

МАРКЕРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНО-СТРУКТУРНЫХ НАРУШЕНИЙ ГОМЕОСТАЗА ПРИ РАННИХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

М.Е. Солодянкина

ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава, г. Челябинск

Проведено комплексное клиничко-параклиническое обоснование неврозоподобного синдрома у больных с ранними формами хронической цереброваскулярной патологии с применением современных диагностических технологий. Обследовано 234 пациента (мужчины). Констатированы дизрегуляторные нарушения в нейро-эндокринно-иммунной суперсистеме организменного гомеостаза с высокой зависимостью от факторов риска: стресса, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии.

Восстановление и сохранение функциональных резервов человека путем целенаправленной динамической оценки и коррекции адаптивных возможностей на всех этапах профилактики и медицинской реабилитации являются актуальной задачей здравоохранения России [13]. Это тем более важно на современном этапе, т.к. смертность от инсульта стойко занимает второе место. Следует отметить, что отличительной особенностью функциональных расстройств на ранних стадиях заболевания, является их обратимость, поэтому актуальность исследования начальных форм хронической цереброваскулярной патологии (ХЦВП) бесспорна.

Согласно классификации сосудистых заболеваний головного и спинного мозга [15] начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) и дисциркуляторная энцефалопатия I стадии (ДЭП I) свидетельствуют о наличии первых клинических проявлений ХЦВП. В МКБ-X данные нозологии отсутствуют, хотя значимость этой проблемы актуальна, т.к. необходимо привлечь внимание врачей к этой наиболее ранней стадии нарушения мозгового кровообращения, тем более что поражает она лиц молодого и трудоспособного возраста.

Эпидемиологические исследования по распространенности цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в нашей стране показали, что данная патология имеет место у 20% больных трудоспособного возраста [10]. В этой программе особое внимание было обращено на НПНКМ и ДЭП I, для чего были отработаны «строгие» критерии этих нозологий, а неврологи прошли специальный инструктаж. Результаты оказались неожиданными – НПНКМ зарегистрированы в 60–76% случаев ЦВЗ [4]. Авторы делают вывод, что данный массив больных с НПНКМ не может быть обследован неврологами. Обращение пациентов с этой патологией и наблюдение за ними должны были осуществлять терапевты, а невролог должен быть лишь консультантом. Поэтому понятно сожаление Д.Д.Панкова (1996) о том, что эта патология не

получила должного интереса со стороны практических врачей. Ситуация не изменилась даже после включения НПНКМ и ДЭП I в отечественную классификацию сосудистых заболеваний головного и спинного мозга [15]. Этот контингент больных по-прежнему, в основной своей массе, оставался и остается до сих пор без должного обследования и лечения, т.к. терапевты в этой патологии плохо ориентированы, а ученые констатируют неутешительные результаты проспективных наблюдений за больными с НПНКМ. Так, в профилактических программах концепция НПНКМ разрабатывается уже более 30 лет, т.к. это существенный фактор риска развития ОНМК. У мужчин в возрасте 40–49 лет семилетний катамнез при НПНКМ на фоне АГ показал, что у них в 2,8 раза чаще развиваются преходящие нарушения мозгового кровообращения и в 2,7 раза чаще инфаркты мозга [9]. Пятилетнее наблюдение за 200 больными с данной патологией выявили развитие инсульта у 50% [5], т.е. НПНКМ и ДЭП I – ранняя нозология ХЦВЗ с наличием неврозоподобного синдрома, имеющая тенденцию к прогрессированию. Современный невролог при распознавании ранних форм ХЦВЗ выступает в роли «прижизненного морфолога», применяя методы нейровизуализации, которые являются маркерами структурного повреждения в мозге [3].

Целью работы было проведение комплексного клиничко-параклинического исследования больных с НПНКМ и ДЭП I.

Методика

Обследовано 234 мужчин в возрасте 30–65 лет, из них группа контроля (1 группа) – 29 человек с АГ без НПНКМ, средний возраст $42,96 \pm 1,14$. Вторая группа – 79 человек с АГ и НПНКМ (средний возраст $40,83 \pm 0,61$), третья группа – 126 человек с АГ и ДЭП I (средний возраст $49,17 \pm 0,94$).

Диагноз НПНКМ правомочен при сочетании двух и более следующих симптомов: головной боли, головокружения, шума в голове, ухудшения памяти, снижения работоспособности, нарушения сна – так называемый синдром субъективных

ощущений. Особое значение при этом приобретает длительность (3 месяца) и частота повторения этих жалоб, клинически проявляющихся лишь при повышенной потребности мозга в притоке крови (напряженная умственная работа, особенно в условиях гипоксии и переутомления, в стрессовых ситуациях). При ДЭП I помимо синдрома субъективных ощущений у больных констатировалась рассеянная неврологическая микросимптоматика.

Проводилось клинико-нейрофизиологическое обследование, включающее: РЭГ с компьютерной обработкой данных по Яруллину Х.Х. (1983), УЗДГ магистральных артерий головы на аппарате «Сономед-325» фирмы «Спектрмед» (Россия); ТКДГ интракраниальных сосудов на аппарате «Smart-lite» фирмы «Rimed» (Израиль) с автоматизированной системой регистрации внутрисосудистых микроэмболов; ЭЭГ на 19-канальном электроэнцефалографе «Нейрон-спектр-3» фирмы «Нейрософт» (Россия) со спектральным анализом и картированием ЭЭГ; биомикроскопия бульбарной конъюнктивы глаза на щелевой лампе «К.Цейс-SLR-100» (Германия); гемостазиограмма [2]; липидограмма на биохимическом анализаторе ФП-901(М) (Финляндия); иммунограмма непрямым иммунофлюоресцентным методом с использованием моноклональных антител НПО «Препарат» (Н.Новгород), иммуноферментным методом определены уровни кортизола и TNF α ; нейропсихологическое тестирование.

В статистической обработке данных использован стандартный пакет статистических программ «STATISTIKA», версия 6.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов исследования позволяет констатировать, что уже при НПНКМ имеется сочетание 3-х и более факторов риска в 97,4% случаев ($p < 0,05$), ведущими из которых являются: артериальная гипертензия (АГ) (100%) наследственность (76%), избыточная масса тела (70,9%), гиперлипидемия (65,8%), употребление алкоголя (68,4%) и психо-эмоциональный стресс (65,8%), причем достоверно значимыми при данной патологии по сравнению с группами контроля являются лишь 3 – гиперлипидемия, стресс и АГ. Оценивая взаимосвязь между факторами риска и заболеванием по коэффициенту RR [14], констатировано следующее: RR при НПНКМ = 37,4; при ДЭП I ст. – 4,9, т.е. степень утраты здоровья уменьшает количество и взаимовлияние факторов риска на болезнь.

Это находит свое объективное подтверждение у пациентов с НПНКМ в результатах нейропсихологического тестирования с развитием эмоциональной нестабильности и высокого уровня невротизации ($p < 0,05$), на фоне личностной и реактивной тревожности ($p < 0,05$), прямо коррелируя с развитием психосоматического заболевания. В условиях хронического стресса у больных с НПНКМ больше страдает память на текущие со-

бытия, чем работоспособность. Этот факт интересен тем, что он убедительно показывает, во-первых: низкую самооценку пациентом своих возможностей, а во-вторых – отражает сохранность продуктивной деятельности у основной (70%) части пациентов при создании им определенных условий.

Психо-эмоциональные расстройства при НПНКМ вызвали формирование по своим феноменологическим признакам по данным ЭЭГ – двух ведущих вариантов ЭЭГ ($p < 0,05$) [6]: синдрома гиперсинхронизации альфа-активности (46,8%); синдрома дезорганизации ритмов ЭЭГ с наличием небольших пароксизмальных вспышек (25,4%).

Эти данные свидетельствуют о функциональной заинтересованности структур подкорково-мезенцефально-стволового уровня, обусловленных их разнонаправленной дезорганизацией деятельности, приводящей к дисфункции неспецифических регуляторных систем мозга, ответственных за церебральный электрогенез.

Состояние церебрального кровотока по данным РЭГ достоверно сопровождалось преобладанием вазоконстрикторных реакций в артериях крупного, среднего и мелкого калибра на фоне снижения упруго-эластических параметров и явления дисциркуляции в венозном русле, сопровождаемая явлениями венозного застоя в микроциркуляторном звене церебральной сосудистой трассы.

Поскольку адекватность кровоснабжения мозга обеспечивается системой пиальных артерий, поэтому столь важны данные о расстройствах гемодинамики по результатам биомикроскопии бульбарной конъюнктивы глаза. У больных достоверно нарастали явления спастико-атонических нарушений в капиллярно-венулярном звене, с формированием сосудистых клубочков и аневризматического процесса, т.е. имели место сосудистые расстройства микроциркуляторного русла. Эти нарушения сопровождаются внутрисосудистыми феноменами в виде замедленного, ретроградного, прерывистого (бусообразного) кровотока, вплоть до его остановки с развитием сладж-феномена ($p < 0,05$). Подобные изменения являются патологическими и свидетельствуют о несостоятельности микроциркуляторного русла головного мозга вследствие начинающейся его редукции. Тенденция гиперкоагуляции крови подтверждена и гемостазиологическими исследованиями: уровень растворимых комплексов фибриномономеров (РКФМ) при НПНКМ равен $11,30 \pm 5,35$ мг% при норме до 4 мг%, отмечая наличие высокой степени тромбогенного риска, зафиксированного у трети больных и при ТКДГ. Еще более показательны результаты комплексной УЗДГ и ТКДГ при данной нозологии. Основой НПНКМ является выраженная дезорганизация церебральной гемодинамики, проявляющаяся: изменением скорости мозгового кровотока (МК), особенно в вертебро-базиллярном бассейне с достоверным

снижением линейной скорости кровотока (ЛСК) по позвоночным, задне-мозговым и основной артериям ($p < 0,05$); достоверным увеличением числа сосудов с явлениями гипоперфузии; гипорезистивностью сосудов микроциркуляторного русла в сосудах вертебро-базиллярного бассейна и каротидной системе — средне-мозговых артериях ($p < 0,05$); достоверным ростом микроэмболических эпизодов в церебральных сосудах; снижением упруго-эластических свойств артерий по всем сосудистым бассейнам ($p < 0,05$); развитием стенозирующего процесса в магистральных артериях головы (МАГ) с явлениями вазоспазма ($p < 0,05$).

В группе контроля, несмотря на снижение индекса церебро-васкулярной реактивности (ИЦВР) и ангиодистонические явления в микроциркуляторном русле, в системе МАГ регистрируются явления вазоконстрикции как в системе каротид, так и в вертебро-базиллярном бассейне ($p < 0,05$). Это сопровождалось стабилизацией церебральной гемодинамики, что отражалось на нормализации линейных скоростей в интрацеребральных сосудах.

Все это свидетельствует о сохранности компенсаторных возможностей в контрольной группе, поскольку первым эффекторным звеном регулирования МК при АГ являются МАГ. Пиальные же артерии осуществляют второй этап регулирования в тех случаях, когда изменения АД очень значительны или механизмы МАГ несовершенны [11, 8]. Однако в условиях внекризового состояния АГ эти данные, вероятно все же, свидетельствуют о начальной стадии ремоделирования церебральной сосудистой трассы на уровне первого эффекторного звена ауторегуляции мозгового кровотока, а именно МАГ, т.к. это артерии крупного калибра мышечного типа.

НПНКМ, инициируемые только в условиях дополнительных нагрузок, сопровождаются активацией неспецифическими регуляторными системами головного мозга вазоактивных нейромедиаторных модулей (симпато-адреналового, серотонин-эргического и т.д.). Следствием этих процессов являются возникающие при этом несоответствия между метаболическими потребностями мозговой ткани и уровнем ее кровоснабжения, результатом которого является ситуация, когда первичным звеном регулирования церебрального кровотока становится система пиальных артерий. Но он

не обеспечивает оптимального кровоснабжения коры головного мозга, что обуславливает в этих условиях клиническую манифестацию НПНКМ в виде синдрома субъективных ощущений у данной категории больных.

Итак, уже при НПНКМ ауторегуляция МК становится несовершенной, имея тенденцию к ее срывам при стресс-ситуациях.

При ДЭП I длительное воздействие вышеописанных механизмов (метаболических нарушений, гипорезистивных реакций пиальных сосудов и др.), сопровождалось дальнейшим увеличением количества сосудов, где выявлялась гипоперфузия. При этом в патологический процесс вовлекались сосуды не только вертебро-базиллярного, но и каротидного бассейна, преимущественно в передних отделах мозга (передние мозговые артерии $p < 0,05$). В магистральных же артериях головы изменения были идентичными, как и при НПНКМ: констрикторные реакции сохранялись только в общих сонных артериях. Но при этом во внутричерепных отделах позвоночных артерий отмечалась нормализация тонуса сосудов микроциркуляторного звена, что безусловно является саногенетическим механизмом реагирования ауторегуляции мозгового кровотока, свидетельствующим об относительном компенсировании церебральной гемодинамики.

Это объясняет снижение количества жалоб у пациентов, несмотря на появление морфологических изменений в мозговой ткани, клинически проявляющихся рассеянной неврологической микросимптоматикой. Необходимо также отметить, что все эти изменения при НПНКМ и ДЭП I наблюдались при снижении общей реактивности церебральных сосудов, характеризующей снижение их адаптационных возможностей.

Специализированной мембранной молекулой иммунцитов, воспринимающей индуцирующие апоптоз сигналы, является Fas молекула (CD95), которая относится к семейству рецепторов для тумор-некротического фактора альфа (TNF α), отражающей потенциальную готовность клетки к генетически запрограммированной клеточной гибели. Эти данные отражены в таблице.

Ожидаемого повышения уровня общепризнанного инициатора апоптоза у больных с НПНКМ не произошло, содержание цитокина у

Показатели апоптоза у больных с НПНКМ

Показатели	У больных с НПНКМ; n = 79	У лиц без НПНКМ; n = 29	P
CD95, %	20,71 $\pm$ 0,51	23,04 $\pm$ 0,4	<0,05
CD95, абс.число	0,46 $\pm$ 0,03	0,48 $\pm$ 0,05	
Процент клеток с морфологическими признаками апоптоза	7,32 $\pm$ 0,22	5,92 $\pm$ 0,48	<0,05
Абс.число клеток с морфологическими признаками апоптоза	0,18 $\pm$ 0,03	0,12 $\pm$ 0,03	<0,05
Абс.число лимфоцитов	2,24 $\pm$ 0,09	1,96 $\pm$ 0,09	<0,05
TNF α	26,38 $\pm$ 0,51	28,1 $\pm$ 0,51	<0,05

них немного, но достоверно снизилось. Рост числа клеток с морфологическими признаками апоптоза в этих условиях можно предположительно связать со стресс-индуцированным повышением уровня глюкокортикоидных гормонов (кортизола) при НПНКМ. В пользу этого свидетельствует достоверный подъем числа клеток с признаками апоптоза у пациентов при наличии стресса и более низкий уровень при его отсутствии ($p < 0,05$).

Таким образом, НПНКМ и ДЭП I – нозологические формы хронически протекающей цереброваскулярной патологии с манифестацией клинической картины в результате неполноценности компенсаторных возможностей ауторегуляции мозгового кровотока в условиях повышенной метаболической активности головного мозга, а «астенический синдром», считавшийся до недавних пор сущностью НПНКМ и ДЭП I, является лишь «вершиной айсберга» [5], т.к. обусловлен многофакторным морфофункциональным комплексом расстройств:

- гемодинамических, со снижением резервных возможностей микроциркуляторного русла церебральной сосудистой трассы, что и обуславливает синдром субъективных ощущений;
- гемостазиологических, с развитием гиперкоагуляции крови и микроэмболических эпизодов;
- психопатологических, с формированием эмоциональной нестабильности и высокого уровня невротизации на фоне личностной и реактивной тревожности;
- с наличием функциональной заинтересованности структур подкорково-мезэнцефально-стволового уровня, приводящей к дисфункции неспецифических регуляторных систем головного мозга, ответственных за церебральный электрогенез;
- при НПНКМ инициируются процессы апоптоза иммунцитов периферической крови, отражая дисрегуляцию иммунного гомеостаза;
- именно при НПНКМ отмечается тесная корреляционная зависимость заболевания от ведущих факторов риска: АГ, стресса и гиперлипидемии.

Учитывая вышеизложенное, НПНКМ и ДЭП I являются манифестацией дисрегуляторных нарушений в нейро-эндокринно-иммунной суперсистеме организменного гомеостаза с высокой зави-

симостью от ведущих факторов риска [1, 7]. Необходим новый концептуальный подход по оптимизации программы профилактики и поэтапной медицинской реабилитации больных с НПНКМ и ДЭП I с четкой разработкой алгоритмов лечебно-диагностических мероприятий.

Литература

1. Акмаев И.Г. // Журн. невропатол. и психиатр. – 1998. – № 3. – С. 54–56.
2. Баркаган З.С., Мамот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М., 1999. – 224 с.
3. Бурцев Е.И. // Журн. невропатол. и психиатр. – 1997. – № 6. – С. 71.
4. Варакин Ю.Я., Китиани М.К., Мола-Заде Н.З. и др. // Журн. невропатол. и психиатр. – 1990. – № 11. – С. 7–10.
5. Виленский Б.С., Семенова Г.М., Широков Е.А. и др. // Журн. невропатол. и психиатр. – 1997. – № 5. – С. 14–18.
6. Жирмунская Е.А. В поисках объяснения феноменов ЭЭГ.: Метод. рекомендации. – М., 1997.
7. Крыжановский Г.Н. // Клиническая медицина. – 1997. – № 7. – С. 4–7.
8. Мамисашвили В.А. Об участии миогенных реакций сосудистых эффекторов в регулировании мозгового кровообращения при изменениях общего артериального давления. – Тбилиси, 1980.
9. Манвелов Л.С. // Клиническая медицина. – 1995. – № 5. – С. 28–30.
10. Манвелов Л.С., Варакин Ю.Я., Смирнов В.Е., Горностаева Г.В. // Журн. невропатол. и психиатр. – 1998. – № 12. – С. 44–47.
11. Мchedlishvili Г.И. Спазм артерий головного мозга. – Тбилиси, 1977. – 179 с.
12. Панков Д.Д. // Журн. невропатол. и психиатр. – 1996. – № 6. – С. 12–15.
13. Разумов А.Н. // Международный конгресс «Курортология, физиотерапия, восстановительная медицина XXI века». – Пермь, 2000. – С. 31–34.
14. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология (основы доказательной медицины). – М.: Медиа Сфера. – 1998. – С. 134–137.
15. Шмидт Е.В. // Журн. невропатол. и психиатр. – 1985. – № 9. – С. 1281–1288.
16. Яруллин Х.Х. Клиническая реоэнцефалография. – М., 1983.