

УДК 616.831-005.4

ДИНАМИКА АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПРОЦЕССЕ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

О.Ю. Колотик-Каменева, Л.А. Белова

Ульяновский государственный университет

В работе рассмотрены характер астенических расстройств, их динамика в процессе нейропротективной терапии у больных гипертонической энцефалопатией с конституциональной венозной недостаточностью. Обследовано 140 больных гипертонической энцефалопатией I–III стадий с конституциональной венозной недостаточностью, средний возраст которых составил $46,7 \pm 7,7$ года. Больные основной группы получали цитофлавин 380 мг в дозе 2 табл. 2 раза в день на фоне стандартной базисной терапии (антиагрегантные и антигипертензивные препараты в дозах, рекомендованных кардиологом), 30 больных группы сравнения – только базисную терапию. В начале исследования выявлены выраженные астенические расстройства. На 25 день исследования в основной группе по сравнению с группой сравнения установлено уменьшение частоты астенических жалоб, снижение показателей астении.

Ключевые слова: астения, гипертоническая энцефалопатия, нарушение церебрального венозного кровообращения, цитофлавин.

Введение. Гипертоническая энцефалопатия (ГЭ) представляет собой медленно прогрессирующее диффузное и очаговое поражение головного мозга, обусловленное хроническим нарушением кровоснабжения, связанное с длительно существующей неконтролируемой артериальной гипертензией [8, 9, 12, 14, 22].

Ранее выделялось два варианта ГЭ в зависимости от макроскопических изменений: субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (болезнь или синдром Бинсвангера) и гипертоническая мультиинфарктная энцефалопатия [16, 22]. Учитывая многообразие форм и патогенетических вариантов развития цереброваскулярных заболеваний, в настоящее время актуальным является выделение патогенетических подтипов ишемических поражений головного мозга [18, 23]. Ранее были рассмотрены патогенетические варианты ишемического инсульта [11]. В настоящее время выделен патогенетический подтип ГЭ, в формировании которого играет роль конституциональная венозная недостаточность (КВН) [3]. Данный подтип обладает

характерным клинико-неврологическим симптомокомплексом, особенностями церебральной гемодинамики [4, 7].

Одним из основных проявлений начального этапа ГЭ являются астенические расстройства [5, 16], ведущая роль в развитии которых принадлежит нарушению функции ретикулярной активирующей системы (РАС) [14]. Изменения активности РАС влияют на функционирование гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, являющейся ключевой нейрогормональной системой в реализации стресса, в т.ч. через гуморальные, гормональные и иммунные реакции. Истощение и перегрузка при астении в этом случае служат признаками декомпенсации указанного регуляторного механизма.

Астенические расстройства (от греч. *asthénéia* – бессилие, слабость) – возникающие без физической нагрузки повышенная утомляемость и истощаемость с крайней неустойчивостью настроения [14, 25], ослабление самообладания, нетерпеливость, неусидчивость, утрата способности к длительному умственному и физическому напряжению,

непереносимость громких звуков, яркого света, резких запахов [17], нарушение сна в виде постоянной сонливости или упорной бессонницы, вегетативные расстройства [14].

Астенические расстройства гипертонической этиологии характеризуются чувством усталости с утра, еще до начала работы, и восстановлением работоспособности к середине дня или к вечеру, так как они обусловлены нарушением кровоснабжения, гипоксией тканей мозга. В результате нарушается качество выполняемой работы (повышается отвлекаемость, отсутствует терпение, быстро наступает разочарование своей деятельностью [5]). Люди с астеническими расстройствами гипертонического генеза легко загораются, увлекаются новыми идеями, новой работой, с эмоциональным подъемом берутся за нее, но вскоре отвлекаются, разочаровываются, не доводят намеченное до конца. Преобладают раздражительность, беспокойство, тревога, суетливость, быстрая физическая и умственная утомляемость [4]. Больные с астеническим синдромом часто предъявляют жалобы на снижение памяти, которое может быть связано с нарушением концентрации внимания или с быстрой психической истощаемостью [21]. Однако данные расстройства при астении носят обратимый характер и по мере уменьшения выраженности астенического синдрома при адекватном лечении восстанавливаются [12].

Со второй стадии ГЭ церебрастения приобретает гиподинамическую форму (вялость, быстрая утомляемость, плаксивость, подавленное настроение, ослабление внимания, снижение памяти, расстройство сна), к которой могут присоединяться выраженные дисмнестические и интеллектуальные расстройства. В тяжелых случаях астенические расстройства могут сопровождаться апонтонозом, пассивностью, апатией [14].

В клинических проявлениях астении наряду с эмоциональным компонентом обнаруживаются выраженные соматовегетативные нарушения, когнитивные и конативные (поведенческие) изменения [17].

Астенический синдром при ГЭ часто встречается не изолированно, а в комплексе с другими синдромами: астенодепрессивным,

астеноневротическим и астеноипохондрическим.

Для формирования астенических расстройств имеет значение и соматическая предрасположенность в виде конституциональных особенностей [19], одной из которых является конституциональная венозная недостаточность.

Проявления астенических расстройств при ГЭ с КВН и без нее имеют схожий характер, однако есть и некоторые различия. При ГЭ наблюдается уменьшение выраженности астении по мере прогрессирования заболевания [6]. Включение венозного компонента в виде конституциональной венозной недостаточности ведет к венозной дисциркуляции головного мозга, при длительном существовании которой нарушается микроциркуляция, нарастают гипоксия и гиперкапния. Данный компонент отягощает течение ГЭ и, вероятно, способствует появлению нарастающей тенденции развития астенических расстройств при ГЭ с КВН. В связи с этим к препаратам выбора при лечении больных с данной патологией следует относить средства, повышающие толерантность мозга к гипоксии, влияющие на метаболизм, функциональную активность головного мозга и реологические свойства крови [22]. Одним из таких препаратов является отечественный метаболический церебропротектор цитофлавин. Высокая эффективность препарата доказана в проводимых ранее многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях при острых и хронических ишемических поражениях головного мозга [1, 2, 10]. Цитофлавин представляет собой комплексную субстратную композицию из известных и широко применяемых метаболитов: янтарной кислоты в виде Na, N-метилглуксамина сукцината, рибоксина и двух коферментов: рибофлавина и никотинамида. Действие цитофлавина направлено на активацию прежде всего тех систем, функционирование которых страдает в условиях ишемии и гипоксии в первую очередь [1].

Цель исследования. Оценка влияния энергокорректора цитофлавина на выраженность астенических расстройств при гипер-

тонической энцефалопатии с конституциональной венозной недостаточностью.

Материалы и методы. Обследовано 140 пациентов с ГЭ I–III стадий с конституциональной венозной недостаточностью: 38 (27,14 %) мужчин в возрасте от 39 до 72 лет (средний возраст – $44,5 \pm 8,5$ года) и 102 (72,86 %) женщины в возрасте от 39 до 73 лет (средний возраст – $48,8 \pm 7,4$ года). Средний возраст всех больных составил $46,7 \pm 7,7$ года. Диагноз ГЭ и стадии заболевания устанавливали в соответствии с классификацией НЦ неврологии РАМН [20]. Критериями КВН являлись: наличие жалоб, обусловленных венозной церебральной дисциркуляцией (синдром «высокой подушки», синдром «тугого воротничка», пастозность лица по утрам, синдром «песка в глазах»), наличие нескольких типичных локализаций венозной патологии (варикозное расширение и тромбоз вен нижних конечностей, геморрой, варикоцеле, варикозное расширение вен пищевода), семейный «венозный» анамнез [3, 7]. Этиологическим фактором ГЭ у всех обследованных была АГ длительностью более 5 лет ($7,30 \pm 4,77$ года).

Критериями исключения являлись: наличие соматических заболеваний, которые могли бы явиться причиной вторичных нарушений венозного кровообращения; тяжелые соматические, психические, эндокринные, гематологические, онкологические, инфекционные заболевания; церебральный инсульт в остром или восстановительном периоде до 1 года; беременность, лактация; прием других антиоксидантных или ноотропных препаратов в течение последних 3 мес.

Все больные были разделены на 2 группы. Пациенты 1 группы (ОГ), 74 человека, получали цитофлавин с 1 по 25 сут включительно в дозе 2 таблетки 2 раза в день на фоне стандартной базисной терапии, пациенты 2 группы (ГС), 66 человек, получали только стандартную базисную терапию: 100 мг ацетилсалициловой кислоты, антигипертензивные препараты. Группу контроля составили 30 практически здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту.

Уровень астении оценивался с помощью субъективной шкалы оценки астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory), которая состоит из 20 утверждений, отражающих разные аспекты астении, включающих пять подшкал: общая астения (General Fatigue), физическая астения (Physical Fatigue), снижение активности (Reduced Activity), снижение мотивации (Reduced Motivation), психическая астения (Mental Fatigue). Каждое утверждение оценивается от 0 до 5 баллов. При сумме баллов больше 12 хотя бы по одной шкале и при общей сумме баллов более 60 астения считается значимой.

Статистическая обработка была проведена с помощью применения программы «Статистика 8.0» с вычислением критерия достоверности (p), средней арифметической (Me), стандартного отклонения (SD). В зависимости от типа распределения использовались параметрические или непараметрические методы статистического анализа. Результаты представлены как $Me (SD)$. В случае оценки количественных попарных показателей использовался критерий Вилкоксона, для попарных разностей – непараметрический U -критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при уровне вероятности более 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. При первичном осмотре пациенты предъявляли следующие жалобы астенического характера (табл. 1).

Преобладающими явились жалобы на раздражительность; повышенную утомляемость в виде ограничения объема выполняемой работы, потребности в дополнительном отдыхе, не приносящем облегчения; снижение концентрации внимания; нарушения сна в виде трудности засыпания, кошмарных сновидений, частых ночных пробуждений, дневной сонливости. Также пациентов беспокоили слезливость, снижение памяти на текущие события.

Проанализирована частота астенических жалоб в динамике на 25 сут терапии (табл. 2).

Таблица 1

Частота выявления и характер астенических жалоб до лечения

Показатели	ГЭ I с КВН, n (%)		ГЭ II с КВН, n (%)		ГЭ III с КВН, n (%)	
	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС
Раздражительность	25 (92,6)	22 (91,7)	26 (96,3)	22 (91,6)	18 (90)	17 (94,4)
Слезливость	7 (25,9)	6 (25)	9 (33,3)	6 (25)	6 (30)	5 (27,8)
Нарушение сна	20 (74)	19 (79,2)	22 (81,5)	21 (87,5)	17 (85)	15 (83,3)
Снижение памяти	10 (37)	8 (33,3)	10 (37)	9 (37,5)	8 (40)	6 (33,3)
Повышенная утомляемость	25 (92,6)	21 (87,5)	27 (100)	23 (95,8)	20 (100)	18 (100)
Снижение концентрации внимания	21 (77,8)	18 (75)	23 (85,2)	19 (79,2)	17 (85)	15 (83,3)

Таблица 2

Частота выявления жалоб в динамике

Показатели	ГЭ I с КВН, n (%)		ГЭ II с КВН, n (%)		ГЭ III с КВН, n (%)	
	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС
Раздражительность	10 (37)*	18 (75)	15 (55,6)*	17 (70,8)	14 (70)	15 (83,3)
Слезливость	0 (0)	4 (16,7)	0 (0)	4 (16,7)	4 (20)	5 (27,8)
Нарушение сна	15 (55,5)	15 (62,5)	15 (55,5)	17 (70,8)	17 (85)	14 (77,7)
Снижение памяти	10 (37)	8 (33,3)	9 (33,3)	9 (37,5)	8 (40)	6 (33,3)
Повышенная утомляемость	10 (37)*	20 (83,3)	13 (48,1)*	22 (91,6)	19 (95)	18 (100)
Снижение концентрации внимания	20 (74)	18 (75)	23 (85,2)	17 (62,9)	17 (85)	14 (77,7)

Примечание. * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия при сравнении в динамике.

В процессе терапии на 25 сут отмечалась статистически значимая положительная динамика. У больных ОГ при ГЭ с КВН I–II стадий уменьшилась частота жалоб на раздражительность ($p < 0,03$) и повышенную утомляемость ($p < 0,02$), ни один из пациентов не предъявлял жалоб на слезливость. В ГС подобной динамики не было.

Проведено тестирование с использованием шкалы оценки астении MFI-20 до начала лечения и в динамике (табл. 3).

Выявлено наличие астении уже на I стадии ГЭ с КВН (более 12 баллов) в обеих группах, с нарастанием до степени выраженных нарушений к III стадии по показателям общей и физической астении, пониженной активности. Пациенты не ощущали себя здо-

ровыми и активными, считали, что физически они могут сделать немного, постоянно чувствовали себя усталыми, не могли сконцентрироваться на выполняемой работе.

При этом показатели снижения мотивации, пониженной активности и психической астении были в норме (менее 12 баллов) на всех стадиях заболевания. У больных сохранялось желание деятельности, было множество планов.

На 25 день наблюдения у всех пациентов ОГ отмечена статистически значимая положительная динамика ($p < 0,01$) всех составляющих астении. Пациенты становились более активными, организованными, отмечали снижение усталости и повышение фона настроения, концентрации внимания.

Таблица 3

Сравнительная оценка показателей астении при лечении цитофлавином

Группы		Основная группа			Группа сравнения		
		ГЭ I ст.	ГЭ II ст.	ГЭ III ст.	ГЭ I ст.	ГЭ II ст.	ГЭ III ст.
		Me (SD)	Me (SD)	Me (SD)	Me (SD)	Me (SD)	Me (SD)
До лечения, баллы	Общая астения	12,5 (3,1)	13,1 (3,0)	13,8 (3,1)	12,6 (3,5)	13,0 (3,1)	13,8 (3,4)
	Физическая астения	11,7 (3,3)	12,0 (2,9)	13,4 (4,0)	11,4 (3,8)	12,1 (3,2)	13,2 (3,7)
	Пониженная активность	11,2 (2,4)	11,5 (3,8)	12,4 (3,7)	11,0 (2,4)	11,4 (3,6)	12,1 (2,9)
	Снижение мотивации	9,7 (3,9)	10,3 (3,6)	10,7 (4,2)	10,1 (3,7)	10,0 (3,1)	10,9 (4,0)
	Психическая астения	10,0 (3,6)	9,5 (4,1)	10,3 (4,8)	10,1 (3,8)	9,6 (4,3)	10,8 (4,1)
	Общая оценка	55,1	56,4	60,6	50,2	56,1	60,8
В динамике, баллы	Общая астения	9,1 (3,7)*	9,7 (3,6)*	10,4 (3,1)*	9,5 (3,7)*	9,8 (4,4)*	11,3 (3,0)*
	Физическая астения	9,0 (3,2)*	9,3 (3,4)*	10,3 (4,1)*	9,1 (3,6)*	9,4 (4,0)*	10,0 (3,3)*
	Пониженная активность	6,8 (4,1)*	7,1 (2,9)*	11,0 (3,6)*	7,6 (4,1)*	8,1 (4,3)*	10,2 (3,1)
	Снижение мотивации	6,9 (3,0)*	7,2 (3,1)*	7,3 (3,0)*	7,6 (3,6)*	8,3 (3,8)	9,0 (3,8)
	Психическая астения	5,3 (2,8)*	6,5 (3,0)*	6,7 (3,1)*	8,0 (3,2)*	8,4 (5,0)	9,1 (3,1)
	Общая оценка	37,1*	39,8*	45,7*	41,8*	44,0*#	49,6*#

Примечание. * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия при сравнении в динамике, # – $p < 0,05$ – статистически значимые различия при сравнении между основной группой и группой сравнения.

В ГС положительная динамика по всем показателям астении наблюдалась лишь при I стадии ГЭ с КВН. На II стадии заболевания отмечалась статистически значимая динамика по показателям общей ($p < 0,02$) и физической ($p < 0,03$) астении, пониженной активности ($p < 0,03$), а на III стадии – лишь по общей ($p < 0,04$) и физической астении ($p < 0,03$).

Анализ полученных результатов показал, что в клинической картине ГЭ с КВН большее значение имеют расстройства астенического характера. Ведущими жалобами при этом являются раздражительность, повышенная утомляемость, слезливость. Наличие астении методом тестирования выявлялось уже на I стадии ГЭ с КВН с нарастанием до степени выраженных нарушений к III стадии по показателям общей и физической астении,

пониженной активности. В динамике у всех пациентов, получавших цитофлавин, отмечено уменьшение выраженности всех составляющих астении при I–III стадиях ГЭ с КВН. В группе пациентов, получавших базисную терапию, положительная динамика по всем показателям астении наблюдалась лишь при I стадии ГЭ с КВН, на II стадии – по показателям общей и физической астении, пониженной активности, а на III стадии – лишь по общей и физической астении.

Заключение. Таким образом, применение энергокорректора цитофлавина в дозе 2 таблетки 2 раза в день в течение 25 дней уменьшает выраженность астенических расстройств у больных ГЭ с КВН, что позволяет рекомендовать его в комплексной терапии данной категории больных.

1. Антипенко Е. А., Густов А. В. Антиоксидантная терапия при дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110, № 7. С. 13–14.
2. Афанасьев В. В., Лукьянова И. Ю. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике. СПб., 2010. 80 с.
3. Белова Л. А. Роль артериовенозных взаимоотношений в формировании клинко-патогенетических вариантов гипертонической энцефалопатии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 6. С. 8–12.
4. Болдуева С. А., Оганезова И. А., Балуква Е. В. Распространенность и клинические особенности астенических расстройств в клинике внутренних болезней // Астенические расстройства в терапевтической практике. Руководство по диагностике и лечению / под. ред. А. В. Шаброва, С. Л. Соловьевой. СПб., 2010. 379 с.
5. Венозная гемодинамика головного мозга у больных с гипертонической энцефалопатией (клинико-ультразвуковое исследование) / Ю. М. Никитин [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. 2011. № 4. С. 49–54.
6. Верещагин Н. В., Гулевская Т. С., Моргунов В. А. Системный подход как основа методологии изучения сосудистых заболеваний головного мозга // Очерки ангионеврологии / под ред. З. А. Суслиной. М. : Атмосфера, 2005. С. 11–16.
7. Гипертоническая энцефалопатия: клинко-патогенетические подтипы, классификация, диагностика / Л. А. Белова [и др.]. Ульяновск, 2010. 203 с.
8. Дамулин И. В., Коберская Н. Н., Мхитарян Э. А. Влияние церебролизина на умеренно выраженные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии (клинико-электрофизиологическое исследование) // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. № 5. С. 32–38.
9. Захаров В. В. Использование Трентала в лечении дисциркуляторной энцефалопатии // Российский мед. журн. 2010. № 9. С. 532.
10. Клиническая эффективность цитофлавина при дисциркуляторной энцефалопатии – хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования) / З. А. Суслина [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2005. № 3. С. 7–14.
11. Методологические подходы к ультразвуковой оценке патогенетической и генетической значимости стеноокклюзирующих поражений брахиоцефальных артерий / С. Э. Лелюк [и др.] // Электронный журн. ANGIOLOGIA.ru. 2010. № 1.
12. Павлов И. О., Медведева Л. А. Использование Мексидола в лечении астенических расстройств // Фармасофт. 2008. № 6. URL: <http://medi.ru/doc/a070183.htm>.
13. Преображенская И. С., Яхно Н. Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение // Неврологический журн. 2007. Т. 12, № 5. С. 45–50.
14. Путилина М. В., Радишевский М. В., Батороева Ц. С. Астенические синдромы при хронической ишемии мозга и их коррекция // Consilium Medicum. Неврология. Ревматология. 2012. № 2. С. 22–25.
15. Румянцева С. А. Комплексная терапия гипертонической и смешанной энцефалопатии // Фармакотерапия. 2010. № 7. С. 81–86.
16. Скоромец А. А., Скоромец А. П., Скоромец Т. А. Нервные болезни. М. : МЕДпрессинформ, 2005. 260 с.
17. Соловьева С. Л., Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А. Понятие астении в клинике внутренних болезней // Астенические расстройства в терапевтической практике. Руководство по диагностике и лечению / под. ред. А. В. Шаброва, С. Л. Соловьевой. СПб., 2010. 379 с.
18. Суслина З. А., Верещагин Н. В., Пирадов М. А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение // Consilium Medicum. 2001. Т. 3, № 5.
19. Шабров А. В. Коморбидность психических и соматических расстройств // Астенические расстройства в терапевтической практике. Руководство по диагностике и лечению / под. ред. А. В. Шаброва, С. Л. Соловьевой. СПб., 2010. 379 с.
20. Шмидт Е. В., Лунев Д. К., Верещагин Н. В. Сосудистые заболевания головного мозга и спинного мозга. М. : Медицина, 1976.
21. Штернберг Э. Я. Геронтологическая психиатрия. М. : Медицина, 1977.
22. Шток В. Н. Лекарственные средства в ангионеврологии. М. : Медицина, 1984. 304 с.
23. Шумилина М. В. Нарушения венозного церебрального кровообращения с сердечно-сосудистой патологией : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. 44 с.
24. Crocq L., Bugard P. Diagnostic et suivi des asthenies par «l'étoile fatigue» // Psychologie medicale. 1988. Vol. 20, № 11. P. 1665–1675.
25. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline / S. E. Vermeer [et al.] // New Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. P. 1215–1222.

DYNAMICS OF ASTHENIC DISORDERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE ENCEPHALOPATHY WITH CONSTITUTIONAL PHLEBOPATHY IN THE COURSE OF NEUROPROTECTIVE THERAPY

O.Yu. Kolotik-Kameneva, L.A. Belova

Ulyanovsk State University

In work are considered character of asthenic disorders, their dynamics in patients with hypertensive encephalopathy with constitutional phlebopathy in the course of neuroprotective therapy. We examined 140 patients with constitutional venous insufficiency, suffering from hypertensive encephalopathy of I-III stages, middle age $46,7 \pm 7,7$ years. Patients of the main group received the basic therapy (antiaggregants and antihypertensive drugs in the doses recommended by the cardiologist) and Cytoflavin (760 mg twice daily). The 30 patients of the parallel group received only standard basic therapy. The expressed asthenic disorders are noted. In 25 days of the research the main group in comparison with parallel group was revealed to have a decrease in asthenic complaints, indicators of asthenia.

Keywords: asthenia, hypertensive encephalopathy, violation of cerebral venous blood circulation, Cytoflavin.