

УДК 616.831:577.38-08

*В.М.Пашковський, Н.В.Пашковська, Н.В.Васильєва,
І.І.Кричун, О.Б.Яремчук*

СТАН ПРОЦЕСІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ ЕНЦЕФАЛОПАТІЯХ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЇХ ЛІКУВАННЯ

Кафедра нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С.М.Савенка (зав. – проф. В.М.Пашковський)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У статті висвітлені результати завершеної у 2009 році НДР кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології на тему «Патогенетичні механізми захворювань нервової системи: шляхи їх медикаментозної та немедикаментозної корекції». Проведено зіставне вивчення неврологічної симптоматики, змін вищих мозкових функцій, показників оксидантної та

глутатіонової систем крові у хворих на енцефалопатії різного генезу (атеросклеротичного, гіпертонічного та діабетичного). Запропонована корекція патогенетичної терапії енцефалопатій різного генезу з використанням Мексидолу.

Ключові слова: енцефалопатія, пероксидне окиснення ліпідів, лікування, Мексидол.

Вступ. У вітчизняній класифікації судинних уражень нервової системи дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) характеризується як результат «повільно прогресуючої недостатності кровопостачання, що призводить до розвитку численних дрібновогнищевих некрозів мозкової тканини і зумовлює наростаюче порушення функцій головного мозку» [7]. Провідними причинами ДЕ є артеріальна гіпертензія (АГ), церебральний атеросклероз (ЦА), а також цукровий діабет (ЦД), що останнім часом набув ознак "неінфекційної епідемії", яка охопила біля чверті мільярда жителів нашої планети.

Порушення мозкового кровообігу нині розглядаються як мембранодестабілізуючі процеси, які зумовлені активацією пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), розвитком "оксидантного стресу" – з одного боку, і дефіцитом в організмі хворих ферментних і неферментних ланок антиоксидантного захисту – з другого [5]. Висунуті теорії механізму розвитку діабетичних енцефалопатій (ДБЕ) можна умовно об'єднати в ішемічну (мікро- та макроангіопатії) та метаболічну.

В основі клінічної картини ДЕ у більшості хворих лежить порушення зв'язків між різними відділами і утвореннями кори та субкортикальними структурами, що веде до так званого синдрому "розрізнення" – ("disconnection syndrome"). Клінічно це проявляється комплексом неврологічних і нейропсихологічних синдромів, які до певного часу виявляються лише при використанні спеціальних тестів і проб [3]. На сьогоднішній день саме зміни вищих мозкових функцій у хворих на хронічну цереброваскулярну недостатність можуть слугувати як найбільш вірогідні клінічні критерії діагностики різних, особливо ранніх, стадій ДЕ [8].

З метою комплексної патогенетичної корекції ішемічного ураження при енцефалопатіях використовується велика кількість різноманітних лікарських препаратів. Проте важливим завданням лікувальної тактики є обмеження поліпрагмації, бажаним є використання лікарських засобів

із комплексним, різнобічним механізмом дії, які здатні ефективно впливати на різні патогенетичні ланки. У пошуках препаратів, які могли би певною мірою впливати на встановлені зміни процесів ПОЛ і активність антиоксидантної системи крові (АОС), нашу увагу привернув Мексидол – сучасний вітчизняний препарат з антиоксидантною і мембранопротекторною властивостями.

Мета дослідження. Провести неврологічне та нейропсихологічне обстеження хворих на енцефалопатії різного генезу, вивчити та порівняти вплив Мексидолу на показники ПОЛ та АОС крові у даної категорії осіб.

Матеріал і методи. Протягом п'яти років виконання комплексної НДР обстежено 110 хворих на хронічні форми порушень мозкового кровообігу, причиною яких були ЦА та ГХ (у 17 осіб діагностовано ДЕ I стадії, у 58 осіб – II стадії, у 35 – III стадії) та 193 хворих на енцефалопатію, зумовлену ЦД. ДБЕ у 76 осіб проходила на тлі ЦД типу 1 (у 30 діагностовано енцефалопатію I стадії, 32 – II стадії, 14 – III стадії, середній вік – $48,0 \pm 12,18$ року, середня тривалість ЦД – $12,04 \pm 7,329$ року) та 117 – на тлі ЦД типу 2 (43 – з енцефалопатією I стадії, 53 – II стадії, 21 – III стадії, середній вік – $55,3 \pm 8,59$ року, середня тривалість ЦД – $8,15 \pm 4,294$ року). Пацієнти перебували на лікуванні в неврологічних відділеннях поліклінік та стаціонарів м. Чернівці.

У всіх пацієнтів вивчався клінічно-неврологічний стан, проводилися загальноприйняті лабораторні обстеження, рутинні інструментальні методи обстеження: ЕКГ, РЕГ, транскраніальна УЗДГ, ЕхоЕС, ЕЕГ, КТ.

Біохімічні дослідження проводилися в плазмі, еритроцитах та цільній венозній крові хворих і донорів, забір якої здійснювали вранці натще. Біохімічні показники у хворих визначалися до лікування (на 1-3-ю добу госпіталізації) і після проведеної терапії (на 12-15-у добу).

Стан процесів ПОЛ оцінювали за вмістом малонового альдегіду МА (МА) [1], а також сполук з ізольованими подвійними зв'язками (ІПЗ),

дієвими кон'югатами (ДК), кетодієнами та спряженими триєнами (КД і СТ) за методикою [6].

Стан захисної АОС оцінювали за активністю глутатіон-S-трансферази (ГТ) [4] та глутатіон-пероксидази (ГП) [2].

Контрольну групу для оцінки лабораторних показників склали практично здорові особи, середній вік яких становив 35-60 років. У 28 осіб визначали кількість первинних, проміжних та кінцевого продуктів ПОЛ, у 27 – проводили визначення активності ГТ і ГП.

Нейропсихологічне дослідження включало: дослідження уваги за допомогою методики „Пошук чисел за таблицями Шульте” з оцінкою часу виконання завдання; дослідження розумової працездатності за методикою „Серійний рахунок 100-7” з оцінкою часу виконання тесту і кількості помилок; дослідження пам'яті за методикою „Запам'ятовування десяти слів”. У роботі застосувалися тести на увагу – тест Крепеліна-Курочкіна, тест на дослідження активної уваги, а також для перевірки здібностей до арифметичних дій в усній формі.

Методику відшукування чисел у таблицях Шульте використовували в роботі для дослідження обсягу уваги, виявлення швидкості орієнтувально-пошукових рухів погляду, а також рухомості основних нервових процесів (збудження і гальмування). Обстежуваному пропонувалися таблиці з безсистемно розташованими на них числами (від 1 до 25). Завдання складалося зі швидко і послідовного знаходження останніх, вказуючи олівцем і називаючи їх вголос. Виконання завдання фіксувалося секундоміром, з отриманням часу, який витрачається, і наявністю помилок.

Стан когнітивних викликаних потенціалів (ВП) досліджували за допомогою багатофункціонального комп'ютерного комплексу „Нейро-МВП”. Для дослідження когнітивних ВП обстежуваним дана інструкція підрахувати кількість „значимих” стимулів (звукових сигналів з частотою тону 2000 Гц і ймовірністю подачі до 30 %), не звертаючи уваги на „незначимі” (з частотою тону 1000 Гц і ймовірністю подачі від 70 %). При отриманні результатів оцінювали форму кривої, наявність усіх компонентів, показники латентних періодів та амплітуд компонентів потенціалу.

Всі пацієнти розподілені на три групи. До першої групи увійшли 60 пацієнтів з ДЕ, що виникла на тлі ГХ, до другої – 50 хворих на енцефалопатію, зумовленою ЦА, до третьої – 193 хворих на ДБЕ. Обстеження проводили до лікування (на першу добу госпіталізації) та після проведеної терапії (на 10 добу). Кожна група отримувала Мексидол у вигляді 5 % розчину в/м по 2 мл упродовж 10 діб.

Дослідження виконані з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендації Комітету з біоетики при Президії АМН України. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за методом варіаційної статистики з використанням

критерію t Стьюдента. Результати вважалися вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз перебігу та клінічної симптоматики ДЕ продемонстрував наступне. Для I стадії ДЕ характерний безсимптомний перебіг (88,23 %), коли в неврологічному статусі виявлялася розсіяна неврологічна мікросимптоматика (субкортикальні рефлексії, порушення конвергенції та ін.), або псевдоневростенічний синдром зі скаргами хворих на дратівливість, забудькуватість, неуважність (76,47 %). Інтелект хворих не страждав.

На II стадії ДЕ з'являлися чіткі ознаки судинної недостатності дифузної або регіонарної типу. Вона проявлялася прогресуючим зниженням пам'яті (у т.ч. професійної) (79,31 % осіб), зниженням працездатності, ослабленням функціональної активності. Виявлялися зміни особистості: подразнюваність (39,65 %), в'язкість мислення (29,31 %), часто балакучість, неконтактність, іноді апатія, пригнічений настрій (31,03 %), некритична оцінка свого стану, розвиток егоцентризму (13,79 %), тобто спостерігалися емоційно-особистісні зміни. Спостерігалися патологічні зміни характеру та поведінки: грубість, вразливість. Порушувався інтелект, звужувалося коло інтересів. Типовою ознакою був поганий нічний сон (84,48 %) при сонливості вдень. Симптоми органічного ураження головного мозку ставали чіткішими. Поряд із розсіяною мікроорганічною симптоматикою з'являлися симптоми, що свідчили про розлади функцій лобних часток мозку, підкіркових вузлів і мозкового стовбура. Під час обстеження виявляли чіткіші та стійкіші, ніж у першій стадії, рефлекс Марінеску-Радовича (89,65 %), ротовий рефлекс Бехтерева (77,58 %). З'являвся хапальний рефлекс (20,68 %), асиметрія черепної іннервації (18,96 %), дизартрія. Значно підвищувалися глибокі рефлексії з розширенням рефлексогенних зон, нерідко вони асиметричні, виявлялися патологічні рефлексії – на руках (Россолімо, Бехтерева) (8,62 %) і ногах (Бабінського, Оппенгейма) (39,65 %). Поряд із недостатністю пірамідної системи розвивалася й екстрапірамідна недостатність: невиразність мимічних реакцій, брадикінезія, тремор пальців кисті (24,13 %). Мали місце порушення м'язового тону у вигляді пластичної гіпертонії (50 %). Спостерігалися прояви псевдобульбарного синдрому (15,51 %). З'являлися ознаки ураження мозочка і стовбурових відділів головного мозку: вестибулярні, координаційні, атактичні розлади. Часто виникали вегетативно-судинні пароксизми (81,03 %).

При ЦА ядром суб'єктивного синдрому вважається триада симптомів – головний біль, запаморочення, зниження пам'яті. Цю триаду ми спостерігали у 94,82 % хворих. Водночас слід врахувати, що цефалгічний синдром характерний для всіх груп пацієнтів. Принагідно зауважити, що при ЦА він частіше локалізувався в лобних ділянках (44,82 %), при ГХ – у потиличних ділянках (32,75 %). При ГХ пароксизми головного болю

Таблиця 1

Динаміка показників оксидантної системи крові у хворих на енцефалопатії різного генезу (M±m)

Групи		Показники	МА, мкмоль/л еритр.	ІПЗ, Е 220/мл крові	ДК, Е 232/мл крові	КД і СТ, Е 278/мл крові
Контрольна група, n=28			20,22±0,23	3,12±0,07	1,18±0,04	0,93±0,04
ДЕ на тлі ГХ	до лікування, n=60		37,48±0,27*	5,56±0,05*	3,77±0,02*	3,25±0,04*
	після комплексного лікування + мексидол, n=60		21,12±0,35	3,91±0,13*	1,59±0,09*	2,33±0,07*
ДЕ на тлі ЦА	до лікування, n=50		35,75±0,12*	6,45±0,06*	2,37±0,02*	1,92±0,03*
	після комплексного лікування + мексидол, n=50		25,77±0,37*	4,82±0,15*	1,31±0,04	1,01±0,01
ДБЕ	до лікування, n=193		38,01±0,45*	5,21±0,03*	2,95±0,07*	2,72±0,02*
	після комплексного лікування + мексидол, n=190		34,35±0,66*	3,32±0,04	1,27±0,04	0,99±0,03

Примітки. Зірочкою (*) відмічені вірогідні показники відносно контрольної групи

Таблиця 2

Динаміка показників глутатіонової антиоксидантної системи крові у хворих на енцефалопатії різного генезу (M±m)

Групи		Показники	ГТ, нмоль/мл плазми за хв	ГП, ммоль/мл крові за хв
Контрольна група, n=27			69,41±1,18	20,46±0,46
ДЕ на тлі ГХ	до лікування, n=60		91,48±1,17*	12,56±0,25*
	після комплексного лікування + мексидол, n=60		78,82±1,35*	15,91±0,13*
ДЕ на тлі ЦА	до лікування, n=50		94,75±1,12*	16,45±0,26*
	після комплексного лікування + мексидол, n=50		81,77±1,37*	14,82±0,15*
ДБЕ	до лікування, n=193		97,01±1,15*	11,21±0,23*
	після комплексного лікування + мексидол, n=190		71,35±1,16	19,62±0,24

Примітки. Зірочкою (*) відмічені вірогідні показники відносно контрольної групи

виникали, зазвичай, під час підвищення артеріального тиску. У більшості осіб при ГХ головний біль виникав вночі і проявлявся відчуттям тяжкості в ділянці потилиці, яка проходила при активному включенні хворого у трудовий процес, що, можливо, пояснюється затrudненням венозного відтоку з порожнини черепа. У 21,4 % хворих на ЦД типу 1 та у 29,4 % хворих на ЦД типу 2 зранку спостерігалася тяжкість у шиї, загальна слабкість, в'ялість, апатія, короточасні вестибулярні пароксизми. У момент найбільшої інтенсивності головного болю в деяких осіб виникали запаморочення. У третини обстежених цієї групи відмічалось поєднання головного болю, легкого запаморочення, шуму в голові. Зниження пам'яті спостерігалось практично у всіх пацієнтів і стосувалося в основному поточних подій, нещодавнього минулого, імен, дат. Професійна пам'ять, як правило, не страждала. У багатьох осіб відмічалися незібраність, дратівливість, плаксивість. 35,7 % хворих на ЦД типу 1 та 58,8 % хворих на ЦД типу 2 скаржи-

лися на порушення сну. У більшості обстежених спостерігалася вегето-судинна нестійкість, що може також свідчити про наявність у пацієнтів діабетичної вегетативної нейропатії.

ІІ стадія ДЕ (декомпенсації) характеризується дифузними морфологічними змінами тканини мозку, зумовленими наростаючою мозковою судинною недостатністю і перенесеними гострими порушеннями мозкового кровообігу. Найвні такі неврологічні синдроми, як псевдобульбарний (38,46 %), паркінсонізму (69,23 %), мозочковий (7,69 %), пірамідний (15,51 %). Психіка пацієнтів характеризується інтелектуально-мнестичними розладами та іншими грубими органічними порушеннями.

При дослідженні стану оксидантної системи крові у хворих на ДЕ встановлена гіперактивація процесів ПОЛ, у групі осіб до лікування, що супроводжувалося значним зростанням рівнів сполук з ІПЗ, КД і СТ і, особливо, МА – на 66 % та ДК – у 2,2 раза (табл. 1).

Як видно з даних таблиці 1, всі показники ОС до лікування змінювалися статистично вірогідно при порівнянні з контрольною групою. Після проведеного комплексного лікування із застосуванням Мексидолу встановлена нормалізація деяких показників. Заслужує уваги той факт, що комплексне лікування з включенням Мексидолу при ДЕ на тлі ГХ позитивно впливає лише на кінцеві ланки процесу ПОЛ (рівень МА наближався до показника контрольної групи). А найсуттєвіші зміни стану ОС крові спостерігалися у хворих на ДБЕ.

Підвищення генерації активних форм кисню викликало відповідну реакцію захисної глутатіонової антиоксидантної системи (ГАОС) крові (табл. 2).

Аналіз показників антиоксидантної системи показав, що в групі пацієнтів до лікування активність ГП реакції зменшилася в середньому на 33,59 %, при цьому найменш суттєві зміни відбувалися у хворих на ДБЕ. Одночасно спостерігалось зростання активності ГТ у середньому на 36 %. Зростання активності ГТ ймовірно пов'язане зі швидкістю утворення глутатіонових кон'югатів і може розглядатись як адаптаційна функція.

Після комплексного лікування із застосуванням мексидолу активність ферментів антиоксидантного захисту змінювалася: максимально наближалася до показників контрольної групи ($p > 0,05$) у хворих на ДБЕ.

Отже, включення Мексидолу в комплексне лікування хворих на ДЕ сприяє врівноваженню процесів ПОЛ – антиоксидантний захист, особливо у хворих на ДБЕ, що пов'язане, у першу чергу, з дією препарату на початкові ланки процесу ПОЛ у даної групи пацієнтів.

У результаті проведеного дослідження виявилось, що в 50 хворих на ДЕ гіпертонічного генезу (83,3 %), 28 хворих на ДЕ на тлі ЦА (56 %), а також у 111 хворих на ДБЕ (57,5 %) після проведеного лікування вірогідно покращуються показники уваги та здатності до здійснення рахунку за тестом Крипеліна, наближаючись до норми. У всіх групах пацієнтів вірогідно збільшилася швидкість відшукування чисел у таблиці Шульте.

Таким чином, у першій групі відмічалось вірогідне поліпшення показників нейропсихологічного статусу: зменшилася виснажуваність, підвищився темп сенсомоторних реакцій та переключення уваги; вірогідно покращилися показники уваги, короткочасної та довготривалої пам'яті. При аналізі результатів когнітивних викликаних потенціалів (ВП) виявлено зменшення латентного періоду компонента Р3, наявність якого пов'язана з розпізнаванням, запам'ятовуванням і підрахунком стимулів, у першій групі на 55,0 % ($p < 0,05$), у другій – на 36,0 % ($p < 0,05$), а в третій – на 7,8 % ($p > 0,05$). Це вказує на більш виражене покращання когнітивних функцій у хворих на ДЕ, зумовлену ГХ.

Висновки

1. Аналіз неврологічного статусу продемонстрував розсіяну мінімальну неврологічну симпто-

матику у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію I стадії, чіткі ознаки судинної недостатності дифузного або регіонарного типу у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії, наявність псевдобульбарного синдрому (38,46 %), паркінсонізму (69,23 %), мозочкового синдрому (7,69 %), пірамідного синдрому (15,51 %), інтелектуально-мнестичні розлади та інші грубі органічні порушення у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію III стадії.

2. У крові хворих на дисциркуляторну та діабетичну енцефалопатію відзначається зростання вмісту кінцевих та проміжних сполук пероксидного окиснення ліпідів, причому в пацієнтів із церебральним атеросклерозом ці показники перевищують аналогічні в осіб інших груп.

3. За дослідженням стану антиоксидантної глутатіонової системи крові встановлено зростання активності глутатіон-S-трансферази та зниження активності глутатіонпероксидази.

4. Клінічно-біохімічні зіставлення дозволили встановити, що комплексне лікування з Мексидолом більш ефективно у хворих на енцефалопатію діабетичного генезу.

Перспективи подальших досліджень. На підставі даних, а також висновків, отриманих при проведенні дослідження, провести порівняльний аналіз ефективності інших препаратів із мембраностабілізуювальною та антиоксидантною діями.

Література

1. Васильєва Н.В. Стан оксидантної та захисної глутатіонової систем крові у хворих в різні періоди мозкового інсульту / Н.В.Васильєва // Бук. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 2. – С. 80-84.
2. Власова С.Н. Активність глутатіонзависимих ферментів еритроцитів при хронических захворюваннях печени у дітей / С.Н.Власова, Е.И.Шабуніна, І.А.Переслегіна // Лаб. дело. – 1990. – № 8. – С. 19 – 21.
3. Дамулін І.В. Влияние церебролизина на умеренно выраженные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / І.В.Дамулін, Н.Н.Коберская, Э.А.Мхитарян // Междунар. неврол. ж. – 2007. – № 3 (13). – С. 59-65.
4. Васильєва Н.В. Эффективность применения иглорефлексотерапии и тиотриазолина у больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Н.В.Васильєва, В.М.Пашковский, З.А.Мудрик // Укр. вісн. психоневрол. – 2004. – Т. 12, вип. 1 (38). – С. 138-142.
5. Мищенко Т.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные взгляды на патогенез и диагностику / Т.С.Мищенко, Л.Ф.Шестопалова // Здоров'я України. – 2006. – № 15-16 (148-149). – С. 16-18.
6. Волчегорский І.А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / І.А.Волчегорский, А.Г.Налимов, Б.Г.Яровинский // Вопр. мед. химии. – 1989. – Т. 35, № 1. – С. 127-130.

7. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е.В.Шмидт // Ж. неврол. и психиатрии. – 1985. – Т. 85, № 9. – С. 1281-1288.
8. Яворская В.А. Подходы к исследованию когнитивных функций при цереброваскулярных заболеваниях и других органических поражениях головного мозга: обзор иностранной литературы / В.А.Яворская, Ю.В.Фломин, А.В.Гребенюк // Междунар. неврол. ж. – 2008. – № 2 (18). – С. 32-40.

СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯХ РАЗНОГО ГЕНЕЗА И ОПТИМИЗАЦИЯ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

В.М.Пашковський, Н.В.Пашковська, Н.В.Васильєва, І.І.Кричун, О.Б.Яремчук

Резюме. В статье нашли отражение результаты завершённой в 2009 году НИР кафедры нервных болезней, психиатрии и медицинской психологии на тему «Патогенетические механизмы заболеваний нервной системы: пути их медикаментозной и немедикаментозной коррекции». Проведено сопоставительное изучение неврологической симптоматики, изменений высших мозговых функций, показателей оксидантной и глутатионовой систем крови у пациентов с энцефалопатиями разного генеза (атеросклеротического, гипертонического и диабетического). Предложена коррекция энцефалопатий разного генеза с использованием Мексидола.

Ключевые слова: энцефалопатии, пероксидное окисление липидов, лечение, Мексидол.

THE STATE OF PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH DYSIRCULATORY ENCEPHALOPATHIES OF DIFFERENT GENESIS AND OPTIMIZATION OF THEIR TREATMENT

V.M.Pashkovskiy, N.V.Pashkovska, N.V.Vasylieva, I.I.Krychun, O.B.Yaremchuk

Abstract. The paper ascertains the results of the scientific research work (SRW) of the Department of Nervous Diseases, Psychiatry and Medical Psychology on the subject «Pathogenetic mechanisms of diseases of the nervous system: ways of their medicamentous and nonmedicamentous correction» completed in 2009. A comparative study of the neurologic symptomatology, changes of the higher cerebral functions, the parameters of the oxidant and glutathione blood systems in patients with encephalopathies of diverse genesis (atherosclerosis, hypertensive and diabetic) has been performed. A correction of pathogenetic therapy of encephalopathies of diverse genesis with the use of Mexidol has been proposed.

Key words: encephalopathy, lipid peroxidation, treatment, Mexidol.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І.Волошин

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 4 (56). – P.80-84

Надійшла до редакції 12.05.2010 року