

*На правах рукописи*

**Бережная Светлана Валерьевна**

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ  
НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ  
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА  
В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ  
С УЧЕТОМ ЭЛЕМЕНТНОГО БАЛАНСА**

14.01.11 Нервные болезни

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Саратов-2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Якупов Эдуард Закирзянович,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Новикова Лилия Бареевна** – доктор медицинский наук, профессор; ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; кафедра неврологии и нейрохирургии ИДПО; заведующая кафедрой;

**Белова Людмила Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования; кафедра неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры; профессор кафедры

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.04 при ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке при ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России и на сайте организации [www.sgmtu.ru](http://www.sgmtu.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Л.В. Музурова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются важной медико-социальной проблемой современной неврологии, формируя самые высокие показатели по заболеваемости, смертности и инвалидности практически во всех странах мира. Кроме острых нарушений мозгового кровообращения, значительное место в клинической практике занимает хроническая ишемия мозга (ХИМ), обусловленная нарастающим ухудшением кровоснабжения головного мозга, изменением его метаболических потребностей. В основе хронических форм ЦВЗ лежит прогрессирующее многоочаговое, или диффузное, поражение головного мозга, клинически проявляющееся неврологическими, нейропсихологическими и / или психическими нарушениями [Живолупов С.А., Самарцев И.Н., 2012; Фурсова Л.А., 2014].

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) является наиболее распространенной формой ЦВЗ. Больные с ХИМ составляют значительную долю среди пациентов на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи, эта нозология определяет выраженную социальную дезадаптацию пациентов вследствие постепенного нарастания неврологических и психических расстройств. Ввиду многофакторности патологических процессов лечение ХИМ представляет собой сложную задачу, которая включает воздействие на ведущие этиологические факторы развития ХИМ, а также применение препаратов, оптимизирующих мозговой кровоток и метаболизм головного мозга [Новикова Л.Б., 2008; Белова Л.А., 2012; Шмырев В.И., Васильев А.С., 2014; Федин А.И., 2016].

Одним из перспективных направлений в лечении ХИМ является комплексная нейропротективная терапия, направленная на поддержание жизнедеятельности клеток мозга в условиях длительной гипоксии [Шавловская О.А., 2013; Скворцов В.В., Меднова Д.А., 2017]. Она подразумевает подбор нейропротективных препаратов в зависимости от ведущего патогенетического фактора и стадии заболевания, применение комбинации нескольких нейропротективных препаратов с различными механизмами действия, а также препаратов, влияющих на различные звенья

патогенеза ХИМ [Мельникова Е.В., Поздняков А.В., Скоромец А.А., 2009; Шмырев В.И., Васильев А.С., Крыжановский С.М., 2014; Федин А.И., 2016].

В последние годы все больше внимания в клинических исследованиях уделяется вопросам влияния нарушений макроэлементного (МаЭ) и микроэлементного (МЭ) баланса на патогенез ЦВЗ [Новикова Л.Б., Громова О.А., Курамшина Д.Б., 2010]. Становится очевидным, что нарушение МаЭ- и МЭ-обмена является важным звеном в патогенезе целого ряда заболеваний центральной нервной системы.

**Степень разработанности темы исследования.** Исследования нарушения баланса химических элементов в определенных биосубстратах при неврологической патологии немногочисленны. Они посвящены в основном патогенетическим процессам, наблюдающимся при нейродегенеративных заболеваниях и острых ишемических повреждениях мозга. Модуляция элементного гомеостаза рассматривается как один из существенных компонентов нейропротекторного эффекта [Громова О.А., 2007; Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Гришина Т.Р. и соавт., 2011; Клименко Л.Л., Скальный А.В., Турна А.А. и соавт., 2016].

Актуально развитие стратегии превентивной защиты мозгового вещества от ишемии с учетом роли МаЭ и МЭ при ХИМ. В настоящее время активно развиваются методы оценки минерального гомеостаза организма по уровню содержания химических элементов в волосах [Скальный А.В., Рудаков И.А., 2004; Скальный А.В., Скальная М.Г., Демидов В.А. и соавт., 2016; Krebs N., Langkammer C., Goessler W. et al., 2014]. Однако в литературе отсутствуют данные об изменении МаЭ и МЭ при такой распространенной патологии, как ХИМ.

Недостаточное внимание, которое уделялось до сих пор роли МаЭ и МЭ на этапе ХИМ, делает необходимым выявление характерных для ХИМ нарушений элементного баланса и поиск эффективных способов лечения данной патологии, обеспечивающих воздействие на различные стороны патогенетического процесса и выполняющих функцию восстановления элементного баланса.

**Цель работы:** исследование эффективности нейропротективной терапии хронической ишемии мозга в амбулаторно-поликлинических условиях при использовании лечебных стратегий, учитывающих многофакторность патогенеза заболевания и влияющих на элементный гомеостаз.

**Задачи исследования:**

1. Уточнить диагностические возможности дополнительных методов оценки клинического состояния пациентов с хронической ишемией мозга.

2. Выявить нарушения элементного баланса, характерные для хронической ишемии мозга, путем измерения масс-спектроскопическим методом содержания жизненно важных химических элементов в волосах и сопоставить данные о нарушениях элементного баланса с особенностями клинического течения хронической ишемии мозга.

3. Исследовать изменение макроэлементного и микроэлементного гомеостаза у пациентов с хронической ишемией мозга I–II стадии после комбинированного лечения нейропротективными препаратами различной модальности, потенциально влияющими на элементный гомеостаз.

4. Оценить динамику неврологического дефицита у пациентов с хронической ишемией мозга I–II стадии при коррекции элементного статуса организма путем использования нейропротективных средств по предложенной методике.

**Научная новизна.** Впервые изучены особенности МаЭ и МЭ статуса у больных ХИМ I–II стадии путем исследования содержания 14 химических элементов в волосах масс-спектроскопическим методом.

На основании сравнения полученных результатов с данными проведенных автором клинических исследований выявлены прогноз-негативные критерии нарушения МаЭ- и МЭ-баланса по цинку, калию, марганцу.

Предложена эффективная методика лечения ХИМ I–II стадии нейропротективными средствами с различными механизмами действия, обладающими способностью влиять на элементный гомеостаз.

Клинически подтверждена возможность повышения эффективности нейропротективной терапии ХИМ при использовании нейропротективных препаратов, влияющих на элементный гомеостаз.

**Теоретическая и практическая значимость.** В ходе проведенных исследований определены биоэлементный портрет, характерный для ХИМ, прогнозные критерии течения ХИМ. Полученные данные помогают выявить наиболее ранние проявления ХИМ, что позволяет целенаправленно осуществлять диагностический поиск и разработать стратегию нейропротективной терапии, коррегирующую выявленные нарушения.

Обоснована необходимость применения повторных курсов фармакологических агентов, обладающих нейропротективной активностью с непрямым воздействием на элементный гомеостаз при наличии когнитивных, адаптационных и статико-локомоторных нарушений у больных с ХИМ I–II стадии.

Показана целесообразность коррекции элементного дисбаланса медикаментозными препаратами, а также медикаментозными комплексами для нормализации минерального обмена.

#### **Методология и методы диссертационного исследования.**

Методология и методы исследования, применяемые в работе, основаны на комплексном подходе, включающем:

- наличие информированного согласия на участие в исследовании, сбор данных анамнеза с его последующим анализом;
- оценку субъективных жалоб, неврологического статуса, результатов нейрофизиологических и нейрофункциональных исследований с целью достоверного установления клинико-патогенетической формы и стадии заболевания;
- измерения элементного состава волос масс-спектроскопическим методом и поиск корреляций между элементным дисбалансом и клиническими проявлениями болезни;
- анализ изменения элементного статуса и динамики неврологических проявлений при использовании нейропротективных препаратов, влияющих на элементный гомеостаз;

– статистическую обработку полученных данных с использованием программных пакетов Microsoft Excel XP; оценку достоверности различий между средними значениями признака статистических выборок по непараметрическому критерию Вилкоксона (для одной и той же выборки испытуемых в двух разных условиях) или Манна – Уитни (для двух независимых выборок).

**Положения, выносимые на защиту.** Элементный статус больных с ХИМ I–II стадии характеризуется превышением нормального уровня для марганца, натрия, хрома, лития и никеля и пониженным содержанием цинка.

К прогнознегативным критериям, определяющим прогрессивное течение клинических проявлений хронической ишемии головного мозга, относится снижение содержания цинка – менее 100 мкг/г; повышенное содержание калия и марганца – более 1600 мкг/г и 5,6 мкг/г соответственно.

Использование нейропротективных препаратов, потенциально влияющих на элементный гомеостаз, способствует нормализации элементного баланса у пациентов с ХИМ I–II стадии.

Достоверный регресс когнитивных, адаптационных, статико-локомоторных функций при ХИМ I–II стадии, реализующихся в условиях атеросклероза брахиоцефальных артерий, может быть достигнут сочетанным использованием (двухкратными курсами а течение 6 недель с интервалом в 3 месяца) фармакологических агентов, способных влиять на элементный гомеостаз.

**Степень достоверности полученных результатов.** Достоверность полученных результатов основывается на детальном анализе результатов клинического исследования, использовании высокоинформативных нейрофункциональных и нейрофизиологических методов исследования. Содержание химических элементов в волосах определялось на высокочувствительном и стабильном масс-спектрометре с индуктивно-связанной плазмой. Калибровка спектрометра проводилась с помощью Государственных стандартных образцов, занесенных в Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений. Анализ

результатов проведен с использованием современных адекватных методов статистической обработки полученных данных. Использовались программные пакеты Microsoft Excel XP. При определении достоверности различий между статистическими выборками применяли непараметрические критерии Вилкоксона и Манна – Уитни.

**Личный вклад диссертанта в исследование.** Все основные результаты диссертации получены автором лично или при его непосредственном участии на всех этапах исследований. Материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором. Обследование и лечение больных проводилось на базе поликлиники № 6, г. Казань.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных материалов диссертационных исследований.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, списка используемой литературы (118 отечественных и 40 зарубежных работ), 7 приложений. Работа содержит 17 таблиц и 8 рисунков.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы.** В основу настоящей работы положены результаты амбулаторно-поликлинического наблюдения, диагностики и лечения 84 пациентов, состоявших на учете в ГАУЗ «Городская поликлиника № 6» г. Казани в период с 2011 по 2016 год. В исследование были включены пациенты в возрасте ( $64,7 \pm 8,5$ ) лет (64 женщины и 20 мужчин). Группа контроля состояла из 30 здоровых человек того же возраста.

Критерии включения: по данным медицинского анамнеза, объективного неврологического осмотра, нейровизуализационных и нейрофизиологических методов исследования у пациента установлен диагноз «хроническая ишемия мозга I или II стадии». Допускались любая длительность и любая клиничко-патогенетическая форма заболевания.



Обследование и лечение проводили в соответствии с международными этическими требованиями после получения информированного согласия пациентов.

Критериями исключения служили наличие декомпенсированных заболеваний сердца, легких и других внутренних органов; новообразований; психических нарушений; интоксикаций различного генеза; гиперчувствительности к исследуемым препаратам; гемодинамически значимого стеноза (по результатам транскраниальной доплерографии, экстракраниального дуплексного сканирования), требующего проведения ангиохирургических вмешательств; клинически значимого сопутствующего заболевания любого органа или системы органов, требующего лечения во время проведения исследования, не имеющего причинно-следственной связи с основной нозологией (ХИМ); профессионального контакта с химически вредными веществами в течение жизни.

Всем пациентам проводилась максимально унифицированная базовая терапия антиагрегантами, гипотензивными препаратами по поводу артериальной гипертензии, препаратами из группы триметазида – при наличии сердечно-сосудистой патологии, в частности ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения.

В соответствии с поставленными задачами исследования были сформированы две группы пациентов.

В первую группу были включены 37 пациентов с различными этиологическими и клинико-патогенетическими формами ХИМ I и II стадии с целью выявления элементного статуса, характерного для рассматриваемой патологии, а также сопоставления данных о нарушениях элементного баланса с особенностями клинического течения ХИМ. Пациенты первой группы получали терапию препаратами Гинкго Билоба 120 мг 1 р/день *per os* в течение 3 месяцев с интервалом между курсами 3 месяца после окончания приема. Группа контроля (ГК) состояла из 30 относительно здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту

с пациентами группы 1, для которых по данным клинического обследования, а также по результатам нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований не было выявлено изменений, характерных для ХИМ.

Вторая группа включала в себя 47 пациентов с ХИМ I и II стадии и была сформирована с целью выяснения возможности повышения эффективности лечения ХИМ путем применения нейропротективных средств, обладающих потенциальной способностью влиять на элементный гомеостаз. Пациенты этой группы были разделены на две группы – 2А и 2Б – слепым случайным методом. Пациентам группы 2А проводилась нейропротективная терапия препаратами, способными влиять на элементный гомеостаз: этилметилгидроксипиридина сукцинат – 125 мг 3 р/день *per os* в течение 6 недель и церебролизин – 5,0 мл 1 р/день внутримышечно 20 дней, двукратными курсами с интервалом между курсами 3 месяца после окончания приема этилметилгидроксипиридина сукцината. При лечении пациентов группы 2Б применялись препараты, которые, по данным литературы, такой способностью не обладают: Гинкго Билоба 120 мг 1 р/день *per os* в течение 2 месяцев с интервалом между курсами 3 месяца после окончания приема.

В ходе исследования изучалась динамика субъективных жалоб пациентов и неврологического дефицита, проводилась оценка неврологического статуса и когнитивных нарушений. Для оценки динамики субъективных жалоб использовалась формализованная балльная шкала по девяти ведущим клиническим симптомам: головной боли, метеочувствительности, шуму, звону в голове, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, снижению памяти, головокружению, неустойчивости при ходьбе, нарушению сна. Выраженность клинических симптомов оценивалась по четырехбалльной шкале (1 – отсутствие жалоб; 2 – легкая; 3 – средняя; 4 – значительная степень выраженности соответственно) и характеризовалась величиной среднего балла по группе. Выраженность объективных неврологических симптомов определялась при

помощи модифицированного опросника О.Г. Когана по пятибалльной рейтинговой шкале (0 – симптом отсутствует, 1 – легкие, 2 – умеренные, 3 – значительные, 4 – грубые проявления соответственно) [Коган О.Г., Шмидт И.Р., Заславский Е.С. и соавт., 1981]. Модифицированная шкала О.Г. Когана, которая в клинической практике применяется нечасто, позволяет дифференцировать непостоянные и умеренно выраженные проявления того или иного синдрома при ХИМ, что является существенным для определения стадии заболевания. Предложенная модификация шкалы О.Г. Когана была использована на всех этапах клинического контроля динамики неврологического дефицита.

Динамику когнитивных расстройств на фоне лечения оценивали с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) [Folstein M.F., Folstein S.E., McNugh P.R., 1975; Белова А.Н., 2004] в период перед началом терапии, по завершении первого, второго курса. Профиль эмоционально-аффективных расстройств пациентов с ХИМ определялся по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS [Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983] в те же временные интервалы.

Диагноз ХИМ и уточнение клинико-патогенетической формы и стадии заболевания подтверждались клинической оценкой неврологической симптоматики, проведением нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований: магниторезонансной томографии (МРТ) головного мозга – на аппарате Symphony Maestro Clas (1.5Тл), ТКДГ – на аппарате SONARA (Nicolet), ЭКДС – на аппарате Vivid S70.

Элементный статус обследуемых пациентов определялся с помощью оценки содержания химических элементов в волосах масс-спектроскопическим методом. Анализ исследуемых образцов волос осуществлялся в центре коллективного пользования «физико-химических исследований» Казанского федерального университета на масс-спектрометре с индуктивно-связанной плазмой ELAN модели DRC II (Perkin Elmer, США). Процедура анализа соответствовала общепринятым методикам [Скальный А.В., 2003; <http://www.microelements.ru>, 2017].

Статистическую обработку проводили с использованием программных пакетов Microsoft Excel XP. Достоверность различий между средними значениями на одной и той же выборке испытуемых в двух разных условиях определяли по непараметрическому критерию Вилкоксона. Достоверность различий по уровню какого-либо признака между двумя независимыми выборками – по непараметрическому критерию Манна – Уитни [Сидоренко Е.В., 2007]. Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался 0,05.

### **Результаты исследований и их обсуждение.**

*Общая клиническая характеристика обследуемых пациентов.* Участвующие в исследовании группы пациентов были сопоставимы по клинико-патогенетическому варианту ХИМ, степени неврологического дефицита, полу, возрасту и тяжести состояния.

Этиологическими факторами у больных с ХИМ были: артериальная гипертензия – у 33,3% пациентов, атеросклероз – у 15,4%, у остальных обследуемых отмечался смешанный клинико-патогенетический вариант, сочетающий несколько факторов, приводящих к развитию ХИМ.

С целью выделения основных клинических синдромов заболевания и выявления клинико-патогенетической формы на ранней стадии заболевания была применена модифицированная шкала О.Г. Когана. Она позволила выявить степень выраженности объективных неврологических синдромов пациентов с ХИМ.

При ХИМ I ст. у пациентов группы 1, группы 2А и группы 2Б преобладали жалобы на головную боль (по 100,0% случаев), повышенную утомляемость (по 91,7% и 100,0% случаев соответственно), эмоциональную лабильность (по 91,7% и 100,0% случаев соответственно), метеочувствительность (по 100,0% случаев), нарушение сна (по 50,0%, 62,5%, 57,1% случаев соответственно), периодически возникающие головокружения несистемного характера (по 58,3%, 62,5%, 57,1% случаев

соответственно), снижение памяти (по 91,7%, 87,5%, 85,7% случаев соответственно).

В неврологическом статусе выявлялась рассеянная очаговая симптоматика (по 50,0%, 42,9% случаев соответственно).

При ХИМ II ст. ведущими синдромами были цефалгический, атактический (представленный мозжечковыми нарушениями), кохлеовестибулярный (в виде шума в ушах, нарушения равновесия), синдром вегетативной дисфункции (в виде неустойчивости артериального давления, лабильности пульса, измененного дермографизма), умеренные когнитивные нейрокогнитивные расстройства (в виде нарушения памяти, внимания, мышления) (табл. 1).

Таблица 1

#### Клинические проявления у пациентов с ХИМ II ст.

Клинические проявления	Группа 1, %	Группа 2А, %	Группа 2Б, %
Цефалгический синдром	92,0	88,9	92,9
Синдром вегетативной дисфункции	100,0	100,0	100,0
Когнитивные нарушения	100,0	100,0	100,0
Эмоционально-аффективные нарушения	100,0	100,0	100,0
Пирамидный синдром	80,0	83,3	78,6
Атактический синдром	76,0	66,7	71,4
Кохлеовестибулярный синдром	64,0	50,0	50,0
Амиостатический синдром	4,0	5,6	7,1
Диссомнический синдром	56,0	61,1	64,3
Дизартрия	12,0	22,2	21,4

#### *Изучение элементного дисбаланса при хронической ишемии мозга.*

С целью изучения особенностей МаЭ- и МЭ- статуса, характерных для пациентов при развитии ХИМ, обследовано 37 пациентов с диагнозом ХИМ I–II стадии, проживающих в г. Казани более 10 лет; из них 12 человек с I стадией, 21 – со II стадией ХИМ. В группу 1 включены пациенты с различными клинико-патогенетическими формами ХИМ. Такой выбор связан с тем, что одна из основных задач состояла в изучении нарушений

МаЭ- и МЭ-баланса при ХИМ, которые имеют общие характеристики для данной патологии. Нейропротективная терапия проводилась препаратами, у которых по литературным данным не отмечалось влияние на МаЭ и МЭ баланс. Контрольное обследование проведено через год.

У пациентов группы 1 и ГК масс-спектрометрическим методом было определено содержание 14 химических элементов в волосах (табл. 2).

Таблица 2

**Концентрация химических элементов в волосах пациентов с ХИМ  
I–II стадии (группа 1), мкг/г**

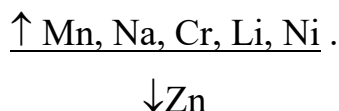
Хим. элементы	Средние значения в группе пациентов с ХИМ	Средние значения в группе контроля	Референтные показатели
Цинк	123,00* ± 40,15	182,25 ± 25,13	155–206
Ванадий	0,11 ± 0,03	0,14 ± 0,05	0,005–0,5
Марганец	2,39* ± 1,52	0,67 ± 0,21	0,32–1,13
Магний	144,99 ± 101,04	82,26 ± 35,81	39–137
Железо	24,41 ± 7,25	20,30 ± 3,33	11–24
Медь	13,42 ± 4,00	11,72 ± 2,51	9–14
Алюминий	10,15 ± 4,54	9,34 ± 3,45	6–18
Калий	158,86 ± 116,33	95,68 ± 18,85	29–159
Натрий	1065,03* ± 577,6	211,48 ± 69,14	73–331
Кальций	1523,75 ± 807,02	1067,76 ± 208,37	494–1619
Литий	0,03* ± 0,01	0,010 ± 0,002	0,00–0,02
Никель	0,66* ± 0,15	0,31 ± 0,08	0,14–0,53
Хром	2,01* ± 0,28	0,65 ± 0,13	0,32–0,96
Серебро	0,10 ± 0,07	0,102 ± 0,010	0,005–0,2

*Примечание:* \* – достоверность различий между пациентами 1 группы и ГК при  $p \leq 0,05$ .

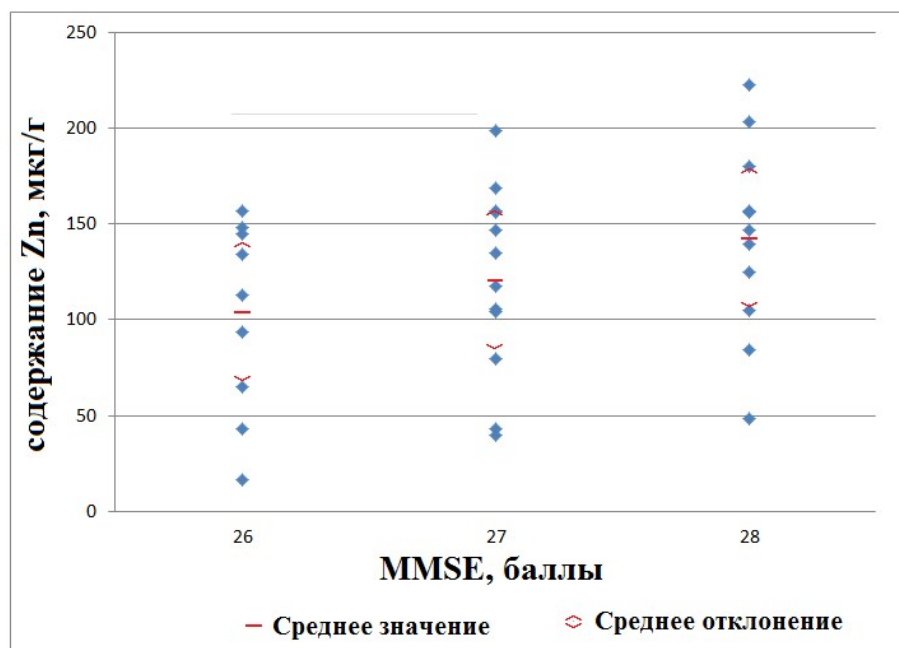
В качестве референтных значений использованы физиологические нормативы, полученные у жителей средней полосы на основании анализа более пяти тысяч образцов [Скальный А.В., 2003; Скальный А.В., Рудаков И.А., 2004].

Анализ элементного состава волос демонстрирует наличие дисбаланса у пациентов с ХИМ I–II стадии. Имеется статистически

значимое превышение средней концентрации марганца, натрия, никеля, хрома и лития у пациентов с ХИМ по сравнению с ГК. Содержание цинка достоверно снижено по сравнению с данными для ГК. Содержание ванадия, меди, алюминия и серебра оказалось в пределах нормы. Таким образом, биоэлементный портрет обследованных пациентов может быть представлен как:



Отрицательный баланс цинка и ванадия наблюдается при атеросклерозе [Бабенко Г.А., 2001], который является одним из значимых этиологических факторов ХИМ. Клинические исследования показали, что биотические дозы цинка способствуют нормализации обмена ванадия и улучшению показателей обмена липопротеидов [Ноздрюхина Л.Р., Нейко Е.М., Ванджура И.П., 1985]. По данным проведенного исследования при ХИМ отрицательный баланс цинка не сопровождался отрицательным балансом ванадия. В ходе исследования не обнаружено взаимного влияния между содержанием цинка и ванадия. Наблюдалось ухудшение когнитивных функций при снижении содержания цинка (рис. 1).



**Рис. 1. Распределение содержания цинка у пациентов с ХИМ (группа 1) с различной степенью выраженности когнитивных расстройств (шкала MMSE)**

У пациентов с показателем MMSE 26 баллов диапазон изменения содержания цинка составлял 16,3–156,3 мкг/г; при 27 баллах – 43,4–198,6 мкг/г; при 28 баллах – 48,1–222,7 мкг/г.

Среднее содержание марганца в волосах обследованных нами пациентов с ХИМ составляло 2,39 мкг/г и более чем в два раза превышало верхнюю границу референтного диапазона. Считается, что избыточное накопление марганца может приводить к токсическому повреждению нейронов и усилению сосудистых и нейродегенеративных процессов [Громова О.А., 2007]. В проведенном исследовании повышенное содержание марганца, как правило, сочеталось с ухудшением статической координации. При показателе выраженности расстройств статической координации 1 балл диапазон изменения содержания марганца составляет 0,28–3,69 мкг/г; при 2 баллах – 0,35–7,51 мкг/г; при 3 баллах – 0,68–8,09 мкг/г (рис. 2).

Содержание калия у пациентов с ХИМ (группа 1) находилось в пределах нормы для основной массы пациентов.



**Рис. 2. Распределение содержания марганца у пациентов с ХИМ (группа 1) с различной степенью выраженности расстройств статической координации (модифицированная шкала О.Г. Когана)**

Среднее содержание натрия в группе 1 превышало верхнюю границу референтного диапазона в 3,2 раза. Повышенное содержание натрия в



волосах часто встречается при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия была характерна для 89,2% пациентов этой группы. Завышенный уровень натрия у обследованных пациентов согласуется с предложенной интерпретацией и вряд ли может считаться прямым проявлением цереброваскулярной патологии.

В проведенном исследовании средняя концентрация хрома в волосах обследованных пациентов в 2 раза выше верхней границы диапазона референтных значений, но более чем в два раза меньше, чем порог токсичности хрома. Средняя концентрация лития повышена в 1,5 раза по сравнению с верхней границей референтных значений.

У обследованных пациентов среднее содержание никеля больше верхней границы референтного диапазона в 1,25 раза. Существует мнение, что никель является антагонистом цинка [Скальный А.В., Рудаков И.А., 2004]. Можно предположить, что избыточное содержание никеля в волосах у пациентов с ХИМ сопутствует дисбалансу цинка.

Результаты контрольного клинического обследования, проведенного через год после лечения препаратами, у которых по литературным данным не отмечалось влияние на МаЭ и МЭ баланс, что можно выделить подгруппы пациентов, у которых не было положительного эффекта от лечения (с содержанием  $C_{Zn} < 100$  мкг/г,  $C_K > 1600$  мкг/г,  $C_{Mn} > 5,6$  мкг/г), где  $C_{element}$  – содержание (концентрация) МаЭ или МЭ в мкг в 1 г волос. У пациентов этих подгрупп не было достоверной положительной динамики по субъективным жалобам и объективным проявлениям. У больных со сниженным  $C_{Zn}$  достоверно усилились когнитивные нарушения; при показателях  $C_{Mn} > 5,6$  мкг/г достоверно ухудшились статико-локомоторные функции. Значительное превышение содержания калия может определять снижение значения коэффициента Na / K и приводить, соответственно, к нарушению иммунной и антиоксидантной защиты организма [Гресь Н.А., Тарасюк И.В., Ставрова Е.П., 2007]. По-видимому, при  $C_K > 1600$  мкг/г возникает состояние, которое предшествует срыву компенсаторно-приспособительных механизмов и указывает на истощение адаптационных резервов (табл. 3).

**Динамика субъективных жалоб и объективных неврологических нарушений у обследованных пациентов с ХИМ (группа 1) со значительными нарушениями элементного баланса по цинку, калию, марганцу**

Признак	9 чел. (C <sub>Zn</sub> < 100)		6 чел. (C <sub>K</sub> > 1600)		6 чел. (C <sub>Mn</sub> > 5,6)	
	до лечен.	после лечен.	до лечен.	после лечен.	до лечен.	после лечен.
<b>Субъективные жалобы</b>						
Головная боль	1,67 ± 0,44	1,67 ± 0,44	3,00 ± 0,33	2,83 ± 0,28	2,33 ± 0,50	2,33 ± 0,50
Шум, звон в голове	2,55 ± 0,49	2,78 ± 0,35	3,00 ± 0,33	3,00 ± 0,33	2,50 ± 0,50	2,50 ± 0,50
Повышенная утомляемость	1,89 ± 0,20	2,00 ± 0,22	2,50 ± 0,50	2,67 ± 0,44	2,00 ± 0,33	2,00 ± 0,33
Эмоциональная лабильность	1,89 ± 0,20	2,22 ± 0,35	2,50 ± 0,50	2,67 ± 0,44	2,50 ± 0,50	2,50 ± 0,50
Снижение памяти	2,78 ± 0,35	2,89 ± 0,20	2,17 ± 0,28	2,00 ± 0,33	2,00 ± 0,33	2,17 ± 0,28
Головокружение	1,67 ± 0,44	1,67 ± 0,44	1,67 ± 0,38	1,50 ± 0,50	2,83 ± 0,28	2,83 ± 0,28
Неустойчивость при ходьбе	1,67 ± 0,44	1,67 ± 0,44	2,17 ± 0,28	2,00 ± 0,33	2,50 ± 0,50	2,50 ± 0,50
Нарушение сна	1,55 ± 0,49	1,55 ± 0,49	2,50 ± 0,50	2,50 ± 0,50	1,83 ± 0,28	1,83 ± 0,28
<b>Объективные неврологические нарушения</b>						
Повышение мышечного тонуса в конечностях по пирамидному типу	0,44	0,44	1,00 ± 0,33	1,00 ± 0,33	0,50	0,50
Расстройство динамической координации	1,44 ± 0,49	1,67 ± 0,44	2,17 ± 0,28	2,17 ± 0,28	2,00 ± 0,00	2,33 ± 0,44
Расстройства статической координации	2,22 ± 0,35	2,22 ± 0,35	2,33 ± 0,44	2,33 ± 0,44	2,33 ± 0,44	2,67* ± 0,44
Когнитивные нарушения (MMSE)	26,44 ± 0,49	26,2* ± 0,34	28,33 ± 0,44	28,3 ± 0,44	27,17 ± 0,28	27,17 ± 0,28

*Примечание:* \* – достоверность различий  $p < 0,05$ .

В случае отсутствия значительных нарушений элементного баланса имела положительная динамика субъективных и объективных признаков после окончания лечения, более выраженная для атактического и цефалгического синдромов.

Проведенное исследование показало, что особенности элементного дисбаланса при ХИМ коррелируют с клиническим течением болезни. При значительном отклонении содержания МаЭ и МЭ от нормальных (физиологических) границ можно говорить о необходимости корректировки элементного гомеостаза. Прогнозненными критериями могут считаться параметры  $C_{Zn} < 100$  мкг/г;  $C_K > 1600$  мкг/г;  $C_{Mn} > 5,6$  мкг/г. Полученные данные позволяют рассматривать нарушение элементного баланса у пациентов как один из факторов, определение которого позволит корректировать ход терапевтических мероприятий при ХИМ.

По результатам проведенного исследования в случае значительных нарушений элементного баланса у пациентов с ХИМ терапия с использованием нейропротективных препаратов, у которых по литературным данным не отмечалось влияние на МаЭ и МЭ баланс, оказалась неэффективной. В связи с этим с целью воздействия на различные стороны патогенеза заболевания была предложена схема лечения, включающая назначение церебролизина и этилметилгидроксипиридина сукцината, обладающих способностью влиять на элементный гомеостаз [Торшин И.Ю., Громова О.А., 2008; Нечипуренко Н.И., Верес А.И., Василевская Л.А. и соавт., 2011]. Для выявления преимуществ такого подхода сформирована группа 2Б, в которой проводилась нейропротективная терапия препаратами, не обнаруживающими влияния на элементный статус пациентов.

*Изменение элементного статуса в результате комплексной терапии у обследованных лиц.* Измерено содержание 13 химических элементов масс-спектроскопическим методом у пациентов группы 2 (табл. 4, рис. 3).

Для пациентов группы 2А использование препаратов, способных влиять на элементный статус пациента, позволило существенно уменьшить отклонения от границ референтного диапазона для ряда элементов.

Таблица 4

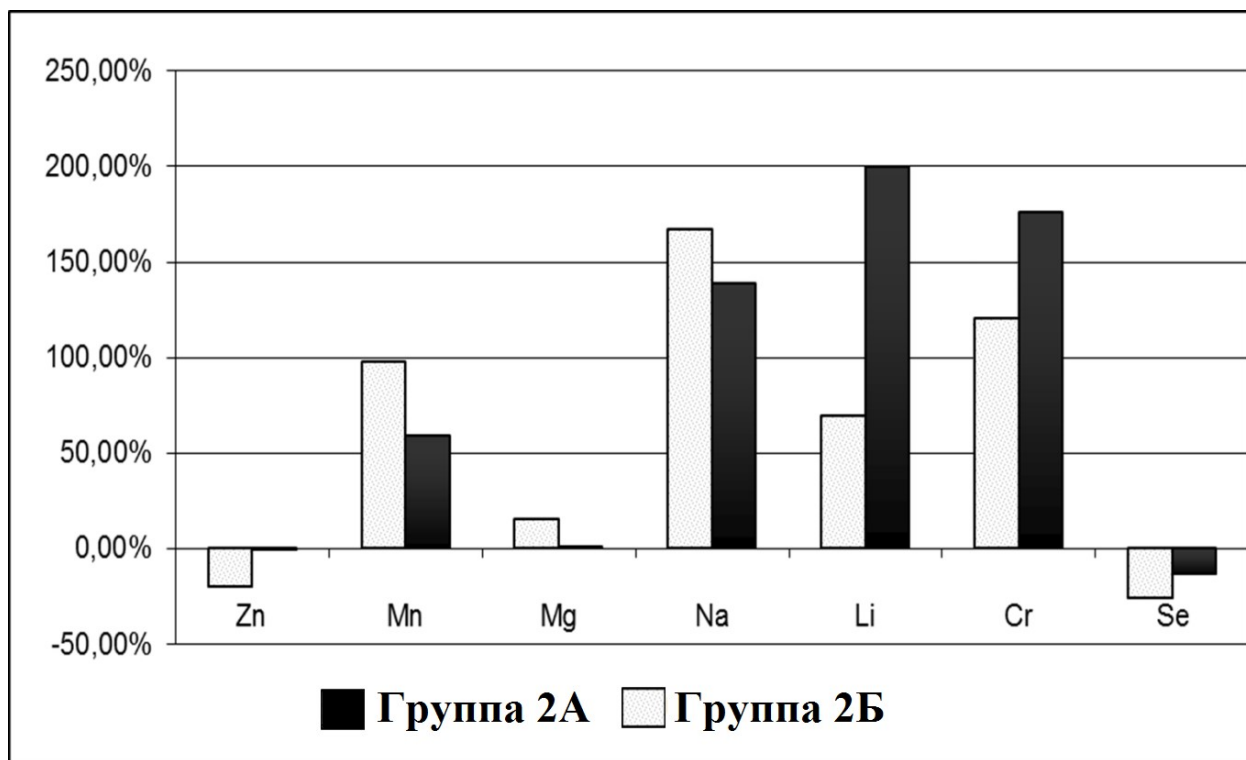
**Концентрация МаЭ и МЭ в волосах пациентов с ХИМ группы 2  
после лечения**

Химич. элементы	Средние значения, мкг/г		Референтные показатели, мкг/г
	группа 2А	группа 2Б	
Цинк	165,33* ± 30,37	124,27 ± 39,53	155–206
Ванадий	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,05	0,005–0,5
Марганец	1,80 ± 1,44	2,24 ± 1,44	0,32–1,13
Магний	102,54* ± 68,13	160,92 ± 85,05	39–137
Железо	16,69 ± 7,12	21,51 ± 7,08	11–24
Медь	12,54 ± 4,75	12,78 ± 3,42	9–14
Алюминий	8,63 ± 5,02	9,05 ± 4,44	6–18
Калий	164,73 ± 146,11	152,51 ± 94,95	29–159
Натрий	791,10 ± 332,44	884,79 ± 464,61	73–331
Кальций	847,39 ± 527,64	1419,52 ± 699,95	494–1619
Литий	0,06* ± 0,03	0,034 ± 0,012	0,00–0,02
Хром	2,65 ± 0,45	2,43 ± 0,59	0,32–0,96
Селен	0,60* ± 0,14	0,51 ± 0,14	0,69–2,51

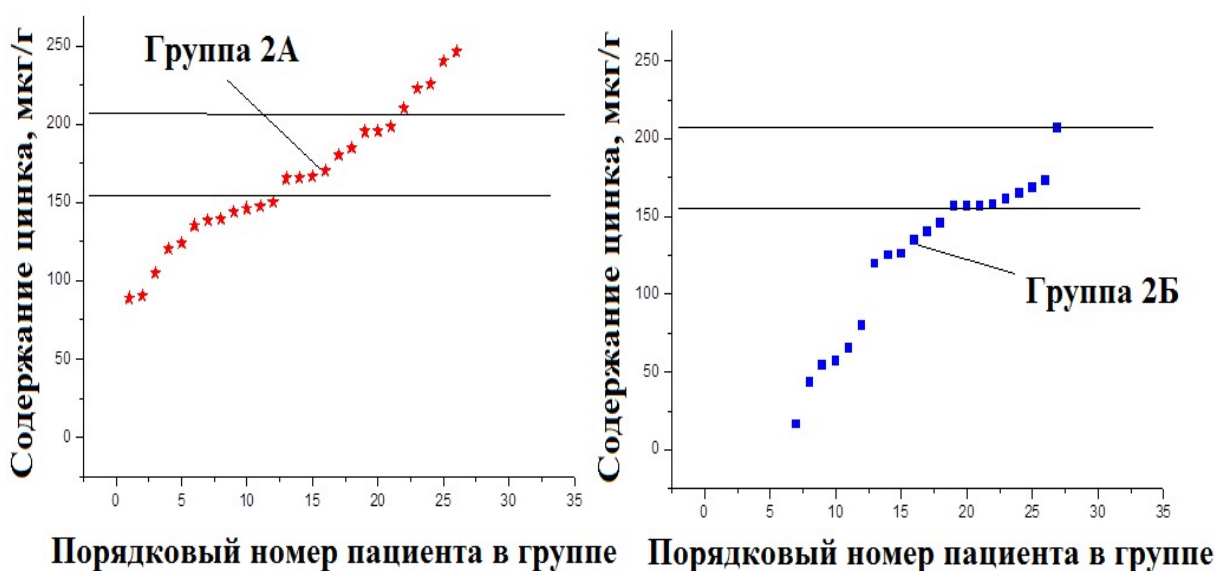
*Примечание:* \* – достоверность различий  $p < 0,05$ .

После лечения в группе 2А средняя концентрация цинка находилась в диапазоне референтных значений. Уменьшилось как количество пациентов с отклонениями от нормы более чем в 1,5 раза (от 27% в группе 2Б до 7% в группе 2А), так и максимальная величина этих отклонений (минимальное

содержание цинка среди пациентов группы 2Б 16 мкг/г, среди пациентов группы 2А 89 мкг/г) (рис. 4).



**Рис. 3. Отклонение средних значений концентрации химических элементов в волосах от нижней (для цинка, селена) и верхней (для марганца, магния, натрия, лития, хрома) границ референтных значений для пациентов группы 2А и группы 2Б после лечения**



**Рис. 4. Содержание цинка относительно границ референтного диапазона для пациентов групп 2А и 2Б после лечения**

Превышение средней концентрации марганца в группе 2А по сравнению с верхним референтным пределом уменьшилось с 98% до 59%. Отметим, что повышенное более чем в 5 раз содержание марганца в волосах, которое, как показано выше, может служить прогностическим критерием неблагоприятного течения болезни, не наблюдалось ни у одного из пациентов группы 2А.

В обеих группах обследованных пациентов средняя концентрация натрия была повышена по сравнению с верхней границей референтных значений, однако была выявлена тенденция к уменьшению дисбаланса натрия в группе 2А.

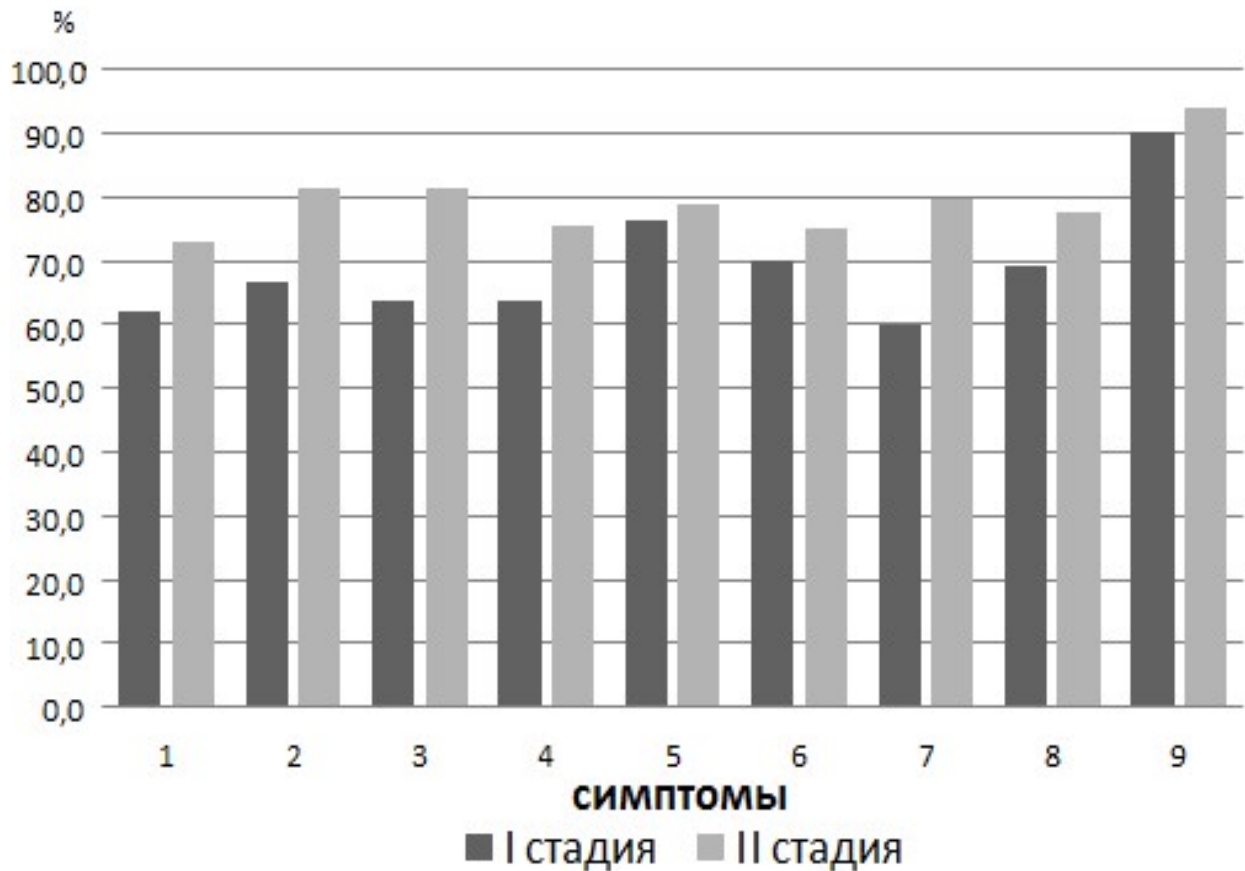
Увеличению дисбаланса лития и хрома у пациентов группы 2А после проведенного лечения церебролизином и этилметилгидроксипиридина сукцинатом способствовал, по-видимому, тот факт, что церебролизин может выступать как прямой «донор» этих элементов [Гусева М.Р., 2010]. Дефицит селена, выявленный у больных ХИМ, может быть связан с относительно низким «селеновым статусом» Татарстана [Голубкина Н.А., Корчина Т.Я., Меркулова Н.Н. и соавт., 2005]. В проведенном исследовании уменьшение дефицита селена до 13% в группе 2А у пациентов, принимавших церебролизин, по сравнению с группой 2Б – 26% может определяться прямым фармакологическим действием церебролизина – донатора этого МЭ.

Достоверные различия по МаЭ- и МЭ-составу волос пациентов группы 2Б до и после лечения не выявлены. Не обнаружено также статистически значимых различий концентрации химических элементов в волосах пациентов группы 2А до лечения по сравнению с результатами измерений, полученными для группы 2Б. Достоверные различия по составу волос между пациентами группы 2 с ХИМ I и II ст. не выявлены.

#### *Клиническая оценка эффективности комплексной терапии.*

В результате проведенного лечения в группе 2А наблюдалось достоверное уменьшение частоты и интенсивности субъективных жалоб (рис. 5),

улучшение объективных характеристик (по шкале О.Г. Когана), результатов тестирования по шкале MMSE динамики когнитивных нарушений.



**Рис. 5. Относительное изменение выраженности субъективных жалоб (в %) после двух курсов комбинированной терапии у пациентов с ХИМ в группе 2А. По горизонтальной оси: 1 – головная боль, 2 – метеочувствительность, 3 – шум, звон в голове, 4 – повышенная утомляемость, 5 – эмоциональная лабильность, 6 – снижение памяти, 7 – головокружения, 8 – неустойчивость при ходьбе, 9 – нарушение сна**

У пациентов группы 2А после двух курсов комплексной терапии выявлено понижение уровня тревоги и депрессии от  $9,57 \pm 1,06$  до  $7,00 \pm 1,14$  баллов при I стадии ХИМ, от  $10,50 \pm 0,64$  до  $8,00^* \pm 1,00$  баллов при II стадии ХИМ, улучшения когнитивных функций с  $27,71 \pm 0,90$  до  $28,14 \pm 0,73$  баллов при I стадии ХИМ, от  $26,71 \pm 0,71$  до  $28,00 \pm 0,86$  баллов при II стадии ХИМ.

Положительные изменения отмечались также при оценке объективного неврологического статуса пациентов. Достоверно

уменьшились расстройства динамической и статической координации, мышечный гипертонус по пирамидному типу в конечностях (табл. 5).

Таблица 5

**Динамика объективных клинических проявлений на фоне нейропротективной терапии пациентов с ХИМ в группе 2А**

Признак	Стадии ХИМ	До лечения, баллы	После 1-го курса therap., баллы	После 2-го курса therap., баллы
Повышение мышечного тонуса	I	0,25 ± 0,33	0,13 ± 0,19	0,13 ± 0,19
	II	0,67 ± 0,44	0,50 ± 0,50	0,44* ± 0,49
Расстройства динамической координации	I	1,50 ± 0,50	1,25 ± 0,22	1,00* ± 0,25
	II	2,00 ± 0,22	1,72 ± 0,40	1,67* ± 0,44
Расстройства статической координации	I	2,25 ± 0,38	2,00 ± 0,22	1,63* ± 0,47
	II	2,72 ± 0,40	2,56 ± 0,49	2,50* ± 0,50
Дизартрия	I	0	0	0
	II	0,50 ± 0,50	0,39 ± 0,47	0,33* ± 0,44

*Примечание:* \* – достоверность различий  $p \leq 0,05$ .

Проведенное клиничко-неврологическое исследование показало терапевтическую эффективность комплексного лечения двумя курсами этилметилгидроксипиридина сукцината, относящегося к группе антиоксидантов, в сочетании с церебролизином, обладающим полимодальным нейротрофическим, нейропротективным действием, по схеме: 6 недель лечения с 3-месячным интервалом. Комбинированная терапия привела к достоверному улучшению когнитивных, адаптационных, двигательных функций пациентов с ХИМ I–II стадии.

Предложенная схема лечения способствовала также нормализации элементного баланса у пациентов с ХИМ I–II стадии, что, возможно, положительно повлияло на эффективность фармакологического воздействия препаратов. Обнаруженная в данном исследовании корреляция



между регрессом неврологических отклонений и нормализацией элементного дисбаланса подтверждает актуальность данной проблемы и необходимость дальнейшей работы в этом направлении.

### **Выводы**

1. В комплексном обследовании пациентов с хронической ишемией мозга на амбулаторном приеме высокую диагностическую значимость показала модифицированная шкала О.Г. Когана, позволившая оценить степень хронической ишемии мозга с выявлением основных клинических признаков заболевания: наличие у пациентов с хронической ишемией мозга I стадии статических и динамических координаторных нарушений (в 62,5% случаев); наличие у пациентов с хронической ишемией мозга II стадии дизартрии – у 22,2%, пирамидного синдрома – у 83,3%, атактического синдрома – у 66,7%, амиостатического синдрома – у 5,6%.

2. Определен биоэлементный портрет пациентов с хронической ишемией мозга I и II стадии, который имел следующие особенности: достоверное (с уровнем значимости  $p \leq 0,05$ ) превышение содержания марганца, натрия, хрома, лития и никеля и понижение содержания цинка в этой группе обследованных лиц. На основании сопоставления особенностей элементного дисбаланса и клинического течения болезни выявлено, что прогнознегативными критериями можно считать параметры: концентрация цинка  $C_{Zn} < 100$  мкг/г; калия  $C_K > 1600$  мкг/г; марганца  $C_{Mn} > 5,6$  мкг/г.

3. Комплексное использование нейропротективных препаратов, обладающих способностью влиять на элементный гомеостаз, способствует нормализации элементного баланса у пациентов с хронической ишемией мозга I–II стадии. После проведенной терапии концентрация цинка в биологическом субстрате нормализовалась до уровня референтных значений. Выявлено уменьшение дисбаланса марганца, натрия и селена в форме регресса отклонения их содержания от референтных значений от 98 до 59% для Mn, от 167 до 139% для Na, от 26 до 13% для Se.

4. На основании данных клинико-неврологического обследования показана терапевтическая эффективность комплексного лечения хронической ишемии мозга I–II стадии двумя курсами этилметилгидроксипиридина сукцината в сочетании с церебролизином в течение 6 недель с трехмесячным интервалом. Комбинированное лечение по данной схеме обеспечило достоверный регресс когнитивных нарушений (по краткой шкале оценки психического статуса), адаптационных функций (по госпитальной шкале тревоги и депрессии), статико-локомоторных функций (по шкале О.Г. Когана) ( $p \leq 0,05$ ).

### **Практические рекомендации**

1. Для достижения наибольшей эффективности лечения хронической ишемии мозга I стадии рекомендуется проводить раннее выявление факторов риска развития хронической ишемии мозга, ранние нейрофункциональные, биохимические, нейровизуализационные и нейрофизиологические обследования. При комплексном клиническом обследовании пациентов с хронической ишемией мозга на амбулаторном приеме целесообразно использование модифицированной шкалы Когана для уточнения степени хронической ишемии мозга с выявлением основных клинических признаков заболевания.

2. С целью повышения эффективности нейропротективной терапии рекомендуется внести в программу лечения хронической ишемии мозга исследование состояния элементного баланса и его корректировку медикаментозными препаратами, способными влиять на элементный гомеостаз, и медикаментозными комплексами для коррекции минерального обмена.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

**1. Изменения содержания химических элементов в волосах больных хронической ишемией головного мозга / С.В. Бережная, Э.З. Якупов, Ю.А. Захаров // Земский врач. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 29–33.**

2. **Нейропротективная терапия хронической ишемии головного мозга в амбулаторных условиях / С.В. Бережная, Э.З. Якупов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – № 6. – С. 80–84.**
3. **Эффективность комбинированной терапии хронической ишемии головного мозга мексидолом и церебролизином / С.В. Бережная, Э.З. Якупов, Ю.А. Захаров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – № 5. – С. 23–27.**
4. Статистическая обработка данных измерений элементного состава волос и оценки неврологического статуса, полученной по формализованным балльным шкалам, у пациентов с хронической ишемией мозга / С.В. Бережная, А.А. Саченков, Э.З. Якупов // Научно-технический вестник Поволжья. – 2019. – № 7. – С. 19–21.
5. Исследование нарушений баланса макро- и микроэлементов у пациентов с хронической ишемией мозга / С.В. Бережная, Э.З. Якупов, А.А. Саченков // Научно-технический вестник Поволжья. – 2019. – № 7. – С. 22–24.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ГК – группа контроля

МаЭ – макроэлементы

МЭ – микроэлементы

ТКДГ – транскраниальная доплерография

ХИМ – хроническая ишемия мозга

ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

ЭКДС – экстракраниальное дуплексное сканирование

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии

**Бережная Светлана Валерьевна**

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ  
НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ  
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА  
В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ  
С УЧЕТОМ ЭЛЕМЕНТНОГО БАЛАНСА**

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано к печати 16.10.2019.

Гарнитура Таймс. Формат 60 x 84 1/16.

Бумага офсетная. Печать цифровая.

Объем 1 усл.-печ. л. Заказ № \_\_\_\_

Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии: