

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

На правах рукописи
УДК:616.831-005.4-0.85.21+615.214.31.035

ХОДЖАЕВА Назира Ахмедовна

**ВОПРОСЫ ОПТИМИЗАЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ МОЗГОВОМ
ИНСУЛЬТЕ**

14.00.13 - Нервные болезни.

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ташкент - 2012

Работа выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей и
Бухарском филиале Республиканского научного центра экстренной
медицинской помощи

Научный руководитель Доктор медицинских наук, профессор
Гафуров Бахтияр Гафурович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Рахимбаева Гульнара Саттаровна

доктор медицинских наук, профессор
Джурабекова Азиза Тахировна

Ведущая организация: **Казахский национальный
медицинский университет имени
С.Д. Асфендиярова**

Защита состоится « _____ » _____ 2012 г. в _____ час на засе-
дании Специализированного совета Д 087.49.02 Ташкентского института
усовершенствования врачей (Республика Узбекистан, 100007, г. Ташкент, ул.
Паркентская, 51).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентского института
усовершенствования врачей.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2012 г.

**Ученый секретарь
Специализированного совета,
д.м.н., профессор**

С. З. Ешимбетова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется около 15–20 млн новых случаев инсультов, более 80% выживших остаются инвалидами. Нарушения мозгового кровообращения представляют собой важную медицинскую и социально-экономическую проблему (Гусев Е. И., Скворцова В. И., 2001). В последние годы отмечается неблагоприятная тенденция роста ежегодной заболеваемости (в 3,3 раза по сравнению с данными 70-х годов) и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста (на 30% за последние 10 лет) (Скворцова В. И., 2007; Виленский Б. С., 2005).

Недостаточно эффективное лечение острых и хронических расстройств кровообращения головного мозга ведет к ухудшению качества жизни пациентов, снижению социальной и семейной адаптации, повышению риска развития острых нарушений мозгового кровообращения, и, в конечном счете, к росту смертности и сокращению продолжительности жизни (Гусев Е. И., Скворцова В. И., 2001).

Несмотря на многочисленные исследования в настоящее время не установлено ни одного лекарственного средства с доказанной эффективностью в отношении нейропротекции при ишемии мозга. В качестве нейропротекторов предложено достаточно большое число препаратов с различными механизмами действия. Эффективность большинства из них была продемонстрирована в эксперименте, но не была подтверждена в клинике (Brown M. M., 2006, Walgren N. G. et al., 2004).

Метаболические, функциональные и морфологические особенности нервной ткани, многофакторность патогенеза, зональность и этапность ишемического повреждения создают чрезвычайно сложные условия для успешного использования препаратов нейропротективного действия.

Степень изученности проблемы. В большинстве работ, посвящённых нейропротекции, осуществляется своего рода моноподход, имеется сравнительно небольшое количество публикаций, в которых представлена определенная последовательность применения ряда нейропротекторов и дано такому применению патогенетическое обоснование (Скворцова В. И. с соавт., 2006, Одинак М. М. с соавт., 2002, Скороходов А. П. и с соавт., 2006). Очень редко в литературе встречается комплексный подход в назначении нейропротектора (патогенетически обоснованная комбинация с остальной терапией, учет стадии повреждения головного мозга и перфузионных потребностей очага, сопутствующей патологии) (Walgren N. G., Ahmed N., 2004).

Недостаточное внимание уделялось до последнего времени реперфузионному компоненту повреждения, однако, внедрение тромболизиса в неврологическую практику ведения больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения и ранняя доставка пациентов в стационар позволяют

существенно изменить и интенсифицировать существующие подходы к нейропротекции.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Диссертационная работа выполнена согласно НИР кафедры неврологии ТашИУВ.

Цель исследования. Изучить эффективность комбинированного применения церебролизина и милдроната в качестве метаболической терапии при ишемическом мозговом инсульте.

Задачи исследования:

1. Проанализировать динамику неврологических, нейрофизиологических у больных с ишемическим мозговым инсультом при проведении нейропротективной терапии с использованием церебролизина на фоне традиционной терапии.

2. Изучение динамики неврологических, нейрофизиологических показателей у больных с ишемическим мозговым инсультом при использовании препарата милдроната на фоне традиционной терапии.

3. Анализ динамики неврологических, нейрофизиологических показателей у больных с ишемическим мозговым инсультом с использованием в качестве нейропротекции комбинации препаратов милдроната и церебролизина на фоне традиционной терапии.

Объект и предмет исследования. Объектами предметом исследования явились 204 пациентов с острой недостаточностью мозгового кровообращения.

Методы исследования. Всем больным проводились: клинико-неврологическое, электроэнцефалография, нейроофтальмологическое методы исследования и компьютерная томография.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Монотерапия милдронатом и церебролизином в качестве нейропротекции является эффективной и способствует более ускоренному регрессу неврологических и нейропсихологических нарушений у больных с инсультом, при этом нейропротективная активность церебролизина выше по сравнению с милдронатом.

2. Комбинированная нейропротекция с совместным применением милдроната и церебролизина более эффективна по сравнению с монотерапией, что обусловлено взаимодополняющим эффектом нейропротективной активности обоих препаратов.

3. Имеется связь между клинической эффективностью с нейропротективной терапией и динамикой ЭЭГ. При этом более ускоренный регресс клинической симптоматики у больных с левополушарным инсультом сочетается с опережающим регрессом патологической активности на ЭЭГ.

Научная новизна. Различие нейробиохимической и метаболической асимметрии с одной стороны, с другой влияние церебролизина на нейротрофические процессы и нейромедиаторные системы, дает основание полагать,

что функционально-биохимическая асимметрия определяет полушарные особенности биоэнергетических, гемодинамических влияний церебролизина у больных инсультом. Более гармоничное влияние церебролизина на биоэлектрическую активность головного мозга у больных с локализацией инсульта в левой гемисфере обусловлено тем, что у этой категории больных по сравнению с больными с локализацией инсульта в правом полушарии, менее выражены нарушения метаболизма.

Определены наиболее перспективные направления нейропротективной терапии и разработана ее тактика у больных с острой ишемией головного мозга в зависимости от ведущего патогенетического фактора, стадии развития, размеров и локализации очага.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Теоретическое значение имеют выявленные влияния церебролизина на структуру биоэлектрической активности головного мозга у больных инсультом в зависимости от полушарной локализации.

Доказана очевидная целесообразность антиоксидантной терапии при гипоксических и ишемических состояниях. Приведены статистические доказательства необходимости и целесообразности проведения нейропротективной терапии в возможно ранние сроки.

Осуществлены разработка и внедрение в практику ведения пациентов с острой недостаточностью мозгового кровообращения комплексного подхода к нейропротективной терапии, разработана патогенетически обоснованная последовательность применения нейропротективных средств при ишемических нарушениях мозгового кровообращения.

Реализация результатов. Данные диссертационной работы внедрены в отделении неврологии Бухарского филиала РНЦЭМП. Разработаны 1 методические рекомендации для врачей-неврологов.

Апробация работы. Основные положения работы доложены на: научно-практической конференции «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи» (Ташкент, 2004, 2005), съезде Ассоциации врачей экстренной медицинской помощи (Ташкент, 2009).

Диссертационная работа доложена и обсуждена на: конференции отделения экстренной неврологии Бухарского филиала центра экстренной медицинской помощи (Бухара, 2011), на межотделенческой конференции с участием кафедр неврологии, хирургии, акушерства и гинекологии БухМИ (Бухара, 2011), на научном семинаре специализированного совета (Ташкент, 20012).

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 7 журнальных статей, 4 тезиса и 1 методические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Текст диссертации написан на 151 странице машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав с изложе-

нием результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 170 литературных источников, в том числе: отечественных и авторов из стран СНГ – 127, зарубежных - 53. Работа иллюстрирована 12 рисунками, 58 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования. Исследование основано на анализе данных динамического обследования и лечения 204 больных с острой недостаточностью мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, которые находились на стационарном лечении в неврологическом отделении Бухарского филиала Республиканского Научного Центра Экстренной Медицинской Помощи.

Все обследованные больные были разделены на 3 группы по методу лечения:

- 1 группу составили 59 (28,9%) больных, при лечении которых применяли нейропротективную терапию с использованием церебролизина;
- 2 группу – 51 (25,0%) больной, получавший нейропротективную терапию с использованием милдроната;
- 3 группу - 54 (26,5%) комбинированную нейропротективную терапию с использованием милдроната и церебролизина;
- контрольную группу составили 40 (19,6%) больных с острым ишемическим мозговым инсультом того же возраста и сопоставимой с основными группами клинической тяжестью заболеваемости по шкалам Глазго и Гусева-Скворцовой, получавших базисную терапию.

С целью адекватной оценки применяемой терапии группы больных были сформированы таким образом, чтобы были сопоставимы по возрасту, по возможности.

Распределение наблюдаемых больных по полу показало, что женщин и мужчин было почти поровну во всех группах. Пик заболеваемости приходится на период 61-70 лет, в 1 группе 23 (39,0%), во 2 – 17 (25,0%), в 3 – 18 (29,0%), в КГ – 25 (62,5%), а с 70 лет несколько меньше и намечалась тенденция к снижению развития ишемического инсульта. Средний возраст в 1 группе составил 61,7 лет, во 2 группе – 63,4 лет и в 3 группе – 62,2 лет. Локализация ишемического инсульта у наблюдаемых больных внутри групп приблизительно одинакова, отмечалось небольшое преобладание левополушарной локализации очага инсульта, что свидетельствует о вероятно большей тяжести неврологического дефекта (за счет речевых расстройств).

Анализ анамнестических данных и результатов клинического, инструментально-лабораторного обследования позволил диагностировать у больных 1 группы, следующие патогенетические подтипы ИИ: атеротромботический (АТИ) - у 35 (59,3%) больных, кардиоэмболический (КЭИ) – у 12 (20,3%), лакунарный (ЛИ) – у 9 (5,1%), неопределенный (НИ) - у 3 (5,1%)

больных, где точно определить подтип инсульта было невозможно из-за наличия двух и более равновероятных причин или недостатка диагностических данных. У больных 2 группы АТИ - у 32 (62,7%) больных, КЭИ – у 11 (21,6%), лакунарный (ЛИ) – у 7 (13,7%), неопределенный (НИ) - у 1 (2,0%), а у больных 3 группы АТИ - у 36 (66,7%) больных, КЭИ – у 9 (16,7%), лакунарный (ЛИ) – у 4 (7,4%), неопределенный (НИ) - у 2 (3,7%) больных. В контрольной группе у больных распределение по подтипам ишемического инсульта особого отличия от других групп не имело, наблюдалась аналогичная картина. Большое значение в возникновении и развитии ОНМК имели сопутствующие заболевания, некоторые из них, могут рассматриваться как этиологические факторы или фоновые заболевания. Наблюдается достаточно высокий процент ГБ у наблюдаемых больных: 86,4% в 1 группе, 78,4% во 2 группе и 77,8% - в 3 группе, отсюда следует, что одним из главных факторов риска, способствующими развитию и формированию ишемического нарушения мозгового кровообращения является ГБ.

Все больные были подвергнуты объективному неврологическому обследованию по общепринятой схеме, которое проводилось до и в процессе лечения больных с ишемическим инсультом.

Клинико-неврологические обследования проводились с изучением неврологического статуса. Изучался также соматический статус - состояние дыхательной, сердечно-сосудистой (АД, пульс, ЭКГ) систем, органов пищеварения, мочевого выделения и эндокринных систем.

Диагноз у всех больных был подтвержден при осмотре их невропатологами объективными и нейрофизиологическими данными. Для изучения функционального состояния ЦНС применялся комплекс адекватных нейрофизиологических методов исследования.

В исследованиях нами были использованы следующие объективные количественные шкалы, позволяющие дать детальную оценку характера и степени нарушения различных функций у больных с неврологической патологией: шкала Гусева-Скорцовой, шкала Glasgow, MMSE, шкала Бартеля и шкала Lindmark.

ЭЭГ снимали на компьютерном электроэнцефалографе «Medlek», GB, при этом использовалась схема отведений по Юнгу.

При нейроофтальмологическом обследовании больных использовался метод бокового освещения. Компьютерная томография головного мозга. Компьютерная томография проводилась в отделении компьютерной томографии Диагностического центра города Бухары (заведующий отделением – Жураев М.) на рентгеновском компьютерном томографе “SOMATOM CR” фирмы “SIEMENS” (Германия). Полученные при исследованиях данные подвергли статистической обработке с использованием стандартного пакета статистических прикладных программ Excel.

Анализ динамики лизиса жалоб у больных контрольной и 1 групп обследованных больных показал, что до 15 суток частота головокружения воз-

растала, но на 30 сутки отмечалось уменьшение количества больных до 12 (20,3%) в 1 группе, а в контрольной до 9 (22,5%). Головные боли через 3 месяца наблюдались у 3 (5,1%) больных 1 группы, а в контрольной группе у 8 (20,0%), что превышает контрольные значения на 74,5% ($P < 0,05$). Рвота у больных 1 группы прекратилась на 15 сутки, а у больных контрольной группы через 3 месяца, тошнота в обеих группах сохранялась с одинаковой частотой. Колющая боль в сердце у больных 1 группы на 15 сутки сохранялась только у 1 (1,7%) больного, а в контрольной группе на 30 сутки.

Снижение остроты зрения в 1 группе на 1 сутки отмечалось у 5 (8,5%), а на 30 сутки - только у 1 (1,7%), совсем иная картина в контрольной группе даже через 3 месяца снижение остроты зрения отмечалось у 3 (7,5%). В течение первых суток повышенное АД наблюдалась у 30 (50,8%) больных 1 группы, а через 3 месяца сохранялось у 10 (16,9%), а у больных контрольной группы у 30,0%.

Общая картина динамики соматической симптоматики в основном в 1 группе улучшалась гораздо быстрее, чем у больных контрольной группы, что свидетельствует о положительном влиянии препарата церебролизин на восстановление функций головного мозга и организма в целом.

Менингеальный синдром является проявлением раздражения менингеальных оболочек при отеке мозга, ликворной гипертензии и характеризуется появлением следующих симптомов: ригидность мышц затылка, симптом Кернига, симптом Брудзинского, симптом Бехтерева.

Применение нейропротектора церебролизина приводил к значительно более быстрому восстановлению утраченных функций, чем это наблюдалось у больных контрольной группы, что свидетельствует об увеличении эффективности лечения.

Анализ клинических проявлений у больных с ишемическим инсультом при лечении церебролизинем в острейшем периоде заболевания показал его положительное влияние как на общемозговые, так и на очаговые неврологические симптомы. Уже на 1 сутки лечения у больных, получавших Церебролизин, отмечалась положительная динамика восстановления нарушенных функций по сравнению с контрольной группой больных.

На 3 и 12 сутки заболевания отмечено преимущество назначения церебролизина (1 группа) перед традиционным лечением. Эффект лечения в 1 группе был достоверно выше, чем в контрольной. При тяжелом течении ИИ (кома I стадии или сопор к началу лечения) достоверных различий в состоянии больных 1 (42 (71,2%)) и контрольной группами (29 (72,5%)) не было. К концу острого периода зарегистрирована достоверно более высокая эффективность лечения больных 1 группы по отношению к контрольной группе. Комплексная терапия с включением церебролизина была достоверно эффективна ($P < 0,05$).

При ИИ средней тяжести (оглушение к моменту начала лечения) достоверных различий между 1 и контрольной группами не было. Схема примене-

ния церебролизина в 1 группе была достоверно эффективнее традиционной терапии.

Результаты мониторинга уровня сознания по шкале Глазго свидетельствовали о том, что у больных, находящихся в коме I стадии, имеет место отчетливый феномен «пробуждения», характеризующийся быстрым уменьшением угнетения сознания вскоре после инъекции церебролизина (рис. 1).

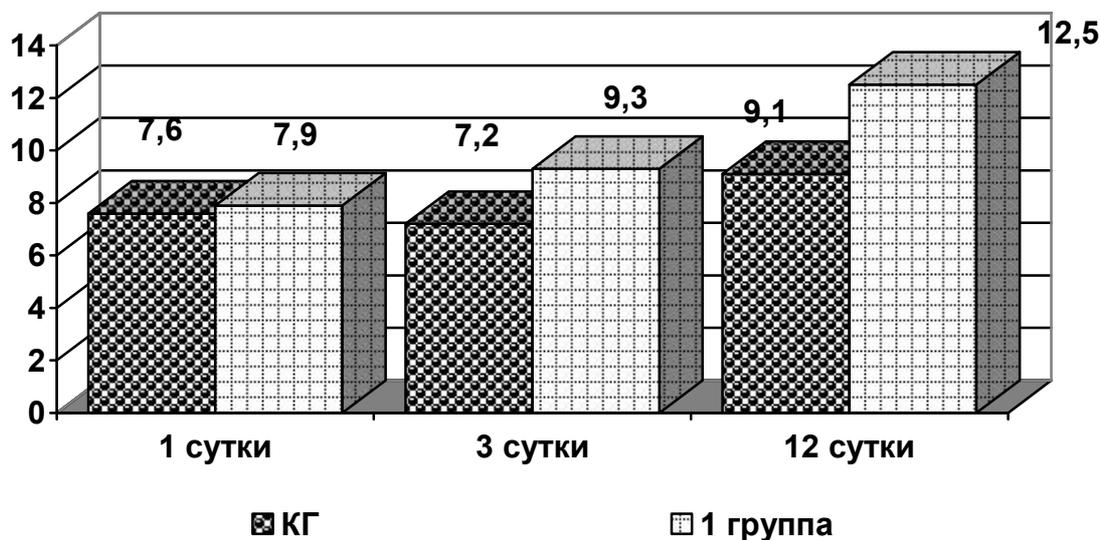


Рис. 1. Динамика уровня нарушения сознания по шкале Глазго на фоне нейропротекции с использованием церебролизина

Степень восстановления функций пациентов оценивалась по показателям Скандинавской шкалы неврологического дефицита, характеризующей в баллах совокупность 12 клинических параметров: состояния сознания, речевого контакта, движений глазных яблок, мимики, мышечной силы и движений в руке и кисти, мышечной силы в ноге и сгибания стопы, мышечного тонуса в руке и ноге, ориентации, ходьбы. Сумму баллов определяли перед началом лечения, на 5 сутки, 15 сутки и 30 сутки. К началу лечения различий в клинических характеристиках больных между группами не было. Частота случаев летального исхода при назначении церебролизина составила 1 (1,7%) и в контрольной группе – 3 (7,5%) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели Скандинавской шкалы на 1, 3, 12 сутки и через 3 месяца после развития инсульта

Группы	1 сутки	3 сутки	12 сутки	3 месяца
1 группа	96,7±1,9***	112,6±2,2***	119,6±2,6***	122,9±2,8***
КГ	76,1±2,8	85,1±3,1	88,2±1,8	92,6±2,4

Примечание: * - различия относительно данных КГ значимы (***) - P<0,001)

На 1 и 3 сутки заболевания отмечено преимущество назначения цереб-

ролизина (1 группа) перед традиционным лечением. Эффект лечения в 1 группе был достоверно выше, чем в контрольной.

Включение препарата Милдронат в комплексное лечение ишемических инсультов обеспечивает метаболическую основу для того, чтобы клетки, находящиеся в условиях ишемии и испытывающих кислородное голодание, могли выжить и функционировать.

Препарат мы применяли в двух лекарственных формах – инъекции для внутривенного введения, которые очень важны в экстренных ситуациях и капсулы 500 мг. Назначали с 0,5 г - 1,0 г в день внутривенно (5 – 10 мл раствора для инъекций 0,5 г/5мл), применяя дозу сразу или деля ее на 2 приема в течение 10 дней, а затем переходили на прием капсулированной формы по 500мг (по 1 капсуле 500 мг 2 раза в день, лучше утром и в обед).

2 группе больных состоящих из 51 больного с ИИ в острейшем периоде применяли препарат Милдронат на фоне базисной и дифференцированной терапии. Исследования показали, что жалобы на головокружение на 30 сутки и через 3 месяца у больных 2 группы достоверно ($P < 0,001$) уменьшились, головные боли уменьшились в 2 раза по сравнению с больными контрольной группы. Часто после рвоты интенсивность головной боли снижалась. Судорожного синдрома у больных 2 группы не отмечалось. Такая же тенденция наблюдалась и при других жалобах больных, что подчеркивает эффективность Милдроната (рис. 2).

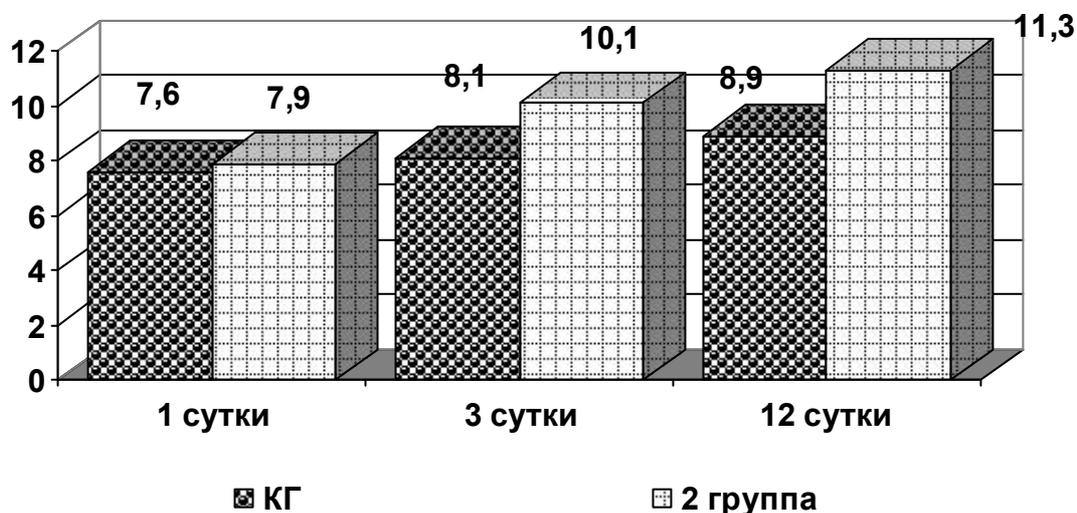


Рис. 2. Динамика уровня нарушения сознания по шкале Глазго на фоне нейропротекции с использованием милдроната

К началу лечения различий в клинических характеристиках больных между группами не было. Частота случаев летального исхода у больных 2 группы составила 2 (3,9%) и в контрольной группе – 3 (7,5%).

На 3 и 12 сутки заболевания отмечено преимущество назначения Милдроната (2 группа) перед только традиционным лечением (табл. 2).

Таблица 2

Показатели Скандинавской шкалы на 1, 3, 12 сутки и через 3 месяца после развития инсульта

Группы	1 сутки	3 сутки	12 сутки	3 месяца
2 группа	88,2±1,5***	99,6±1,8***	110,6±2,1***	117,9±1,9***
КГ	76,1±2,8	85,1±3,1	88,2±1,8	92,6±2,4

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (***) - P<0,001)

Полученные результаты исследований показали разноплановость их действия на больного с ишемическим инсультом и как мы предположили, что совместное применение этих двух препаратов в нейропротективной терапии должны дать достаточно высокую степень восстановления организма. Нами рассмотрены результаты лечения 2 групп, а именно 3-ей группы больных состоящих из 54 больных с ишемическим инсультом при лечении, которых использовали 2 препарата Церебролизин и Милдронат на фоне традиционной терапии и контрольной группы – из 40 больных с ишемическим инсультом, леченных традиционной терапией.

Результаты мониторинга уровня сознания по шкале Глазго свидетельствовали о том, что у больных, находящихся в коме I стадии, на фоне комплексной терапии отмечается быстрое восстановление сознания, относительно КГ.

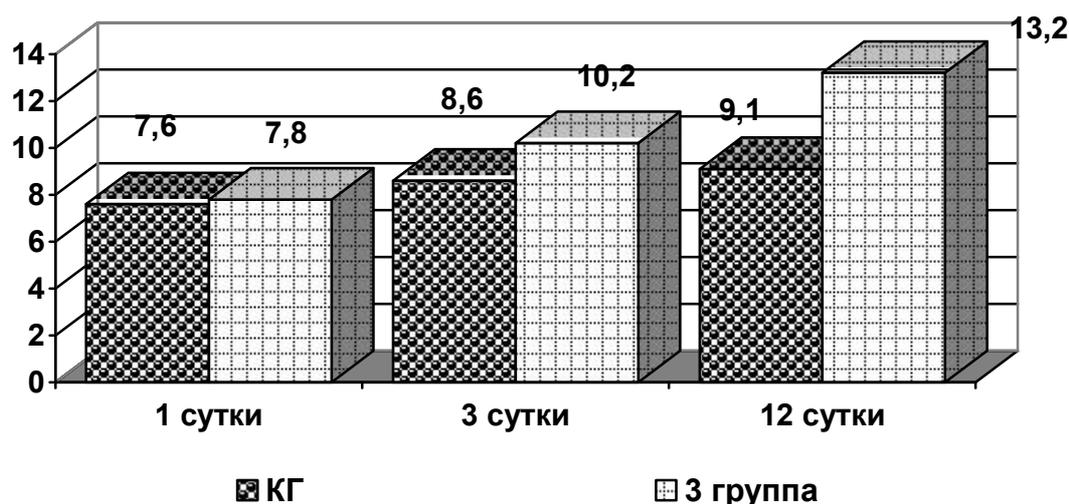


Рис. 3. Динамика уровня нарушения сознания по шкале Глазго на фоне нейропротекции с использованием церебролизина+милдронат

Динамика показателей Скандинавской шкалы в 3 группе наглядно де-

монстрирует положительное влияние комплексной нейропротективной терапии на процессы восстановления уровня сознания больных ишемическим инсультом. На 5 сутки у больных 3 группы на фоне применения препаратов Церебролизина и Милдроната средняя оценка по данной шкале увеличилась на 16,4%) ($P < 0,001$), а у больных контрольной группы на 10,6% ($P < 0,01$).

На 12 сутки тенденция улучшения оценок отмечалась в обеих группах, но у больных контрольной группы восстановление шло гораздо медленнее, заметно отставая от аналогичных показателей 3 группы.

Необходимо отметить, что после прекращения применения препаратов динамика улучшения сохраняется у больных 3 группы.

Подводя итоги вышесказанного, отмечаем, что применение препаратов Церебролизин и Милдронат гораздо эффективней традиционной терапии больных контрольной группы и проявление восстановления уровня сознания более качественное, лучше и быстрее проходят состояния оглушения, стопора с высокой степенью достоверности ($P < 0,001$) (табл. 3).

Таблица 3

**Показатели Скандинавской шкалы на 1, 3, 12 сутки и через 3 месяца
после развития инсульта**

Группы	1 сутки	3 сутки	12 сутки	3 месяца
3 группа	96,7±1,9 ^{♦♦}	115,6±2,2 ^{***♦♦}	122,6±2,6 ^{♦♦♦}	124,9±1,8 ^{♦♦♦}
КГ	76,1±2,8	85,1±3,1 ^{**}	88,2±1,8	92,6±2,4

Примечание: Различия достоверно относительно момента поступления (* - $P > 0,05$; ** - $P > 0,01$; *** - $P > 0,001$); достоверно по сравнению с предыдущим днем (♦ - $P > 0,05$; ♦♦ - $P > 0,01$; ♦♦♦ - $P > 0,001$)

Анализ степени восстановления функций пациентов в зависимости от латерализации очага показал, что в левом полушарии показатели Скандинавской шкалы выше, что свидетельствует о более высоком уровне восстановления, что нельзя сказать о правом полушарии головного мозга. При относительно легком течении ИИ, относительно нерезко выраженной ишемизации пораженной зоны мозга раннее начатое, а именно во время терапевтического окна введение церебролизина достаточно для достижения терапевтического эффекта.

В обеих группах имеется положительная динамика со стороны степени выраженности нарушения сознания, однако, в 1 группе больных с левополушарным дефектом степень выраженности нарушения сознания в острейшем периоде инсульта более грубая, чем в 1 группе пациентов с правополушарным поражением (табл. 4).

Таблица 4

Показатели Скандинавской шкалы в зависимости от латерализации очага

Латерализация очага	Контрольная группа		
	5 сутки	15 сутки	30 сутки
Левополушарная	76,2±1,2	85,4±1,5	88,1±0,9
Правополушарная	77,1±1,1	84,8±1,0	89,1±0,8
	1 группа		
Левополушарная	97,8±1,1***	115,1±1,4***	123,4±1,6***
Правополушарная	95,3±1,3***	109,2±1,8***	115,3±1,2***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (***) - $P < 0,001$)

Однако в дальнейшем показатели шкалы Глазго свидетельствуют о том, что сознание у больных с поражением левого полушария проясняется в большей степени на 12 сутки заболевания. Иными словами латерализация патологического очага влияет на уровень нарушения сознания, определяет более выраженное расстройство при поражении левого полушария, однако и более быстрый регресс этих нарушений в динамике по сравнению с пациентами с поражением правого полушария (рис. 4).

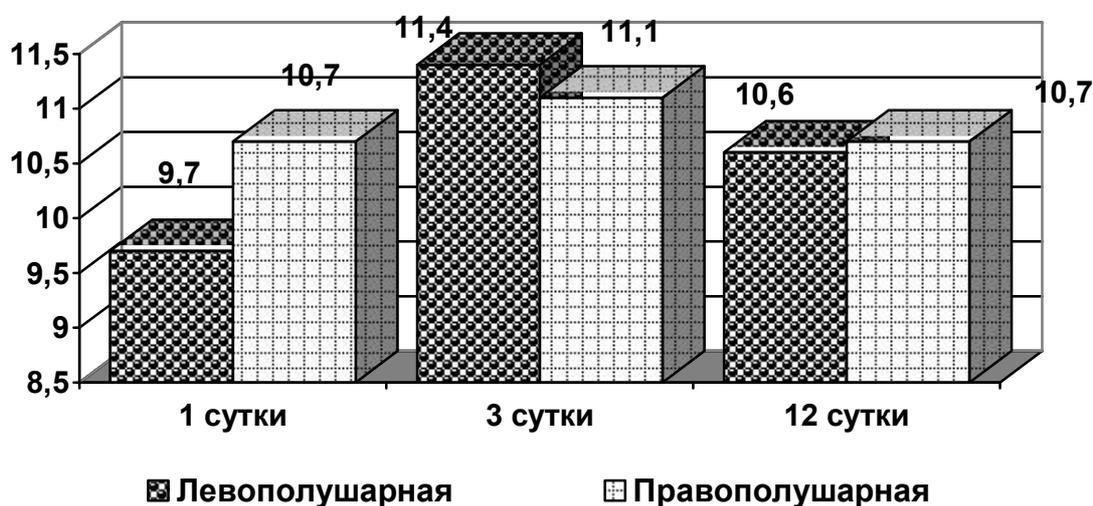


Рис. 4. Динамика уровня нарушения сознания по шкале Глазго в зависимости от полушарной латерализации очага на фоне нейропротекции с использованием церебролизина

Степень восстановления функций у больных 2 группы в зависимости от латерализации очага показал, что в левом полушарии показатели Скандинавской шкалы несколько ниже, чем в правом, что свидетельствует о том, что в

основном больные правши и левое полушарие является доминантным и естественно регресс в левом полушарии идет несколько медленней (табл. 5).

Таблица 5

Показатели Скандинавской шкалы в зависимости от латерализации очага

Латерализация очага	Контрольная группа		
	1 сутки	3 сутки	12 сутки
Левополушарная	76,2±1,2	85,4±1,5	88,1±0,9
Правополушарная	77,1±1,1	84,8±1,0	89,1±0,8
	2 группа		
Левополушарная	96,1±1,0***	111,1±1,3***	118,4±1,2***
Правополушарная	98,6±1,3***	117,2±1,2***	120,3±1,1***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (***) - $P < 0,001$

Анализ динамики уровня сознания по шкале Глазго в зависимости от полушарной латерализации очага показал, что в обеих группах имеется положительная динамика со стороны степени выраженности нарушения сознания, однако, во 2 группе больных с левополушарным дефектом степень выраженности нарушения сознания в острейшем периоде инсульта несколько грубее, чем в 2 группе пациентов с правополушарным поражением, но статистически практически неразличимы ($P > 0,05$) (рис. 5).

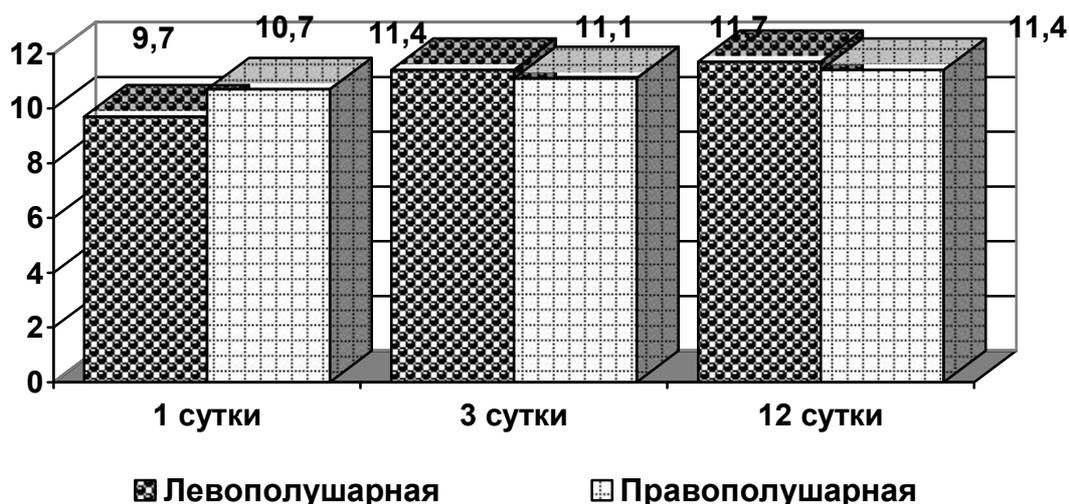


Рис. 5. Динамика уровня нарушения сознания по шкале Глазго в зависимости от полушарной латерализации очага на фоне нейропротекции с использованием милдроната

Рассмотрение степени восстановления функций у больных 3 группы в зависимости от латерализации очага показал, что в левом полушарии показатели Скандинавской шкалы достоверно выше ($P < 0,001$) выше, что свидетельствует о более высоком уровне восстановления, в правом полушарии головного мозга наблюдается незначительное различие на 12 сутки (табл. 6).

Таблица 6
Показатели Скандинавской шкалы в зависимости от латерализации очага

Латеризация очага	Контрольная группа			3 группа		
	1 сутки	3 сутки	12 сутки	1 сутки	3 сутки	12 сутки
Левополушарная	76,2±1,2	85,4±1,5	88,1±0,9	97,8±1,1 ***	118,3±1,3 ***	126,4±1,4 ***
Правополушарная	77,1±1,1	84,8±1,0	89,1±0,8	96,3±1,3 ***	115,2±1,8 ***	124,3±1,1 ***

Примечание: Различия достоверно относительно данных контрольной группы (* - $P > 0,05$; ** - $P > 0,01$; *** - $P > 0,001$)

Положительная динамика уровня нарушения сознания в зависимости от латерализации патологического очага в полушариях демонстрирует улучшение сознания у больных с поражением левого полушария. При этом по данным сравнения большей выраженности дефекта в острейшем периоде и в раннем восстановительном периоде в группе больных с левосторонней локализацией очага имеются достоверные различия, чего не отмечалось в группе больных с правосторонней локализацией очага (рис. 6).

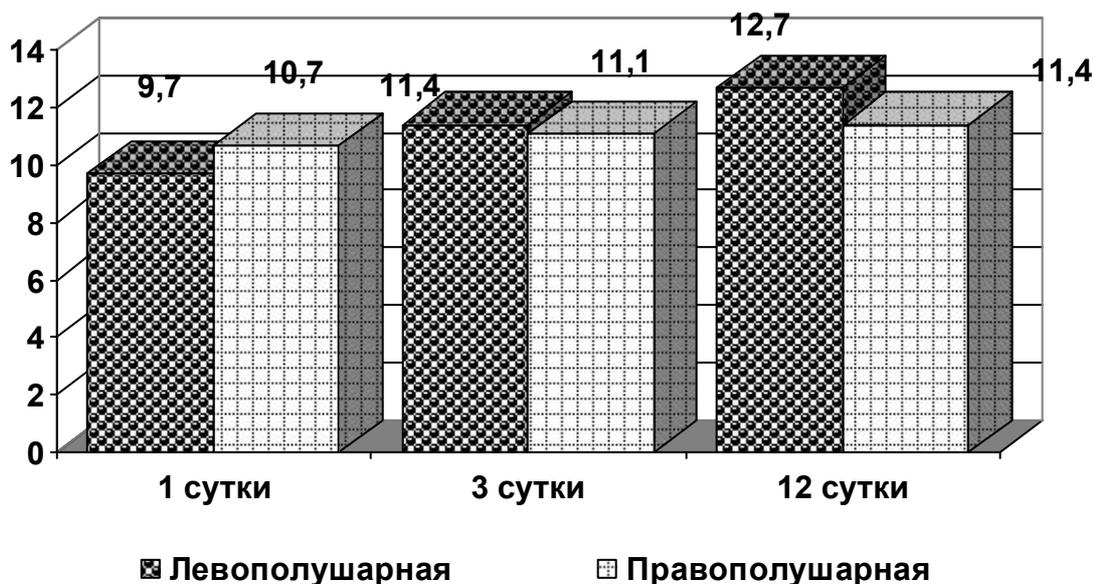


Рис. 6. Динамика уровня нарушения сознания по шкале Глазго в зависимости от полушарной латерализации очага на фоне нейропротекции с использованием милдроната+церебролизина

При поражении левого полушария компенсаторные и восстановительные процессы протекают более быстрыми темпами, чем при поражении правого полушария, в контрольной группе достоверного различия регресса нарушений показателей по шкале Глазго в зависимости от латерализации очага не отмечалось. Введение церебролизина и милдроната не вызвало ни в одном случае не сопровождалось постпункционным синдромом, а также иными осложнениями и побочными эффектами.

Анализ динамики изменений структуры ЭЭГ под влиянием церебролизина у больных, перенесших инсульт, с учетом полушарной локализации ишемического очага, показал наличие полушарных особенностей этих изменений. Интенсивность основных ритмов ЭЭГ до и после курсового приема церебролизина у больных с локализацией инсульта в левой гемисфере статистически достоверно уменьшается в определенных областях пораженного и интактного полушария интенсивность в диапазоне медленных ритмов и наиболее выражено в диапазоне θ -ритма. Так, в лобных областях двух полушариях снижается интенсивность в диапазоне δ -ритма полушария.

Снижение интенсивности в диапазоне θ -ритма отмечается почти во всех областях пораженного и в затылочных и лобных областях интактного полушария. Обращает внимание, что под влиянием церебролизина уменьшается интенсивность в диапазоне α_1 -ритма во всех областях двух полушарий на фоне увеличения интенсивности в диапазоне α_2 -ритма в пораженном полушарии в центральных и височных областях и в лобных областях интактного полушария. Статистически достоверно увеличивается интенсивность только в диапазоне β_1 -ритма в лобных областях интактного и пораженного полушария.

Динамика частоты α ритма до и после церебролизина свидетельствует об увеличении частоты в 2-х полушариях: в пораженном во всех областях мозга и в интактном в лобных, центральных и затылочных областях, что свидетельствует о десинхронизирующем эффекте церебролизина у больных с локализацией инсульта в левом полушарии.

Анализ ЭЭГ под влиянием церебролизина показал, что для больных с локализацией очага в правом полушарии тип изменений ЭЭГ характеризуется увеличением интенсивности в диапазоне медленных ритмов, особенно в диапазоне δ -ритма. Так, в лобной, затылочной и височной областях двух полушарий увеличивается интенсивность δ -ритма в пораженном полушарии в центральной области, и увеличивается интенсивность θ -ритма в центральной и затылочной областях пораженного полушария на фоне некоторого снижения интенсивности в височной области интактного полушария.

У больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии увеличивается интенсивность в диапазоне α_1 -ритма в лобной и затылочной областях 2-х полушарий и в центральной области пораженного полушария на фоне снижения частоты α -ритма в лобных, центральных областях двух по-

лушарий и затылочной области пораженного. У больных с правополушарной локализацией инсульта под влиянием церебролизина снижается интенсивность в диапазоне β_1 -ритма в лобных, височных областях двух полушарий и в затылочной области пораженного и β_2 -ритма в лобных, центральных областях как интактного, так и пораженного полушария.

Таким образом, у больных перенесших инсульт, тип профиля ЭЭГ под влиянием церебролизина определяется полушарной локализацией инсульта.

В пораженном полушарии у больных с локализацией инсульта в правом полушарии под влиянием церебролизина увеличивается интенсивность в диапазоне δ -ритма и α_1 -ритмов и уменьшается в диапазоне θ -ритма.

У больных с локализацией ишемического очага в левом полушарии снижается интенсивность в диапазоне δ -ритма, θ -ритма и α_1 -ритма в интактном полушарии; при правополушарном инсульте увеличивается интенсивность в диапазоне δ -ритма, θ -ритма и α_1 -ритма, при левополушарном – снижается интенсивность в диапазоне δ -ритма, θ -ритма и α_1 -ритма и увеличивается в диапазоне α_2 -ритма. Таким образом, тип и направление влияния церебролизина на биоэлектрическую активность головного мозга различаются у больных с право- и левополушарной локализацией инсульта.

Тип ЭЭГ реорганизации при левополушарном инсульте характеризовался снижением мощности в диапазоне δ -р, θ -ритма и β -ритма в пораженном полушарии и уменьшением межполушарной асимметрии. У больных с инсультом в правом полушарии выявлено статистически достоверное увеличение мощности спектра в δ и θ -ритма при отсутствии значимых изменений других форм биоэлектрической активности головного мозга.. Определяющую роль в полушарных особенностях ЭЭГ реакции на церебролизин имеет различная функционально-биохимическая связь правого и левого полушария со стволовыми структурами мозга. Установлено, что у левого полушария более жесткие связи с ретикулярной формацией, у правого с диэнцефальными и лимбическими структурами.

У больных с левополушарным инсультом активнее происходит и восстановление спектрально-мощностных показателей ЭЭГ по сравнению с правополушарным инсультом. Инсульт вызывает изменения метаболизма и сопровождается реорганизацией межполушарных взаимосвязей. У больных с левополушарным инсультом происходят изменения метаболизма мозга как в пораженном так и интактном полушарии, более узкий диапазон внутримушарных взаимосвязей, что также может влиять на формирование полушарных ЭЭГ реакций на различные фармакологические препараты.

Таким образом, различная связь правого и левого полушария со стволовыми структурами мозга, наличие нейробиохимической и метаболической асимметрии с одной стороны, с другой влияние церебролизина на нейротрофические процессы и нейромедиаторные системы, дает основание полагать, что функционально-биохимическая асимметрия определяет полушарные особенности биоэнергетических, гемодинамических влияний церебролизина

у больных инсультом. Более гармоничное влияние церебролизина на биоэлектрическую активность головного мозга у больных с локализацией инсульта в левой гемисфере обусловлено тем, что у этой категории больных по сравнению с больными с локализацией инсульта в правом полушарии, менее выражены нарушения метаболизма.

Положительное влияние церебролизина на биоэлектрическую активность головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт, дает основания рекомендовать включение церебролизина в комплексную систему реабилитации этой категории больных.

Динамика суммарной интенсивности ритмов ЭЭГ в пораженном полушарии под влиянием милдроната у больных, перенесших ишемический инсульт с локализацией очага в правом полушарии статистически достоверно уменьшается в определенных областях пораженного и интактного полушария интенсивность в диапазоне медленных ритмов и наиболее выражено в диапазоне θ -ритма и α -ритма. При правополушарной латерализации у больных 2 группы суммарная интенсивность ритмов ЭЭГ была более выражена, чем при левополушарной.

Анализ ЭЭГ под влиянием церебролизин+милдронат показал, что для больных с локализацией очага в правом полушарии тип изменений ЭЭГ характеризуется уменьшением интенсивности в диапазоне медленных ритмов, особенно в диапазоне δ -ритма. У больных с локализацией ишемического очага в левом полушарии уменьшается интенсивность в диапазоне $\alpha 1$ -ритма в лобной и затылочной областях 2-х полушарий и в центральной области пораженного полушария на фоне снижения частоты α -ритма в лобных, центральных областях двух полушарий и затылочной области пораженного.

В пораженном полушарии у больных с локализацией инсульта в правом полушарии под влиянием церебролизин+милдронат увеличивается интенсивность в диапазоне δ -ритма и $\alpha 1$ -ритмов и уменьшается в диапазоне θ -ритма. У больных с локализацией ишемического очага в левом полушарии снижается интенсивность в диапазоне δ -ритма, θ -ритма и $\alpha 1$ -ритма в интактном полушарии; при правополушарном инсульте увеличивается интенсивность в диапазоне δ -ритма, θ -ритма и $\alpha 1$ -ритма, при левополушарном – снижается интенсивность в диапазоне δ -ритма, θ -ритма и $\alpha 1$ -ритма и увеличивается в диапазоне $\alpha 2$ -ритма. Таким образом, тип и направление влияния церебролизина +милдроната на биоэлектрическую активность головного мозга различаются у больных с право- и левополушарной локализацией инсульта.

Таким образом, в целом нейропротективная терапия способствует более ускоренному восстановлению сознания, неврологического дефекта, тенденции регресса общемозговых симптомов ЭЭГ регрессу соответствующих нейропсихологических нарушений (рис. 7).

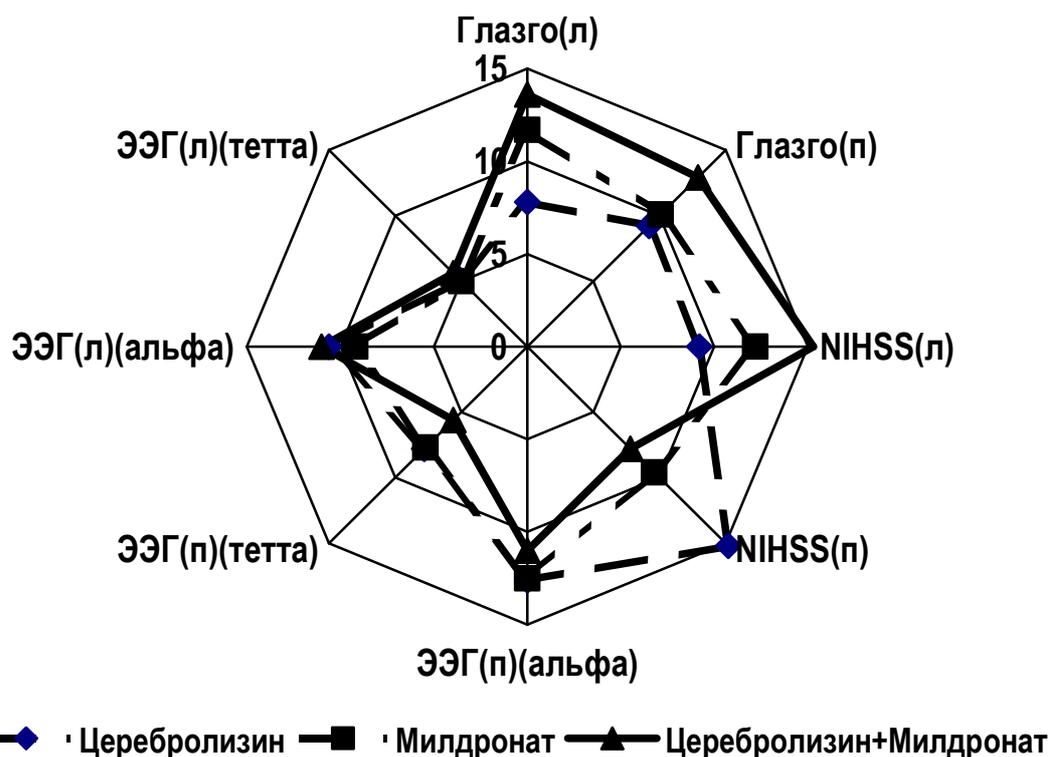


Рис. 7. Динамика клиники ЭЭГ показателей после завершения нейропротективной терапии в остром периоде инсульта в зависимости от методики терапии

При этом отмечено на фоне базисной терапии существенных достоверных различий между группами больных с поражениями правого и левого полушария практически нет, тогда как на фоне нейропротекции наряду с более ускоренными темпами восстановления выявляются признаки, опережающие положительную динамику в группе больных с поражением левого полушария.

Проведенные клиничко-нейрофизиологические исследования показали безопасность применения в качестве нейропротекционной терапии совместное применение препаратов Милдронат и Церебролизин на фоне традиционной терапии. В будущем комбинация тромболитической терапии и нейропротективной терапии Церебролизин+милдроната может стать многообещающим подходом к достижению наилучшего клинического исхода у пациентов с ишемическим инсультом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы.

1. У больных с локализацией инсульта в правой гемисфере изменения биоэлектрической активности головного мозга под влиянием церебролизина характеризуется увеличением интенсивности в диапазоне δ – и $\alpha 1$ – ритмов в двух полушариях на фоне снижения интенсивности в диапазоне θ – ритма в

пораженном полушарии и некоторого снижения частоты α – ритма.

2. Положительная динамика уровня нарушения сознания в зависимости от латерализации патологического очага в полушариях демонстрирует улучшение сознания у больных с поражением левого полушария. При этом по данным сравнения большей выраженности дефекта в острейшем периоде и в раннем восстановительном периоде в группе больных с левосторонней локализацией очага имеются достоверные различия, чего не отмечалось в группе больных с правосторонней локализацией очага. При поражении левого полушария компенсаторные и восстановительные процессы протекают более быстрыми темпами, чем при поражении правого полушария

3. Включение милдроната в курс терапии ишемического инсульта благодаря его антиоксидантным свойствам является целесообразным и патогенетически оправданным. При применении милдроната в остром периоде инсульта имеет место положительная динамика субъективных расстройств и очагового неврологического дефицита и улучшение когнитивных функций.

4. Сочетанное применение церебролизина и милдроната в составе нейропротективной терапии позволяет уменьшить выраженность общемозговой симптоматики, быстрее и интенсивнее добиться регресса очаговой неврологической симптоматики и сократить сроки пребывания пациентов на реанимационной койке и в стационаре.

5. Эффективность комбинированной нейропротекции с применением церебролизина и милдроната по сравнению с монотерапией обуславливается разными механизмами нейропротективной активности обоих препаратов и как следствие взаимодополняющим эффектом.

Практические рекомендации.

1. Раннее применение нейропротекторов позволяет улучшить прогноз, значительно уменьшить размеры инфаркта мозга, удлинить период "терапевтического окна", расширяя возможности для тромболитической терапии, осуществить защиту от реперфузионного повреждения.

2. Первичная нейропротекция направлена на предотвращение гибели нервных клеток, вследствие развивающейся энергетической недостаточности, метаболического ацидоза, глутамат-кальциевого каскада.

3. Комбинацию из препаратов церебролизин и милдронат следует применять с первых минут ишемического инсульта и продолжать на протяжении первых 3-х дней инсульта, особенно активно в течение первых 12 часов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гафуров Б.Г., Аликулова Н.А., Ходжаева Н.А. Нейропротекторная терапия ишемического мозгового инсульта с помощью препарата милдронат // Неврология. – Ташкент, 2005. - №3. – С. 22-23.

2. Гафуров Б.Г., Аликулова Н.А., Ходжаева Н.А. Оптимизация нейропротекторной терапии ишемического мозгового инсульта с помощью пре-

парата милдронат // Неврология. – Ташкент, 2003. - №1. – С. 27-29.

3. Ходжаева Н.А. Нейропротекторная терапия ишемического мозгового инсульта путем комбинированного применения препаратов милдроната и церебролизина // Неврология. – Ташкент, 2007. - №1. – С. 19-21.

4. Ходжаева Н.А. Современная тактика нейропротекторной терапии при ишемическом мозговом инсульте. Роль и место церебролизина и милдроната // Неврология. – Ташкент, 2007. - №3-4. – С. 58-61.

5. Гафуров Б.Г., Аликулова Н.А., Ходжаева Н.А. Клинико-физиологическая оценка эффективности церебролизина при ишемическом мозговом инсульте // Неврология. – Ташкент, 2008. - №3-4. – С. 52.

6. Ходжаева Н.А. Мия ишемик инсультини милдронат препарати Билан нейропротектор даволанишни оптималлаштириш // Вестник экстренной медицины. – Ташкент, 2008. - №1. – С. 65-67.

7. Абдурахманов М.М, Ходжаева Н.А. Эффективность применения милдроната в ранней реабилитации неврологических больных //РНЦЭМП «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи». – Ташкент, 2005. - С. 72-73.

8. Абдурахманов М.М, Ходжаева Н.А. Применение милдроната в лечении нарушений кровообращения мозга // РНЦЭМП «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи». – Ташкент, 2004. - 80-82.

9. Гафуров Б.Г., Аликулова Н.А., Ходжаева Н.А. Новые подходы к нейропротекторной терапии ишемического мозгового инсульта // РНЦЭМП «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи». – Ташкент, 2004. - С. 660-661.

10. Ходжаева Н.А. Клинико-физиологическая оценка эффективности церебролизина и милдроната при ишемическом мозговом инсульте // 1-съезд Ассоциации врачей экстренной медицинской помощи. - Ташкент, 2009. - С. 465-466.

11. Гафуров Б. Г., Ходжаева Н. А. Особенности влияния церебролизина на биоэлектрическую активность головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт в зависимости от локализации очага // Врач-аспирант. – 2011. - №5.1(48). –С. 213-218.

12. Абдурахманов М.М, Ходжаева Н.А. Метаболическая терапия при ишемическом мозговом инсульте: Методические рекомендации. – Бухара, 2007. – 13 с.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Н.А. Ходжаеванинг 14.00.13 – Асаб касалликлари ихтисослиги бўйича “Ишемик мия инсультада метаболик терапияни оптималлаштириш масалалари” мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч (энг муҳим) сўзлар: метаболик терапия, церебролизин, милдронат, ишемик мия инсульта

Тадқиқот объектлари: ўткир мия қон айланиши етишмовчилиги билан оғриган 204 бемор.

Ишнинг мақсади: Изучить эффективность комбинированного применения церебролизина и милдроната в качестве метаболической терапии при ишемическом мозговом инсульте.

Тадқиқот методлари: нейроофтальмологик текширувлар, электроэнцефалография, асаб ҳолатини баҳолашнинг клиник шкалалари.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Бир томондан нейробиокимёвий ва метаболик асимметриянинг фарқи, бошқа томондан церебролизиннинг нейротрофик жараёнлар ва нейромедиаторлар тизимига таъсири инсульт билан оғриган беморларда функционал-биокимёвий асимметрия церебролизиннинг биоэнергетик, гемодинамик таъсирларини ярим шарларга ҳос хусусиятларини белгилайди деган тахмин учун асос бўла олади. Инсульт чап гемисферада ривожланган беморларда бош миянинг биоэлектрик фаоллигига церебролизиннинг уйғун таъсири шу билан боғлиқки, ушбу тоифадаги беморларда инсульт ўнг ярим шарда жойлашган беморларга нисбатан метаболизм бузилишлари кучсизроқ ривожланган. Нейропротектив терапиянинг истиқбол йўналишлари аниқланган ва етакчи патогенетик омил, ривожланиш босқичлари ва ўчоқнинг жойлашувига мос равишда бош миянинг ўткир ишемияси билан оғриган беморларни даволаш тактикаси ишлаб чиқилган.

Амалий аҳамияти: Нейропротектив терапиянинг истиқбол йўналишлари аниқланган ва етакчи патогенетик омил, ривожланиш босқичлари ва ўчоқнинг жойлашувига мос равишда бош миянинг ўткир ишемияси билан оғриган беморларни даволаш тактикаси ишлаб чиқилган.

Касалликнинг имкон қадар илк даврлариданоқ нейропротектив терапияни ўтказиш зарурати ва мақсадга мувофиқлиги исботланган.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: Олинган натижалар Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази Бухоро вилояти филиалининг неврология бўлими клиник амалиётига татбиқ этилган.

Қўлланиш (фойдаланиш) соҳаси: Неврология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Ходжаевой Н. А. на тему: «Вопросы оптимизации метаболической терапии при ишемическом мозговом инсульте» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.13 - Нервные болезни

Ключевые слова: метаболическая терапия, церебролизин, милдронат, ишемический мозговой инсульт

Объекты исследования: 204 больных с острой недостаточностью мозгового кровообращения.

Цель работы: Изучить эффективность комбинированного применения церебролизина и милдроната в качестве метаболической терапии при ишемическом мозговом инсульте.

Методы исследования: нейроофтальмологические, электроэнцефалография, клинические шкалы для оценки невростатуса.

Полученные результаты и их новизна: Различие нейробиохимической и метаболической асимметрии с одной стороны, а с другой влияние церебролизина на нейротрофические процессы и нейромедиаторные системы, дают основание полагать, что функционально-биохимическая асимметрия определяет полушарные особенности биоэнергетических, гемодинамических влияний церебролизина у больных инсультом. Более гармоничное влияние церебролизина на биоэлектрическую активность головного мозга у больных с локализацией инсульта в левой гемисфере обусловлено тем, что у этой категории больных по сравнению с больными с локализацией инсульта в правом полушарии, менее выражены нарушения метаболизма. Определены наиболее перспективные направления нейропротективной терапии и разработана ее тактика у больных с острой ишемией головного мозга в зависимости от ведущего патогенетического фактора, стадии развития, размеров и локализации очага.

Практическая значимость: Определены наиболее перспективные направления нейропротективной терапии и разработана ее тактика у больных с острой ишемией головного мозга в зависимости от ведущего патогенетического фактора, стадии развития, размеров и локализации очага.

Доказаны необходимость и целесообразность проведения нейропротективной терапии в возможно ранние сроки.

Степень внедрения и экономическая эффективность: Полученные результаты используются в клинической практике неврологического отделения Бухарского областного филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

Область применения: Неврология

SUMMARY

Thesis of Khodjaeva N.A. of a scientific degree competition of candidate of medical sciences in specialty 14.00.13 - Nervous Diseases subject: "Issues of optimizing metabolic-ray therapy in ischemic stroke" for the degree"

Key words: metabolic therapy, cerebrolysin, mildronat, ischemic stroke.

Objects of study: 204 patients with sharp insufficiency of brain blood circulation.

Purpose of work: To study the effectiveness of the combined application of Cerebrolysin and mildronat as metabolic therapy for ischemic stroke.

Methods of research: neuroophthalmology, elektroentsefalography, clinical scale to assess neurostatus.

The results obtained and their novelty: The difference neurobiochemical and metabolic asymmetry on the one hand, and on the other cerebrovascular effects of lysine on neurotrophic processes and neurotransmitter systems, suggest that functional-biochemical asymmetry determines the hemispheric features of bioenergy, the hemodynamic impact cerebrolysin patients with stroke. A more harmonious effect of cerebrolysin on bioelectric activity of the brain in patients with localization of stroke in the left hemisphere due to the fact that this category of patients compared with patients with localization of stroke in the right hemisphere, less severe metabolic disorders. Identify the most promising areas of neuroprotective therapy and developed its tactics in patients with acute cerebral ischemia, depending on the pathogenetic factors, stage of development, size and location of the hearth.

Practical value: the most determined and promising neuroprotective therapy, and developed their tactics in patients with acute cerebral ischemia, depending on host factors patogenetic, stage of development, size and location of the hearth. We prove the necessity and feasibility of neuroprotektive therapy in early may.

Degree of embed and economic effectivity: The results are used in clinical practice, neurological department of Bukhara regional branch of the Republican Research Centre of extension of care.

Field of application: Neurology.