

УДК:616.41-018.1

Эксайтотоксическое повреждение мозга у лиц с дисциркуляторной энцефалопатией и его терапевтическая коррекция

■ Шевченко Л.А.

Запорожский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней

■ Боброва В.И.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика кафедра медицины неотложных состояний

■ Калашник В.М.

1-я городская поликлиника, г. Запорожье

Резюме

В связи с доказанными фактами влияния эксайтотоксичности на прогрессирующее течение дисциркуляторной энцефалопатии проведено клинико-нейрофизиологическое обследование больных в динамике лечения с использованием цитофлавина и кортексина. Выявлена позитивная клиническая динамика и частичная нормализация электроэнцефалографического паттерна. Корреляционный анализ подтвердил неоднозначную тесноту связи между клиническими признаками, очаговыми изменениями в мозге и терапевтической эффективностью. Результаты исследований подтверждают целесообразность использования цитофлавина и кортексина в лечении дисциркуляторной энцефалопатии с целью ингибирования эксайтотоксичности. Неоднозначная теснота связи между изученными параметрами позволяет высказать мнение о необходимости дальнейших исследований данной проблемы.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, эксайтотоксическое повреждение, нейропептиды, антиоксиданты, терапевтическая эффективность.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), отражающая хроническое прогрессирующее полифакторное поражение головного мозга, является

наиболее распространенным заболеванием в структуре цереброваскулярной патологии и может быть расценена, как мультидисциплинарная проблема неврологии. Данная проблема весьма актуальна в ангионеврологии [7, 8, 12].

Основными этиологическими и негативными факторами, инициирующими развитие и течение ДЭ являются: наличие острых и хронических стрессов, церебральный атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, патология магистральных артерий головы и ряд других причин, в том числе таких, как общая гипокинезия и урбанизация населения, которые зачастую могут быть интегрированы между собой, что усиливает негативные воздействия на течение энцефалопатии, способствуя его прогрессивности [1, 2, 11].

Прогрессирующее течение ДЭ обусловлено гипоперфузией ткани мозга, микроэмболизацией и микрогеморрагиями, инициирующими возникновение его структурных изменений, которые проявляются ишемической дегенерацией нейронов, демиелинизацией аксональных структур, уменьшением синаптической сети вследствие лейкоэнцефалопатии в полушариях большого мозга, появлением участков лейкоореоза, мелких лакунарных инфарктов и формированием субатрофии головного мозга. Вполне очевидно, что данные события, отражающие морфологические изменения в мозге носят полифакторный характер, но в то же время, ведущая роль принадлежит гемодинамическим нарушениям, инициирующим его гипоперфузию с преимущественным поражением мелких церебральных артерий [6, 9, 10].

Следовательно, ДЭ, возникающая вследствие прогрессирующей текущей церебральной ишемии, инициирующей механизмы гипоксического некролиза и генетически детерминированного апоптоза, проявляется такими морфологическими изменениями, как повреждение нейроаксональных образований с последующим формированием участков лейкоореоза и атрофии кортикальных образований [4].

Таким образом, следует отметить, что гипоксическое повреждение, обусловленное кислородной недостаточностью ткани мозга, инициирующей

развитие метаболических нарушений, угнетение электротранспортной функции нейронов, приводит к некробиозу церебральных образований. Данные события реализуются в условиях значительного нарастания скорости перекисного окисления липидов, способствующего увеличению активных форм кислорода и свободных радикалов, других недоокисленных продуктов метаболизма, которые приводят к развитию хронического окислительного стресса. Последний инициирует повреждение клеточных мембран, что в дальнейшем обуславливает и повреждение нейронов. Представленные звенья патобиохимического каскада развития окислительного стресса ассоциированы с повышенным синтезом возбуждающих аминокислот (глутамата, аспартата), обуславливающих эксайтотоксическое повреждение нейронов [5, 13].

Следовательно, ингибирование гипоксического фактора, повреждающего ткань мозга, позволит обеспечить тормозные воздействия на формирование эксайтотоксичности при ДЭ, что и будет способствовать профилактике ее негативного влияния [7, 13].

Как было отмечено, эксайтотоксичность мозга и степень ее повреждающих воздействий ассоциированы с высоким содержанием свободных радикалов, активных форм кислорода и формированием хронического окислительного стресса, что обосновывает целесообразность применения антиоксидантных средств, способных ингибировать развитие прооксидантных факторов и реализовать тормозные воздействия эксайтотоксического повреждения церебральных образований.

Литературные данные свидетельствуют о том, что при ДЭ гипоксия обуславливает возникновение и развитие патобиохимического каскада, в котором ведущими являются следующие звенья: 1) временное повышение активности митохондриального ферментного комплекса; 2) углубление гипоксического фактора, приводящего к снижению интенсивности окислительного фосфорилирования; 3) угнетение электротранспортной функции нейронов, ассоциированное с увеличением внутриклеточного кальция и выходом калия из клетки; 4) активация внутриклеточных ферментов; повышение содержания оксида азота, нарастание содержания свободных радикалов вследствие увеличения скорости перекисного окисления липидов; 5) значительное увеличение синтеза аспартата и глутамата, инициирующих возникновение эксайтотоксичности в условиях гипероксидных событий и последующее развитие эксайтотоксического повреждения нейронов [3, 5].

Перечисленные основные звенья гипоксического повреждения ткани мозга при ДЭ вызывают определенные сосудистые и морфологические изменения в ней. Последние представлены тромбозом капилляров, микрогеморрагиями, фибриноидным некрозом тонких длинных пенетрирующих артерий и капилляров, появлением ишемической дегенерации нейронов, демиелинизацией аксональных структур, с последующим развитием лейкоэнцефалопатии, формированием мелких множественных лакунарных инфарктов и участков ламинарного коркового некроза, что отражает

морфологические изменения преимущественно при третьей стадии ДЭ, конечным этапом которых является уменьшение общей массы мозга, увеличение субарахноидального пространства и его желудочковой системы [6, 10, 13].

Представленные этапы эксайтотоксического повреждения нейроаксональных образований мозга, инициирующего появление определенных клинических симптомокомплексов, ассоциированы с соответствующей локализацией поражения церебральных структур.

В аспекте сказанного весьма значимыми в клинике ДЭ являются когнитивные нарушения, характерные для всех трех стадий ДЭ; при прогрессирующем течении заболевания, наблюдается их трансформация в деменцию сосудистого характера [7].

Следовательно, актуальность лечебных воздействий лицам с ДЭ несомненна, данные воздействия должны быть направлены на ингибирование факторов эксайтотоксического повреждения ткани мозга, что, несомненно, будет способствовать профилактике прогрессирующего течения ДЭ [11, 13].

Исходя из вышеизложенного, препараты, обладающие интенсивными антиоксидантными эффектами, что реализует их способность ингибировать эксайтотоксическую гибель нейронов, являются высокозначимыми в лечении ДЭ. Препаратами выбора, способными реализовать указанные эффекты, на наш взгляд, являются антиоксиданты и нейропептиды.

Литературные сведения и наш собственный опыт подтверждают высокую эффективность таких препаратов как церебролизин, цереброкурин, кортексин, цитофлавин и мексикор, что обусловлено их способностью обеспечивать нормализацию церебрального метаболизма и ингибировать факторы, включающиеся в реализацию окислительного стресса и синтез возбуждающих аминокислот (глутамата, аспартата), инициирующих эксайтотоксическое повреждение нейронов [13].

Проведенное нами комплексное клинико-нейрофизиологическое исследование терапевтической эффективности кортексина и цитофлавина у 42 лиц, страдающих ДЭ, подтвердило значительный эффект, проявившийся как определенными позитивными клиническими признаками, так и регрессом электроэнцефалографического паттерна (ЭЭГ-паттерна) у обследованных лиц.

Первая стадия ДЭ имела место у 13 пациентов (30,9 %); вторая стадия была диагностирована у 10 больных (23,8%) и у остальных 19 пациентов (45,3 %) наблюдалась ДЭ третьей стадии.

Клиническая симптоматология у всех пациентов полностью отражала соответствующую стадию ДЭ. Следует отметить, что у лиц с ДЭ II стадии наблюдались такие симптомокомплексы, как цефалгический, атактический, кохлеовестибулярный, синдром когнитивных расстройств (слабо и умеренно выраженный, соответствующий 26-27-28 баллам шкалы mini-mental state examination, MMSE) и нерезко выраженный гипертонически-гипокинетический синдром, который нами был расценен как дебют дальнейшего формирования синдрома паркинсонизма. У лиц с ДЭ III стадии были представлены такие клинические синдромы

мы, как пирамидный, синдром паркинсонизма, апрактико-агностический синдром, симптомокомплекс выраженных когнитивных нарушений (соответствующий 24-25 баллам шкалы MMSE).

Исследование ЭЭГ-паттерна у лиц с ДЭ выявило значительную выраженную дезорганизацию биоэлектрической активности мозга, сочетающуюся со значительным снижением уровня электрогенеза, что преимущественно было представлено при II и III стадиях энцефалопатии. У пациентов наблюдалась частичная или полная редукция альфа-ритма, иногда его замещение на низкоамплитудный альфаподобный ритм, замещение физиологических ритмов на медленноволновую активность в тета-диапазоне и при ДЭ III стадии медленноволновая активность была преимущественно представлена в дельта-диапазоне. Общий объем активности в тета- и дельта-диапазонах составлял 65%.

Всем пациентам помимо базисной терапии проводили лечение капельными инфузиями цитофлавина (10 мл на 200 мл физиологического раствора, с последующим переходом на пероральный прием) и внутримышечными инъекциями кортексина (10 мг вещества) до 20 инъекций в течение 2–3 недель.

Комплексный препарат цитофлавин, содержащий в своем составе рибоксин 200 мг, янтарную кислоту 1000 мг, рибофлавин 20 мг и никотинамид 100 мг, обладает интенсивными антиоксидантными, цитопротективными и ноотроповыми эффектами; реализует ингибирование эксайтотоксического повреждения нейроаксональных образований вследствие его высокой антиоксидантной активности.

Также в комплексном лечении ДЭ нами был использован кортексин; препарат, выделенный из коры большого мозга новорожденных телят, содержит комплекс нейропептидов, аминокислот, витаминов и микроэлементов и обеспечивает интенсивные цитопротективные воздействия; способен ингибировать механизмы формирования

эксайтотоксичности путем регулирования соотношения возбуждающих и тормозных аминокислот.

Результаты клинико-нейрофизиологических исследований у лиц, страдающих ДЭ, которым было проведено лечение с применением цитофлавина и кортексина, свидетельствовали о значительном терапевтическом эффекте. Клиническое улучшение у всех пациентов было ассоциировано с определенным регрессом изменений биоэлектрической активности мозга, которые подтверждались данными ЭЭГ-паттерна (табл. 1).

Как следует из табл. 1, у пациентов с первой стадией ДЭ было отмечено значительное субъективное улучшение и определенный регресс симптоматики. Результаты исследования биоэлектрической активности (БА) мозга отражали незначительное уменьшение изменений электрогенеза ткани мозга, что проявлялось увеличением амплитуды альфа-ритма и увеличением объема модулированных ритмов в альфа-диапазоне, уменьшением объема медленноволновой тета-активности, представленной в срединных и височных отведениях.

У больных с ДЭ второй стадии отмечалось значительное уменьшение цефалгии, определенный регресс атактического синдрома и уменьшение выраженности когнитивных расстройств, что проявлялось улучшением запоминания цифр, исследуемого при помощи шкалы Векслера. Описанная позитивная динамика полностью коррелировала с данными ЭЭГ-паттерна, исследованного в динамике течения заболевания. У пациентов наблюдалась частичная нормализация БА, проявившаяся увеличением модулированных ритмов альфа- и бета-диапазонов, значительным уменьшением объема медленноволновой активности в тета- и частично в дельта-диапазонах, что в целом отражало уменьшение объема дезорганизованной БА.

У лиц с ДЭ третьей стадии наблюдалось также клиническое улучшение, проявившееся незна-

Таблица 1

Терапевтическая эффективность комплексного лечения с применением цитофлавина и кортексина у больных, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией

Характеристика клинических и ЭЭ –критериев	Клинические стадии дисциркуляторной энцефалопатии		
	ДЭ I (13 больных – 30,9%)	ДЭ II (10 больных – 23,8%)	ДЭ III (19 больных – 45,3%)
Клинические проявления у лиц, страдающих ДЭ (после проведенного лечения)	Значительное субъективное улучшение, регресс неврологической симптоматики	Регресс цефалгии, частичный регресс атактического синдрома, значительное уменьшение когнитивных расстройств	Уменьшение выраженности когнитивных расстройств, частичный регресс пирамидного синдрома и незначительный регресс синдрома паркинсонизма
ЭЭГ-критерии у лиц с ДЭ после проведенного лечения	Слабо выраженные изменения с сохранением основных ритмов	Нормализация альфа-активности, уменьшение объема медленноволновой активности в тета-диапазоне.	Частичная нормализация биоэлектрической активности, повышение уровня электрогенеза, но с сохранением очаговой высокоамплитудной дезорганизации в дельта-диапазоне

Таблица 2

Величина меры связи признаков по критерию χ^2 между отдельными парами синдромов дисциркуляторной энцефалопатии, очагами поражения и терапевтической эффективностью при проведении лечения с применением цитофлавина

	1	2	3	4	5	6	7
1		2,85	0,6	3,9	2,21	–	0,27
2			8,4	7,5	4,2	4,7	1,2
3				2,25	1,62	4,85	1,81
4					7,64	1,46	3,61
5						0,59	3,95
6							0,01

$P < 0,05$

1 – пирамидный синдром; 2 – когнитивные расстройства; 3 – апрактико-агностический синдром; 4 – данные нейровизуализации (наличие лейкоэнцефалопатии, ассоциированной с мелкоочаговыми участками лакунарного инфаркта в супратенториальных структурах); 5 – данные нейровизуализации (наличие множественных мелких очажков демиелинизации в субкортикальных образованиях); 6 – давность заболевания; 7 – эффективность терапии с использованием цитофлавина

чительно выраженным регрессом пирамидного синдрома и синдрома паркинсонизма, минимально выраженными изменениями когнитивных дисфункций. У пациентов не отмечалось улучшение запоминания цифр (при исследовании по шкале Векслера); вместе с тем, имело место определенное улучшение ассоциативной памяти. Исследование электрогенеза мозга после проведенного лечения отражало выраженную диффузную, преимущественно низкоамплитудную дезорганизацию БА, сочетающуюся с очаговой дезорганизацией, представленной высокоамплитудной медленноволновой активностью. Вместе с тем, наблюдалось уменьшение объема дезорганизованной активности в тета-диапазоне, увеличение уровня электрогенеза до 40–45 мкВт. В то же время высокоамплитудная очаговая активность в дельта-диапазоне не претерпевала изменений. Результаты данных исследований представлены в табл. 1.

С целью уточнения характера взаимоотношений между отдельными клиническими синдромами, структурными изменениями в мозге и эффективностью терапевтических воздействий было проведено изучение тесноты связи по величине критерия Крамера χ^2 между указанными параметрами (табл. 2).

Как следует из представленной таблицы, пирамидный синдром был ассоциирован с когнитивными дисфункциями и нарушениями высших мозговых функций (апрактико-агностическим синдромом). Теснота связи между когнитивными расстройствами и структурными изменениями в мозге также была высокой у лиц с лейкоэнцефалопатией и очаговыми поражениями (3×4 мм², 4×5 мм²) представленными супратенториально; в то же время менее высокая теснота связи была характерна для лиц с множественными мелкими субкортикальными очаговыми поражениями, ассоциированными с когнитивными дисфункциями. Нарушения высших мозговых функций имели высокую тесноту связи с когнитивными расстройствами и длительностью сосудистого заболевания. Обнаруженная неоднозначно представленная теснота связи по величине критерия χ^2 у больных с

ДЭ третьей стадии подтверждала вариабельность клинических проявлений и неоднозначную морфологическую структуру мозга у пациентов с данной патологией. Высокая теснота связи между пирамидным синдромом, апрактико-агностическим синдромом и очаговым поражением могла свидетельствовать о гетерогенных, но общих механизмах их реализации нейронами конечного мозга. Высокая связь между указанными клиническими синдромами и длительностью заболевания вполне очевидна. Вместе с тем, высокая теснота связи между множественными мелкоочаговыми поражениями субкортикальной локализации и высоким терапевтическим эффектом, на наш взгляд, явилась неожиданной, и, по-видимому, могла свидетельствовать о сложных взаимоотношениях между клинической структурой ДЭ и морфологическими изменениями в мозге, которые и обусловили появление данных клинических синдромов. Выявленные, неоднозначные взаимоотношения в структуре ДЭ и очаговым поражением в мозге, позволяя высказать мнение о не полностью изученных механизмах их реализации и о целесообразности проведения дальнейших исследований данной проблемы.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют высказать мнение о целесообразности использования нейропептидов (кортексина и других) и антиоксидантов (цитоплавина, мексикора и других) в комплексном лечении больных с ДЭ, что обеспечит ингибирование эксайтотоксического повреждения нейронов, нормализацию церебрального метаболизма и будет способствовать профилактике прогрессирующего течения данного заболевания.

Література

1. Антонов Г.И., Ким Э.А. Клинические проявления недостаточности кровообращения при деформациях магистральных артерий головы // Г.И. Антонов, Э.А. Ким. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2014. Т. 114, № 8. – С. 7–8.

2. Віничук С.М., Ілляш Т.І. Дисциркуляторна енцефалопатія: клініка, діагностика та лікування. // Лікування та діагностика. – 2003. – № 3. – С. 15–20.
3. Власова И.Г., Куцов Г.М., Ломакин Ю.В. и др. Влияние гипоксии на нейроны различных структур мозга в условиях переживающих срезов. – В кн.: Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция. // Материалы Второй Всероссийской конференции. – М., 1999; с. 14.
4. Гусев Е.И. Ишемическая болезнь головного мозга. // М. – 1992. – 36 с.
5. Гусев Е.И. Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина. – 2001 г. – 327 с.
6. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Мультиинфарктное состояние головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. // IX Всероссийский съезд неврологов. – Тез. докладов. – Ярославль. – 2006. – С. 393.
7. Джеймс Ф. Тулл. Сосудистые заболевания головного мозга / Перевод с англ. / Под ред. акад. РАМН Е.И.Гусева /Руководство для врачей: 6 изд. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2007. – 608 с.: ил.
8. Зозуля І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // І.С. Зозуля, А.І. Зозуля // Український медичний часопис. – 2012. – № 5 (85). – С. 38–41.
9. Калашникова Л.А., Кулов Б.Б. Факторы риска субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Инсульт (приложение). – № 7. – 2002. – С. 3–8.
10. Левин О.С., Макотрова Т.А., Трусова Н.А. Дисциркуляторная энцефалопатия: роль поражения мелких церебральных артерий. / О.С. Левин, Т.А. Макотрова, Н.А. Трусова. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 8. – С. 38–40.
11. Міщенко Т.С., Здесенко І.В., Коленко О.І. та ін. Епідеміологія мозкового інсульту в Україні. // Український вісник психоневрології. – 2005. – Том 13, Вип. 1(42). – С. 23–28.
12. Одинак М.М., Вознюк С.Н., Янишевский С.Н. Инсульт (вопросы этиологии, патогенеза, алгоритмы диагностики и тарепии). // Санкт-Петербург. – 2005. – 190 с.
13. Черний В.И., Ельский В.Н., Городник Г.А., Колесников А.Н., Островая Т.В. Острая церебральная недостаточность. – Донецк. – 2008. – 439 с.

Ексайтотоксичне ураження мозку у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією і його терапевтична корекція

Шевченко Л.О.

Запорізький державний медичний університет, кафедра нервових хвороб

Боброва В.І.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика кафедра медицини невідкладних станів

Калашник В.М.

1-а міська поліклініка, м. Запоріжжя

Резюме

У зв'язку з доведеними фактами впливу ексайтотоксичності на прогресуючий перебіг дисциркуляторної енцефалопатії проведено клініко-нейрофізіологічне обстеження хворих в динаміці лікування з використанням Цитофлавіну і Кортексину. Виявлена позитивна клінічна динаміка і часткова нормалізація електроенцефалографічного патерну. Кореляційний аналіз підтвердив неоднозначну тісноту зв'язку між клінічними ознаками, вогнищевими змінами в мозку і терапевтичною ефективністю вище вказаних препаратів. Результати досліджень підтверджують доцільність використання Цитофлавіну і Кортексину в лікуванні дисциркуляторної енцефалопатії з метою пригнічення ексайтотоксичності. Неоднозначна тіснота зв'язку між вивченими параметрами дозволяє висловити думку про необхідність подальших досліджень даної проблеми.

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, ексайтотоксичність, кортексин, цитофлавін, терапевтична ефективність.

The excitotoxic impairment of brain in patients with discirculatory encephalopathy and therapeutic correction

I. Shevchenko,

Zaporizhzhya State Medical University, Department of Nervous Diseases

V. Bobrova,

National Medical Academy of Postgraduate Education PL Shupika Department of emergency medicine

V. Kalashnik

1st City Polyclinic, Zaporozhye city

Summary

In view of the proved fact of influence of excitotoxicity on progressive course of discirculatory encephalopathy, clinical, neurophysiological investigation of the patients in dynamics of treatment with cytoflavin and cortexin.

The positive clinical dynamics and partial normalization of electroencephalographic patterns were found out. Correlation analysis have proved ambiguous connection between clinical signs, focal changes in brain and therapeutic effectiveness. Results of investigation have proved the appropriateness of discirculatory encephalopathy therapy with cytoflavin and cortexin with the aim of inhibition of excitotoxicity. Multiple-valued connection between obtained parameters allow to assume the necessity of future investigations on this problem.

Key words: discirculatory encephalopathy, excitotoxicity, cytoflavin, cortexin, therapeutic effectiveness