождаются и сочетаются с другими заболеваниями и вредными привычками. К примеру, состояние гипокинезии - на фоне алкоголизма, никотиномании, или длительного воздействия отрицательных эмоций. К добавочным негативным факторам можно было отнести и ожирение (Мороз Е. В., 2014).

Как оказалось, в Кыргызстане также присутствуют эти факторы риска, но в другом соотношении. Было установлено, что к моменту обследования больных с ДЭГГ ее развитие провоцировалось различными факторами риска. Ведущей причиной также как и в России, были болезни сердца и сосудов, которыми пациенты страдали к моменту болезни и основным проявлением, в данном случае, было высокое артериальное давление (рис. 3.1). Также часто к факторам риска относилась и регистрируемая дислипидемия, у лиц с нарушениями липидного обмена, когда выставлялся диагноз «артериосклероз». Среди других важных причин, которые способствовали развитию ДЭГГ, была

гиподинамия. Действительно, судя по анамнезу жизни, к этой группе больных относились в основном служащие и торговые работники, т.е. лица не занятые физическим трудом. Характерно, что из этих 19,2% практически никто регулярно не занимался спортом.

Существенным фактором риска оказалось употребление алкоголя. Однако эти лица не считали себя хроническими алкоголиками, но периодически употребляли алкоголь – 3 - 6 раз в месяц и более, причем, в основном эти лица употребляли, судя по данным анкеты, крепкий алкоголь (рис. 3.1).

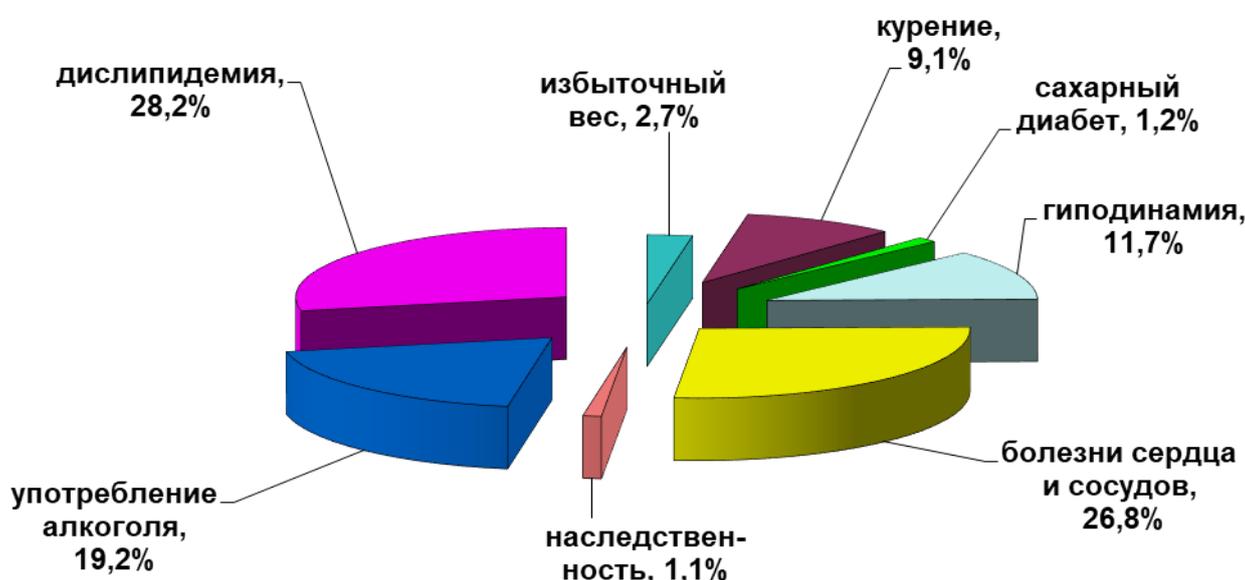


Рис. 3.1. Факторы риска развития ДЭ гипертонического генеза у жителей Кыргызской Республики.

Чуть меньший процент лиц имели в своем анамнезе жизни такую вредную привычку, как курение. Количество выкуренных за день сигарет у них достигало от 5 до одной пачки. Эти два последние факторы риска, на наш взгляд, были по своей частоте, неполными, так как какая-то часть пациентов могла скрыть факт употребления алкоголя и курение. Особенно это относилось к женщинам. Около 3,0% пациентов на протяжении последних 10 - 15 лет

имели избыточный вес, связанный с алиментарным ожирением. Эти показатели нами выделены на графике по отдельности, но практически, они могли присутствовать и в сочетании с основными факторами.

Сахарный диабет был диагностирован у 1,2% пациентов с ДЭГГ.

В основном, у пациентов сахарный диабет относился ко второму типу и сочетался с повышенной массой тела, что указывало на метаболические расстройства у этой группы больных.

В литературе дискутируется вопрос о важности установления первичности этиологических факторов, в частности СД, в развитие дискуляторной энцефалопатии. Это было связано с тем, что СД может выступать самостоятельным фактором повреждения сосудистой системы головного мозга. В то же время сочетание гипергликемии с гипертонической болезнью в более короткие сроки приводит к повреждению сосудистой системы головного мозга человека.

Мы учитывали необходимость определения удельного веса этих назологий в развитие церебральной патологии и проводили соответствующую коррекцию согласно принятым схемам профилактики и лечения (Мартынов Ю. С., Сучкова И. А. 1978; Меликсетян М. М., Мятчин М. Ю., 1984).

Насколько нам удалось выяснить, примерно у 1,0% больных ДЭГГ родители также страдали этим заболеванием. Конечно, со стороны этих данных могли быть и более высокие показатели, но учитывая, что обследованные пациенты были в годах, и их родителям, при аналогичном возрасте, этот диагноз в то время просто не ставился. Это было связано с уровнем развития медицины в тот период и дефицитом соответствующей диагностической аппаратуры: энцефалографов, томографов и т.д.

При поступлении, средние показатели артериального давления оказались повышенными. Так систолическое давление, в среднем, составило $160,4 \pm 3,2$ мм рт. ст., а диастолическое - $97,8 \pm 1,2$ мм рт.ст. (табл. 3.1).

Таблица 3.1 - Показатели АД и ЧСС у пациентов с ДЭ гипертонического генеза после стандартной терапии на фоне модифицированной гипокситерапии

Показатели	До стандартной терапии, n = 101	После стандартной терапии n = 50	Стандартная терапия + модифицированная гипокситерапия n = 51
Psis, мм рт.ст	160,4 ± 0,2	155,6 ± 2,1	148,4 ± 3,1*
Pdias, мм рт.ст	97,8 ± 1,2	95,3 ± 0,1	89,1 ± 2,2*
ЧСС, уд/мин	74,3 ± 2,3	70,2 ± 1,3	69,0 ± 2,2

* - $P < 0,05$ достоверно по отношению к группе «до лечения».

Эти показатели в реальности без лечения, могли быть выше, однако, учитывая, что диагноз гипертоническая болезнь им был поставлен ранее (в последние 5 - 10 лет), то все они к моменту поступления в стационар принимали гипотензивные препараты.

В стационаре после проведения стандартного лечения по поводу ДЭГГ, которое включало и коррекцию ранее назначенной антигипертензивной терапии, наблюдалась тенденция к снижению артериального давления как систолического, так и диастолического. Незначительно уменьшилась ЧСС (табл. 3.1).

У обследованных нами больных, дополнительно получавших сеансы гипокситерапии, произошло достоверное снижение систолического давления на 7,5% и диастолического – на 19,2% ($P < 0,05$). Наблюдалась более выраженная тенденция к снижению частоты сердечных сокращений (табл. 3.1).

Было важно подтвердить, насколько значим вклад гипертензии, в плане развития корковых нарушений и как повышение артериального давления крови сочетается с когнитивными нарушениями.

Исследование показало, что у обследуемых пациентов уровень когнитивных нарушений функций головного мозга, в некоторой степени, коррелирует с показателями артериального давления. Чем выше и тяжелее

проявлялись когнитивные нарушения, тем чаще у этих больных отмечено и изменение артериального давления в сторону повышения, в частности, в сторону роста диастолического давления. Эти данные, в какой-то степени согласуются с результатами исследований, в данном вопросе, Е. Г. Сёмушкиной, А. Н. Боголеповой (2013).

У обследованных больных изменения состояния липидного обмена - динамика показателей и их профиль, судя по истории болезни, четко указывали на развитие атеросклероза. Так, было установлено, что уровень общего холестерина, ЛПВП и триглицериды находились на верхней границе нормы и выше (табл. 3.2).

Таблица 3.2 - Состояние показателей липидного спектра у пациентов с ДЭ гипертонического генеза после традиционной терапии на фоне модифицированной гипокситерапии

Показатели	До стандартной терапии, n = 101	После стандартной терапии n = 50	Стандартная терапия + модифицированная гипокситерапия n = 51
Общий холестерин, моль/л	5,62 ± 0,03	4,7 ± 0,01*	4,0 ± 0,01
ЛПВП, моль/л	1,25 ± 0,01	1,3 ± 0,03	1,45 ± 0,3*
ЛПНП, моль/л	3,85 ± 0,3	3,2 ± 0,04	2,85 ± 0,01*
Триглицериды, ммоль/л	1,92 ± 0,01	1,7 ± 0,001	1,2 ± 0,03*
Атерогенный индекс (АИ)	3,7 ± 0,02	3,0 ± 0,03*	2,6 ± 0,01*

* - $P < 0,05$ достоверно по отношению к группе «до лечения».

После поступления в стационар, наряду с лечением основного заболевания ДЭ, назначались и препараты антиатеросклеротического ряда. В итоге, содержание общего холестерина уменьшилось на 16,4%, ЛПВП - увеличились на 4,0%, а ЛПНП снизились на 16,29%. Также произошло снижение триглицеридов – на 11,5%. Достоверно уменьшился и атерогенный индекс – на 19,0% ($P < 0,05$).

В группе, в которой обследуемые лица получали стандартное лечение, в сочетании с гипокситерапией, положительная динамика показателей оказалась более существенной. Так уровень общего холестерина снизился на 28,9% ($P < 0,05$), ЛПНП – на 36,0% ($P < 0,05$), а уровень триглицеридов – на 37,5% ($P < 0,05$). Одновременно увеличивались ЛПВП – на 16,0%, на фоне снижения индекса атерогенного – на 29,8% ($P < 0,05$).

При поступлении пациентов в стационар установлено увеличение в крови общего билирубина, остаточного азота, креатинина (табл. 3.3).

Таблица 3.3 – Биохимический профиль у пациентов с ДЭ гипертонического генеза после стандартной терапии на фоне модифицированной гипокситерапии

Показатель	До стандартной терапии, n = 101	После стандартной терапии n = 50	Стандартная терапия + модифицированная гипокситерапия n = 51
Общий билирубин, ммоль/л	16,1 ± 0,5	17,4 ± 0,3	8,3 ± 0,2*
Остаточный азот, ммоль/л	21,0 ± 2,0	24,0 ± 2,6	18,0 ± 0,8*
Креатинин, ммоль/л	79,3 ± 3,1	69,4 ± 1,4*	54,4 ± 2,3*
Мочевина, ммоль/л	6,3 ± 1,0	7,5 ± 0,3	4,2 ± 0,7*
АсТ, Е/л	19,9 ± 1,1	16,8 ± 0,9*	12,6 ± 1,3*
АлТ, Е/л	21,0 ± 1,5	15,0 ± 0,4*	13,1 ± 0,9*
Тимоловая проба	1,9 ± 0,2	1,2 ± 0,3	0,9 ± 0,1*

* - $P < 0,05$ достоверно по отношению к группе «до лечения».

После стандартного лечения у пациентов наблюдалась тенденция к снижению общего билирубина и остаточного азота. Зафиксировано достоверное снижение креатинина – на 17,4% ($P < 0,05$), фермента АсТ – на 15,6%, и более значительное снижение фермента АлТ – на 28,6% ($P < 0,05$).

Уровень мочевины и тимоловая проба имели лишь тенденцию к снижению.

В группе пациентов, получавших стандартное лечение и курс гипокситерапии, изменения биохимических показателей были более значительными, так, общий билирубин снизился на 48,7% ($P < 0,05$). Остаточный азот и мочевина – на 26,1% и 27,4% соответственно.

Происходило более заметное снижение уровня креатинина в сравнении с предыдущей группой – на 27,4%.

Выход ферментов в кровь АлТ и АсТ уменьшился на 26,7% и 37,7% соответственно. Достоверно снизилась тимоловая проба – на 52,7% ($P < 0,05$).

Было установлено, что основными причинами и факторами риска развития ДЭГГ, у пациентов, проживающих в Кыргызской Республике, является дислипидемия с развитием атеросклероза сосудов головного мозга на фоне артериальной гипертензии. Отягощающими факторами в развитие ДЭГГ являются употребление алкоголя, курение, гиподинамия.

Таким образом, установлено, что у обследуемых с ДЭГГ присутствует увеличенное систолическое и диастолическое давление крови, рост показателей липопротеидов низкой плотности, а также нарушения обмена веществ печени. Под влиянием стандартного лечения наблюдалась тенденция в сторону нормализации указанных выше показателей, в зависимости от возраста и тяжести болезни. Дополнительное воздействие сеансов интервальной гипокситерапии более выражено повлияло на динамику показателей, в плане нормализации, липидного обмена, артериального давления и др.

3.2 Патогенетическая характеристика клинических симптомов у больных ДЭГГ при стандартной терапии и в сочетании с модифицированной гипокситерапией

У обследованных пациентов, согласно собранному анамнезу жизни, отмечалось чувство разбитости по утрам и дневная сонливость, что было связано с трудностью засыпания и поверхностным сном на протяжении всей ночи. Также, при этом, пациенты отмечали у себя повышенную потливость, ощущения жара или зябкости. В общем, они характеризовали свое состояние как проявление общей слабости в виде снижения общей физической активности при выполнении домашней или иной работы.

После нахождения в стационаре и получения лечения по поводу ДЭГГ произошло уменьшение процента больных с дневной сонливостью с 16,8% до 11,2%. Также уменьшилось количество больных с жалобами на чувство разбитости по утрам и с нарушениями сна (рис. 3.2).

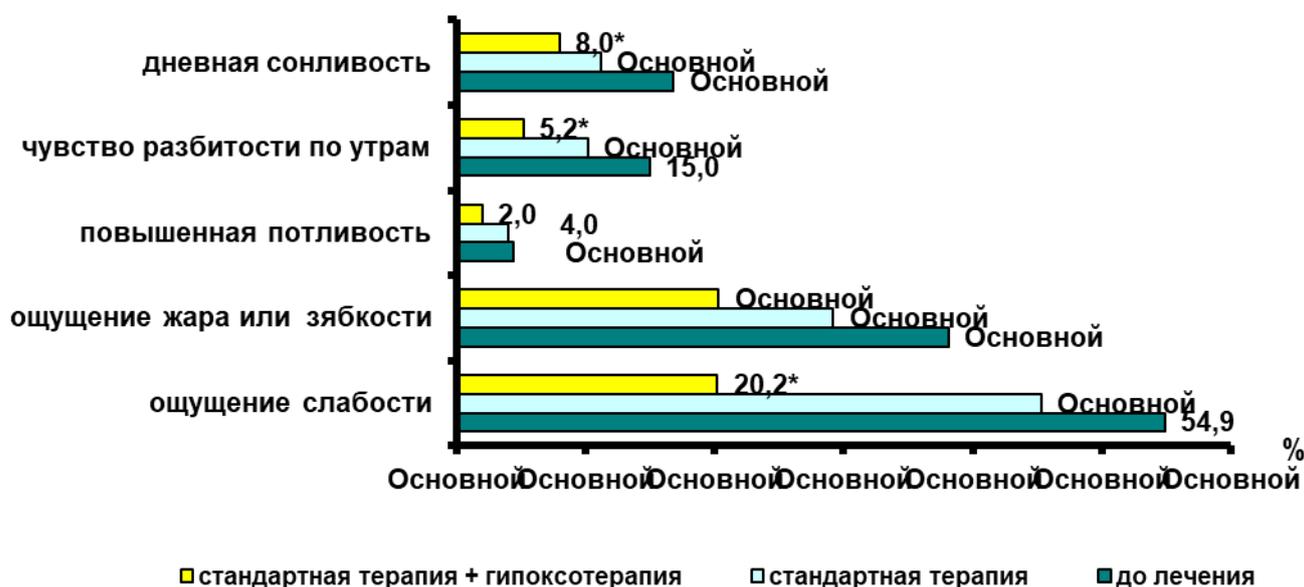


Рис. 3.2. Общая характеристика состояния пациентов с ДЭГГ после стандартного лечения в сочетании с модифицированной гипокситерапией.

* - $P < 0,05$ достоверно по отношению к группе «до лечения».

Под влиянием стандартного лечения в сочетании с гипокситерапией число пациентов с дневной сонливостью уменьшилось в два раза, а с чувством разбитости – в три раза ($P < 0,05$). Интересно отметить, что если при стандартном лечении повышенная потливость не всегда поддавалась терапии, то присоединение сеансов гипокситерапии уменьшило число пациентов с этим симптомом в два раза (рис. 3.2).

После стандартного лечения уменьшалось число пациентов, жалующихся на повышенную утомляемость, при этом, с жалобами на раздражительность, уменьшилось в меньшей степени. А число обследованных с такими показателями, как подавленное настроение, слезливость, практически не изменилось (рис. 3.3).

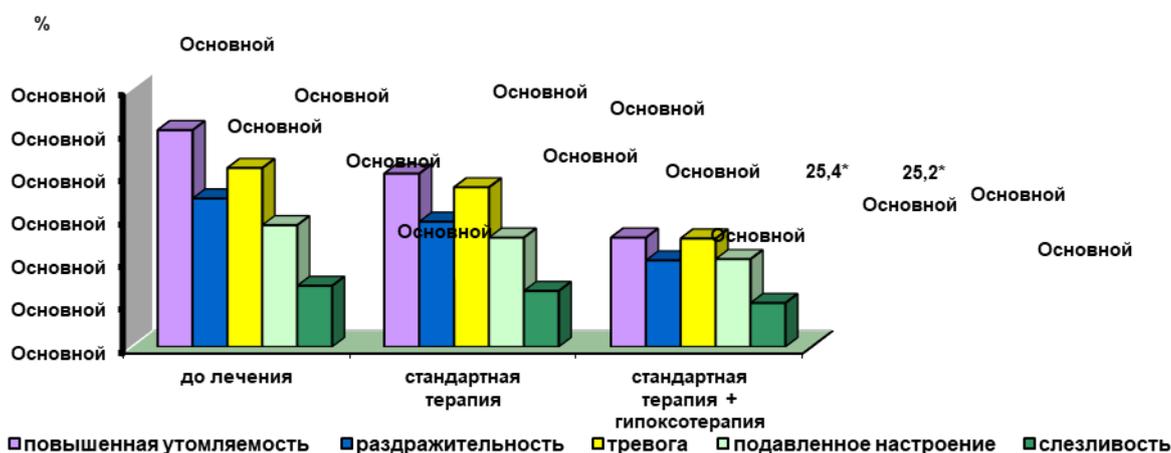


Рис. 3.3. Общая характеристика состояния пациентов с ДЭГГ после стандартного лечения в сочетании с модифицированной гипокситерапией.

* - $P < 0,05$ достоверно по отношению к группе «до лечения».

Также не произошло существенного изменения в состоянии тревожности у большей части пациентов. Эти все показатели относятся к психической сфере, и как мы видим, плохо коррегируются обычными препаратами. Эффективным и положительным фактором оказалось дополнительное воздействие в форме гипокситерапии, которая в своем последствии, как известно, характеризуется продолжительным улучшением кровоснабжения головного мозга. Так, примерно половина больных отметила снижение повышенной утомляемости,

особенно по утрам. У пациентов значительно уменьшилось состояние раздражительности, снизилось чувство тревоги и улучшилось общее настроение (рис. 3.3).

Изменение настроения обусловлено, согласно данным литературы, активацией β -ритма под влиянием гипоксического воздействия (Малкин В.Б., 1963), и которое нами описано далее.

В то же время, динамика такого показателя, как слезливость у пациентов оказалась недостоверной – лишь у небольшой части больных этот симптом перестал отмечаться. На наш взгляд, этот симптом в какой-то степени отражает склеротические процессы в сосудах определенных центров коры головного мозга и, видимо, они не имеют компенсаторного потенциала, вследствие развития необратимых процессов в тканях.

Значительное количество больных отмечали повышенную чувствительность к физическим раздражителям. Они негативно реагировали на яркий свет, неожиданные громкие звуки, плохо переносили ухудшение погоды, в случае изменения барометрического давления воздуха. Под влиянием стационарного лечения у части больных снизилась чувствительность к физическим раздражителям (рис. 3.4).

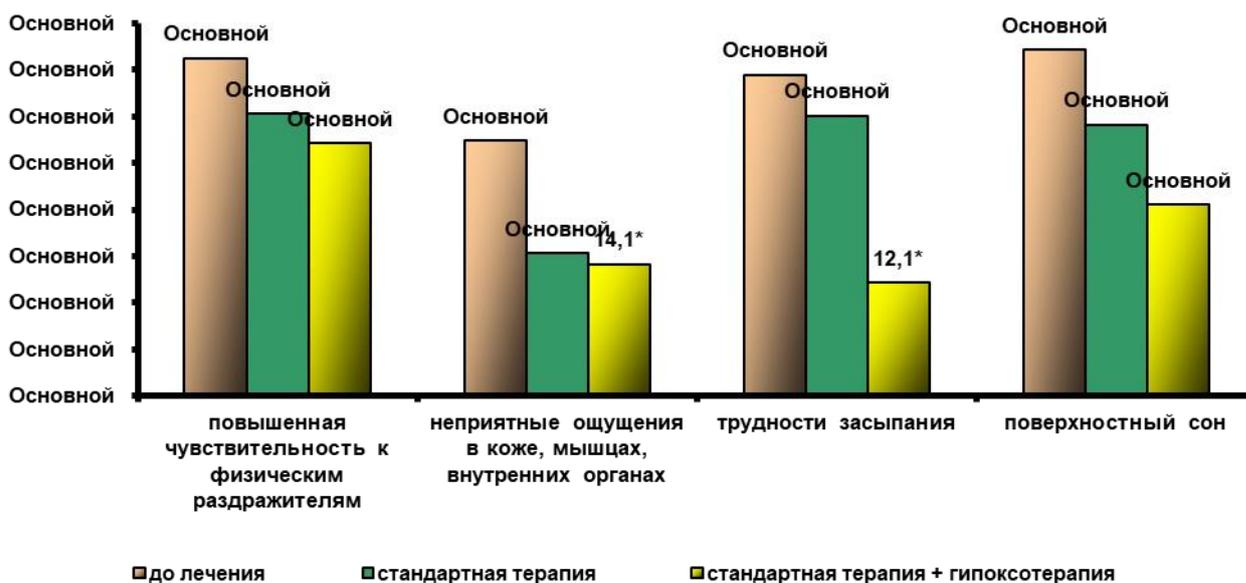


Рис. 3.4. Общая характеристика психо-эмоционального состояния больных с ДЭГГ после стандартного лечения и в сочетании с модифицированной гипокситерапией.

* - $P < 0,05$ достоверно по отношению к группе «до лечения».

Те пациенты, которые получали стандартную терапию в сочетании с сеансами гипокситерапии стали более терпимо переносить физические раздражители.

Известно, что с возрастом у трети больных отмечаются неприятные ощущения в коже, в мышцах, внутренних органах, что связано не только с каким либо заболеванием, но и с развитием геронтологических изменений в этих тканях, в результате, нарушения их кровоснабжения, когда тканевая ишемия, возбуждая периферические нервные рецепторы, обуславливает неприятные ощущения. Включение гипокситерапии, к основному стандартному лечению ДЭГГ, также в некоторой степени, у части больных, способствовала снижению негативных сенсорных ощущений.

Больше чем половина пациентов при поступлении в стационар, из всех обследованных, отмечала жалобы на головную боль, которая нередко становилась основным беспокоящим фактором. (рис. 3.5).

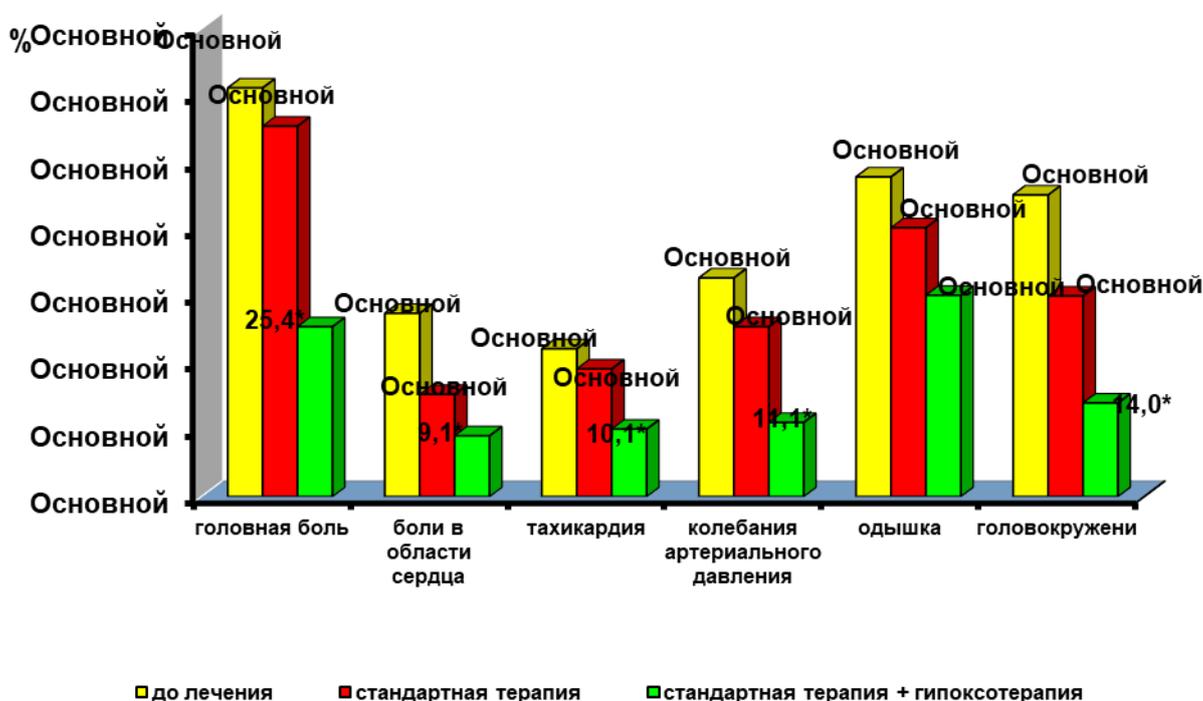


Рис. 3.5. Общая характеристика состояния больных с ДЭГГ после стандартного лечения в сочетании с модифицированной гипокситерапией.

* - $P < 0,05$ достоверно по отношению к группе «до лечения».

Несмотря на проведенное лечение симптом «головной боли» снизился лишь у незначительной части больных. Пациенты отмечали, что им приходилось дополнительно принимать препараты от головной боли. После прохождения курса гипокситерапии симптом «головная боль» снизился больше, чем у 50% больных.

При анализе литературы, посвященной симптомам головной боли можно отметить, что некоторые исследователи не видят прямой связи между ее появлением и нарушением церебрального кровообращения. По их мнению, лишь в тех случаях, когда головная боль сочетается с другими симптомами характерными для дисциркуляторной энцефалопатии, лишь в этих случаях, можно утверждать, что она является следствием нарушения кровообращения в головном мозге.

Мы согласны с авторами Е. В. Шмидт (1985) и Д.В. Неверовским (2012), что для дифференциальной диагностики причин развития головной боли необходимо провести комплексное обследование пациентов. В частности методами энцефалографии, доплерографии компьютерной или магнитно-резонансной томографии структур головного мозга.

При МРТ у обследуемых больных с ДЭ можно было видеть изменения белого вещества диффузного характера, атрофию участков головного мозга в виде очаговых изменений. Более подробный и тщательный анализ томограмм указывает на ишемию головного мозга, что видно по уменьшению плотности ткани мозга, накоплению жидкости в желудочках мозга и субархноидальном пространстве, обусловленном атрофией мозговой ткани.

Под влиянием гипоксии тканей головного мозга, при интервальной гипокситерапии, через некоторое время происходит активация артериальной системы, в частности пиальных артерий, что улучшает кровоснабжение мозга. Срабатывают на гипоксию и центральные механизмы компенсации гемодинамики.

Известно, что под влиянием гипоксии увеличивается объем циркулирующей крови с последующими реакциями централизации кровообращения, в частности, для головного мозга. Хорошо известен и факт активации эритропоэза под влиянием гипоксии с увеличением кислородной емкости крови.

В частности, у пациентов контрольной группы (до лечения) показатели оксигемоглобина находились на уровне $90,0 \pm 2,0\%$, после проведенного стандартного лечения – $91,0 \pm 3,0\%$, в сочетании с гипокситерапией этот показатель увеличился до $95,0 \pm 2,0\%$ ($P < 0,05$).

Необходимо обратить на один важный момент в проведении методики гипокситерапии – используется именно интервальная гипокситерапия. При этом, снижение снабжения тканей кислородом вызывает рефлекторное расширение кровеносных сосудов, в данном случае, головного мозга, но из-за периодического, кратковременного действия, оно не влечет за собой структурных ишемических повреждений.

На фоне головной боли, почти у половины больных отмечалось головокружение, особенно при быстрой перемене положения тела или резком повороте головы. Этот симптом вызывал значительное беспокойство у этой группы пациентов. Так как они испытывали затруднения при переходе дороги или вождении машины, опасаясь потерять ориентацию в пространстве. Назначение сосудистых препаратов уменьшило этот симптом лишь у части пациентов.

Головокружение у пациентов проявлялось самыми различными симптомами, такими как: при вращении головы – ощущениями, как самой головы, так и внутри головы, а также подгибанием ног, чувством падения и др. Это обусловлено развитием патологических взаимодействий между структурами головного мозга, отвечающих за вестибулярный, зрительный и проприоцептивные анализаторы. При этом мы учитывали, что нередко головокружение, даже у здоровых лиц, может быть обусловлено стрессовой реакцией, при быстром подъеме в лифте, а у женщин - на пике менструального

цикла. Поэтому в своей работе мы уточняли, на сколько их жалобы на головокружение обусловлены, например, внешними кинетическими факторами или все-таки развитием патологии в структурах головного мозга, ответственных за нормальное функционирование вестибулярного аппарата.

В своих наблюдениях, головокружение мы связывали с ишемическими расстройствами головного мозга лишь в тех случаях, когда они продолжались длительное время. При этом, у больных нередко отмечались и такие симптомы, как нарушение речи, глотания, двоение в глазах, а также симптомы, характерные для расстройства вегетативной нервной системы.

Головокружение определяется как иллюзия движения предметов или вращения собственного тела в пространстве. Вышеописанные ощущения в сочетании с тошнотой и рвотой, усиливающиеся при изменении положения головы, в ряде случаев свидетельствуют и о периферическом его происхождении, т.е. о дисфункции вестибулярного аппарата, расположенного в структурах внутреннего уха, и которая также имеет в своей основе сосудистую патологию. Такими симптомами часто манифестируют доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярный нейронит, болезнь Меньера и другие заболевания (Кононова Е. Л., Балун О. А., Ананьева Н. И., 2004; Неверовский Д. В., 2012).

При назначении курса тренировки гипокситерапией, во время сеанса которой пациенты выполняли специальные упражнения задействующие центры вестибулярного аппарата (вращение, наклоны головы, запрокидывание и т.д.), почти у трети больных этот симптом перестал проявляться.

Как мы отмечали ранее, у больных этой группы был выставлен диагноз: гипертоническая болезнь. При этом пациенты довольно часто отмечали у себя беспричинный подъем и снижение артериального давления. Нередко повышение давления происходило на фоне, как им казалось, полного физического и психического покоя.

Непостоянство артериального давления сочеталось у пациентов с изменением в работе сердца. Так, почти у 22,1% больных отмечалась

тахикардия, но проведенное лечение практически не изменило это соотношение. Колебание артериального давления сопровождалось болями в сердце, почти у трети больных.

После пребывания в стационаре у небольшой части пациентов давление стало более стабильным, и оно корректировалось с помощью назначенных препаратов.

Под влиянием гипокситерапии число случаев у больных с колебаниями артериального давления уменьшилось почти в три раза. Наслоение гипокситерапии на стандартное лечение уменьшало число больных с тахикардией и болями в сердце в два и три раза соответственно. Характерно, что во время проведения сеанса гипокситерапии у пациентов регистрировалось учащение пульса, что видно было по показателям оксигемометра.

Таким образом, развитие ДЭГГ у пациентов сопровождается характерным комплексом психо-эмоциональных нарушений, которые проявляются жалобами на повышенную утомляемость, слабость, головокружение, плохой сон, повышенную чувствительность к физическим раздражителям. Стандартная терапия, по своей сути, симптоматическая, уменьшила эти проявления, тогда как сеансы интервальной гипокситерапии оказали более стойкое и продолжительное положительное действие, т.к. основывалось на разрыве патологической цепи болезни - в частности, снижение ишемии тканей головного мозга и активацией сохранившихся компенсаторных механизмов.

3.3 Этиопатогенетические особенности когнитивных нарушений у пациентов с ДЭГГ при стандартной терапии и в сочетании с гипокситерапией

В процессе наблюдения за пациентами было отмечено, что в начальной стадии ДЭ показатели когнитивных нарушений не носили специфического характера и проявлялись чувством усталости, уменьшением интереса к

внешним событиям, трудностью запоминания нового материала, но при этом, диагноз энцефалопатии подтверждался такими специфическими симптомами как головная боль, головокружение и нарушение памяти. Однако эти симптомы были не постоянными и могли наблюдаться лишь при значительной физической или психической нагрузке (стрессе).

Со временем ДЭ характеризовалась более выраженной симптоматикой, которая проявлялась сосудистыми нарушениями и когнитивными отклонениями. Пациенты жаловались на затруднение процесса мышления, счета, логики. К постепенно нейропсихическим нарушениям присоединялись и жалобы на выраженные головокружения, неустойчивость во время движения, слабость в ногах.

Неврологическая симптоматика характеризовалась патологией со стороны пирамидной системы, активацией сухожильных рефлексов. Вся эта симптоматика хорошо известна и подробно описана в научной литературе (Неверовский Д. В., 2012).

При поступлении пациентов в стационар почти у 40% были жалобы на ухудшение памяти и рассеянность. В частности они отмечали, что забывали, где находятся домашние вещи, не помнили, выйдя из дома, выключили ли они бытовые приборы.

После проведенной стандартной терапии у них отмечалось улучшение памяти у большинства лиц, и исчезли симптомы рассеянности. Интересно отметить, что наложение на стандартное лечение гипокситерапией, почти в четыре раза уменьшило число лиц с ухудшением памяти по сравнению с контрольной группой, и более значительно, уменьшило число случаев с симптомом рассеянности.

Учитывая, что эти показатели были субъективными, так как отмечались со слов пациентов, был проведен специальный тест MMSE, который выявил объективные изменения таких показателей, как внимание, память и речь (табл. 3.4).

Таблица 3.4 – Показатели теста MMSE (Mini – Mental State Examination) у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией гипертонического генеза

Показатели, баллы	До стандартной терапии, n = 101	После стандартной терапии n = 50	Стандартная терапия + модифицированная гипокситерапия n = 51
Внимание	4,2 ± 0,15	4,8 ± 0,4	6,0 ± 0,1*
Память	3,2 ± 0,2	3,6 ± 0,1	3,9 ± 0,01*
Речь	3,7 ± 0,3	4,0 ± 0,6	3,9 ± 0,6

* - $P < 0,05$ достоверно по отношению к группе «до лечения».

Мы условно разделили своих пациентов по шкале MMSE, где норма составляла 28-30 баллов, легкие когнитивные расстройства - 24 -27 баллов, деменция легкой степени - 20-23 баллов, деменция умеренная - 11-19 баллов, деменция тяжелая - 0-10 баллов; по шкале FAB норма была в диапазоне 17-18 баллов, умеренные когнитивные расстройства - 15-16 баллов, тяжелые когнитивные расстройства - 12-15 баллов, деменция – 0-12 баллов.

В диагностике деменции с преимущественным поражением лобных долей нами учитывалось сопоставление результата FAB и MMSE: о лобной деменции свидетельствовал крайне низкий результат FAB (менее 11 баллов) при относительно высоком результате MMSE (24 и более баллов).

При деменции альцгеймеровского типа легкой выраженности, напротив, снижался, прежде всего, показатель MMSE (20-24 балла), а показатель FAB остается максимальным или снижается незначительно (более 11 баллов). При умеренной и тяжелой деменции альцгеймеровского типа снижался как показатель MMSE, так и показатель FAB.

До лечения эти три показателя были снижены, но после проведенного лечения показатель «внимание» имел тенденцию к росту, также как и показатели «память» и «речь» (табл. 3.4). Однако, при общей тенденции к увеличению эти показатели оказались недостоверными ($P > 0,05$), несмотря на

то, что пациенты, получали стандартную терапию, которая включала современные схемы лечения ДЭ.

В то же время при дополнительном включении сеанса гипокситерапии, с одновременным выполнением специальных упражнений с активацией соответствующих связей и центров головного мозга, показатель внимания увеличился на 56,2%, показатель памяти на 31,8%, показатель нарушения речи имел лишь тенденцию к росту. Суммарный балл теста MMSE увеличился на 33,3% ($P < 0,05$), что превышало контрольные данные (табл. 3.4).

Таким образом, показатели теста MMSE подтверждали субъективные ощущения пациентов, связанных с состоянием внимания, памяти, речи, хотя показатели теста были более низкими.

Учитывая, что с возрастом пациенты уже не занимались профессиональной деятельностью, поэтому улучшение когнитивных функций, даже в небольшой степени, положительно повлияло на их качество жизни и способность адаптироваться к окружающей среде со сниженными функциональными возможностями организма.

При неврологическом обследовании пациентов при поступлении в клинику наблюдались экстрапирамидные нарушения, которые характеризовались изменениями мышечного тонуса, а также двигательными расстройствами (в 7,3% случаев). Как известно, в основе патогенеза экстрапирамидных нарушений лежит рассогласование между функциональными системами головного мозга, или появления патологической импульсации в какой либо из структур ЦНС. Экстрапирамидные нарушения у пациентов проявлялись: тремором конечностей, тиками, в редких случаях миоклониями (табл. 3.5).

Таблица 3.5 – Неврологическая симптоматика у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией гипертонического генеза на фоне модифицированной гипокситерапии

Симптоматика неврологических нарушений	До стандартной терапии, n = 101		После стандартной терапии n = 50		Стандартная терапия + модифицированная гипокситерапия n = 51	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Экстрапирамидный синдром	8,2	7,3±1,2	3,5	5,9±2,2	2,5	4,7±1,0*
Глазодвигательные нарушения	28,7	25,4± 2,0	12,2	20,3±0,3	8,0	15,0±2,4*
Рефлексы орального автоматизма	45,3	40,1± 3,4	21,7	36,1±4,1	14,0	26,4±2,9
Анизорефлексия	46,6	41,2± 1,2	20,0	33,4±1,2*	12,2	23,1±3,4*
Патологические рефлексы	18,4	16,3± 3,7	9,7	16,2±5,2	8,4	15,9±2,9
Нарушения со стороны черепно-мозговых нервов	42,0	37,2± 0,9	18,6	31,0±1,7*	13,5	25,4±5,6*
Изменение мышечного тонуса	21,8	19,3± 2,0	6,1	10,2±1,9*	4,4	8,3±3,7*
Расстройства:						
вестибулярные	49,0	43,4± 5,3	12,1	20,2±3,7*	9,1	17,4±6,1*
чувствительные	26,4	23,4± 2,8	9,8	16,4±1,8*	5,7	10,8±4,4*
вегетативные	34,1	30,2± 5,0	8,8	14,7±3,0*	5,5	10,4±2,0*

* - $P < 0,05$ достоверно по отношению к группе «до лечения».

Подтверждением данного диагноза являлось, независимо от состояния ригидности или гипотонии, наличием гиперкинеза, данная симптоматика могла исчезать во время сна, а при пробуждении пациентов – восстанавливалась.

После проведенного лечения наблюдалась тенденция к уменьшению числа больных с проявлениями экстрапирамидного синдрома ($P > 0,05$).

В другой же группе больных, которые получали дополнительно гипокситерапию, частота больных с экстрапирамидным синдромом достоверно уменьшилась - на 42,7% ($P < 0,05$).

У обследованных больных в 25,4% случаев наблюдались глазодвигательные нарушения. Эта патология характеризовалась затруднением движения глаз и проявлялась двоением изображения и возникновением нистагма при повороте глаз в ту или иную сторону. Согласно заключению окулиста, чаще снижение зрения отмечалось в одном глазу (табл. 3.5).

Эти изменения свидетельствовали в первом случае о трофических нарушениях в зрительном нерве, а во втором, в головном мозге, в частности предцентральной извилины.

После проведенного лечения наблюдалась положительная динамика в сторону снижения глазодвигательных нарушений, частота их уменьшилась на 29,3% ($P < 0,05$). Более значительные изменения были зафиксированы при сеансах гипокситерапии. Они стали проявляться в меньшей степени - на 55,8% случаев ($P < 0,05$).

В момент поступления у значительной части больных наблюдались патологические рефлексы. Так, у 40,1% пациентов имели место рефлексы орального автоматизма. Обычно они наблюдаются при разрыве рефлекторных центров с корой головного мозга, т.е. в тех случаях, когда снижена эффективность работы тормозных механизмов коры головного мозга. У обследованных пациентов наблюдались такие рефлексы как хоботковый рефлекс, сосательный рефлекс, дистанзоральный рефлекс, а также назолабиальный рефлекс. Учитывалось, что часть этих рефлексов может проявляться и у здорового человека при действии чрезмерных возбуждающих или тормозящих импульсов на кору головного мозга. Поэтому наличие этих рефлексов проверялось неоднократно.

Проведенное лечение в стационаре сопровождалось лишь тенденцией к снижению рефлекса орального автоматизма. Сочетанная терапия привела к снижению частоты случаев этого рефлекса на 41,8%.

Не с меньшей частотой у обследованных больных было зафиксировано состояние анизорефлексии. Почти в 40,0% случаев наблюдались изменения амплитуды сухожильных и кожных рефлексов левой и правой стороны тела,

т.е. анизорефлексия, как проявление органических повреждений головного мозга. Локализация патологических рефлексов отражала соответствующие поврежденные структуры в головном мозге. Проводимое лечение в стационаре не оказало выраженного положительного эффекта, также как и подключение сеансов гипокситерапии.

У 37,2% пациентов имели место рефлекторные нарушения со стороны черепно-мозговых нервов. Наряду с глазодвигательными нарушениями, о которых мы упоминали выше, у пациентов отмечались патологические изменения со стороны обонятельного нерва, когда пациенты переставали ощущать обычные запахи и спектр ощущений связанный с запахами был уменьшен. Пациенты реагировали только на сильные запахи, например, такие как аммиак. Больные отмечали периодически онемение некоторых участков кожи на лице. Отмечалась усиленная слезоточивость, наблюдалась гипосаливация. Эти изменения указывали на определенную патологию со стороны тройничного нерва. Часть больных отмечала, что у них нарушилась симметрия лица, что в какой-то степени указывало на патологию лицевого нерва. В истории болезни оториноларингологом были отмечены нарушения со стороны слуха. Наиболее характерным и постоянным симптомом был звон в ушах и затруднения в различении слов, сказанных шепотом. Эти изменения были связаны с заболеваниями вестибуло-кохлеарного нерва или чаще имели центральный генез.

Некоторые больные, особенно женщины, указывали на ощущение комка в горле и нередкое поперхивание твердой и жидкой пищи, что указывало на изменения нормальной работы языкоглоточного и язычного нервов.

Проведенное лечение улучшило функционирование черепно-мозговых нервов. Количество больных с вышеуказанными жалобами уменьшилось на 22,2%. Более выраженный эффект оказала гипокситерапия, во время которой у пациентов специально активировались центры слуха, обоняния, вкуса и др., и в итоге, снижение числа пациентов с этой патологией составило на 39,6%.

У части пациентов (19,3%) наблюдалось изменение мышечного тонуса. В частности, у некоторых больных были зафиксированы нарушения со стороны тонуса сфинктеров, что проявлялось, например, непроизвольным мочеиспусканием при кашле или смехе. Практически все пациенты отмечали нарастание данной симптоматики за последние годы.

Под влиянием проведенного лечения пациенты отмечали нормализацию тонуса в мышцах – 54,3% случаев. Дополнительное воздействие гипокситерапии, на фоне упражнений по сокращению сфинктера ануса, восстановило нормальное напряжение мышечного тонуса у 62,0% пациентов.

При первичном обследовании пациентов в 43,4% случаев наблюдались вестибулярные расстройства, как мы уже отмечали выше, что является наиболее характерным признаком ДЭ и обусловлено нарушением кровообращения в коре головного мозга и/или в вестибулярном аппарате.

Как оказалось, наблюдаемые головокружения были связаны не только с нарушениями вестибулярного аппарата, но возможно и снижением внимания и ряда когнитивных функций при оценки быстро изменяющейся окружающей среды, а также нарушениями со стороны экстрапирамидных нарушений. Неустойчивость тела проявлялась при резких начальных движениях, например, при вставании с места, при быстрых поворотах. Для больных была характерна «шаркающая походка». Стандартное лечение оказалось весьма эффективным в снижении и этих вестибулярных расстройств – они снизились почти на 58,8% случаев, а на фоне гипокситерапии в сочетании с упражнениями – на 64,9% ($P < 0,05$).

В 23,4 % случаев у пациентов отмечались нарушения чувствительности. У части больных это проявлялось ощущением зябкости, на фоне понижения температуры тела на $0,5^{\circ}\text{C}$. Пациенты, при обследовании не могли адекватно определить температуру предметов, с различной степенью нагрева и охлаждения. В этой же группе пациенты отмечали симптомы «ползанья мурашек» и зуд кожи. Проведенное лечение позволило снизить эти симптомы у

47,9% больных, а дополнительные действия гипокситерапии уменьшало эти показатели до 59,1% ($P < 0,05$).

Известно, что мишенью при ДЭГГ являются церебральные структуры в частности таламус, чечевицеобразное ядро, отдельные области теменной и височной коры, т.е. именно те структуры, которые отвечают за развитие надсегментарных вегетативных нарушений. Эти нарушения имели место у 30% больных. Под влиянием проведенного лечения число пациентов с вегетативными нарушениями снизилось на 56,9%, а под влиянием и гипокситерапии – на 69,6% ($P < 0,05$).

Таким образом, при ДЭГГ развиваются выраженные когнитивные нарушения, сопровождающиеся нарушениями внимания, мышления, счета, логических построений, неврологической симптоматикой экстрапирамидной системы и черепно-мозговых нервов.

Стандартное лечение в некоторой степени снижает проявления некоторых симптомов, тогда как дополнительное воздействие модифицированной гипокситерапией оказывало более выраженный и продолжительный эффект в положительную сторону.

3.4 Особенности энцефалограммы у пациентов с ДЭГГ при стандартной терапии и в сочетании с модифицированной гипокситерапией

У пациентов с ДЭГГ было проведено исследование ЭЭГ. В I - II стадии данного заболевания чаще всего регистрировался III тип ЭЭГ, который, как известно, проявляется нарушениями основной активности работы головного мозга. Величины α_1 и α_2 ритмов были по своей амплитуде больше в правых полушариях, чем в левом, примерно у 61% пациентов. У части пациентов (30%) функциональная асимметрия проявлялась низкочастотным ритмом и именно в височных отведениях.

Для этих изменений ЭЭГ было характерно наличие постоянной регистрации α -ритма, особенно в височных и лобных частях мозга, характерный аркообразный ритм с нестабильной частотой. Причем амплитуда α -ритма составила $100 \pm 12,3$ мкВ, α_2 – $115,0 \pm 1,3$ мкВ в правом полушарии. Тогда как в левом $63,0 \pm 5,0$ мкВ ($P < 0,05$) и $71,0 \pm 3,4$ мкВ ($P < 0,05$) соответственно (рис. 3.6). Индекс ритма был меньше 50%.

В качестве примера приведем историю болезни пациента А.Н.

ФИО пациента: А.Н,

Дата рождения: 16.10.1956, Пол: м.

История болезни: Неврология ИОВ.

Исследование: Электроэнцефалографическое обследование.

Межполушарная асимметрия основных ритмов выражена, с преобладанием активности правого полушария.

Наиболее выражены компоненты ритмов: альфа-активность .

Альфа-активность имеет высокий индекс, частота 8 - 9 Гц, амплитуда 15 - 30 мкВ, дезорганизованная, форма волн гладкая, зональный градиент по альфа-активности сглажен.

Бета-активность слабо выражена, частота низкая (меньше 20 Гц), амплитуда ≤ 10 мкВ, зональный градиент по бета-активности сглажен.

Тета-активность имеет низкий индекс, с частотой 6-7 Гц, амплитудой 10 - 20 мкВ.

Дельта-активность отсутствует.

В результате светового ритмического раздражения наблюдались следующие изменения ЭЭГ: слабые изменения фоновой ЭЭГ депрессивного характера. Происходило навязывание ритма средних частот слабой интенсивности. Появление гармоник не наблюдалось.

Гипервентиляция приводила к следующим изменениям ЭЭГ: слабые изменения фоновой ЭЭГ, проявляющиеся в усилении индекса альфа-активности в фоновой ЭЭГ.

Патологические формы потенциалов не появлялись.

Фокус вызванной патологической активности отсутствовал.

Общая оценка ЭЭГ:

Фоновая ЭЭГ дезорганизованного альфа-типа («плоский» тип). Общемозговые изменения биоэлектрической активности, с резко выраженным снижением функционального состояния коры головного мозга, с признаками дисфункции срединно-базальных структур. На афферентные раздражители – выраженное снижение компенсаторных процессов коры головного мозга. На ЭЭГ – артефакты сосудистого генеза.

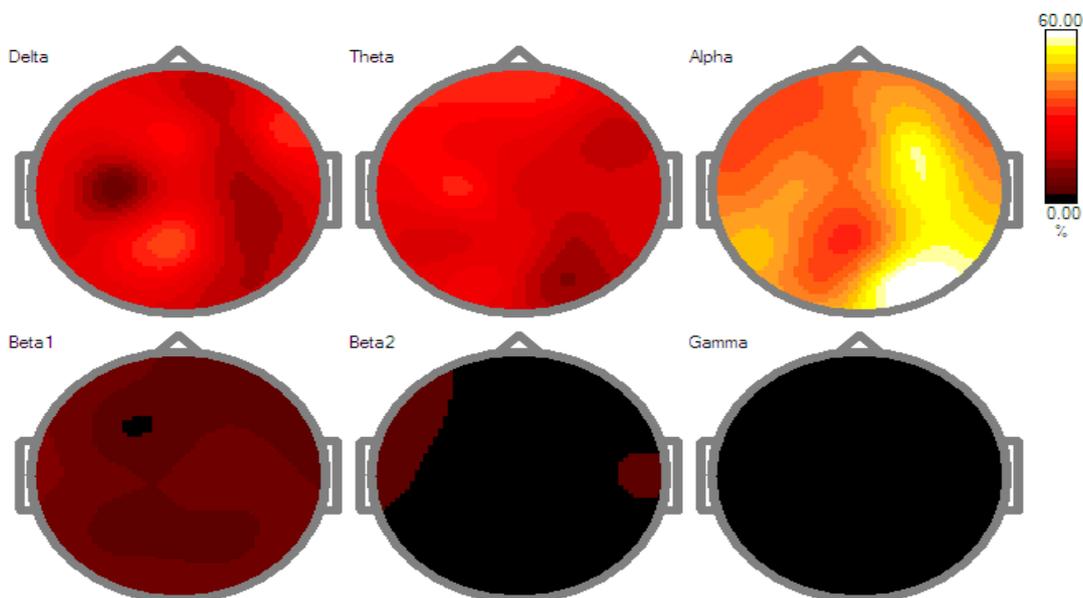
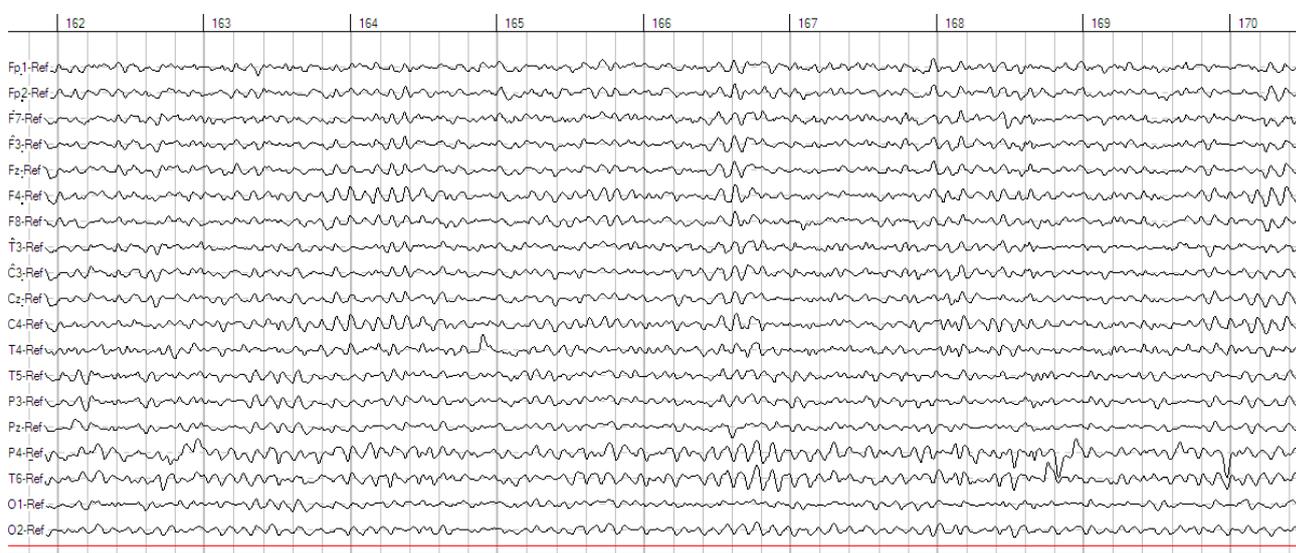


Рис. 3.6. Электроэнцефалограмма пациента А.Н. до стационарного лечения.

Под влиянием проведенного лечения наблюдалась относительная нормализация биоэлектрической активности головного мозга и уменьшение процесса дезорганизации (рис. 3.7). Так, в 15% случаев уменьшилась межполушарная асимметрия и в 17,0% - в височных долях.

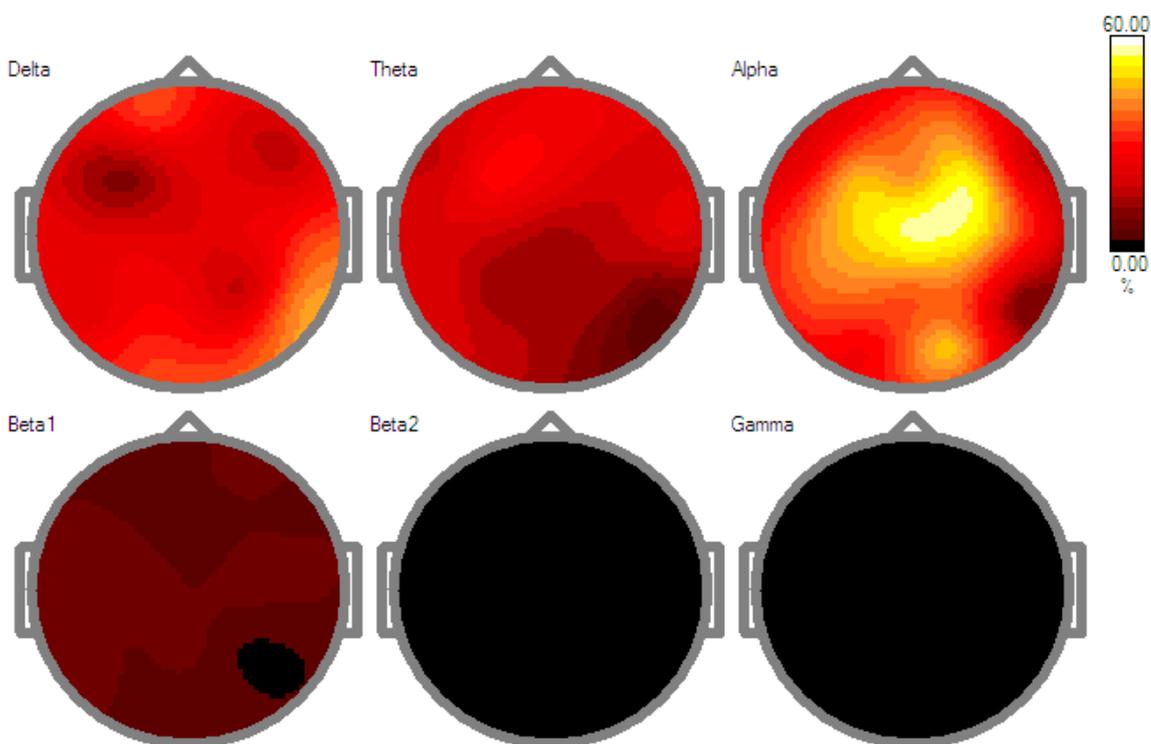


Рис. 3.7. Электроэнцефалограмма пациента А.Н. после стационарного лечения.

Дополнительное воздействие гипокситерапии привело к снижению межполушарной асимметрии (21%) и в височных долях (24,3%).

Пример:

ФИО пациента: А.Н.

Дата рождения: 15.11.1956, Пол: м.

История болезни: Неврология ИОВ.

Исследование: Электроэнцефалографическое обследование.

Наиболее выражены компоненты ритмов: альфа-активность. Альфа-активность имеет высокий индекс, частота 8 - 9 Гц, амплитуда 25 - 50 мкВ, дезорганизованная, форма волн полиморфная, зональный градиент по альфа-активности сглажен.

Бета-активность слабо выражена, частота низкая (меньше 20 Гц), амплитуда ≤ 10 мкВ, зональный градиент по бета-активности сглажен.

Тета-активность имеет низкий индекс, с частотой 6 - 7 Гц, амплитудой 20 - 35 мкВ.

Дельта-активность отсутствует.

В результате светового ритмического раздражения наблюдались следующие изменения ЭЭГ: наблюдались слабые изменения фоновой ЭЭГ депрессивного характера. Наблюдались навязывания ритма средних частот слабой интенсивности. Появление гармоник не наблюдалось.

Гипервентиляция приводила к следующим изменениям ЭЭГ.

Наблюдались умеренно выраженные изменения фоновой ЭЭГ, проявляющиеся в усилении индекса альфа- и тета-активности в фоновой ЭЭГ.

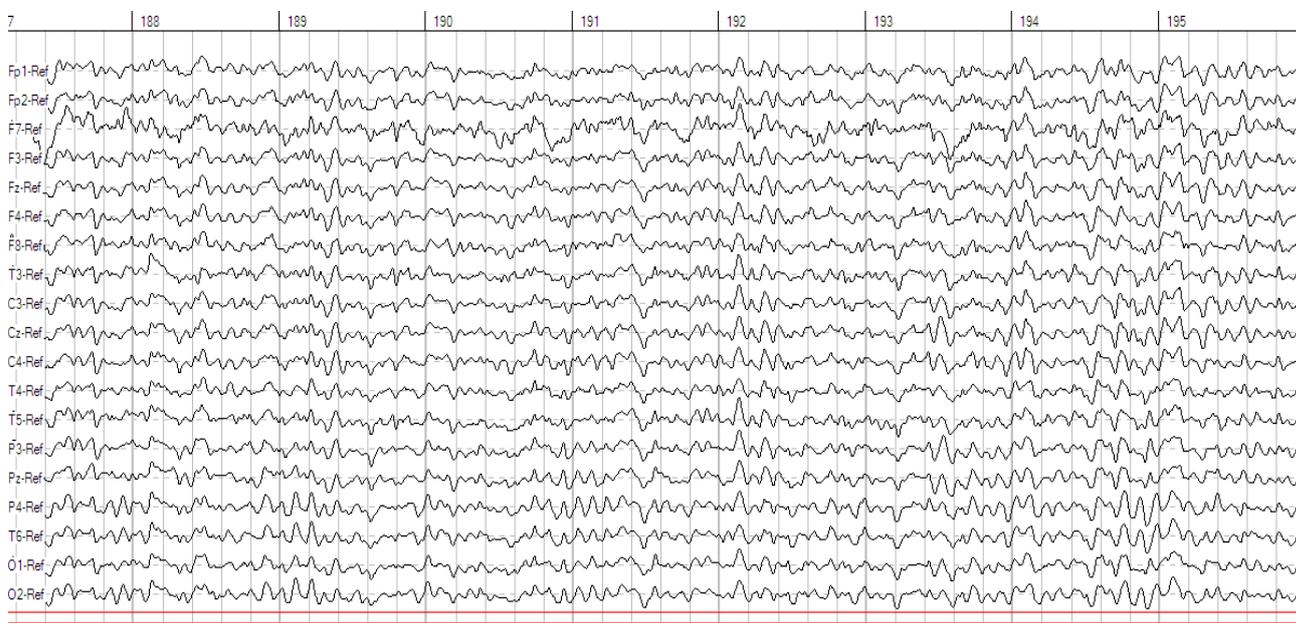
Патологические формы потенциалов не появляются.

Фокус вызванной патологической активности отсутствует.

Общая оценка ЭЭГ:

Фоновая ЭЭГ дезорганизованного альфа-типа. Умеренно выраженные изменения биоэлектрической активности общемозгового характера, со снижением функционального состояния коры головного мозга. На афферентные раздражители – умеренная ирритация коры головного мозга. На ЭЭГ – артефакты мышечного, сосудистого генеза.

У больных с вестибулярными нарушениями и явлениями атаксии было характерно значительное усиление активности в одном из полушарий, при этом происходило уменьшение мощности α -ритма, частота α -ритма в среднем равнялась $8,3 \pm 0,3$ Гц. Под влиянием проведенного лечения в стационаре увеличилась мощность α -ритма и произошло небольшое увеличение его частоты $8,1 \pm 0,1$ Гц. Комбинированное лечение – стандартное и гипокситерапия оказало дополнительное влияние на α -ритм, когда частота его возросла до $12,7 \pm 0,3$ Гц. ($P < 0,05$) (рис. 3.8).



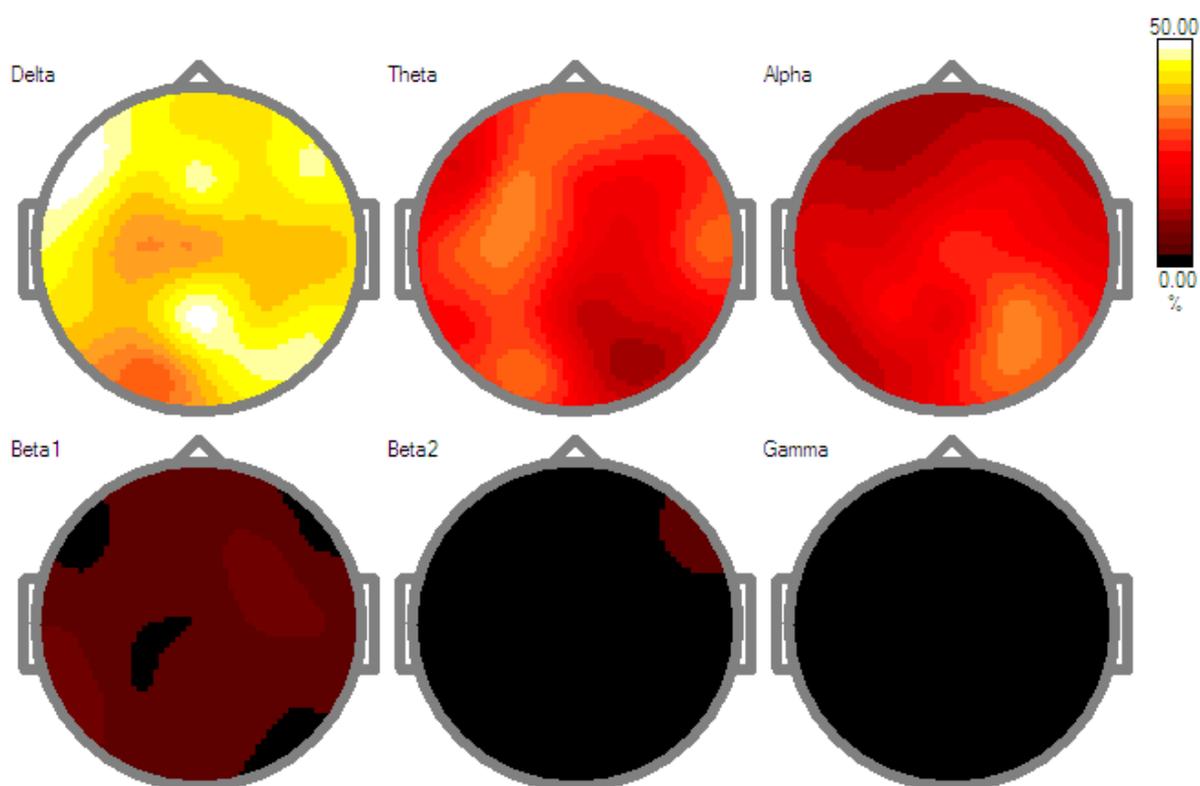


Рис. 3.8. Электроэнцефалограмма пациента А.Н. после стационарного лечения в сочетании с гипокситерапией.

Наблюдалась стабилизация частоты, кривые ЭЭГ приняли более правильную – синусоидную форму.

Дополнительная световая и гипервентиляционная стимуляция не сопровождалась чрезмерной активностью α -ритма.

У больных до лечения отмечалась более высокая мощность в бета и тета – диапазонах. При этом бета ритм характеризовался синусоидной формой, и его амплитуда превышала $38,0 \pm 0,3$ мкв. В какой-то степени, зафиксированное нами преобладание бета ритма на всех частотах, свидетельствует о невротическом состоянии пациентов.

На ЭЭГ регистрировались бета-1 и бета-2 ритмы, а также у части пациентов и гамма-ритм, что в какой-то степени свидетельствовало о патологической активности ряда структур мозга с нарушениями мозгового кровообращения.

Под влиянием проведенного лечения произошло снижение мощности бета ритма, а дополнительное воздействие гипокситерапии еще в большей степени синхронизировало работу головного мозга в этом частотном диапазоне.

Аналогичную динамику до и после лечения имел и тета-ритм – от высокого индекса в височных долях, а у ряда больных и в лобных, до заметного снижения его активности.

У больных с акинетико-регидным синдромом наблюдалось уменьшение мощности альфа-ритма, а также его частоты до $6,5 \pm 0,1$ Гц с выраженной асимметрией, головного мозга, особенно в передних его долях.

Возросла амплитуда бета-волн, в частности в височных долях.

Под влиянием проведенного лечения наблюдалась тенденция к увеличению мощности альфа-ритма и увеличение его частоты

Анализ литературы и собственные наблюдения показывают, что с возрастом, в зависимости от психологических нагрузок, связанных с работой и личными достижениями в социуме, наблюдается та или иная степень прогрессирования явления ДЭ. Естественно, что лица, которые постоянно находятся в состоянии психологического стресса, относятся к группе, у которых симптомы ДЭ сформированы к отметке пожилого возраста (Сосницкая Д.М., Байдина Т.В., 2013).

Это определяет актуальность создания системы диспансерного наблюдения и при необходимости своевременного (в ранних стадиях) адекватного лечения, особенно при угрозе прогрессирования ХИМ. Причем, необходимы именно такие методы лечения, которые могли бы снизить не только прогрессирование болезни, но и улучшить состояние пациента, т.к. это стало дополнительным эмоциональным фактором, активирующим работу головного мозга. Такие мероприятия будут способствовать обеспечению наиболее благоприятных условий для стабильного течения заболевания у значительно большего числа пациентов с хроническим цереброваскулярным процессом. Иными словами, в тех случаях, когда человек находится не только в благоприятных условиях, в социальных и бытовых, где он может более полно

реализовать себя, но и видит результат лечения, тем с меньшей скоростью формируются нарушения со стороны ЦНС.

Полученные нами данные, о состоянии когнитивных и психоэмоциональных функций пациентов старшего возраста, дают основание говорить о высокой сохранности у них механизмов адаптации к самым разным моментам жизненного неблагополучия на работе и в быту, но реализуемых только при определенных условиях, что могло бы способствовать достаточно полноценному поддержанию всех параметров гомеостаза длительное время. Следовательно, выявленные в процессе исследования особенности психоэмоционального статуса пациентов старшего возраста с компенсированным течением ДЭГГ можно с полным основанием отнести к факторам антириска прогрессирования цереброваскулярного процесса.

Еще одним из таких факторов должно быть: психологический комфорт в процессе работы и материальная защищенность (сохранение благополучной семьи, получение высшего образования, профессиональный рост, творческий труд и т.д.).

В своей работе мы осознавали, какое большое значение вносит эмоциональный компонент в развитие ДЭ. Учитывая, что именно эмоции, выполняя первичную оценочную функцию поступающей информации, активируют сердечно-сосудистую, дыхательную системы, увеличивая расход энергетических ресурсов, т.е. выполняют приспособление к окружающей среде. Преобладание отрицательных эмоций над положительными вводят организм в состояние стресса, приводя к дискоординации различных систем организма. При этом надо учитывать, что эмоции человека социально детерминированы. Здесь важен такой момент, что в пожилом возрасте уровень отрицательных эмоций (стресса) в первую очередь определяется состоянием здоровья, в частности в адекватной адаптации к социуму.

Нами было установлено, что лица устойчивые к отрицательным эмоциям, например, в периоды ухудшения общего состояния организма и наличие различных социально-бытовых проблем отвечали прессорно-

депрессорными сосудистыми реакциями. А лица, с яркими эмоциональными проявлениями (жалобы, плач, истерика) проявляли прессорные реакции, что усугубляло основное заболевание.

Мы обратили внимание, что само развитие энцефалопатии со всеми ее проявлениями, такими как снижение когнитивных способностей, головокружение, головная боль, слабость, утомляемость являются вторичным мощным источником отрицательных эмоций.

Таким образом, возникает порочный патологический круг, который поддерживает негативную симптоматику. При этом, если пациенты отмечали даже небольшое улучшение своего самочувствия – уменьшение головокружение, уменьшение памяти, слова врача об улучшении его анализов, это в какой-то степени, разрывало порочный круг и приводило к положительным сдвигам в течение болезни. Понятно, что пациенты в основном находились уже в пожилом и старческом возрасте и вернуть их в состояние прежнего здоровья, практически невозможно, однако, разрыв порочных патологических кругов у некоторых больных сопровождался длительной ремиссией. В данном случае, помимо психологической поддержки у этих больных проводилось адекватное и динамичное лечение, в соответствии с их состоянием - медикаментозная терапия. В первую очередь это относилось к коррективке артериального давления, а также обменных процессов и кровоснабжения головного мозга, последнее, мы вызывали с помощью сеансов модифицированной гипокситерапии, когда после кратковременной гипоксии, стимуляция центров, связанных с симптомами дискуляторной энцефалопатии, приводила к их артериальной гиперемии, соответственно улучшало их трофику, причем, на относительно длительный период.

Для лечения основного сосудистого заболевания нами использовались антигипертензивные средства. В терапии артериальной гипертензии у больных ДЭ было предпочтительно назначение гипотензивных препаратов пролонгированного действия, для того, чтобы избежать чрезмерного подъема или снижения

артериального давления в течение суток. Ряд авторов показали, что достижение оптимального уровня АД замедляет прогрессирование когнитивного снижения у больных с цереброваскулярным заболеванием (Dufouil C., Chalmers C., Coskun O. et al., 2005).

Рекомендации по лечению атеросклероза и дислипидемий отмечают показатель липопротеинемии в низкой плотности (ЛПНП) как ключевой при назначении статинов. Целевым уровнем ЛПНП у больных с высоким сердечнососудистым риском мы считали 1,8 ммоль/л. Проведенные ранее исследования показали снижение риска повторных инсультов и прогрессирования повреждения белого вещества головного мозга при приеме адекватных доз статинов (Mok V. C., Lam W. W., Fan Y. H. et al., 2009). Первичная и вторичная профилактика инсультов предполагала также прием антиагрегантов, однако связи приема низких доз ацетилсалициловой кислоты с улучшением когнитивных функций или отсутствием нарастания когнитивного снижения пока не установлено (Shepherd J., Blauw G. J., Murphy M. B. et al., 1996). В проспективном исследовании больных с сахарным диабетом 2 типа показано, что прием пероральных антидиабетических препаратов уменьшает риск развития КН (Logroscino G. J., Kang H, Grodstein F., 2004). Остается дискуссионным вопрос применения так называемой «вазоактивной терапии» в лечении ДЭ. Их роль в улучшении перфузии мозга не доказана. Некоторое снижение эндотелиальной дисфункции, улучшение сосудистой реактивности показали результаты применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (периндоприла), центрального холиномиметика (галантамина), ряда статинов (Bowler J. V., Natchinski V., 2002; Walters M., Muir S., Shah I., 2004; Baor K. J., Boettger M. K., Seidler N. et al., 2007). Однако является ли этот эффект клинически выраженным пока не ясно.

Важный момент, с утверждением о низкой эффективности вазоактивной терапии можно не согласиться. Действительно назначение вазоактивных препаратов не окажет действительного влияния в связи с тем, что происходит

активация всех сосудов мозга, а конкретно, центров и связей, отвечающих за симптоматику ДЭГГ.

В нашей методике, модифицированной гипокситерапии, происходит улучшение питания именно тех центров головного мозга, которые нарушены.

В момент их стимуляции, когда включается система формирования «рабочей гиперемии» гипоксическая стимуляция усиливает и ускоряет развитие артериальной гиперемии.

Широкое распространение в нашей стране получили препараты с нейротрофическим действием. Имеются многочисленные данные, в том числе крупного 24-недельного плацебо-контролируемого исследования, о положительном влиянии церебролизина на когнитивные функции у больных с сосудистой деменцией (Plosker G. L., Gauhier S., 2009). При назначении актовегина в лечении пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью отмечено достоверное улучшение когнитивных способностей. Еще одна группа препаратов, улучшающих КН – средства с нейротрансмиттерным действием. В ряде проведенных исследований показано, что цитиколин обладает холинергическим эффектом и может уменьшать психоэмоциональный компонент болезни (Шавловская О. А., 2013). Ряд проведенных рандомизированных двойных слепых клинических исследований позволил установить эффективность холина альфосцерата при сосудистой деменции, возрастном когнитивном снижении (Parnetti L., Amenta F., Gallai V., 2001). Перспективным представляется использование при дисциркуляторной энцефалопатии препарата L-лизина эсцинат®, обладающего противовоспалительным, противоотечным и нейропротективным действием (Парфенов В. А., 2011). Проведен ряд исследований, касающихся доказательства эффективности препарата в комплексном лечении тяжелого инсульта и черепно-мозговой травмы. Уменьшение летальности связывают с нейропротективным действием и уменьшением отека головного мозга. Противоотечное действие препарата лежит и в основе уменьшения болевого синдрома при вертеброгенных болях. Доказанная эффективность L-лизина

эсцината определяет перспективу его использования при дисциркуляторной энцефалопатии (Прокопенко С.В. и соавт., 2015).

В отношении назначения этих препаратов исследователями и врачами развернулась активная дискуссия, поэтому, видимо, надо с осторожностью отнестись к ним.

В то же время, назначение этих препаратов не является противопоказанием для проведения сеансов гипокситерапии, т.к. они, как утверждается, усиливают и пролонгируют эффект артериальной гиперемии.

Известно, что определенная степень снижения парциального давления кислорода, имитирующая состав более ранней атмосферы Земли, например пребывание в условиях средне- и высокогорья, является положительным фактором (Агаджанян Н. А., Миррахимов М. М., 1970; Миррахимов М. М., 1978; Данияров С. Б., 1979).

Анализ литературных данных, посвященных возможности практического использования умеренной гипобарической гипоксической гипоксии, несмотря на малочисленность данных о влиянии ее на больных с различными нозологическими формами заболеваний, позволяет предположить, что лечебное и профилактическое действие гипоксии может быть использовано в практике здравоохранения. По мнению Н. А. Агаджаняна, М. М. Миррахимова (1970), А.А. Айдаралиева (1988) накопленные сведения о положительном влиянии умеренной гипоксии на организм здорового человека, позволяют рекомендовать шире использовать акклиматизацию к условиям высокогорья с целью повышения работоспособности, стимуляции выносливости к разнообразным экспериментальным факторам и для увеличения продолжительности жизни, а также сохранения активной деятельности в старости.

Динамика электрической активности головного мозга в условиях гипоксического воздействия на организм является сложной и актуальной проблемой, представляющей не только теоретический, но и большой практический интерес. Анализ фоновой активности орбитальной, лобной,

соматосенсорной, двигательной, зрительной коры, гипоталамуса и гиппокампа у обезьян показал, что, несмотря на определенные частотно-амплитудные различия в характере исходной активности этих областей, дыхание ГГС-10 (7 из 12 наблюдений) приводило к однотипным изменениям в них.

Через 12 - 14 мин дыхания ГГС-10 в электрической активности начинали возникать сначала кратковременные, а затем все более длительные периоды пространственной синхронизации. Амплитуда компонентов существенно возрастала с уровня 100 - 120 мкВ до 200 - 250 мкВ, преобладающими становились частоты порядка 6 - 3 колебаний в 1 сек. при выраженном полиморфизме в исходных характеристиках активности (4 - 6, 8 - 12, 15 - 20 колебаний в 1 сек.)

(Караш Ю. М., Стрелков Р. Б., Чижов А. Я., 1988).

Появление высокоамплитудных медленных колебаний разного периода, по-видимому, является следствием снижения P_{O_2} в артериальной крови, которое рефлекторно через хеморецепторы синокаротидной зоны ведет к активации ретикулярной формации стволовой части мозга. В свою очередь эта активация, попадая на фон сниженного уровня лабильности вышележащих клеточных структур, включая кору больших полушарий и взаимодействуя с ее активностью, вызывает повышение уровня коркового возбуждения, вследствие чего увеличивается вольтаж корковых потенциалов и появляются вспышки медленной активности. Природа этих изменений экспериментально подтверждается денервацией синокаротидной зоны и обнаружением аналогичных медленных волн при прямом раздражении структур мозгового ствола.

Выявлено, что нормобарическая гипоксия, возникающая при дыхании газовой гипоксической смесью, содержащей 10% O_2 , хорошо переносится здоровыми людьми, находящимися в состоянии относительного покоя, по времени, в 4 раза превышающем обычно используемое (30 мин) в спортивной и авиакосмической медицине с целью функциональной диагностики.

Проведенными исследованиями подтверждено существующее положение о том, что важное место среди компенсаторных механизмов принадлежит системам транспорта кислорода: дыхательной, сердечнососудистой и крови, а также тканевым системам утилизации кислорода. Показано, что реакции системы дыхания на ГГС-10 выражались в увеличении альвеолярной вентиляции за счет углубления дыхания и увеличения МОД. Компенсаторная гипервентиляция сопровождалась респираторным алкалозом или мобилизацией эндогенных щелочных резервов для компенсации тканевого ацидоза.

Под влиянием гипокситерапии активизируется работа сердечнососудистой системы, что проявляется увеличением основных ее показателей. В частности, происходит развитие тахикардии, возрастает систолический объем сердца, происходит централизация кровообращения, что улучшает кислородоснабжение головного мозга.

Реакции системы крови проявлялись повышением кислородной емкости крови в процессе гипоксического воздействия за счет вымывания эритроцитов из депо. Под влиянием гипоксии происходит активация эритропоэтиновой системы, в частности увеличивается уровень эритропоэтина почками, и соответственно, увеличение продукции эритроцитов. Возрастание продукции эритроидных клеток при гипоксической стимуляции эритропоэза требует большой доставки пластического материала.

Дыхание газовыми смесями с определенным содержанием кислорода вызывает в организме гипоксию соответствующей степени, что позволяет при необходимости осуществить индивидуальный подбор режима гипоксического воздействия в зависимости от чувствительности больного к кислородной недостаточности и степени ДЭГГ.

Использование гипокситерапии характеризуется парадоксальной реакцией, когда дополнительная гипоксия ишемизированных тканей приводит к перераспределению капиллярного кровотока именно в эти участки с последующей, более высокой, оксигенацией этих структур. Причем,

кратковременность гипоксии, даже клеток головного мозга не способно вызвать нарушения морфофункционального состояния даже клеток головного мозга. Учитывая, что сеанс гипокситерапии проводится циклически.

Таким образом, современный арсенал терапевтических средств, применяемых в лечении ДЭ достаточно обширен. В то же время, многими авторами отмечено, что, несмотря на лечение, болезнь прогрессирует, и развиваются такие изменения в ЦНС, которые уже невозможно корректировать. Замедлить патологический процесс, на наш взгляд, возможно, путем использования гипоксической стимуляции центров нервной системы.

Как видно из литературного обзора в лечении широко используются противогипоксические препараты, мы же создавая кратковременную гипоксию, активизируем собственные механизмы противогипоксической защиты.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что основными факторами риска развития ДЭГГ является дислипидемия с развитием атеросклероза сосудов головного мозга, заболевания сердца и сосудов (артериальная гипертензия), употребление алкоголя, гиподинамия и др.
2. Установлено, что стандартное лечение улучшает общее состояние больных и отдельные клинические симптомы характерные для ДЭГГ; впервые показано, что дополнительное воздействие гипокситерапией увеличивает эффект стандартного лечения, за счет повышения реактивности нарушенных структур головного мозга.
3. Впервые показано, что патогенетической основой когнитивных нарушений при ДЭГГ являются, по данным клиники и показателям ЭЭГ, структурно-функциональные нарушения в головном мозге, на фоне которых присутствует и адаптивный резерв, способный активироваться под влиянием целенаправленной модифицированной интервальной гипокситерапии на фоне стандартного лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуется больным с диагнозом ДЭГГ на фоне стандартного лечения проводить дополнительно процедуру гипокситерапии с учетом поврежденных морфофункциональных структур и адаптивного резерва головного мозга.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Агаджанян, Н. А. Горы и резистентность организма [Текст] / Н. А. Агаджанян, М. М. Миррахимов. – М.: Наука, 1970. – 184 с.
2. Айдаралиев, А. А. Адаптация человека к экстремальным условиям: опыт прогнозирования [Текст] / А. А. Айдаралиев, А.Л. Максимов. – Л.: Наука, 1988. – 126 с.
3. Активность внутриклеточных антиоксидантных энзимов у больных гипертонической болезнью [Текст] / С. А. Ельчанинова, Л. П. Галактионова, Н. В. Толмачева, Б. Я. Варшавский // Терапевт. арх. – 2000. – № 4. – С 51-53.
4. Алексеева, Н. С. Головокружение и периферический ишемический кохлеовестибулярный синдром, обусловленный недостаточностью кровообращения в вертебро-базилярной системе [Текст] / Н. С. Алексеева, И. М. Кириченко // Вестн. оториноларингологии. – 2006. – № 2. – С. 15-19.
5. Алмазов, В. А. Кардиология для практического врача. Гипертоническая болезнь [Текст] / В. А. Алмазов, Е. В. Шляхто. – СПб.: Изд-во СПбМУ, 2001. – 112 с.
6. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт [Текст] / О. П. Шевченко, Г. А. Праскурничий, Н. П. Яхно, В. А. Парфенов. – М.: РЕА-ФАРМ, 2001. – 192 с.
7. Балаболкин, М. И. Эндокринология [Текст]: учеб. / М. И. Балаболкин. – М.: Универсум паблишинг, 1998. – 416 с. – Для системы последипломного и доп. проф. образования.
8. Боголепова, А. Н. Проблемы нейропластичности в неврологии [Текст] / А. Н. Боголепова, Е. И. Чуканова // Журн. неврологии и психиатрии. – 2010. – № 8. – С. 72-75.
9. Бокебаев, Т. Т. Церебральные проявления сахарного диабета. Диабетическая энцефалопатия патогенетические аспекты, клиника,

- диагностика, принципы лечения [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т. Т. Бокебаев. – Алматы, 2001. – 23 с.
10. Болдырев, А. А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона [Текст] / А. А. Болдырев // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34(3). – С. 21-34.
 11. Боровкова, Т. А. Артериальная гипертония в пожилом возрасте: особенности клиники, лечение, предупреждение церебральных осложнений [Текст] / Т. А. Боровкова, В. С. Мякотных // Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2000. – 64 с.
 12. Вельтищев, Д. Ю. Психопатологические аспекты головокружения [Текст] / Д. Ю. Вельтищев // Журн. неврологии и психиатрии. – 2010. – Т. 10, № 7. – С. 69-72.
 13. Верещагин, Н. В. Мозговое кровообращение [Текст] / Н. В. Верещагин, В. В. Борисенко, А. Г. Власенко. – М.: ИнтерВесы, 1993. – 208 с.
 14. Верещагин, Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии [Текст] / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гилевская. – М.: Медицина, 1997. – 234 с.
 15. Верещагин, Н. В. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы [Текст] / Н. В. Верещагин, Ю. Я. Варакин // Журн. неврологии и психиатрии (прил. Инсульт). – 2001. – № 1. – С. 34-40.
 16. Влияние фенибута на содержание моноаминов и их метаболитов, а также нейротрансмиттерных аминокислот в структурах мозга крыс [Текст] / И. Н. Тюренков, В. С. Кудрин, В. Б. Наркевич [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 2009. – № 1. – С. 60-63.
 17. Волошин, П. В. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга [Текст] / П. В. Волошин, В. И. Тайцлин. – М.: Медпресс-информ, 2012. – 687 с.

18. Воронина, Т. А. Отечественный препарат нового поколения мексидол - основные эффекты, механизм действия, применение [Текст] / Т. А. Воронина. – М.: НИИ фармакология РАМН, 2005. – 20 с.
19. Гогин, Е. Е. Гипертоническая болезнь [Текст] / Е. Е. Гогин. – М.: Медицина, 1997. – 224 с.
20. Гомазков, О. А. Старение мозга и нейротрофическая терапия [Текст] / О. А. Гомазков. – М.: ИКАР, 2011. – 178 с.
21. Гурфинкель, В. С. Точность поддержания положения проекции общего центра массы человека при стоянии [Текст] / В. С. Гурфинкель, И. А. Бабакова // Физиология человека. – 1995. – Т. 21, № 1. – С. 65-74.
22. Гусев, Е. И. Неврология и нейрохирургия [Текст]: учеб. / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, Г. С. Бурд. – М.: Медицина, 2000. – 342 с.
23. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга [Текст] / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
24. Гусев, Е. И. Пластичность головного мозга в норме и патологии [Текст] / Е. И. Гусев, П. Р. Камчатнов // Журн. невропатологии и психиатрии. – 2004. – № 2. – С. 73-80.
25. Дамулин, И. В. Дисциркуляторная энцефалопатия в пожилом и старческом возрасте [Текст]: автореф. дис... д-ра мед. наук / И. В. Дамулин. – М., 1997. – 32 с.
26. Дамулин, И. В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты [Текст] / И. В. Дамулин // Трудный пациент. – 2005. – № 6. – С. 21-24.
27. Дамулин, И. В. Деменция вследствие поражения мелких церебральных сосудов: современные представления о патогенезе и терапии [Текст] / И. В. Дамулин, Е. В. Екушева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 4. – С. 94-100.
28. Данияров, С. Б. Работа сердца в условиях высокогорья [Текст] / С. Б. Данияров. – Л.: Наука, 1979. – 152 с.
29. Дедов, И. И. Основные достижения по научным исследованиям направления "Сахарный диабет" [Текст] / И. И. Дедов // Вестн. Рос. АМН. – М., 1998. – № 7. – С. 24-29.

30. Диагностика, лечение и профилактика ранних стадий недостаточности мозгового кровообращения [Текст] / Ю. С. Мартынов, Т. И. Гирич, Г. И. Кунцевич [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1998. – Т. 98, № 8. – С. 14-18.
31. Дисциркуляторная энцефалопатия в практике поликлинического врача [Текст] / С. В. Прокопенко, М. М. Петрова, Т. Д. Корягина [и др.] // Поликлиника. – 2015. – № 3. – С. 48-52.
32. Дисциркуляторная энцефалопатия у больных артериальными гипертензией [Текст] / В. В. Карлов, Ю. А. Куликов, Н. Л. Ильина [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1997. – Т. 97, № 5. – С. 15-18.
33. Захаров, В. В. Нарушения памяти [Текст] / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. – М.: ГеотарМед, 2003. –150 с.
34. Захаров, В. В. Синдромы нарушения высших психических функций [Текст] / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно // Болезни нервной системы: рук. для врачей. – М., 2005. – Т. 1. – С. 170-189.
35. Захаров, В. В. Всероссийская программа изучения эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте (ПРОМЕТЕЙ) [Текст] / В. В. Захаров // Неврол. журн. – 2006. – № 2. – С. 27-32.
36. Зельцер, М. Е. Сахарный диабет в Казахстане как медико-социальная проблема [Текст] / М. Е. Зельцер // Здравоохранение Казахстана. – 1994. – № 9. – С. 44-45.
37. Иванова, Н. Е. Современные аспекты лечения хронической ишемии мозга при атеросклеротическом поражении прецеребральных артерий [Текст] / Н. Е. Иванова, В. В. Кирьянова, Я. Н. Машковская // Неврология и психиатрия. – 2010. – № 12. – С. 46-48.
38. Интервальная гипоксия при лечении дисциркуляторной энцефалопатии [Текст] / С. А. Ельчанинова, Н. А. Кореньяк, В.

- Смагина [и др.] // Неврология и психология. – 2002. – № 11. – С. 29-32.
39. Кадыков, А. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: алгоритм диагностики и лечения у больных с артериальной гипертензией [Текст] / А. С. Кадыков, Н. В. Шахпаронова // Научный центр неврологии РАМН. – М., 2012. – С. 12-17.
40. Камчатнов, П. Р. Дисциркуляторная энцефалопатия – некоторые вопросы киники и терапии [Текст] / П. Р. Камчатнов // Рус. мед. журн. – 2004. – Т.12, № 24. – С. 1414-1417.
41. Камчатнов, П. Р. Ведение пожилого пациента с хронической ишемией головного мозга: выбор ноотропного препарата [Текст] / П. Р. Камчатнов, С. В. Кудрявцева // Consilium Medicum. – 2012. – № 9. – С. 23-27.
42. Караш, Ю. М. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации [Текст] / Ю. М. Караш, Р. Б. Стрелков, А. Я. Чижов. – М.: Медицина, 1988. – 147 с.
43. Клинические и генетические маркеры дисциркуляторной энцефалопатии [Текст] / И. В. Зверева, М. Г. Аксенова, Е. В. Крикова [и др.] // Неврология и психиатрия. – 2014. – № 6. – С. 8-13.
44. Коган, О. Г. Медицинская реабилитация в неврологии и нейрохирургии [Текст] / О. Г. Коган, В. Л. Найдин. – М.: Медицина, 1988. – 304 с.
45. Когнитивные расстройства у больных с артериальной гипертензией: ранняя диагностика, возможности оптимизации фармакотерапии [Текст] / М. Н. Дадашева, Д. С. Касаткин, Т. И. Вишнякова [и др.] // Consilium medicum. – 2011. – Т.13, № 9. – С. 78-82.
46. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / Ю. А. Старчина, В. А. Парфенов, И. Е. Чазова [и др.] // Неврология и психиатрия. – 2005. – № 4. – С. 19-23.

47. Когнитивные функции и лечение их нарушений при хронической недостаточности кровообращения в вертебрально-базилярной системе у пожилых [Текст] / А. А. Скоромец, К. Т. Алиев, Т. В. Лалаян [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 2013. – № 4. – С. 18-24.
48. Компенсированная форма хронической ишемии мозга у пациентов старшего возраста [Текст] / А. В. Анисимова, Т. И. Колесникова, В. М. Кузин [и др.] // Инсульт. – 2006. – № 16. – С. 23-31.
49. Кононова, Е. Л. Постуральные нарушения у пациентов с сосудистой патологией головного мозга [Текст] / Е. Л. Кононова, О. А. Балун, Н. И. Ананьева // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2004. – № 11. – С. 14-18.
50. Крыжановский, Г. Н. Общая патофизиология нервной системы [Текст]: рук. / Г. Н. Крыжановский. – М.: Медицина, 1997. – 351 с.
51. Кудрина, П. И. Дисциркуляторная энцефалопатия у пожилых жителей республики Саха (Якутия) [Текст] / П. И. Кудрина, А. Л. Арьев, Н. А. Овсянникова / Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25, № 2. – С. 275-280.
52. Левин, О. С. Диагностика и лечение умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте [Текст] / О. С. Левин // Журн. неврологии и психиатрии. – 2006. – № 8. – С. 42-49.
53. Левин, О. С. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии [Текст]: метод. пособие / О. С. Левин. – М.: МАИ, 2010. – 8 с.
54. Лобзин, В. С. Аутогенная тренировка [Текст]: справ. пособие для врачей / В. С. Лобзин, М. М. Решетников. – Л.: Медицина, 1986. – 280 с.
55. Манвелов, Л. С. Дисциркуляторная энцефалопатия [Текст] / Л. С. Манвелов, А. С. Кадыков // Клиническая геронтология. – 2000. – Т. 6, № 9/10. – С. 21-27.
56. Мартынов, Ю. С. Особенности течения нарушений мозгового кровообращения при сахарном диабете [Текст] / Ю. С. Мартынов,

- И. А. Сучкова // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1978. – № 7. – С. 972-978.
57. Меликсетян, М. М. Особенности цереброваскулярных нарушений при сахарном диабете [Текст] / М. М. Меликсетян, М. Ю. Мятчин // Соматогенные нарушения мозгового кровообращения. – М., 1984. – С. 115-117.
58. Минц, А. Я. Атеросклероз мозговых сосудов [Текст] / А. Я. Минц. – Киев: Здоровья, 1970. – 252 с.
59. Миррахимов, М. М. Горная медицина [Текст] / М. М. Миррахимов, П. Н. Гольдберг. – Фрунзе: Кыргызстан, 1978. – 184 с.
60. Молодавкин, Г. М. Влияние фенибута на межполушарное взаимодействие мозга крыс [Текст] / Г. М. Молодавкин, И. Н. Тюренков, Л. Е. Бородкина // Эксперим. и клин. фармакология. – 2009. – № 1. – С. 57-59.
61. Мороз, Е. В. Нейровизуализация этиологии и факторов риска при дисциркуляторной энцефалопатии III стадии или хронической ишемии мозга у лиц пожилого возраста [Текст] / Е. В. Мороз // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2014. – С. 104-106.
62. Мостовой, Л. Я. Современные возможности диагностики двигательных нарушений у пожилых пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга [Текст] / Л. Я. Мостовой // Геронтология и гериатрия. – 2003. – № 2. – С. 281-284.
63. Мякотных, В. С. Проблемы старения (избранные вопросы геронтологии, гериатрической терапии, неврологии) [Текст] / В. С. Мякотных, И. Е. Оранский, Е. Т. Мохова. – Екатеринбург: УГМА, 1999. – 325 с.
64. Неверовский, Д. В. Проявления и диагностика дисциркуляторной энцефалопатии [Текст] / Д. В. Неверовский // Клин. геронтология. – 2012. – № 11/12. – С. 57-65.

65. Нейровизуализационные маркеры церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии [Текст] / А. В. Араблинский, Т. А. Макотрова, Н. А. Трусова [и др.] // Russian electronic journal of radiology. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 24-33.
66. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией [Текст] / А. И. Мартынов, В. И. Шмырев, О. Д. Остроумова [и др.] // Клиническая медицина. – 2000. – № 6. – С. 11-15.
67. Парфенов, В. А. Головокружение в неврологической практике [Текст] / В. А. Парфенов, М. В. Замерград // Неврол. журн. – 2005. – Т. 1. – С. 4-11.
68. Парфенов, В. А. Факторы риска и профилактика ишемических цереброваскулярных заболеваний [Текст] / В. А. Парфенов // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 8, № 8. – С. 770-772.
69. Парфенов, В. А. Дифференциальный диагноз, прогноз и лечение острого вестибулярного головокружения [Текст] / В. А. Парфенов, О. В. Абдулина, М. В. Замерград // Неврол. журн. – 2007. – № 6. – С. 21-25.
70. Парфенов, В. А. Использование L-лизина эсцината при заболеваниях центральной нервной системы [Текст] / В. А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 4. – С. 94-102.
71. Первый опыт применения наружной контрпульсации для восстановительного лечения больных, перенесших ишемический инсульт [Текст] / Т. Т. Батышева, Е. М. Пивоварчик, П. Р. Камчатнов [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – № 6. – С. 44-47.
72. Преображенская, И. С. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение [Текст] / И. С.

- Преображенская, Н. Н. Яхно // Неврол. журн. – 2007. – Т. 12, № 5. – С. 45-50.
73. Путилина, М. В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии [Текст]: рук. для врачей / М. В. Путилина. – М.: МИА-ПРИНТ, 2011. – 143 с.
74. Самотруева, М. А. Оценка иммунокорректирующей активности фенибута [Текст] / М. А. Самотруева, А. Н. Овчарова, И. Н. Тюренков // Вестн. новых мед. технологий. – 2008. – № 3. – С. 168-169.
75. Сёмушкина, Е. Г. Кардиальные нарушения и когнитивная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга [Текст] / Е. Г. Сёмушкина, А. Н. Боголепова // Неврология и психиатрия. – 2013. – № 2. – С. 9-13.
76. Скворцова, В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии [Текст] / В. И. Скворцова // Журн. неврологии и психиатрии. – 2003. – № 9. – С. 20-22.
77. Смирнов, В. Е. Распространенность факторов риска и смертность от инсульта в разных географических регионах [Текст] / В.Е. Смирнов, Л. С. Манвелов // Журн. неврологии и психиатрии. Инсульт (Прил.). – 2001. – Вып. 2. – С. 19-25.
78. Сорокина, Н. Д. Эффективность различных типов головной боли напряжения методом биологической обратной связи [Текст] / Н. Д. Сорокина, Г. В. Селицкий, Е. С. Терemenцева // Журн. неврологии и психиатрии. – 2014. – № 3. – С. 29-33.
79. Сосницкая, Д. М. Что первично у больных дисциркуляторной энцефалопатией старческого возраста - эмоциональные расстройства или нарушения статического равновесия? [Текст] / Д. М. Сосницкая, Т. В. Байдина // Врач –аспирант. – 2013. – Т.57, № 2/3. – С. 429-434.

80. Сосудистые заболевания головного мозга [Текст] / М. М. Одинак, А. А. Михайленко, Ю. С. Иванов, Г.Ф. Семин. – СПб.: Гиппократ, 1998. – 159 с.
81. Суслина, З. А. Артериальная гипертензия. сосудистая патология головного мозга и антигипертензивное лечение [Текст]: моногр. / З. А. Суслина, Л. А. Гераскина, А. В. Фонякин. – М.: Наука, 2006. – 200 с.
82. Толмачева, В. А. Фобическое постуральное головокружение один из вариантов соматоформного расстройства в отоневрологической практике [Текст] / В. А. Толмачева // Клин. геронтология. – 2005. – № 8. – С. 43-45.
83. Хроническая ишемия мозга в сочетании с артериальной гипертензией, атеросклерозом и сахарным диабетом [Текст] / Л. Т. Жармухамбетова, Р. Б. Нуржанова, К. Б. Раимкулова [и др.] // Вестн. КазНМУ. – 2012. – № 2. – С 54-55.
84. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. Неврология – Национальное руководство [Текст] / [Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова и др.] – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 256 с.
85. Чуканова, Е. И. Дисциркуляторная энцефалопатия (клиника, диагностика, лечение) [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук / Е. И. Чуканова. – М., 2004. – 302 с.
86. Чуканова, Е. И. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). Профилактика инсульта и сосудистой деменции [Текст] / Е. И. Чуканова, Б. Э. Ходжамжаров, А. С. Чуканова // Неврология. – 2012. – № 10. – С. 517-521.
87. Шавловская, О. А. Нейропротективная терапия при хронической ишемии мозга [Текст] / О. А. Шавловская // Лечащий Врач. – 2013. – № 9. – С. 32-37.

88. Шмидт, Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга [Текст] / Е. В. Шмидт // Журн. неврологии и психиатрии. – 1985. – Вып. 85, № 9. – С. 1281-1288.
89. Шток, В. Н. Дополнительные подходы к классификации типа и степени нарушений тонуса кранио-церебральных сосудов [Текст] / В. Н. Шток, М. А. Ронкин, В. Г. Анзимиров // Журн. неврологии и психиатрии. – 1996. – № 1. – С. 79-82.
90. Шульгина, Г. И. Особенности ноотропного действия фенибута [Текст] / Г. И. Шульгина, Е. А. Зяблицева // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, № 9. – С. 57-58.
91. Этиопатогенетическая гетерогенность сахарного диабета [Текст] / К. Д. Хусаинов, Ш. Р. Рахмонов, Н. Мансурова [и др.] // II Международный конгресс диабетологов Центр. Азии. – Ташкент, 1996. – С. 23.
92. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте [Текст] / П. Р. Камчатнов, Б. А. Абусуева, Р. Г. Есин [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. Инсульт. – 2012. – Вып. 2, № 112 (3). – С. 10-15.
93. Яхно, Н. Н. Актуальные вопросы нейрогерiatrics [Текст] / Н. Н. Яхно, И. В. Дамулина // Достижения в нейрогерiatrics. – М., 1995. – С. 9-29.
94. Яхно, Н. Н. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность у пожилых: клиничко-компьютерно-томографические сопоставления [Текст] / Н. Н. Яхно, И. В. Дамулин, Л. Г. Бибиков // Клиничко-геронтология. – 1995. – № 1. – С. 32-36.
95. Яхно, Н. Н. Нарушения памяти в неврологической практике [Текст] / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров // Неврол. журн. – 1997. – № 4. – С. 4-9.
96. Яхно, П. Л. Сопоставление клинических и МРТ данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: Когнитивные

- нарушения [Текст] / П. Л. Яхно, О. С. Левин, И. В. Дамумт // Неврол. журн. – 2001. – № 3. – С. 10-19.
97. Яхно, Н. Н. Болезни нервной системы [Текст]: рук. для врачей / Н. Н. Яхно Д. Р. Штульман. – М.: Медицина, 2005. – 302 с.
98. Яхно, Н. Н. Когнитивные расстройства в некрологической практике [Текст] / Н. Н. Яхно // Неврол. журн. – 2006. – Прил. 1. – С. 4-12.
99. Яхно, Н. Н. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте [Текст] / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров, А. Б. Локшина // Журн. неврологии и психиатрии. – 2006. – Т. 106, № 2. – С. 58-62.
100. Akiskal, H. S. Mood disorders and suicide in children and adolescents [Text] / H. S. Akiskal, E. S. Weller // Comprehensive Textbook of Psychiatry. 5th ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 1989. – P. 1023-1067.
101. Andreasen, N. CSF markers for Alzheimer's disease: total tau, phospho-tau and Abeta42 [Text] / N. Andreasen, M. Sjogren, K. Blennow // World J. Biol. Psychiatry. – 2003. – N 4 (4). – P. 147-155.
102. Apoptosis in leukoencephalopathy [Text] / W. R. Brown, D.M. Moody, C.R. Thore, V.R. Challa // Amer. J. Neurobiol. – 2000. – Vol. 21. – P. 79-82.
103. Baumbach, G. L. Mechanics and composition of cerebral arterioles in renal and spontaneously hypertensive rats [Text] / G. L. Baumbach, M. A. Hadju // Hypertension. – 1993. – N 21. – P. 816-826.
104. Bitsadze, A. N. Possibilities of Application of the Method of Biological Feedback in Resort Treatment of Patients with Cerebrovascular Diseases [Text] / A. N. Bitsadze // European Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 4, N 2. – P. 52-56.
105. Blood pressure and cognitive functions in healthy old people [Text] / J. M. Starr, I. J. Whalley, S. Inch, P. A. Sharing // J. Am. Geriatr. Soc. – 1993. – N 41. – P. 153-156.

106. Blood Pressure-Related Cognitive Decline. Does Age Make a Difference? [Text] / P. K. Elias, M. F. Elias, M. A. Robbins [et al.] // Hypertension. – 2004. – N 44. – P. 631-636.
107. Bondy, B. Pathophysiology of depression [Text] / B. Bondy // Dialog. Clin. Neurosci. – 2002. – Vol. 4, N 1. – P. 20.
108. Bowler, J. The concept of vascular cognitive impairment [Text] / J. V. Bowler, V. Hachinski // Vascular cognitive impairment. Martin Dunitz. – 2002. – P. 9-26.
109. Central and peripheral nervous system complications [Text] / M. K. Brown, P. J. Dyck, G. E. MacClearn [et.al.] // Diabetes. – 1982. – Vol. 31, Supp 11. – P. 65-70.
110. Cerebral blood flow in dementia [Text] / V. C. Hachinski, L. D. Liff, E. Zilkha [et al.] // Arch. Neurol. – 1975. – Vol. 32, № 9. – P. 632-637.
111. Cerebral blood flow, arteriovenous oxygen difference, and outcome in head injured patients [Text] / C. S. Robertson, C. F. Contant, Z. L. Gokaslan [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2002. – N 55. – P. 594-603.
112. Changes of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and lipid peroxides in the brain of mice preconditioned by hypoxia [Text] / C. Duan, F. Yan, X. Song, G. Lu // Biol. Signals. Rec. – 1999. – N 8. – P. 4-5; 256-260.
113. Chawluk, J. B. Neuroimaging of normal brain aging and dementia [Text] / J. B. Chawluk, A. Alavi, J. O. Greenberg // Neuroimaging: A companion to Adams and Victor's Principles of neurology. Ed. J. O. Greenberg. – New York, 1995. – P. 253-282.
114. Chilton, J. M. Functional and structural alterations of cerebral arterioles in chronic hypertension induced by nitric oxide synthesis inhibition [Text] / J. M. Chilton, G. L. Baumbach // Br. J. Pharmacol. – 1995. – N 114. – P. 127.
115. Chimowitz, M. I. Common vascular problems in office practice [Text] / M. I. Chimowitz, D. W. Thompson, A. J. Furlan // Office Practice of Neurology. – New York, 2001. – P. 125-128.

116. Chronic ischemia preferentially causes white matter injury in the neonatal rat brain [Text] / Z. Cai, Y. Pang, F. Xiao, P. Rhodes // *Brain Res.* – 2001. – N 898 (1). – P. 126-135.
117. Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects [Text] / F. Harrington, U. Saxby, I. McKeith [et al.] // *Hypertension.* – 2000. – N 36. – P. 1079-1085.
118. Cummings, J. L. Subcortical dementia. Review of an emerging concept [Text] / J. L. Cummings, D. F. Benson // *Arch Neurol.* – 1984. – Vol. 41. – P. 874-879.
119. de la Torre, J. C. Alzheimer Disease as a Vascular Disorder: Nosological Evidence [Text] / de la Torre J.C. // *Stroke.* – 2002. – N 33. – P. 1152-1162.
120. Derick, T. Wade Measurement in neurological rehabilitation [Text] / T. Derick // Oxford University Press. – 1992. – P. 68-71.
121. Divergent effects of ACE-inhibition and calcium channel blockade on NO-activity in systemic and renal circulation in essential hypertension [Text] / L. T. Dijkhorst-Oei, J. J. Beutler, E. S. Stroes [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 1998. – Vol. 40, N 2. – P. 402-409.
122. Doucet, J. Pathogenic de la neuropathic diabetique. Hypotheses actualles / J. Doucet, J. Schrub // *Sem. Hop.* – 1987. – Vol. 63, N 1/2. – P. 83-87.
123. Drexler, H. Endothelial dysfunction in human disease [Text] / H. Drexler, B. Hornig // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1999. – Vol. 31, N 1. – P. 51-60.
124. Duffau, H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutie applications [Text] / H. Duffau // *J. Clin. Neurosci.* – 2006. – Vol. 13, N 9. – P. 885-897.
125. Effect of blood pressure lowering with perindopril and indapatnide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease [Text] / C. Tzourio, C. Anderson, N. Chapman [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – N 163. – P. 1069-1075.

126. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke [Text] / C. Dufouil, C. Chalmers, O. Coskun [et al.] // The PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) magnetic resonance imaging substudy. *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1644-1650.
127. Effects of statins on the progression of cerebral white matter lesion [Text] / V. C. Mok, W. W. Lam, Y. H. Fan [et al.] // *J. Neurol.* – 2009. – Vol. 256. – P. 750-757.
128. Extrait de Ginkgo biloba et exercices d'entraînement de la memoire. Evaluation comparative chez des personnes agees ambulatoires [Text] / L. Israel, E. Dell'Accio, G. Martin, R. Hugonot // *Psychol. Med.* – 1987. – Vol.19. – P. 1431-1439.
129. Folstein, M. F. Mini-Mental State: a practical guidefor grading the mental state of patients for the clinician [Text] / M. F. Folstein, S. E. Foktein, P. R. Mcliugh // *J. Psychiatr. Res.* – 1975. – Vol. 12. – P. 189-198.
130. Hachinski, V. C. Multi-infarct dementia. A case of mental deterioration in the elderly [Text] / V. C. Hachinski, N. A. Lassen, J. Marshall // *Lancet*. – 1974. – Vol. 2. – P. 207-210.
131. Hypertension and cognitive decline: impact on executive function [Text] / A. Vicaria, C.D. Martinez, D. Barello [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* – 2005. – N 7. – P. 598-604.
132. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men [Text] / L. Kilanler, H. Boberg, M. Boberg [et al.] // *Hypertension*. – 1998. – N 31. – P. 780-786.
133. Influence of Galantamine on Vasomotor Reactivity in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia Due to Cerebral Microangiopathy [Text] / K. J. Baor, M. K. Boettger, N. Seidler [et al.] // *Stroke*. – 2007. – Vol. 3. – P. 3186-3192.

134. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis [Text] / N. Risch, R. Herrell, T. Lehner [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 301, N 23. – P. 2462-2471.
135. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the medical research council's trial of hypertension in older adults [Text] / J. Shepherd, G. J. Blauw, M. B. Murphyet [et al.] // Br. Med. J. – 1996. – Vol. 312 (7034). – P. 801-805.
136. Jordan, L. C. Disorders of speech and language: aphasia, apraxia and dysarthria [Text] / L. C. Jordan, A. E. Hillis // Curr. Opin. Neurol. – 2006. – Vol. 19, N 6. – P. 580-585.
137. Konig, P. Neurotrophic-like acting peptides as treatment-option in depression? [Text] / P. Konig, T. Bitiriol, S. Zimmermann-Meinzingen // Second joint congress of GCNN and SSNN, 2009. – P. 80.
138. Lammie, G. A. Hypertensive cerebral small vessel disease and stroke [Text] / G. A. Lammie // Brain Pathol. – 2002. – Vol. 12. – P. 358-370.
139. Lang, A. E. Parkinson's disease. First of two parts [Text] / A. E. Lang, A. M. Lozano // New Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1044-1053.
140. Logroscino, G. J. Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70 - 81 years [Text] / G. J. Logroscino, H. Kang, F. Grodstein // Br. Med. J. – 2004. – Vol. 328 (7439). – P. 548.
141. Long-term study concerning tolerance and efficacy of vinpocetine in elderly patients suffering from a mild to moderate organic psychosyndrome in Senil Dementias: Early Detection [Text] / E. Fenzl, V. Apecechea, R. Schaltenbrand [et al.] // Eurotext. – 1986. – P. 580-585.
142. Luscher, T. F. Endothelial dysfunction in hypertension [Text] / T. F. Luscher, G. NotI, P. M. Vanhoutte // J. Hypertens. – 1996. – Vol. 14. – N 5. – P. 383-393.

143. Mapping the depressed brain: A meta-analysis of structural and functional alterations in major depressive disorder [Text] / J. Sacher, J. Neumann, T. Funfstuck [et al.] // J. Jiflecl. Disord. – 2011. – Vol. 2. – P. 142-148.
144. Mayer-Gross, W. Ageing and the mental diseases of the aged [Text] / W. Mayer-Gross, E. Slater, M. Roth // Clinical Psychiatry/ – London, 1969. – P. 533-629.
145. Modrego, P. J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type a prospective enhor' study [Text] / P.J. Modrego, J. Ferrandez // Arch. Neurol. Aug. – 2004. – Vol. 61, N 8. – P. 1290-1293.
146. Muresanu, D. F. Neurotrophic factors - from bed to bench in dementia treatment; a short overview of some original data [Text] / D. F. Muresanu // Second joint congress of GCNN and SSNN, 2009. – 96 p.
147. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia [Text] / H.V. Vinters, W. G. Ellis, C. Zarow [et al.] // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2000. – Vol. 59. – P. 931-945.
148. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients [Text] / A. Kario, T. Matsuo, H. [Kobayashi](#) [et al.] // Hypertension. – 1996. – N 27. – P. 130-135.
149. Norris, J. W. The clinical role of the cerebral collateral circulation in carotid occlusion [Text] / J. W. Norris, A. Krajewski, N. M. Bornstein // J. Vasc. Surg. – 1990. – N 12. – P. 113-118.
150. Ohira, H. Polymorphism of the serotonin transporter gene modulates brain and physiological responses to acute stress in Japanese men [Text] / H. Ohira // Stress. – 2009. – Vol. 12, N 6. – P. 533-543.
151. Oliveria, T. V. Diabetec mellitus como fator prognostico em doenca cerebrovascular isguemica [Text] / T. V. Oliveria, A. M. Gorz, P. R. Bittencourt //Arg. Neuropsiquatr. – 1988. – Vol. 46, N 3. – P. 287-291.

152. Oxidant and antioxidant status in patient with essential hypertension [Text] / S. Eltchaninova, N. Sidorenkova, D. Warshavsky [et al.] // J. Hypertension. – 1998. – Vol. 16, N 2. – P. 211.
153. Parnetti, L. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data [Text] / L. Parnetti, F. Amenta, V. Gallai // Mech. Ageing Dev. – 2001. – Vol. 122 (16). – P. 2041-2055.
154. Plosker, G. L. Cerebrolysin. A review of its use in dementia [Text] / G. L. Plosker, S. Gauhier // Drug Aging. – 2009. – Vol. 26. – P. 803-915.
155. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial [Text] / F. Forette, M. L. Seix, J. A. Staessen [et al.] // Lancet. – 1998. – N 352. – P. 1347-1351.
156. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association [Text] / L. B. Goldstein, R. Adams, K. Becker [et al.] // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 280-299.
157. Prince, M. J. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment. Results from 54 months of the Medical Research Council's treatment trial of hypertension in older adults [Text] / M.J. Prince, A.S. Bird // BMJ. – 1996. – N 312. – P. 801-805.
158. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness [Text] / U. S. Mayberg, M. Liotti, S. K. Brannan [et al.] // Amer. J. Psychiatry. – 1999. – Vol. 156, N 5. – P. 675-682.
159. Seines, O. A. Vascular cognitive impairment. Nature Clinical Practice [Text] / O. A. Seines, H. V. Vinters // Neurology. – 2006. – Vol. 2, N 10. – P. 538-547.
160. Serotonin transporter triallelic genotype and response to citalopram and risperidone in dementia with behavioral symptoms [Text] / A.

- Dombrovski, B. Mulsant, R. Ferrell [et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 25, N 1. – P. 37-45.
161. Shapiro, L. A prospective study of heart disease in diabetes mellitus [Text] / L. Shapiro // *J. Med.* – 1984. – Vol. 53, N 209. – P. 55-58.
162. Short/long heterozygotes at 5HTTLPR and white matter lesions in geriatric depression [Text] / D. Steffens, W. Taylor, D. McQuoid [et al.] // *Int. J. Geriatr Psychiatry.* – 2008. – Vol. 23, N 3. – P. 244-248.
163. Simultaneous genotyping of multiple polymorphisms in human serotonin transporter gene and detection of novel allelic variants [Text] / R. Avula, A. Rand, J. Black [et al.] // *Transl Psychiatry.* – 2011. – N 1. – P. 32-37.
164. Singh-Manoux, A. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study [Text] / A. Singh-Manoux, M. J. Marmot // *Clin. Epidemiol.* – 2005. – N 58. – P. 1308-1315.
165. Skoog, I. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia [Text] / I. Skoog, S. Landalil // *Lancet.* – 1996. – N 347. – P. 11301-11307.
166. Takahashi, H. Effect of endurance training under hypoxic condition on oxidative enzyme activity in rat skeletal muscle [Text] / H. Takahashi, K. Asano, H. Nakayama // *Appl. Human. Sci.* – 1996. – Vol. 15, N 3. – P. 111-114.
167. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population [Text] / T. Cacciatore, P. Abele, N. Ferrara [et al.] // *J. Hypertens.* – 2002. – N 15. – P. 135-142.
168. Thomas, A. Depression and vascular disease: what is the relationship? [Text] / A. Thomas, R. N. Kalaria, J. T. O'Brien // *J. Affect. Disord.* Apr. – 2004. – Vol. 9, N 1-3. – P. 81-95.
169. The relationship between changes in normal-range systolic blood pressure and cognitive function in middle-aged healthy women [Text] /

- R. Hakamada -[Taguchi](#), Y. [Uehara](#), T. [Haebara](#) [et al.] // Hypertens Res. – 2002. – N 25. – P. 565-569.
170. Trenkwalder, P. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)-recent analyses [Text] / P. Trenkwalder // J. Hypertens. – 2006. – N 24. – P. 107-114.
171. Vascular cognitive impairment [Text] / J. T. O'Brien, T. Erkinjuntti, B. Reisberg [et al.] // Lancet Neurol. – 2003. – Vol. 2, N 2. – P. 89-98.
172. Vincamine and vincanol are potent blockers of voltage-gated Na⁺ channels [Text] / S. L. Erdo, P. Molnar, V. Lakics [et al.] // Europ. J. Pharmacol. – 1996. – Vol. 314, N1/2. – P. 69-73.
173. Walters, M. Effect of Perindopril on Cerebral Vasomotor Reactivity in Patients With Lacunar Infarction [Text] / M. Walters, S. Muir, I. Shah // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 1899-1902.
174. White matter changes: Neurobehavioral manifestations of Binswanger's disease and clinical correlates in Alzheimer's disease [Text] / D. A. Bennett, D. W. Gilley, S. Lee, E. J. Cochran // Clinical and Treatment Aspects. – 1994. – P. 20-24.
175. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging [Text] / R. Barber, P. Schellens, A. Ghoikar [et at] // J. Neurol. Neurosurg Psychiat. – 1999. – N 67. – P. 66-72.
176. Yakno, N. M. On the state of medical help for stroke patients [Text] / N. M. Yakno, V. A. Balenkova // Neurol. J. (Russian). – 1999. – N 4. – P. 44-45.