

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

*На правах рукописи*

**УДК. 616.831-005.1.08:615.45**

**Вохидова Дильдора Аликуловна**

**МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ  
МОЗГОВОМ ИНСУЛЬТЕ**

Специальность 5А720109 неврология

**МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

**На соискание академической степени магистра**

**Научный руководитель:**

**д.м.н., профессор Джурабекова А.Т.**

**Самарканд – 2014 год.**

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>5</b>
<b>Глава 1. Современные аспекты метаболической терапии ишемического мозгового инсульте (обзор литературы)</b>	<b>8</b>
1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез ишемического инсульта	8
1.2. Метаболическая терапия и роль нейропротекции при лечении ишемического мозгового инсульта	14
<b>Глава 2. Материали методы исследования</b>	<b>22</b>
2.1. Общая характеристика обследованных больных, критерии отбора и формирования групп	22
2.2. Методы исследования	29
2.2.1. Клинико-неврологическое обследование	29
2.2.2. Параклинические диагностические исследования	34
2.3. Статистическая обработка данных	36
<b>Глава 3. Клинико-неврологический и этиопатогенетический анализ полушарных ишемических инсультов и оценка нейропротекторной эффективности препарата церебролизин</b>	<b>38</b>
3.1. Клинико-патогенетическая и неврологическая картина острейшего и острого периода полушарного ишемического инсульта	38
3.2. Этиопатогенетический и клинико-неврологический анализ полушарных ишемических инсультов в 1 группе больных	42
3.3. Особенности речевых расстройств и ее динамика на фоне лечения препаратом Церебролизин	44
3.4. Расстройства гнозиса и ее динамика на фоне лечения препаратом Церебролизин	47
3.5. Особенности влияния церебролизина на биоэлектрическую	50

активность головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт в зависимости от локализации очага

<b>Глава 4. Динамика состояния больных с ишемическим инсультом при комплексной терапии с применением милдроната</b>	<b>57</b>
4.1. Клиническая характеристика больных при комплексной терапии с применением милдроната	57
4.2. Динамика степени угнетения сознания и нарушения жизнедеятельности организма больных с ишемическим инсультом	61
<b>Глава 5. Комплексная неропротективная терапия ишемического инсульта в остром периоде</b>	<b>71</b>
5.1. Особенности речевых расстройств и ее динамика на фоне лечения препаратами Церебролизин и Милдронат	71
5.2. Расстройства гнозиса и ее динамика на фоне лечения препаратами Церебролизин и Милдронат	73
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	<b>83</b>
<b>ВЫВОДЫ</b>	<b>88</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	<b>89</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>90</b>

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

<b>МРТ</b>	- магнитно-резонансная томография
<b>NIHSS</b>	- шкала инсульта Национального Института Здоровья США
<b>ХНМК</b>	- хроническая недостаточность кровообращения
<b>АТ</b>	- артериальная гипертензия
<b>АД</b>	- артериальное давление
<b>АТИ</b>	- атеротромботический инсульт
<b>ВББ</b>	- вертебрально-базилярный бассейн
<b>ГБ</b>	- гипертоническая болезнь
<b>ГМ</b>	- головной мозг
<b>ГЭБ</b>	- гематоэнцефалический барьер
<b>ИБС</b>	- ишемическая болезнь сердца
<b>ИИ</b>	- ишемический инсульт
<b>ИКФУ</b>	- итоговый коэффициент функционального улучшения
<b>КГ</b>	- контрольная группа
<b>КТ</b>	- компьютерная томография
<b>КЭИ</b>	- кардиоэмболический инсульт
<b>ЛИ</b>	- лакунарный инсульт

## ВВЕДЕНИЕ

**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 [31]. 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) [20, 23].

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 [23].

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 [46, 63].

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

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

**Задачи исследования:**

1. Проанализировать динамику неврологических, нейрофизиологических показателей у больных ишемическим мозговым инсультом при проведении нейропротективной терапии с использованием церебролизина на фоне традиционной терапии.
2. Изучение динамики неврологических, нейрофизиологических показателей у больных ишемическим мозговым инсультом при использовании препарата милдроната на фоне традиционной терапии.
3. Анализ динамики неврологических, нейрофизиологических показателей у больных ишемическим мозговым инсультом с использованием в качестве нейропротекции комбинации препаратов милдроната и церебролизина на фоне традиционной терапии.

#### **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.

**Апробация работы.** Утверждение темы проводилось 22.12 2012 г на кафедральном заседании и 15.03. 2013 г на факультетском заседании. Апробация работы проводилась 19 октября 2013 г на кафедральном и 02.11.13г на межкафедральном заседаниях (каф неврология, ФУВ невр., каф.фармакологии, каф. психиатрии, каф.терапии ВОП-1).

**Опубликование результатов.** По материалам исследования опубликовано 3 статья и 1 тезиса.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 109 страницах печатного текста и состоит из введения 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 109 источников, из которых 77 отечественных и русскоязычных и 32 источника из стран дальнего зарубежья. Диссертация иллюстрирована 8 рисунками и 32 таблицами.

## **Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА**

### **1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез ишемического инсульта**

Цереброваскулярная патология, а особенно острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из сложнейших проблем медицины.

По данным статистики ВОЗ частота инсультов 2400 случаев на 1000000 населения. Заболеваемость в возрасте старше 55 лет удваивается с каждым десятилетием жизни. Статистически значимых различий между заболеваемостью мужчин и женщин нет. По данным России и стран СНГ в течение ближайшего месяца с момента заболевания умирают около 30%, а к концу года - 45-48%. При геморрагическом инсульте смертность в первый месяц достигает огромной цифры 75%. Из лиц переживших инсульт, к трудовой деятельности возвращаются не более 10-12%; 25-30% остаются до конца жизни инвалидами [19, 20, 35, 36, 37, 107].

По данным В.И.Гусева с соавторами (2003) в России инсульт занимает 2-е место в структуре общей смертности и инвалидизации трудоспособного населения. В России ежегодно регистрируется около 450-500 тысяч новых случаев инсульта [37], что, по всей видимости, представляет собой далеко не полную картину. Наиболее распространённым вариантом среди всех видов инсульта является ишемическое поражение головного мозга.

За год в США происходит около 780 тыс. инсультов [98], в Северной Америке в целом (США и Канада) - 1,2 млн., в странах Европейского союза - до 1 млн. [90], в остальном мире - всего порядка 10 млн. J.Olesen (2006) считает, что в целом распространенность инсультов приблизительно оценивается как 200 случаев на 100 тыс. населения ежегодно [93], хотя она различна в разных регионах, зависит от расы и многих других факторов. Одним из наиболее значимых факторов риска инсульта является возраст - у пожилых людей вероятность развития инсульта существенно возрастает и продолжает прогрессивно увеличиваться по мере старения. По приблизительным подсче-

там, A.R.Young (2007) не менее 25% мужчин и 20% женщин, доживших до 85 лет, обречены, пострадать от инсульта [90]. Учитывая глобальное постарение населения во всем мире, заболеваемость острыми нарушениями мозгового кровообращения, которая, как прогнозируется, в последующие несколько десятилетий будет продолжать возрастать, становится все более актуальной проблемой.

При этом особое беспокойство вызывают очень высокие уровни смертности и инвалидизации выживших больных. Инсульт является второй (после ишемической болезни сердца) причиной смерти во всем мире и третьей - в развитых странах мира, а также первой причиной приобретенной инвалидности в США и Евросоюзе [83, 90]. Около 20% пострадавших от инсульта погибают в первые 4 недели от начала заболевания. В связи с этим инсульт представляет собой одну из наиболее трагичных проблем современного общества.

В Европе заболеваемость инсультом - 220 на 100 тыс. населения в год. Распространенность инсульта составляет около 600 на 100000 населения, и более половины из них - 360 - имеют стойкий инвалидизирующий дефект (British Society of Rehabilitation Medicine, 1993).

А.Б.Гехт с соавт. (2010) показали, что инвалидизация после инсульта составляет 3,2 на 10 тыс. населения, к труду возвращается 20,2% работавших, а полная профессиональная реабилитация, по некоторым данным, достигается лишь в 3-8% случаев. Летальность вследствие инсульта, по данным разных авторов, составляет от 17 до 34% в первые 30 дней и 25-40% в течение первого года заболевания. В настоящее время прослеживается тенденция к некоторому снижению смертности при инсульте за счет ранней и точной диагностики, развития системы интенсивной терапии инсульта, нейрохирургического лечения геморрагических инсультов. Вместе с тем инвалидизация после инсульта увеличивается [28].

В 90-95% случаях инфаркт мозга вызван атеросклерозом артерий головного мозга и шеи, поражением мозговых артерий при гипертонической болезни и сахарном диабете или кардиогенной эмболией.

Основные этиологические факторы:

- тромбоз, артерио-артериальная эмболия, артериальный стеноз или окклюзия сосудов вследствие атеросклеротического поражения дуги аорты, брахиоцефальных артерий или крупных внутричерепных артерий (около 50% всех ишемических инсультов);
- синдром подключичного обкрадывания развивается в результате стеноза или окклюзии подключичной артерии проксимальнее места отхождения позвоночной артерии, в результате чего возникает обратный ток крови из позвоночной артерии для обеспечения кровоснабжения руки, и кровь в указанную позвоночную артерию направляется из противоположной позвоночной и базилярной артерии, в результате чего происходит их «обкрадывание»;
- поражение мелких внутричерепных артерий, вызывающее лакунарный инфаркт (около 25% всех ишемических инсультов);
- кардиогенная эмболия из тромба, обычно располагающегося в левом предсердии или в левом желудочке (около 20% всех ишемических инсультов). К заболеваниям сердца, обладающим высоким эмбологенным потенциалом относятся атеросклеротическое поражение митрального и/или аортального клапанов, гипертрофия миокарда левого желудочка, внутрисердечные тромбы вследствие инфаркта миокарда [14, 17, 20, 23, 94, 97, 98, 100].

Более редкими причинами развития инсульта являются: расслоение сонных и позвоночных артерий (около 2% случаев инсульта), васкулиты и артерииты (болезнь Такаясу, болезнь мойя-мойя), антифосфолипидный синдром, венозный тромбоз, наследственная артериопатия, СПИД, деформирующий спондилез шейного отдела позвоночника, патологическая извитость магистральных артерий головы и шеи, сдавление или постоянная фиксация

позвоночных артерий при врожденных краниовертебральных аномалиях и т.д. [17, 23, 91].

В последние годы накоплены новые данные о метаболических аспектах патогенеза ишемического инсульта, стадийности изменений биохимических процессов, ультраструктуры и гемодинамики головного мозга [29, 40, 72, 83, 99].

Для обеспечения структурной и функциональной целостности мозга необходимы адекватная оксигенация и снабжение глюкозой. Потребление кислорода варьирует от 6 мл/100г/мин в коре до 2 мл/100г/мин в белом веществе. В последние годы разработана концепция различных порогов изменения мозгового кровотока [33]. В норме мозговой кровоток составляет приблизительно 58,0 мл/100 г вещества мозга в 1 мин. Снижение его до 20 мл/100г/мин (функциональный, или ишемический порог) вызывает изменения параметров ЭЭГ и вызванных потенциалов, эта величина является пороговой для развития неврологических нарушений [40].

Дальнейшее изменение мозгового кровотока - до уровня 8-10 мл/100 г/мин - рассматривается как инфарктный порог нарушения церебральной гемодинамики, при этом происходит гибель нейронов. В условиях снижения кровоснабжения мозга закономерно создается градиент кровотока и уровня функциональной сохранности нейрональных структур. В центре зоны ишемии (ядро инфаркта) показатели кровотока близки к инфарктному порогу, а по периферии, в маргинальной, обычно кольцевидной зоне величина кровотока соответствует функциональному порогу. В результате спонтанных компенсаторных процессов (адекватное коллатеральное кровоснабжение, лизис мелких тромбов в артериолах) и интенсивных мер терапии, обеспечивающих быструю реперфузию ишемизированной зоны, нормализацию метаболизма, обратное развитие отека мозга, возможно восстановление функциональной активности нейронов зоны ишемической полутени и регресс неврологических нарушений. Отрезок времени, на протяжении которого ишемия считается в наибольшей степени обратимой, и, следовательно, активные терапевти-

ческие мероприятия наиболее перспективны, называется "терапевтическое окно" [29, 40].

Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что продолжительность "терапевтического окна" определяется многими факторами, в том числе, локализацией очага поражения, его размерами, индивидуальными особенностями метаболизма и микроциркуляции. С практических позиций этот срок считают равным 6 ч [72, 83, 88, 91].

Через несколько минут ишемии начинаются отчетливые изменения метаболизма нейронов. Страдает ионный гомеостаз, поскольку нарушение функционирования энергозависимой натриевой "помпы" приводит к накоплению ионов натрия внутри и калия вне клетки. Последний фактор может провоцировать отек и набухание астроглии, что усугубляет ишемическое повреждение мозга и увеличивает размеры функционально неактивной зоны, окружающей зону ишемического некроза (инфаркта) мозговой ткани - зоны ишемической полутени [58, 87, 95].

При длительности гипоперфузии более 6-8 мин в зоне порога инфаркта образуется некроз мозговой ткани - инфаркт мозга, а в области функционального порога формируется зона «ишемической полутени» (или ишемической пенумбры), кровоснабжение в которой выше критического порога необратимых изменений (8-10 мл на 100г/мин), но ниже функционального порога, и нервные клетки в которой в течение определенного срока сохраняют жизнеспособность. Эта зона может трансформироваться в инфаркт (зону некроза ткани мозга) в результате вторичных нейрональных повреждений или остаться неповрежденной в случае восстановления кровотока (реперфузии). В основном формирование инфаркта мозга в области пенумбры происходит в течение 3-6 часов. Этот промежуток времени получил название «терапевтического окна», т.е. 3-6 часов от начала инсульта являются промежутком времени, в течение которого можно оказать лечебное воздействие на клетки зоны «ишемической полутени» и предотвратить развитие некроза [94, 95].

Следующим важным звеном в развитии ишемических нарушений является повышение концентрации кальция внутри клетки. Последнее вызвано высвобождением кальция из митохондрий в условиях высокой концентрации натрия и свободных жирных кислот, и из эндоплазматического ретикула при недостатке АТФ [83, 88].

Повышение концентрации внутриклеточного кальция способствует активации мембранных фосфолипаз, что приводит к разрушению фосфолипидных структур мембран и высвобождению свободных жирных кислот. Одна из жирных кислот, арахидоновая кислота, может метаболизироваться в простагландины, лейкотриены и тромбоксаны, обладающие разрушительным действием на ишемизированные ткани. Накопление простагландинов и тромбоксанов способствует также агрегации тромбоцитов и усугублению нарушений микроциркуляции [81, 90].

Разрушение мембран вызывает изменения деятельности рибосом с нарушением синтеза белка, что значительно снижает компенсаторные возможности клетки и усугубляет нарушения метаболизма [11, 14].

Еще одним важным последствием ишемии является развитие лактатацидоза вследствие анаэробного метаболизма глюкозы. Показано, что исходно высокий уровень глюкозы провоцирует лактат-ацидоз [15].

Деполяризация клеточных мембран приводит к высвобождению возбуждающих нейротрансмиттеров - глутамата и аспартата, что оказывает дополнительный цитотоксический эффект. Глутамат активирует NMDA - каналы, способствующие входу ионов кальция в клетку, что запускает описанный выше патобиохимический каскад [11, 19, 99].

Е.И.Гусев и В.И.Скворцова (2001) в своих исследованиях доказали, что через несколько минут ишемии начинаются отчетливые изменения метаболизма нейронов. Вследствие нарушения аэробного метаболизма глюкозы и дефицита макроэргов страдает ионный К-Na гомеостаз, что вызывает отек и набухание астроглии, усугубляя ишемическое повреждение мозга [94, 98].

Происходит "выброс" глутамата и аспартата; глутамат активирует NMDA - каналы, способствующие входу ионов кальция в клетку; повышение концентрации внутриклеточного кальция приводит к активации мембранных фосфолипаз, разрушению фосфолипидных структур мембран и высвобождению свободных жирных кислот с последующим накоплением простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов. Развивается лактат-ацидоз. Интенсивность описанного каскада патобиохимических реакций максимальна в первые дни ишемического инсульта, когда в основном формируется зона инфаркта мозга с усугублением или регрессом изменений в зоне ишемической полутени. Начиная с 4-7-х суток заболевания постепенно интенсифицируются процессы репарации, активизируются белоксинтезирующие структуры, восстанавливается целостность функциональных систем мозга [32, 33, 83, 84].

При этом важнейшее значение имеют нормализация состояния рецепторов систем нейротрансмиссии, в частности, ацетилхолинергической и дофаминергической, и восстановление взаимосвязи различных мозговых зон. Процессы функциональной компенсации максимально интенсивны в первые 5-6 недель. Стадийность рассмотренных изменений и их характер подвержены значительным индивидуальным колебаниям, что обусловлено тяжестью заболевания, особенностями метаболизма, пластичности, гемодинамики головного мозга.

## **1.2. Метаболическая терапия и роль нейропротекции при лечении ишемического мозгового инсульта**

В лечении ишемического инсульта можно выделить несколько направлений:

- общие терапевтические мероприятия, направленные на профилактику и лечение возможных соматических осложнений у больного ишемическим инсультом (эмболии легочной артерии, тромбоза вен нижних конечностей, пневмонии, пролежней, нарушения функции тазовых органов, кардиальных и других осложнений);

- тромболитическая терапия;
- профилактика повторного инсульта;
- метаболическая терапия.

В тех случаях, когда не удастся выполнить компьютерную рентгеновскую или магнитнорезонансную томографию головы и точно подтвердить ишемический характер инсульта, важнейшее значение приобретают общие терапевтические мероприятия и метаболическая терапия [83].

В.А.Парфенов (2002, 2010) доказал, что метаболическая терапия ишемического инсульта направлена на поддержание метаболизма мозга на оптимальном уровне и предупреждение гибели нервных клеток, поэтому она неразрывно связана с общими терапевтическими мероприятиями и дифференцированной терапией ишемического инсульта [81-84].

В экспериментальных исследованиях показано, что различные средства метаболической терапии наиболее эффективны при их применении в первые часы церебральной ишемии [29, 40, 72, 83, 89, 91, 99].

При острой локальной ишемии головного мозга вокруг участка с необратимыми изменениями формируется зона, кровоснабжение которой ниже уровня, необходимого для нормального функционирования, но выше 10-15 мл/100 г/мин (критического порога необратимых изменений) - «ишемическая полутень» или пенумбра (*penumbra*). Нервные клетки в зоне «ишемической полутени» в течение определенного времени могут сохранять свою жизнеспособность, поэтому развитие необратимых изменений в них можно предотвратить при восстановлении кровотока и использовании нейропротективных препаратов [72, 83, 89, 91, 96].

Практически для каждого этапа патобиохимического каскада, развивающегося при локальной церебральной ишемии, найдено нейропротективное средство, эффективность которого было показана в экспериментальных исследованиях, однако пока нет ни одного лекарственного средства, эффективность которого строго доказана в мультицентровых контролируемых исследованиях [18, 19, 29, 31, 109].

В настоящее время выделяют два основных направления патогенетической терапии ишемии головного мозга:

- реперфузия - восстановление нарушенного кровотока в ишемизированном участке, например, путем тромболизиса
- нейропротекция в зоне ишемической полутени (пенумбры), в основе которой лежат обеспечение метаболической защиты мозга, предупреждение развития фокальной ишемии на клеточном и молекулярном уровнях и коррекция ее последствий [100]

**Отдельно выделяют:**

- первичную нейропротекцию - прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, свободнорадикальных механизмов, которая начинается с первых минут ишемии и продолжается в течение трех дней;
- вторичную нейропротекцию - блокада провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение прооксидантных ферментов, восстановление нейротрофики и прерывание апоптоза.

Для восстановления функции нейронов на участке пенумбры наиболее успешным считается возобновление мозговой перфузии с помощью тромболизиса, однако широкому его применению в клинической практике препятствует значительное количество противопоказаний, а также высокая стоимость. Поэтому вторым основным подходом в лечении острой ишемии мозга остается нейропротекция [29, 40, 72, 83].

В настоящее время ни один из нейропротекторов, протестированных в многоцентровых международных рандомизированных плацебо- контролируемых исследованиях, не подтвердил своей клинической эффективности.

Однако это направление терапии может являться одним из наиболее приоритетных, так как раннее использование нейропротекторов возможно уже на догоспитальном этапе, до выяснения характера нарушения мозгового кровообращения. Применение нейропротекторов может позволить увеличить долю транзиторных ишемических атак и "малых" инсультов среди острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; значительно

уменьшить размеры инфаркта мозга; удлинить период "терапевтического окна", расширяя возможности для тромболитической терапии; осуществлять защиту от реперфузионного повреждения [72, 89, 91, 96, 99, 100].

Учитывая проведенные в нашей стране и за рубежом пилотные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования безопасности и эффективности ряда нейропротективных препаратов в остром периоде инсульта, в настоящее время могут быть рекомендованы к применению: сернокислая магнезия, глицин, семакс, церебролизин и мексидол [97].

Ионы магния потенциалзависимым способом блокируют NMDA - зависимые кальциевые каналы. Согласно данным международного исследования IMAGES применение магния сульфата в дозе 65 ммоль/сут безопасно в плане развития нежелательных побочных явлений и позволяет ускорить регресс неврологических нарушений, особенно у больных с лакунарным инсультом [97].

Коррекция дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных систем является одним из наиболее перспективных направлений нейропротекции. Внимание исследователей привлекает роль тормозного нейротрансмиттера глицина в механизмах острой церебральной ишемии. Ингибирующие свойства глицин проявляет посредством взаимодействия не только с собственными глициновыми рецепторами, но и с рецепторами ГАМК. Наряду с нейротрансмиттерным глицин обладает также общеметаболическим действием, связывает низкомолекулярные токсичные продукты, в больших количествах образующиеся в процессе ишемии.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование препарата впервые было проведено в неврологической клинике Российского государственного медицинского университета (РГМУ) (патент России №282398, 1992/ 1997). Исследование установило, что применение глицина в дозе 1-2 г в сутки в течение 5 дней у пациентов с острым ишемическим инсультом (начиная с 6 ч после развития первых симптомов) позволяет обеспечить противоишемическую защиту мозга у больных с различной локализа-

цией сосудистого поражения и разной тяжестью состояния - достоверно ускоряет регресс неврологической симптоматики ( $P < 0,01$ ), улучшает функциональное восстановление больных и снижает 30-дневную летальность по сравнению с группой плацебо [30, 31, 95].

К.М.Дюмаев с соавт. (2001) и А.И.Федин с соавт. (2009) в своих исследованиях доказали, что препарат Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипирдин сукцинат) является антигипоксантом прямого действия, которое связано с оптимизацией работы дыхательной цепи в условиях дефицита кислорода за счет окисления сукцината, входящего в состав молекулы [52, 103]. Кроме того, препарат обладает антиоксидантными свойствами, повышает устойчивость организма к стрессу, проявляет ноотропные и противосудорожные свойства [92, 93]. Проведенное на кафедре клинической и фундаментальной неврологии РГМУ рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование показало безопасность и эффективность мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в виде достоверного регресса неврологических нарушений и ускорения динамики восстановления нарушенных неврологических функций при назначении препарата в первые 6 часов от начала заболевания [92].

Важным направлением нейропротективной терапии является применение препаратов с нейротрофическими и нейромодуляторными свойствами. Большое внимание уделяется изучению свойств низкомолекулярных нейропептидов. Эти соединения свободно проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают многостороннее действие на ЦНС, что сопровождается высокой эффективностью и выраженной направленностью действия при условии их очень малой концентрации в организме. Нейропептиды существуют в организме всего несколько секунд, но длительность их действия может измеряться часами. Эндогенное образование нейропептида в ответ на какое-либо изменение внутренней среды приводит к высвобождению ряда других пептидов, для которых первый является индуктором. Если их совместное действие однонаправленно, эффект будет суммированным и продолжитель-

ным. В результате первичные эффекты того или иного пептида могут развиваться во времени в виде цепных и каскадных процессов [31, 32, 93, 94, 95].

В НИИ молекулярной генетики РАН был создан синтетический аналог фрагмента АКТГ(4-10) - препарат "Семакс", представляющий собой гепта-пептид (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), лишенный гормональной активности. Семакс - первый российский ноотропный препарат неистошающего типа из группы нейропептидов, имеющий ряд важных преимуществ перед известными аналогами: полное отсутствие токсических и побочных влияний, гормональной активности, увеличение продолжительности действия более чем в 24 раза по сравнению с природным аналогом, возможность интраназального введения с реальным проникновением в мозг. При интраназальном введении семакс через 4 мин проникает через гематоэнцефалический барьер; период его полураспада в организме - несколько минут, а терапевтическое действие при однократном введении продолжается 20-24 часа [74].

Семакс оказывает комплексное нейропротективное действие, основными компонентами которого являются иммуномодуляция, торможение глиальных реакций воспаления, улучшение трофического обеспечения мозга, торможение синтеза оксида азота и реакций оксидантного стресса.

Проведенное Н.Ф.Мясоедовым с соавт. (1999) в неврологической клинике РГМУ рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование семакса показало безопасность и эффективность препарата. Оптимальной суточной дозой семакса при инсульте средней тяжести является 12 мг (по 3 капли 1% раствора в каждый носовой ход 4 раза в день), при тяжелом инсульте - 18 мг (по 3 капли 1% раствора в каждый носовой ход 6 раз в день). Преимущественная глиальная направленность действия препарата объясняет особый механизм его влияния на ишемизированную область мозга: стимуляцию глиоза с псевдорасширением зоны повреждения и профилактикой кистообразования, что сопровождается высокодостоверным улучшением функционального состояния больных [74, 93].

Одним из препаратов нейротрофического ряда является церебролизин, представляющий белковый гидролизат вытяжки из головного мозга свиней, активное действие которого обусловлено фракцией низкомолекулярных пептидов. Защитные эффекты церебролизина на ткань мозга включают его оптимизирующее действие на энергетический метаболизм мозга и гомеостаз кальция, стимуляцию внутриклеточного синтеза белка, замедление процессов глутамат-кальциевого каскада и перекисного окисления липидов. Вместе с тем препарат обладает выраженными нейротрофическими эффектами. Применение церебролизина при острой церебральной ишемии способствует лучшему выживанию нейронов в зоне ишемической полутени и торможению отсроченной гибели нейронов. В результате проведенных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований G.Ladurner и соавт. (2005) было выявлено, что при применении высоких доз (10-50 мл) препарата отмечались достоверно более полный регресс неврологических симптомов к концу острого периода заболевания и улучшение функционального восстановления и навыков самообслуживания больных в отдаленном периоде после инсульта, по сравнению с группой больных, получавших плацебо.

На фоне проводимой базисной и специфической терапии инсульта, начиная с первых 12-48 ч заболевания, необходимо проведение мероприятий по вторичной профилактике повторных нарушений мозгового кровообращения с учетом индивидуальных факторов риска, а также мультидисциплинарной реабилитации [98].

Таким образом, эффективность лечения больных в остром периоде ишемического инсульта определяется своевременной диагностикой и ранним началом терапии, желательно в периоде "Терапевтического окна", ее комплексным характером с применением обоснованной базисной терапии, специфической терапии (по возможности, тромболитической в сочетании с нейротропической), вторичной профилактики и мультидисциплинарной [98].

Таким образом, в настоящее время метаболическая терапия представляется одним из перспективных направлений в поиске эффективных средств

лечения ишемического инсульта. Продолжают изучаться как отдельные лекарственные средства, так и их комбинации, которые действуют на различные патогенетические механизмы локальной церебральной ишемии. Имеются достаточные основания полагать, что в скором будущем будут разработаны эффективные и безопасные средства метаболической терапии, позволяющие при их раннем назначении как снизить смертность, так и улучшить функциональный исход больных ишемическим инсультом.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Общая характеристика обследованных больных, критерии отбора и формирования групп**

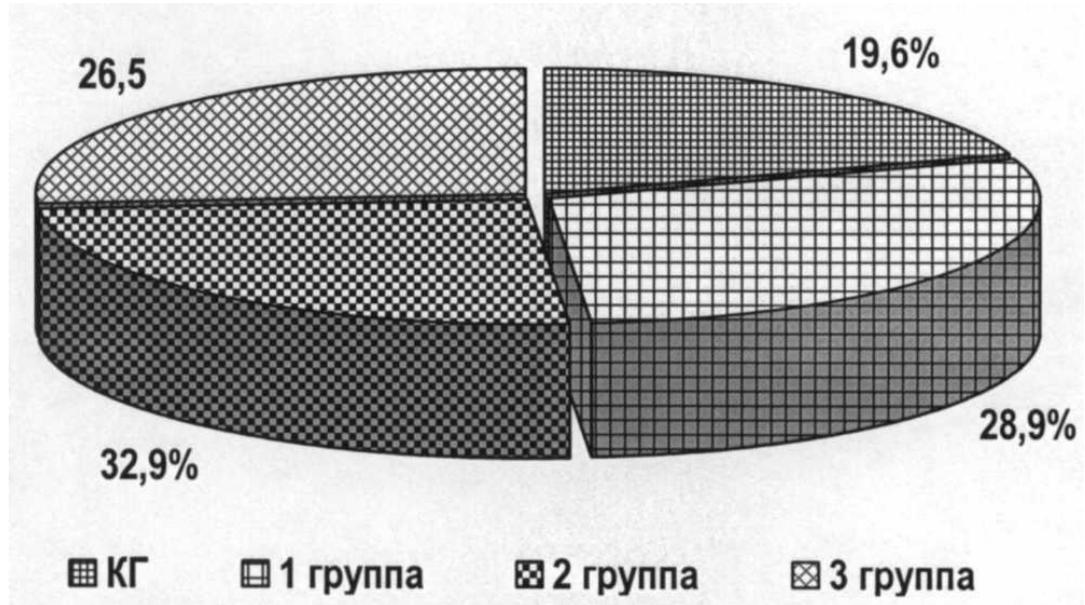
Исследование основано на анализе данных динамического обследования и лечения 80 больных с острой недостаточностью мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, которые находились на стационарном лечении в неврологическом отделении клиники СамМИ. Диагноз острого нарушения мозгового кровообращения ставился в соответствии с классификацией Шмидта (1985).

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

- 1 группу составили 28,9% больных, при лечении которых применяли нейропротективную терапию с использованием церебролизина;
- 2 группу - 25,0% больной, получавший нейропротективную терапию с использованием милдроната;
- 3 группу - 26,5% комбинированную нейропротективную терапию с использованием милдроната и церебролизина;
- контрольную группу составили 10 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 (рис. 2.1).

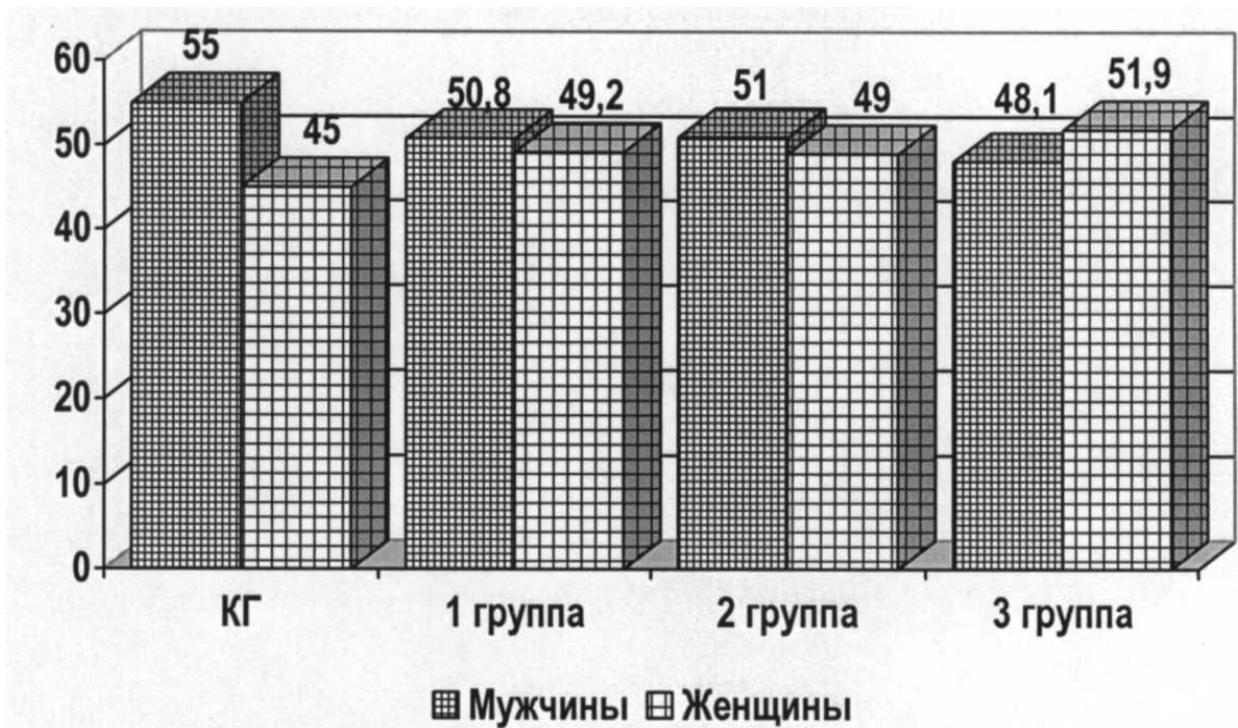
С целью адекватной оценки применяемой терапии группы больных были сформированы таким образом, чтобы были сопоставимы по возрасту.

Рис. 2.1. Распределение больных по группам



Распределение наблюдаемых больных по полу показало, что женщин и мужчин было почти поровну во всех группах (рис. 2.2).

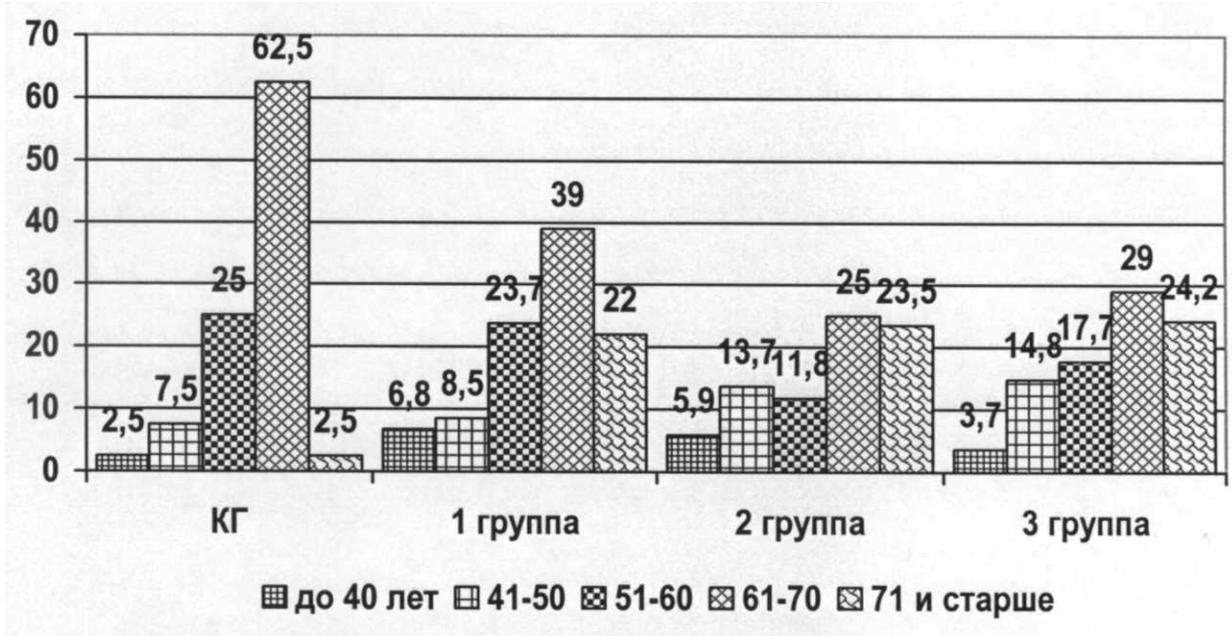
Рис. 2.2. Распределение больных ишемическим инсультом по полу



Пик заболеваемости приходится на период 61-70 лет, в 1 группе 39,0%, во 2 - 25,0%, в 3 - 29,0%, в КГ - 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 группе - 62,2 лет (рис. 2.3).

**Рис. 2.3. Распределение больных ишемическим инсультом по возрасту**



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) (рис. 2.4).

**Рис. 2.4. Локализация ишемического инсульта у наблюдаемых больных**



Огромное значение для больных с ИИ имеет значение сроки госпитализации, но, к сожалению, из общего количества больных 15,2% больных поступили в сроки до 3 часов от начала заболевания (табл. 2.1).

Таблица 2.1

## Сроки госпитализации наблюдаемых больных

Сроки	КГ	1 группа	2 группа	3 группа
	%	%	%	%
До 3 часов	17,5	18,6	11,8	13,0
3-6 часов	35,0	22,0	31,4	25,9
6-12 часов	15,0	30,5	17,6	20,4
12-24 часа	25,0	25,4	29,4	35,2
Спустя 24 часа	7,5	3,4	9,8	5,6
<b>Всего</b>	<b>19,6</b>	<b>28,9</b>	<b>25,0</b>	<b>26,5</b>

Подавляющее большинство больных поступили в стационар в сроки от 3 до 6 часов.

Анализ анамнестических данных и результатов клинического, инструментально-лабораторного обследования позволил диагностировать у больных 1 группы, следующие патогенетические подтипы ИИ: атеротромботический (АТИ) - у 59,3% больных, кардиоэмболический (КЭИ) - у 20,3%, лакунарный (ЛИ) - у 5,1%, неопределенный (НИ) - у 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 62,7% больных, КЭИ - у 21,6%, лакунарный (ЛИ) - у 13,7%, неопределенный (НИ) - у 2,0%, а у больных 3 группы АТИ - у 66,7% больных, КЭИ - у 16,7%, лакунарный (ЛИ) - у 7,4%, неопределенный (НИ) - у 3,7% больных. В контрольной группе у больных распределение по подтипам ишемического инсульта особого отличия от других групп не имело, наблюдалась аналогичная картина (табл. 2.2).

Таблица 2.2

## Патогенетические подтипы ишемического инсульта

Подтипы ИИ	КГ	1 группа	2 группа	3 группа
	%	%	%	%
Атеротромботический	47,5	44,1	52,9	59,3
Кардиоэмболический	22,5	18,6	15,7	13,0
Гемодинамический	17,5	10,2	13,7	14,8
Криптогенный	7,5	8,5	7,8	3,7
Лакунарный	5,0	13,6	7,8	5,6
Неопределенный	0,0	5,1	2,0	3,7

Большое значение в возникновении и развитии ОНМК имели сопутствующие заболевания, некоторые из них, могут рассматриваться как этиологические факторы или фоновые заболевания (табл. 2.3).

Таблица 2.3

## Фоновые заболевания ишемического инсульта

Нозологическая форма	1 группа	2 группа	3 группа
	%	%	%
ГБ	86,4	78,4	77,8
ЦАС	74,6	74,5	74,1
ИБС	52,5	23,5	31,5
Ревматизм	8,5	4,4	7,4
Аритмия	39,0	25,0	38,9
СДII типа	32,2	32,4	31,5

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.

Больные с ишемической болезнью сердца (ИБС) и признаками атеросклеротического поражения сосудов дуги аорты в 1 группе составили 52,5%, в 2 группе - 23,5% и в 3 группе - 31,5%.

ГБ и ИБС явились основными факторами риска, способствующими развитию и формированию ишемического нарушения мозгового кровообращения.

Также у трети больных этиологическим фактором явился сахарный диабет 2 типа, который при высоких значениях сахара в крови развивается ишемия кровеносных сосудов мозга.

У подавляющего количества больных было выявлено несколько факторов, вызывающих сосудистое поражение головного мозга (сочетание гипертонической болезни с ИБС или атеросклерозом, ИБС с СД 2 типа и т.д.).

Критерии отбора и формирования групп.

**Критерии включения:**

1. Возраст до 75 лет.
2. Первый полушарный ишемический инсульт, наличие следующих критериев:
  - фокальный ишемический неврологический дефицит;
  - длительность более 24 часов либо доказательства на КТ/МРТ, соответствующие мозговому инфаркту, независимо от длительности симптомов;
  - результаты КТ/МРТ - исследования, исключающие внутричерепное кровоизлияние или любое иное неишемическое поражение мозга;
  - нарушение сознания при включении в исследование (через 3 часа после поступления в инсультное отделение) в пределах 10-15 баллов по шкале комы Глазго;
  - подписание информированного согласия на участие в исследовании пациентом или его родственниками.

**Критерии исключения:**

- повторный инсульт;
- геморрагический инсульт;
- транзиторная ишемическая атака;
- ишемический инсульт в вертебробазилярной системе;
- расстройство сознания при поступлении до уровня сопора или комы;
- наличие деменции до развития инсульта, необходимость постоянного ухода;
- плохо контролируемая артериальная гипертензия с уровнем артериального давления более 200/100 мм рт.ст. (в течение 3 часов наблюдения после поступления в инсультное отделение вероятный высокий риск трансформации инфаркта);
- острый инфаркт миокарда;
- застойная сердечная недостаточность ФК III, IV;
- дисфункция печени с превышением уровня печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) более чем в 3 раза;
- почечная недостаточность, определяемая по содержанию креатинина в сыворотке  $> 132,6$   $\mu\text{моль/л}$ .
- анамнестические сведения и клинические данные о любых онкологических заболеваниях в течение последних 5 лет;
- наличие судорожного синдрома в анамнезе или в структуре настоящего заболевания;
- непереносимость препаратов Церебролизин и Милдронат;
- оценка по модифицированной шкале Ренкина  $> 4$  баллов (тяжелая инвалидизация, пациент прикован к постели, с недержанием и требует постоянного ухода и внимания);
- известные тяжелые сопутствующие соматические состояния, которые предположительно самостоятельно могут вызывать повышенный риск смерти в период лечения инсульта или в период наблюдения за больным (по мнению исследователя).

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1. Клинико-неврологическое обследование

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

Клинико-неврологические обследования проводились с детальным изучением неврологического статуса. Они включали определение состояния черепно-мозговых нервов, двигательной сферы (активные и пассивные движения, мышечный тонус, наличие парезов и параличей, сухожильных рефлексов, патологических рефлексов), чувствительной сферы (поверхностная, глубокая и сложная чувствительность), наличие координаторных нарушений, менингеальных знаков, расстройств высших корковых функций, нарушения сознания, а также симптомов отека мозга.

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.** Детальную количественную оценку неврологического статуса больного дает использование, в которой содержится балльная оценка уровня сознания, функции дыхания, степени выраженности оболочечных симптомов, нарушения окулоцефалических рефлексов, поражения черепных нервов, нарушения двигательных функций, тонуса мышц, чувствительности, поражения мозжечка, нарушения зрения, функции тазовых

органов, нарушение трофики тканей, состояния высших мозговых функций. Состояния тяжести инсульта оценивается от 0 до 49 баллов) 0 баллов означает смерть больного, а 49 баллов - отсутствие изменений в неврологическом статусе. По этой шкале оценивались наблюдаемые нами больные во всех трех периодах инсульта.

Нами была использована шкала для оценки динамики восстановления неврологического дефицита (Е.И.Гусев, В.И.Скворцова, 1991 г.)

1. Уровень сознания: 0 - кома- III, 1 - кома-II, 2 - кома-I, 3 - сопор, 4 - оглушение, 5 - ясное;
2. Тип дыхания: 0 - апноэ, 1 - гаспинг, 2 - атактическое, 3 - групповое периодическое, апнейстическое, 4 - Чейна-Стокса, 5 - регулярное гиперпноэ, постгипервентиляционное апноэ, 6 - норма;
3. Оболочечные симптомы: 0 - ригидность мышц затылка, 1 - выраженный симптом Кернига, симптом Бехтерева, 2 - умеренно выраженный симптом Кернига, 3 - норма;
4. Нарушение окулоцефалических рефлексов: 0 - отсутствие, 1 - общее ослабление, 2 - нарушение рефлекторного взора в сторону, 3 - феномен «головы куклы», 4 - норма;
5. Поражение систем черепных нервов: 0 - отсутствие зрачковых и корнеальных рефлексов, неспособность глотать и говорить, 1 - плавающие, поплавок-образные движения глазных яблок, вертикальный нистагм, симптом Гертвига-Мажанди, заметные нарушения других черепных нервов; 2 - парезы взора, выраженный горизонтальный нистагм, центральный парез 7, 12 ч.н., 3 - умеренный горизонтальный нистагм, центральный парез 7, 12 ч.н., 4 - норма;
6. Поражение пирамидного тракта: 0 - тетраплегия, 1 - пара- или гемиплегия, отчетливый тетрапарез, 2 - отчетливый пара- или гемипарез, умеренный тетрапарез, моноплегия, 3 - умеренный пара- или гемипарез, сильно выраженный монопарез, 4 - минимальная слабость в одной конечности, 5 - пирамидные знаки без слабости, 6 - норма;

7. Изменения мышечного тонуса: 0 - общая гипо- или атония, 1 - патологическая разгибательная реакция рук с атонией или слабой сгибательной реакцией ног, 2 - меняющийся тонус, горметонии, поза «децеребрационной ригидности», 3 - флексорная установка конечностей, 4 - умеренная асимметрия, поза «декортикационной» ригидности, 5 - норма;
8. Поражение мозжечка: 0 - невозможно выполнить координированное движение, 1 - умеренно выраженная атаксия туловища и конечностей, 2 - слабо выраженная атаксия конечностей, 3 - снижение мышечного тонуса, 4 - норма;
9. Расстройства чувствительности: 0 - гемигипалгезия, 1 - гипалгезия на одной конечности, по лоскутному типу, 2 - норма;
10. Нарушение зрения: 0 - амавроз с двух сторон, гемианопсия, 1 - снижение остроты зрения, частичное сужение полей зрения, 2 - норма;
11. Нарушение функций тазовых органов: 0 - отсутствие контроля, 1 - императивные позывы, 2 - задержка мочеиспускания, 3 - норма;
12. Нарушение трофики тканей: 0 - пролежни, 1 - сухость, шелушение кожи, 2 - норма;
13. Нарушение высших мозговых функций: 0 - грубая сенсомоторная афазия, апраксия, агнозия, 1 - моторная афазия, неполное понимание речи, 2 - элементы моторной афазии, 3 - норма.

**Шкала Glasgow.** Шкала Glasgow позволяющая изолированно оценивать уровень расстройства сознания, и которая включает в себя количественную оценку следующих функциональных реакций: открывание глаз, двигательный ответ, речевые реакции. Пределы колебаний по данной шкале составляют от 3 до 15 баллов, где 3 балла соответствует коме, а 15 - ясному сознанию.

**Шкала Бартеля,** интегральный показатель которой Barthel-индекс отражает способность больного есть, купаться, умываться, одеваться, контролировать тазовые функции, пользоваться туалетом, переходить с кровати на стул, передвигаться, собираться по лестнице, т.е. качества жизни. Согласно

этой шкале пределы колебаний от 0 до 45 баллов соответствуют тяжелой инвалидизации (умеренное ограничение неврологических функций), от 70 до 100 баллов - минимальному ограничению или сохранению неврологических функций, при этом больной достаточно успешно сам обслуживается без посторонней помощи: самостоятельно ест, одевается, встает с постели и стула, проходит расстояние равное, по меньшей мере, кварталу, спускается и поднимается по лестнице (табл. 2.4).

Таблица 2.4

### Шкала Бартеля для оценки качества жизни пациентов (1965 г.)

Вид деятельности	Условия	Баллы
Все категории деятельности	Не может выполнить любое действие	0
Питание	независимо	10
	с помощью	5
Ванна	без помощи	5
Личный туалет	независимо	10
	с помощью	5
Одевание	независимо	10
	с помощью	5
Контроль дефекации	всегда	10
	редкое недержание	5
Контроль мочеиспускания	всегда	10
	редкое недержание	5
Пользование туалетом	независимо	10
	с помощью	5
Переход со стула на кровать	независимо	15
	с минимальной помощью	10
	может сидеть, но необходима	
	помощь для перехода	5

Передвижение	независимо на 45 метров	15
	с помощью на 45 метров	10
	в инвалидном кресле на 45 метров	5
Подъем по лестнице	независимо	10
	с помощью	5
Итого:		

Однако это не означает, что он способен жить один, поскольку остаются некоторые самоограничения: больной может быть не в состоянии готовить пищу, убирать дом, встречаться в обществе. По данной шкале обследовались наблюдаемые нами больные в раннем и позднем восстановительных периодах. Данная шкала не позволяет проводить детальную количественную оценку неврологического статуса больного, что ограничивает ее применение в острейшем периоде инсульта.

**Шкала Lindmark.** Стрoение шкалы Lindmark (1988) несколько более сложное. Она включает в себя ряд шкал, при этом величина балльной оценки максимальна при нормальной функции. Подшкала А характеризует способность больного к выполнению активных движений в руке (с максимальной оценкой функции каждой руки 57 баллов) и ноге (36 баллов) - всего 186 баллов, В - способность к выполнению быстрых переменных движений (максимальная совокупная оценка 24 балла), С - подвижность больного (максимальная оценка - 27 баллов), D - равновесие (максимальная оценка - 21 балл), Е - состояние поверхностной и глубокой чувствительности (52 балла), F - выраженность болевых ощущений в суставах (при полном отсутствии болей ставится оценка 34 балла) и G - подвижность в них (максимальная оценка - 104 балла). Таким образом, интегральная оценка состояния здорового испытуемого - 448 баллов. Результаты детального клинико-неврологического обследования значительного контингента больных в раннем восстановительном периоде инсульта позволили установить, что тяжелому течению заболевания с выраженной очаговой неврологической симптоматикой соответствует ин-

тегральная оценка по шкале Lindmark менее 345 баллов, инсульту средней тяжести - 345 - 404 балла, инсульту с ограниченными последствиями - 404 балла и выше, что было использовано при выделении клинических групп больных.

### **2.2.2. Параклинические диагностические исследования**

Электроэнцефалография проводилась с целью определения функциональной активности коры головного мозга у больных с ишемическим инсультом, позволила сравнить глубину патологических изменений у больных с различной величиной ишемического очага и локализации, а также наблюдать за динамикой состояния мозга в процессе лечения.

ЭЭГ снимали на компьютерном электроэнцефалографе «Medlek», GB, при этом использовалась схема отведений по Юнгу. Больной находился в свето- и звукоизолированном помещении, в состоянии покоя. При удовлетворительном состоянии больного проводились функциональные пробы на открывание и закрывание глаз, на гипервентиляцию (частое, глубокое дыхание в течение 3 минут). Полученные электроэнцефалограммы подвергались визуальному анализу с определением качественных характеристик доминирующей активности, ее регулярности, пространственного распределения, выраженности отдельных ритмов ЭЭГ, наличия очагов патологической активности и патологических феноменов, межполушарной асимметрии. Оценивались качественные параметры реакции активации - степень десинхронизации и угасания основной активности. Определялась выраженность реакции ЭЭГ на гипервентиляцию. Количественный анализ проводился на участке ЭЭГ, регистрируемом в течение 10 секунд, и включал определение следующих показателей в покое и при стимуляции:

1. Индекс основного ритма.
2. Частота, средняя амплитуда основного ритма
3. Индекс медленноволновой активности

#### 4. Количество билатерально-синхронных пароксизмов

**Методика нейроофтальмологического обследования больных.** С целью осмотра состояния склеры и конъюнктивы использовался метод бокового освещения, который проводился в затемненной комнате.

Матовую электрическую лампу устанавливали на уровне глаз обследуемого, слева и впереди от него на расстоянии 50-60 см. Свет от лампы фокусировался на глазу с помощью лупы +20 Д. При осмотре обращали внимание на ход, рельеф, цвет, наполнение цилиарных сосудов, проверяли реакцию зрачка на свет, конвергенцию, аккомодацию, так как инъецированность склер, изменение окраски конъюнктивы, ослабление зрачковых реакций могут косвенно свидетельствовать о сосудистой патологии.

Осмотр глазного дна методом биомикроскопии проводился с помощью щелевой лампы «Opton 35 SL-M» в затемненной комнате с установкой бинокулярного микроскопа на уровне исследуемого глаза, а источника света - сбоку под углом 30-45° к оси микроскопа.

При осмотре глазного дна оценивался калибр крупных сосудов, состояние их просвета и стенки, артериовенозное соотношение (в норме 2:3), артериовенозные перекресты, состояние мелких сосудов, ветвистость сосудистого дерева, наличие изменений сетчатки, диска зрительного нерва.

**Компьютерная томография головного мозга.** Компьютерная томография проводилась в отделении компьютерной томографии Диагностического центра города Самарканда на рентгеновском компьютерном томографе "SOMATOM CR" фирмы "SIEMENS" (Германия). Компьютерную томографию выполняли фактически с целью определения расположения очага поражения и тяжести морфологических изменений головного мозга без контрастного усиления.

Компьютерная томография головного мозга проводилась со временем сканирования 5 с, получения изображения 1,5 сек, количеством детекторов 512, углом поворота рентгеновской трубки 180 и диаметром полей исследования 24 см. Лучевая нагрузка: кожная доза составила 1,5-3 рад, глубинная -

0,5-0,8 рад. Порог чувствительности к перепаду плотности равен 5 едН (0,5%).

При проведении исследования больного укладывали на спину. С помощью специальных подставок голова пациента фиксируется таким образом, чтобы плоскость томографа была параллельна плоскости, проходящей через линию, соединяющую наружные углы орбит и наружные слуховые проходы (орбито-меатальная линия). Чтобы обе половины головного мозга располагались симметрично, голову тщательно фиксировали. После введения сведений о пациенте в компьютер, переходили на непосредственное выполнение томограмм с применением методики искусственного усиления изображения КТ срезов.

При расшифровке компьютерных томограмм головного мозга анализировали очаги поражения (размеры, границы, коэффициент поглощения и плотность очага), величину смещения структур средней линии, состояние желудочковой системы и ликвородинамических пространств головного мозга. Размеры очага измеряли в сантиметрах, коэффициент поглощения очага сравнивали с плотностью серого и белого вещества головного мозга методом денситометрии, измеряемым в единицах Хаунсфилда (ЕдН).

### **2.3. Статистическая обработка результатов исследований**

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $P$ ) при проверке нормальности распределения (по критерию

эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F - критерий Фишера). Статистическая значимость для качественных величин вычислялся с помощью  $\chi^2$  критерий (хи-квадрат) и z-критерий. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ . Корреляционные связи определялись с использованием по Пирсону.

### **Глава 3. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ И ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОЛУШАРНЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ И ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ЦЕРЕБРОЛИЗИН**

#### **3.1. Клинико-патогенетическая и неврологическая картина острейшего и острого периода полушарного ишемического инсульта**

Известно, что у 80% выживших после инсульта развивается та или иная степень ограничений в повседневной жизни из-за речевых, двигательных расстройств, а также когнитивных нарушений. Степень восстановления различных функций во многом зависит от своевременного начала лечения инсульта и его ранней реабилитации, т.е. от начала дифференцированной терапии инсульта в пределах «терапевтического окна». В то же время значимость своевременного и адекватного медикаментозного лечения так же не вызывает сомнения. Учитывая наличие большого арсенала лекарственных средств различных групп, обладающих нейропротективным эффектом, предоставляемых современной фармацевтической отраслью, появились широкие возможности при их выборе. На сегодняшний день, выбор лекарственного средства при лечении различных заболеваний, во многом определяется временными лечебно-диагностическими стандартами, предоставленными в рекомендациях со стороны Министерства Здравоохранения, а так же собственной инициативой врача, исходя из его личного практического опыта. Мы решили изучить эффективность нейропротекторов пептидного происхождения. Причиной данного выбора явились то, что они обладают высокой биологической активностью и доступностью, малой молекулярной массой, позволяющей проникать в клетки, короткой времени их жизни, в связи с чем, у препаратов максимально меньше проявляются побочные эффекты, мульти-modalностью, обеспечивающееся сложным составом и органоспецифичностью воздействия. Такими критериям отвечает оригинальный препарат «Це-

ребролизин», Австрийской компании «Ever», т.к. препарат биологического происхождения и содержит в себе низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, способные проникать через гематоэнцефалический барьер. Над препаратом производятся длительные и многоцентровые исследования в рамках доказательной медицины во многих странах мира, и уже получены первичные обнадеживающие результаты. Препарат «Церебролизин» внесен в список ЖВЛ (жизненноважных лекарств) и включен в состав лечебно-диагностических стандартов многих стран, в том числе РУз.

Для оценки клинической и неврологической эффективности препарата «Церебролизин» при МИ, мы провели собственное клиническое исследование, включающее детального анализа речевых, атакто-диагностических и двигательным расстройств, при плушарных очагах ишемического инсульта. Учитывая наличие «дозазависимого» эффекта лекарственного средства, больные получали препарат с расчета 50 мл/сутки внутривенно капельно, в разведении на 200 мл. 0,9% раствора натрия хлорида.

Для объективной оценки эффективности неропротективной терапии при различных типах ишемического инсульта (ИИ), имеется необходимость в детальном клиническом и неврологическом анализе каждого случая до, и после проведения лечения определенным препаратом. Соответственно поставленным нами задачам, в клиническом разделе данного исследования, мы произвели детальный клинико-неврологический анализ состояния больных полушарным ИИ, получавших лечение препаратами Церебролизин (1 группа), Милдронат (2 группа), при сочетанном применении этих средств (3 групп), а так же больных контрольной группы (КГ); т.е. всех 204 случаев заболевания.

Результаты анализа клинической и неврологической семиологии при различных патогенетических подтипах ишемического мозгового инсульта полушарной локализации, представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1

**Клиническая и неврологическая семиология при различных типах  
ишемического инсульта**

Тип инсульта		Тип ишемического инсульта					Всего
		АТР	ЛИ	КЭ	ГД	ГР	
Столбцы		1	2	3	4	5	6
Сознание	Ясное	34	35	7	15	15	103
	Ступор	20	9	9	6	8	52
	Сопор	10	0	15	5	5	35
	Кома	6	0	4	0	2	15
Головная боль		42	28	16	12	9	107
Менингизм		17	0	19	0	0	36
Тошнота и рвота		25	2	8	4	6	45
Эписиндром		6	3	24	2	0	35
Стволовые нарушения		12	7	6	8	2	35

Как видно из таблицы, имеются достаточно большое количество различий в клинической семиологии острейшего периода при различных патогенетических подтипах ИИ. Например, нарушения сознания по коматозному типу нами отмечались при КЭ (11,4%), АТР (8,6%) и ГР (6,6%) типах инсульта, тогда как при ЛИ и ГД инсультах больных с коматозным нарушением сознания не было. При КЭ и АТР типах инсульта, чаще всего выявлялись нарушения сознания по типу сопора (42,8% и 14,3% соответственно) и ступора (25,7% и 28,6% соответственно). Меньше всего нарушения сознания отмечались у больных ЛИ мозга.

Головная боль, как общемозговая и очаговая симптоматика, присутствовала в жалобах больных при всех типах ИИ, но больше всего они были выражены при КЭ, ЛИ и АТР типах (45,7%, 63,6% и 60% соответственно).

У больных с ИИ головные боли носили гипертензионный и сосудистый характер.

Особого внимания заслуживает фокальный эпилептический припадок, возникающее внезапно, сопровождающееся нарушением сознания. Вслед за припадком наблюдается грубая очаговая симптоматика. Такое начало очень характерно для КЭ (68,5%), и реже ЛИ и АРТ (6,8% и 8,5% соответственно). Судорожный синдром при ИИ развивается на первые минуты или секунды заболевания, обычно однократный и купируется самопроизвольно, о чем свидетельствуют анамнестические данные, собранные со слов родственников больных или же свидетелей.

Заслуживает внимания результаты анализа состояния больных полученные с помощью применения стандартных неврологических шкал: Гусева-Скворцовой и Оргогозо.

**Таблица 3.2**

**Показатели стандартных неврологических шкал**

	АТР	ЛИ	КЭ
Шкала Гусева-Скворцовой	30,8±4,1	44,2±3,5*	28,5±2,5^^
Шкала Оргогозо	35±5	70±10**	31±7^^
	ГД	ГР	Всего
Шкала Гусева-Скворцовой	36,4±3,5	34,6±2,1^	34,9±3,1
Шкала Оргогозо	55±5**	40±10^	46,2±7,4

**Примечание** \* - различия относительно данных группы АТР значимы (\* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ ), ^ - различия относительно данных группы АТР значимы (^ -  $P < 0,05$ ), различия между данными групп ГР и ГД незначимы ( $P > 0,05$ )

Как видно из таблицы, по шкале Гусева-Скворцовой, наиболее высокие баллы были у больных с ЛИ и ГД типом ишемического инсульта, но при сравнении, между этими группами больных показатели шкалы достоверно

различались и были высокими у больных ЛИ ( $P < 0,01$ ). Так у больных ЛИ мозга, показатели данной шкалы приближались к 45 баллам, что соответствует определению «средней тяжести» неврологического дефекта. Тогда, как при КЭ типе инсульта тяжесть неврологического дефекта по данной шкале был достоверно низким по сравнению не только со средними показателями всей группы ( $P < 0,01$ ), но и по сравнению с больными АТР инсультом, а из-за очевидного различия в тяжести, больные ЛИ мозга, вовсе не нуждается в сравнении с КЭ.

В некотором отношении между шкалами Гусева-Скворцовой и Оргогозо прослеживается корреляционная связь. Как видно из таблицы 3.2, при ЛИ и ГД инсультах показатели шкалы Оргогозо были максимально высокими, а в случаях КЭ и АТР типов инсульта - низкими. Нами выявлены достоверные различия по данной шкале между группами ЛИ и АТР, а так же группой ГД инсульта ( $P < 0,01$ ). Показатели группы больных КЭ инсультом, по шкале Оргогозо, достоверно отличалась и от общих усредненных показателей, что еще раз подтверждает тот факт, что, именно больные КЭ инсультом составляют наиболее тяжелый контингент больных, и нуждаются в особом внимании и лечении ( $P < 0,01$ ).

### **3.2. Этиопатогенетический и клинико-неврологический анализ полушарных ишемических инсультов в 1 группе больных**

Как было сказано выше, в 1 группу исследования включены больных с полушарной локализацией ишемического МИ, отбор больных в группы исследования осуществлялся по принципу случайного выбора. В 62,7% случаях очаг ишемического инсульта имел левополушарную локализацию, а в 37,3% случаях - правополушарную.

Среди больных левополушарной локализацией ишемического инсульта (ИИ), лиц женского пола было 59,5%, мужского, соответственно - 40,5%.

Из больных правополушарной локализацией ИИ, лица женского и мужского пола составили 31,8% и 68,2% случаев.

В качестве этиологических фактов МИ в 1 группе больных нами были выявлены такие заболевания, как артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз (АТ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), мерцательная аритмия (МА), ревматизм (Р).

Результаты ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий у этой группы больных (дуплексное сканирование) подтверждает наиболее выраженные поражения артерий справа, в русле которых выявляются более выраженные склеротические стенозы, извитости артерий и т.д., по сравнению с правой стороной.

Результаты нашего исследования показали, что гемодинамические (ГД) и гемореологические (ГР) инсульты наблюдались в бассейнах обеих сонных артерий, как у лиц женского, так и мужского пола, но чаще всего в бассейне правой СМА. В происхождении этих типов ИИ прежде всего имели значение заболевания сердца, крови, гиповолемические состояния и т.д.

Особое внимание заслуживает выявленное нами различия в латерализации очага ИИ в зависимости от возраста больных. Так, при левополушарных очагах ишемии, средний возраст больных был меньше, по сравнению с правополушарным инсультом. Этот показатель у лиц женского пола имел достоверное различие. Сопоставительный анализ этиологического фактора инсульта и возраста больных показал, что тенденцию к «омоложению» левополушарных инсультов определяют в основном кардиогенные эмболии у молодых лиц ревматическим поражением сердца и лакунарные инфаркты мозга.

Таким образом, тяжесть клинической картины ишемического инсульта определяется патогенетическим механизмом развития ишемии мозга, которое в свою очередь зависит от факторов инсульта. Исходя из этого, можно заключить, что именно своевременное распознавание патогенетического механизма ишемического повреждения мозга в пределах «терапевтического ок-

на», и подключение этиопатогенетической и дифференцированной терапии инсульта, является постулатом эффективной терапии.

### **3.3. Особенности речевых расстройств и ее динамика на фоне лечения препаратом Церебролизин**

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что, даже при одинаковой локализации очага МИ, у разных больных наблюдаются некоторое различие в очаговой неврологической картине и в картине расстройств высших корковых функций. Это обстоятельство подтолкнуло на детальное изучение афазии, как неоднородного и системного расстройства речевой деятельности, возникающего при поражении левого полушария у правшей, на модели МИ. Исследование высших корковых функций, таких как речь, праксис, гнозис, движение, производились в острейшем и в остром периоде инсульта, т.е., до начала лечения и к концу 20-22 суток заболевания. Для верификации МИ было произведено КТ исследование головного мозга. Производился сравнительный анализ речевых и двигательных расстройств при лечении препаратом «Церебролизин» в дозе 50 мл/сут.

Речевые нарушения и двигательная активность больных были изучены в острейшем и в остром периоде МИ, т.к. к этой стадии заболевания ограничивается ядерная зона поражения, и формируется стойкая очаговая неврологическая симптоматика. В острейшей и острой стадии МИ афазия в большинстве случаев носила тотальный характер, а такие формы как сенсорная афазия, амнестическая афазия, семантическая афазия, афферентная моторная афазия проявлялись позднее. Так к острому периоду у больных нами чаще всего выявлялись эфферентная моторная и тотальная афазия (табл. 3.3).

Сенсорная афазия (СА), возникающая при локализации очага в височной области (зона Т-1), нами чаще выявлялась в острейшем периоде МИ (3 случаях). Кроме этого, в этой стадии инсульта, СА имела наиболее тяжелое проявление, в виде отсутствия активной речи (в 2 случаях), непонимания об-

ращенной речи и превращения высказываний в «словесный салат». Сенсорная афазия у наших больных имела хорошую динамику, и у всех больных отмечалось восстановление и к концу острого периода мы обнаружили затруднения в восприятии быстрой речи, невозможность различать фонематически схожих слов. У 2 больных, ранее страдавших тотальной афазией (ТА), к концу острого периода, она трансформировалась в СА.

Таблица 3.3

**Формы афазии и их динамика при левополушарных очагах МИ  
у больных до и после лечения препаратом Церебролизин**

	Острейший период	Острый период
	%	%
Сенсорная афазия (Вернике) (СА)	8,8	9,1
Амнестическая афазия (АА)	5,9	4,5
Афферентная моторная (АМА)	8,8	13,6
Эфферентная моторная (ЭМА)	26,5	22,7
Динамическая афазия (ДА)	17,6	18,2
Семантическая афазия (СеА)	5,9	9,1
Тотальная афазия (ТА)	26,5	22,7
<b>Всего</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

Акустико-мнестическая или амнестическая афазия (АА), выявлялась при поражении средних отделов левой височной коры, проявлялась нарушением запоминания речевой информации и как следствие этого расстройством его воспроизведения. Как видно из таблицы, данная афазия так же в 5,9% случаях в наиболее тяжелой форме выявлялась в острейшей стадии МИ. Эти больные не могли воспроизвести ни одно слово обращенной речи, но этот дефект старались компенсировать жестикомиями. На фоне проводимого лечения, в одном случае АА полностью редуцировала, а у одного мужчины, сохранялось некоторые затруднение запоминания.

Афферентную моторную афазию (АМА) мы наблюдали при поражении нижнетеменных отделов левого полушария мозга, и она была обусловлена апраксией речедвигательного аппарата (языка, щек, челюстей, голосовых связок). Этот тип афазии нами выявлена у 3 больных в острейшем, и у 2 из них, в остром периоде МИ, и она чаще сочеталась с элементами сенсорных расстройств. Но в отличие от сенсорной афазии, даже при их сочетании, у больных мы наблюдали улучшение речи под зрительным контролем (проба с зеркалом). Только в 1 случае, ТА, к 22 дню заболевания, трансформировалась в АМА.

Как видно из той же таблицы, семантическую афазию (СеА) мы в 2 случаях выявили в острейшем периоде МИ, и количество больных не уменьшилось острому периоду МИ. В данном случае клинически мы выявляли нарушение понимания предложений с конструкцией родительского падежа, с логическими инверсиями и переходящими глаголами. У этих больных с семантической афазией была нарушена калькуляция.

Эфферентная моторная афазия (ЭМА), или афазия Брока, выявлялась у  $\frac{1}{4}$  больных в острейшем периоде МИ, и была обусловлена поражением премоторной области лобной коры, но более грубое нарушение речи в виде его полного отсутствия или персеверации одного звука, слова. К концу 20-21 дней лечения, она была установлена у 5 больных, в 1 случае из них ранее имело место ТА.

Динамическая афазия (ДА), возникающая при поражении лобных долей мозга, выявлялась у 6 (20%) больных в острейшем периоде МИ. При тяжелых проявлениях данного типа афазии, которая так же отмечалась у мужчин, мы наблюдали апатико-абулический синдром, яркое проявление хватательного автоматизма, а у % больных - псевдобульбарный синдром. К концу острого периода МИ почти у всех больных ДА регрессировала в качественном плане и только у 4 больных сохранялись ее элементы.

Таким образом, исследование и сравнительный анализ речевых расстройств, при левополушарных очагах ишемии показал, что у больных при

лечения препаратом «Церебролизин», речевые нарушения редуцируются как в количественном, так и в качественном отношении.

### **3.4. Расстройства гнозиса и ее динамика на фоне лечения препаратом Церебролизин**

Нейропсихологическая симптоматика при сосудистых заболеваниях мозга наблюдаются и в тех случаях, когда не обнаруживается очаговая неврологические симптомы. Наиболее распространенными корковыми расстройствами, выявляемыми при поражениях мозга, являются агнозии - нарушение познания при сохранности первичных анализаторных функций: тактильных, соматосенсорных, слуховых и зрительных. В таблице 3.4, представлены формы агнозии, выявленных нами у больных ишемическим МИ, и их динамики на фоне лечения препаратом Церебролизин.

**Таблица 3.4**

#### **Клиническая характеристика и динамика гностических нарушений при ишемическом мозговом инсульте**

	Острейший период	Острый период
Соматоагнозия (СоА)	20,7	18,8
Тактильная агнозия (ТЛА)	44,8	43,8
Слуховая агнозия (СЛА)	17,2	18,8
Предметная агнозия (ПрА)	10,3	12,5
Оптико-пространственная (ОПА)	6,9	6,3
<b>Всего</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

Соматоагнозия (СоА) - субъективное нарушение схемы тела, расстройство узнавания частей тела и их взаимоотношений. Данный нейропсихологический синдром представляет собой одну из наиболее чаще встречающихся форм агнозий и проявляется в тех случаях, когда очаг поражения

располагался в правой теменной области (в 6 наблюдениях). Больные с СоА в тяжелых случаях игнорировали наличие левой половины тела, а в более легких случаях, распознавая свои конечности, отрицали левосторонний дефект (парез или пlegию). В основном при данном типе СоА, патогенетический вариант ИИ носил атеротромботический и кардиоэмболический характер. По мере разграничения «ядерной» зоны поражения мозгового вещества, у половины больных к концу острого периода МИ, явления СоА редуцировали.

Тактильная агнозия (ТлА) или астерогноз - проявляется нарушением узнавания формы и/или текстуры предмета на ощупь. Выявлялся при поражении теменной области, где располагаются вторичные корковые поля чувствительного анализатора (у 13 больных). Данный тип агнозии проявляется в конечностях, противоположных к очагу поражения мозга, больше всего у лиц мужского пола (в 8 случаях из 13), и на фоне лечения наблюдался достаточно хороший регресс.

Слуховая агнозия (СлА) - возникающая при поражении височных областей, нами выявлялась в 5 случаях. При поражении височной доли правого полушария мозга, нарушалась способность различать различных шумов, звуков, речи близких и т.д. Тогда, как при левополушарных инсультах, СлА сливалась в синдром сенсорной (чаще тотальной) афазии, и нельзя было разделить ее от данного синдрома. В динамике, на фоне лечения, отмечалось заметное улучшение только при правополушарных инсультах.

Зрительная агнозия - в диагностическом плане это наиболее сложное, а в клиническом плане, неименее изученное нарушение высших корковых функций. Она была выявлена у 5 (%) больных с расположением очага в теменно-затылочной-височной области. Выделялись два вида зрительной агнозии, это предметная (ПрА) в 3 случаях, и оптико-пространственная агнозия (ОпА) - в 2 случаях. При ПрА у больных нарушалось распознавание знакомых лиц и бытовых предметов, но прислушиваясь и ощупывая они узнавали без ошибочно. При ОпА, больные затруднялись в ориентировке в пространстве: при передвижении по комнате с препятствиями, при заправке постели,

одевании одежды, при графическом изображении объемных предметов и т.д. При таком зрительном дефекте, на фоне лечения инсульта, при включении адаптационных механизмов и при выработке навыков, отмечался хороший регресс.

Таким образом, изучение динамики расстройств гностических функций у больных мозговым инсультом показал, что на фоне лечения препаратом Церебролизин, наиболее распространенные гностические нарушения, такие как СоА, ОпА и ПрА, к концу острого периода восстанавливаются достаточно эффективно (на 45-55%). Если учесть то, что гностические функции реализуются вторичными корковыми полями различных анализаторов, локализуемых в основном на стыке различных долей мозга и имеющих кровоснабжение от бассейна двух и более артерий (зоны смежного кровоснабжения), то становится ясным, эффективное восстановление гностических функций обусловлены несколькими факторами:

1. Компенсацией нарушенного кровотока из смежного бассейна вследствие улучшения микроциркуляции под влиянием вазоактивных средств.
2. Повышением нейропластичности мозговых функций под действием нейротропных препаратов.
3. Компенсацией одних гностических функций, вследствие дополнительного включения других анализаторных систем.

Резюмируя результаты исследования различных гностических и речевых функций при мозговом инсульте можно заключить, что расстройства высших корковых функций при поражении различных участками мозга, отличаются клиническим полиморфизмом, эффективно поддаются лечению и компенсации. Препарат Церебролизин, в силу своей мультимодальностью и органос-пецифичностью эффективностью, высокой биологической доступности, зарекомендовал себя как весьма эффективное средство лечения полусферного ишемического мозгового инсульта.

### **3.5. Особенности влияния церебролизина на биоэлектрическую активность головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт в зависимости от локализации очага**

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 правом и левом полушарии 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  $\theta$ -ритма. Так, в лобных областях двух полушариях снижается интенсивность в диапазоне  $\sigma$ -ритма полушарии.

Снижение интенсивности в диапазоне  $\theta$ -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  $\alpha_1$ -ритма во всех областях двух полушарий на фоне увеличения интенсивности в диапазоне  $\alpha_2$ -ритма в пораженном полушарии в центральных и височных областях и в лобных областях интактного полушария. Статистически достоверно увеличивается интенсивность только в диапазоне  $\beta_1$ -ритма в лобных областях интактного и пораженного полушария.

Динамика частоты  $\alpha$  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.

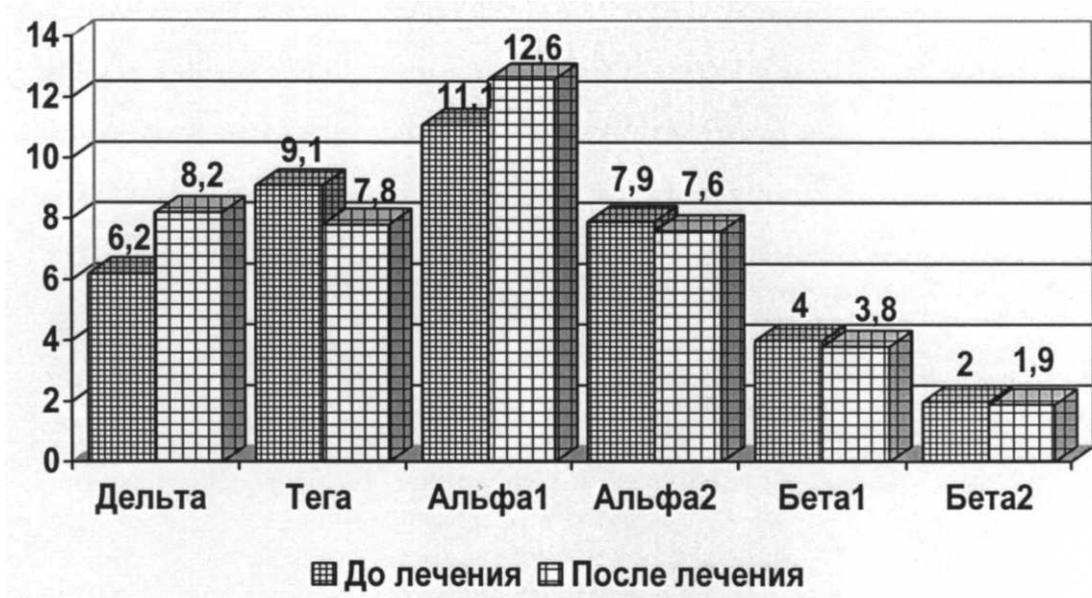
Динамика частоты  $\alpha$ -ритма до и после церебролизина свидетельствует об увеличении частоты в 2-х полушариях: в пораженном во всех областях

мозга и в интактном в лобных, центральных и затылочных областях, что свидетельствует о десинхронизирующем эффекте церебролизина у больных с локализацией инсульта в левом полушарии.

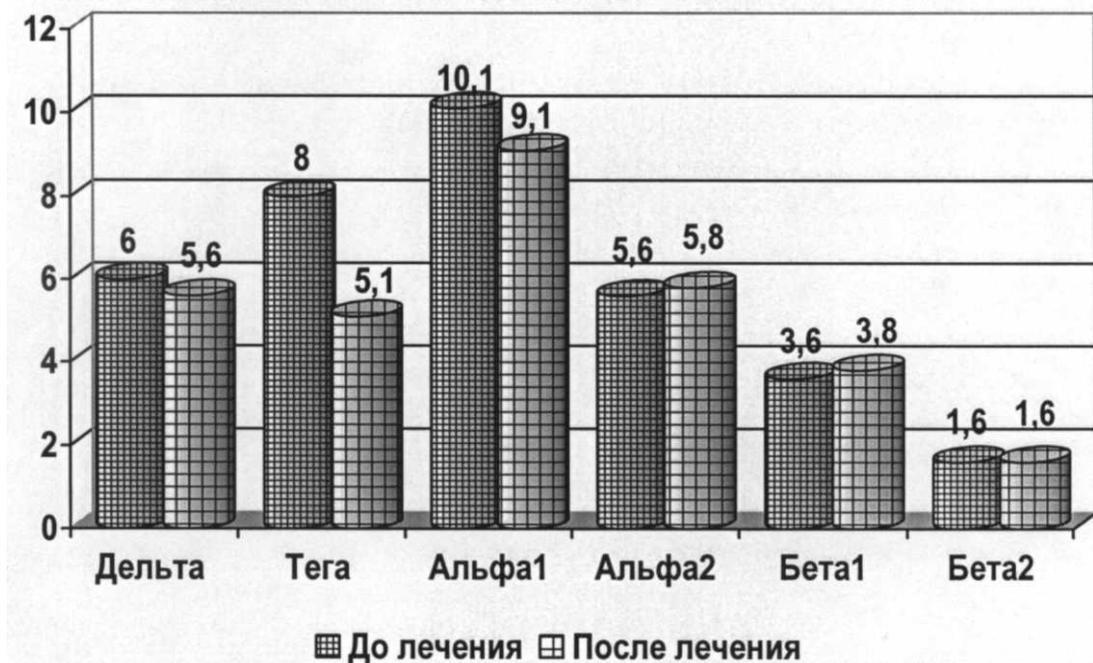
Анализ ЭЭГ под влиянием церебролизина показал, что для больных с локализацией очага правом полушарии тип изменений ЭЭГ характеризуется увеличением интенсивности в диапазоне медленных ритмов, особенно в диапазоне  $\delta$ -ритма. Так, в лобной, затылочной и височной областях двух полушарий увеличивается интенсивность  $\delta$ -ритма в пораженном полушарии в центральной области, и увеличивается интенсивность  $\theta$ -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  $\alpha_1$ -ритма в лобной и затылочной областях 2-х полушарий и в центральной области пораженного полушария на фоне снижения частоты  $\alpha$ -ритма в лобных, центральных областях двух полушарий и затылочной области пораженного. У больных с правополушарной локализацией инсульта под влиянием церебролизина снижается интенсивность в диапазоне  $\beta_1$ -ритма в лобных, височных областях двух полушарий и в затылочной области пораженного и  $\beta_2$ -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.

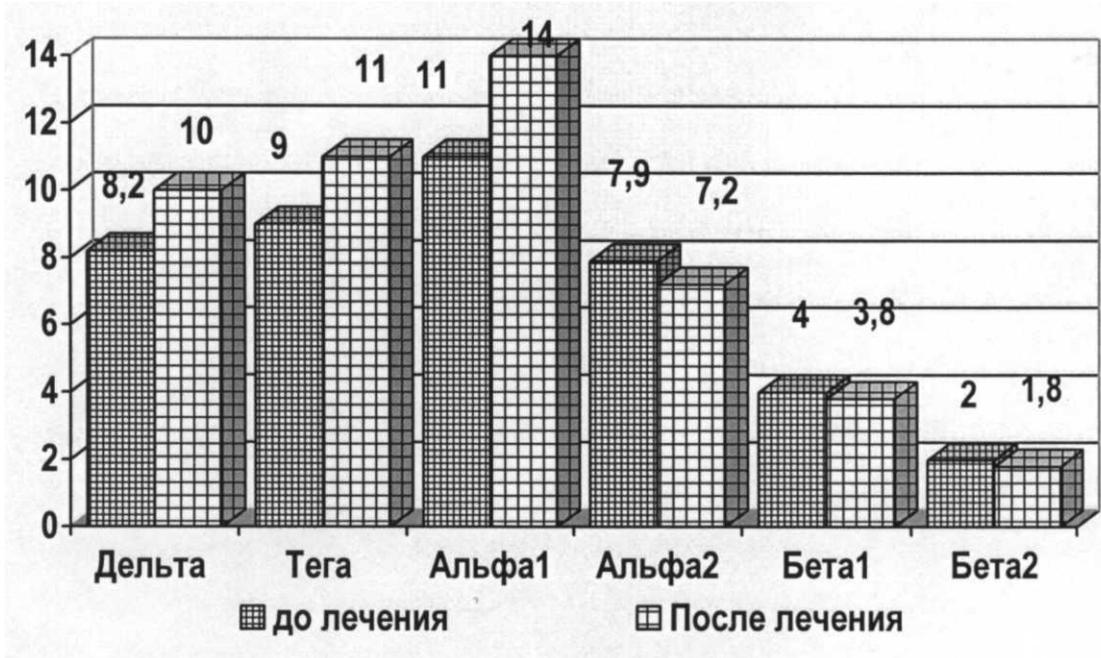
Анализ соотношения суммарной полушарной интенсивности основных ритмов ЭЭГ до и после курсового лечения церебролизина позволил представить интегрированные профили влияния церебролизина на биоэлектрическую активность головного мозга в пораженном и интактном полушарии у больных перенесших инсульт (рис. 3.1, рис. 3.2).



**Рис. 3.1.** Динамика суммарной интенсивности ритмов ЭЭГ в пораженном полушарии под влиянием церебролизина у больных, перенесших ишемический инсульт с локализацией очага в правом полушарии



**Рис. 3.2.** Динамика суммарной интенсивности ритмов ЭЭГ в пораженном полушарии под влиянием церебролизина у больных, перенесших ишемический инсульт с локализацией очага в левом полушарии



**Рис. 3.3.** Динамика суммарной интенсивности ритмов ЭЭГ в интактном полушарии под влиянием церебролизина у больных, перенесших ишемический инсульт с локализацией очага в правом полушарии



**Рис. 3.4.** Динамика суммарной интенсивности ритмов ЭЭГ в интактном полушарии под влиянием церебролизина у больных, перенесших ишемический инсульт с локализацией очага в левом полушарии

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

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 внутриполушарных взаимосвязей, что также может влиять на формирование полушарных ЭЭГ реакций на различные фармакологические препараты.

В формировании полушарных особенностей внутриполушарных и межсистемных взаимосвязей электрогенеза мозга важен и биохимический аспект. В настоящее время по содержанию многих нейромедиаторов и активности метаболизма установлена полушарная асимметрия. Так уровень N - ацетиласпартата, холина, инозитола выше в правом таламусе, песмекере  $\alpha$  - ритма, а содержание норадреналина в левом таламусе. Биохимическая асимметрия характерна и для коры в целом. В коре правого полушария больше содержится ГАМК, серотонина, выше активность ферментов (КОМТ - ацетилтрансферазы, MAO), а в левом гипоталамусе выше содержание норадреналина. Итак, учитывая, что механизмы действия церебролизина на ЦНС в значительной степени обусловлены влиянием на нейротрофические процессы и

нейромедиаторные системы. Наличие функционально-биохимической асимметрии мозга и полушарных особенностей реорганизации межполушарных взаимосвязей у больных инсультом определяет различные типы ЭЭГ реакции на церебролизин у больных с право- и левополушарным инсультом.

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.

Тип изменений структуры ЭЭГ у больных инсультом под влиянием церебролизина определяется полушарной локализацией ишемического очага. У больных с локализацией инсульта в правой гемисфере изменения биоэлектрической активности головного мозга под влиянием церебролизина характеризуется увеличением интенсивности в диапазоне  $\delta$ - и  $\alpha_1$  - ритмов в двух полушариях на фоне снижения интенсивности в диапазоне  $\theta$  - ритма в пораженном полушарии и некоторого снижения частоты  $\alpha$  - ритма. У больных с левополушарным инсультом церебролизин снижает интенсивность в диапазоне  $\delta$ - и  $\theta$  - ритмов в двух полушариях и повышает частоту  $\alpha$  - ритма.

Церебролизин оказывает более выраженное гармонизирующее влияние на структуру биоэлектрической активности головного мозга у больных с локализацией инсульта в левом полушарии, что в определенной степени обусловлено как нейробиохимической асимметрией мозга, так и особенностями постинсультной полушарной реорганизации метаболизма и церебральной гемодинамики у этой категории больных.

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.

## **Глава 4. ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МИЛДРОНАТА**

### **4.1. Клиническая характеристика больных при комплексной терапии с применением милдроната**

В повседневной клинической практике решение задач реперфузии и нейропротекции тесно связано друг с другом и ведется параллельно. Однако если восстановление церебрального кровотока сопряжено с определенным временным интервалом и часто ограничивается 3-6 часами развития ишемического инсульта, то нейропротекция не имеет столь жесткого ограничения. В связи с этим перспективным направлением лечения ишемического инсульта может считаться применение фармакологических препаратов, способных включиться в систему защиты мозга от окислительного стресса, предотвращающих свободнорадикальные процессы и обладающих антиоксидантным действием.

Однако, несмотря на очевидную целесообразность антиоксидантной терапии при гипоксии и ишемии мозга и многочисленные экспериментальные доказательства ее эффективности, до сих пор сохраняется дефицит доступных для широкой клинической практики антиоксидантных средств, также не вполне определены сроки и схемы их применения. С этой точки зрения безусловный интерес представляет Милдронат, структурный аналог гамма-бутиробетона (предшественника карнитина), синтезированный в 1972 г. российскими и латвийскими исследователями и выпускаемый латвийской фирмой Гриндекс. В Узбекистане Милдронат зарегистрирован Милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат) является конкурентным ингибитором гамма-бутиробетангидроксилазы. В основе фармакологического действия препарата лежит уменьшение содержания свободного карнитина и снижение карнитинзависимого окисления жирных кислот. Наряду с

этим, с одной стороны, ограничивается транспорт в клетки активированных форм жирных кислот, а с другой - задерживается их внутриклеточное накопление. В ответ на подобное изменение метаболических процессов предотвращается повреждение клеток, сохраняется возможность транспорта АТФ из митохондрий в места потребления и активизируется гликолиз, при котором для производства энергии используется химически связанный кислород. Тем самым, под действием Милдроната обеспечивается защита клеток в условиях ишемии.

Для адекватной оценки эффективности комплексной терапии использовалась контрольная группа состоящая из 40 больных с ИИ. Группы сопоставимы, при отборе больных пользовались критериями включения больных в исследование.

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/5 мл), 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).

Целью данных исследований изучение влияние препарата Милдронат на функциональные исходы инсультов.

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 1 группы не отмечалось. Такая же тенденция

наблюдалась и при других жалобах больных, что подчеркивает эффективность Милдроната (табл. 4.1).

Таблица 4.1

**Динамика субъективных неврологических симптомов у обследованных больных**

Симптомы	Группы	1 сутки	5 сутки	15 сутки	30 сутки	3 месяца
		%	%	%	%	%
Головокружение	2	29,4±6,4	37,3±6,8	37,3±6,8	33,3±6,6***	27,5±6,2***
	КГ	25,0±6,8	32,5±7,4	37,5±7,4	27,5±7,1	22,5±6,6
Головные боли	2	19,6±5,6	19,6±5,6	15,7±5,1	13,7±4,8**	7,8±3,8*
	КГ	30,0±7,2	25,0±6,8	22,5±6,6	22,5±6,6	20,0 ±6,3
Рвота	2	21,6±5,8	9,8±4,2	3,9±2,7	0	0
	КГ	15,0±5,6	12,5±5,2	10,0±4,7	5,0±3,4	0
Тошнота	2	17,6±5,3	13,7±4,8	11,8±4,9	5,9±3,3	2,0±1,9
	КГ	12,5±5,2	12,5±5,2	7,5±4,2	7,5±4,2	5,0±3,4
Колющая боль в области сердца	2	9,8±4,2	3,9±2,7	3,9±2,7	0	0
	КГ	7,5±4,2	7,5±4,2	5,0±3,4	2,5±2,5	0

Такая же тенденция наблюдалась при анализе динамики соматической симптоматики у обследованных больных обеих групп (табл. 4.2). Снижение остроты зрения в начале лечения отмечалась у 9,8% больных 2 группы и у 10,2% контрольной группы, а через 3 месяца во 2 группе отмечалось уже у 2,0% и в контрольной группе у 7,5%. Такие симптомы как бледность кожных покровов, повышенное потоотделение у больных 2 группы через месяц были купированы, а у больных контрольной группы сохранялись.

## Динамика соматической симптоматики у обследованных больных

Симптомы	Группы	1 сутки	5 сутки	15 сутки	30 сутки	3 месяца
		%	%	%	%	%
Снижение остроты зрения	2	9,8±4,2	7,8±3,8	5,9±3,3	3,9±2,7	2,0±1,9
	КГ	10,2±3,9	12,5±5,2	10,0±4,7	7,5±4,2	7,5±4,2
Повышени еАД	2	43,1±6,9	39,2±6,8	35,3±6,7	29,4±6,4***	19,6±5,6***
	КГ	62,5±7,7	35,0±7,5	35,0±7,5	30,0±7,2	30,0±7,2
Тахикардия	2	17,6±5,3	15,7±5,1	9,8±4,2	7,8±3,8*	3,9±2,7
	КГ	45,0±7,9	40,0±7,7	37,5±7,7	37,5±7,7	25,0±6,8
Побледнение кожи	2	15,7±5,1	9,8±4,2	3,9±2,7*	0	0
	КГ	37,5±7,7	32,5±7,4	25,0±6,8	15,0±5,6	5,0±3,4
Повышение потоотделения	2	11,8±4,5	9,8±4,2	5,9±3,3	0	0
	КГ	15,0±5,6	10,0±4,7	10,0±4,7	10,0±4,7	7,5±4,2

Для клиники инсультов характерно острое, внезапное развитие (в течение минут и часов) очаговой неврологической симптоматики, в соответствии с пораженными и вовлеченными зонами мозга. Также, в зависимости от характера, локализации инсульта и степени его выраженности наблюдается общемозговая и менингеальная симптоматика.

На фоне лечения Милдронатом у значительной части больных с ишемическим инсультом в остром периоде имеет место положительная динамика субъективных расстройств и очагового неврологического дефицита.

В ходе клинических исследований выявлено, что применение препарата Милдронат возможно при первых признаках начала заболевания. Среди аналогичных препаратов, назначаемых в остром периоде, препарат Милдронат значительно отличается тем, что действует патогенетически правильно - направляет энергообразование в ишемизированных клетках на эффективный

путь, снижающий расход кислорода. Благодаря этому клетки головного мозга выживают.

Исследования показали, что включение препарата в комплексное лечение инсульта повышает физические способности пациентов, перенесших это заболевание. У них быстрее купируются неврологические дефекты, в том числе двигательные и координаторные расстройства. А это чрезвычайно важно, поскольку нарушения двигательной функции (парезы и параличи) являются причиной более 50% случаев инвалидизации после инсульта.

Также на фоне применения препарата Милдронат быстрее и успешнее купируются симптоматика со стороны черепно-мозговых нервов.

#### **4.2. Динамика степени угнетения сознания и нарушения жизнедеятельности организма больных с ишемическим инсультом**

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

На 5 и 15 сутки заболевания отмечено преимущество назначения Милдроната (2 группа) перед только традиционным лечением. Эффект лечения в 1 группе был достоверно выше, чем в контрольной, но ниже чем в аналогичной таблице 3.4 главы 3 (табл. 4.3).

**Таблица 4.3**

#### **Показатели Скандинавской шкалы на 5, 15, 30 сутки и через 3 месяца после развития инсульта**

Группы	5 сутки	15 сутки	30 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 (\*\*\*) -  $P < 0,001$ )

Степень восстановления функций пациентов 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. 4.4)

**Таблица 4.4**

**Показатели Скандинавской шкалы в зависимости от латерализации очага**

Латеризация 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	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 (\*\*\*)- $P < 0,001$ )

Приведенные в таблице 4.5 данные свидетельствуют о следующем:

- использование милдроната (2 группа) в 2,2 раза эффективнее традиционной терапии: ИКФУ равен соответственно 52,1; и 16,2%;
- при тяжело протекающем ИИ использование милдроната эффективнее по сравнению с контрольной группой в 2,8 раза: ИКФУ составляет 101,5 и 30,3% соответственно;
- при ИИ средней тяжести эффективность назначения милдроната существенно не различается: в 2 группе ИКФУ составляет 38,6%, а для группы контроля 19,8%. При относительно легком течении ИИ, относительно не-

резко выраженной ишемизации пораженной зоны мозга раннее начатое, а именно во время терапевтического окна введение милдроната достаточно для достижения терапевтического эффекта (табл. 4.5).

**Таблица 4.5**

**Значения ИКФУ (в %) в разных группах больных в зависимости от тяжести инсульта**

Группа больных	Форма ИИ	
	тяжелая	средней тяжести
2 группа	101,5	38,6
КГ	30,3	19,8

При назначении милдроната у больных, находящихся в коме I стадии, также имел место отчетливый феномен «пробуждения», характеризующийся быстрым уменьшением угнетения сознания вскоре после начала лечения препаратом милдронат (табл. 4.6).

**Таблица 4.6**

**Динамика уровня сознания у больных, находившихся в коме I стадии, на протяжении ближайших суток от начала лечения, % от исходного уровня сознания по шкале Глазго**

% Группа больных	Число больных	Срок от начала лечения			
		1 ч	3 ч	6ч	24 ч
1 группа	8	+30,5	+50,0	+60,0	+60,0
КГ	7	-14,2	-14,1	-13,8	-12,0

Приведенные в таблице 4.6 данные отражают быстро прогрессирующее на протяжении 24 ч уменьшение выраженности угнетения сознания при введении милдроната - на 60,0% по сравнению с исходным показателем. При этом в контрольной группе регистрировалось углубление нарушений сознания на 12,0% за 24 ч от начала лечения.

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 ( $P>0,05$ ).

Однако в дальнейшем показатели шкалы Глазго свидетельствуют о том, что сознание у больных с поражением левого полушария проясняется в большей степени на 15 сутки заболевания. Иными словами латерализация патологического очага влияет на уровень нарушения сознания, определяет более выраженное расстройство при поражении левого полушария, но динамика регресса почти одинакова с пациентами с поражением правого полушария. То есть в обеих группах достоверного различия регресса нарушений показателей по шкале Глазго в зависимости от латерализации очага не отмечалось (табл. 4.7).

**Таблица 4.7**

**Динамика уровня сознания по шкале Глазго в зависимости от полушарной латерализации очага**

Латерализация очага	Контрольная группа		
	5 сутки	15 сутки	30 сутки
Левополушарная	8,8±0,2	9,6±0,1	10,6±0,3
Правополушарная	8,7±0,2	9,8±0,2	10,7±0,2
1 группа			
Левополушарная	9,1±0,2	10,3±0,1***	11,7±0,2**
Правополушарная	9,2±0,2	10,1±0,2	11,4±0,2*

**Примечание:** \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $P<0,05$ , \*\* -  $P<0,01$ , \*\*\* -  $P<0,001$ )

В первые 15 дней лечения произошли более существенные изменения при применении исследуемого препарата: доля больных с минимальным неврологическим дефицитом достоверно преобладала в этой группе (табл. 4.8).

**Таблица 4.8**

**Динамика оценки по шкале NIHSS на 15 сутки ишемического инсульта**

Баллы	Контрольная группа	
	На 1 сутки	15 сутки
0-8	22,5±6,6	47,5±7,9
9-12	45,0±7,9	30,0±7,2
>12	32,5±7,4	22,5±6,6
1 группа		
0-8	23,5±5,9	66,7±6,6
9-12	47,1±7,0	23,5±5,9
>12	29,4±6,4	9,8±4,2

При оценках на 30 сутки сохраняется та же тенденция при баллах 0-8 число больных с минимальным неврологическим дефицитом увеличилось статистически достоверно ( $P < 0,05$ ) (табл. 4.9).

**Таблица 4.9**

**Динамика оценки по шкале NIHSS на 30 сутки ишемического инсульта**

Баллы	1 группа	
	На 1 сутки	30 сутки
0-8	27,5	86,3***
9-12	51,0	
>12	37,3	5,9
Контрольная группа		
0-8	22,5	40,0
9-12	45,0	17,5
>12	32,5	17,5

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

Во 2 группе больных состояние без изменения было у 2,0% больных, ухудшение - у 3,9%. У оставшихся больных наблюдалось значительное регрессирование общего неврологического дефицита по сравнению с контрольной группы (табл. 4.10).

**Таблица 4.10**

**Динамика изменения оценок по шкале NIHSS через 30 суток заболевания (степень восстановления неврологического дефицита)**

Состояние	Контрольная группа	1 группа
	%	%
Без изменения	0	2,0
Ухудшение	5,0	3,9
1-5 баллов	65,0	66,7
6-10 баллов	30,0	15,7
>10 баллов	0	11,8

**Примечание:** \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $P < 0,05$ )

Очень важно оценить влияние нейропротекционной терапии на состояние речевых функций (афатических расстройств), которые оценивались в баллах по шкале NIHSS в динамике, также учитывалось количество больных без речевых нарушений в период лечения (при поступлении, 15 и 30 сутки наблюдения) (табл. 4.11).

На 15 и 30 сутки лечения число больных без афатических расстройств увеличивалось в обеих группах, во 2 группе на 30 сутки оказалось больше на 29,8%, чем у больных контрольной группы (табл. 4.12).

Оценка общего состояния больных в динамике лечения по шкале Ренкина показывает улучшение, которое несколько выраженнее во 2 группе по сравнению с контрольной (табл. 4.13).

Таблица 4.11

**Динамика оценки афатических нарушений по шкале NIHSS на 1, 15 и 30 сутки**

Балл	Контрольная группа			2 группа		
	1 сутки	15 сутки	30 сутки	1 сутки	15 сутки	30 сутки
0	25	26	29	26	42	48
1	7	6	9	16	8	7
2	7	6	2	9	2	1
3	1	2	0	2	1	0

Таблица 4.12

**Количество больных без афатических расстройств в динамике лечения**

Период	Контрольная группа	2 группа
На 1 сутки	62,5±7,7	51,0±7,0
На 15 сутки	65,0±7,5	82,4±5,3
На 30 сутки	72,5±7,1	94,1±3,3**

**Примечание:** \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*\* - P<0,01)

Таблица 4.13

**Оценка общего состояния больных в динамике лечения по шкале Ренкина**

Период	Контрольная группа	2 группа
На 1 сутки	3,42±0,77	3,31±0,55
На 15 сутки	2,76±0,098	2,23±0,66
На 30 сутки	2,32±0,87	2,10±0,69

Наблюдается более быстрое снижение средней оценки по шкале Ренкина в 2 группе к концу активной терапии.

Применение Милдроната в остром периоде ишемического инсульта было безопасным: препарат хорошо переносился и не вызвал существенных побочных действий.

Около 72% больных после острого периода ишемического инсульта имеют существенные когнитивные проблемы, с риском развития деменции в будущем. Лечение Милдронатом в остром периоде мозгового инсульта демонстрирует положительные тенденции к восстановлению когнитивного статуса (таблица 4.14).

Таблица 4.14

**Распределение пациентов, перенесших ишемический инсульт, по степени восстановления различных функций через 1 год от начала заболевания в зависимости от метода лечения**

Степень восстановления	КГ	1 группа
	%	%
Отсутствует	5,0	2,0
Минимальная	20,0	7,8
Удовлетворительная	45,0	52,9
Достаточная	27,5	33,3*
Полная	2,5	3,9
Всего	100,0	100,0

**Примечание:** \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $P < 0,05$ )

Степень восстановления функций пациентов оценивалась по совокупности баллов, набранных по Скандинавской шкале инсультов, шкалам Бартеля и Линдмарка. Данный показатель определялся следующим образом:

- минимальное восстановление - менее 50% от максимального количества баллов, набранных по вышеперечисленным шкалам;
- удовлетворительное восстановление - 50 - 75%;
- достаточное восстановление - 76 - 95%;
- полное восстановление - более 95%.

Нарушение баланса между продукцией активными формами кислорода механизмами антиоксидантного контроля за их содержанием в условиях нарушенного кровоснабжения головного мозга приводит к развитию окислительного стресса. Избыточная генерация активными формами кислорода и истощение эндогенного антиоксидантного потенциала в условиях окислительного стресса становятся причиной генерации высокотоксичных продуктов свободнорадикального окисления и могут оказаться губительными для клетки, поскольку включаются специальные механизмы, приводящие к гибели нейронов как по пути апоптоза, так и некроза.

В связи с этим перспективным направлением лечения ишемического инсульта может считаться применение фармакологических препаратов, способных включиться в систему защиты мозга от окислительного стресса, избирательно предотвращающих свободнорадикальные процессы и обладающих антиоксидантным действием. Однако, несмотря на очевидную целесообразность антиоксидантной терапии при гипоксических и ишемических состояниях и многочисленные экспериментальные доказательства ее эффективности, до сих пор сохраняется дефицит доступных для широкой клинической практики антиоксидантных средств, также не вполне отработаны схемы их применения.

С этой точки зрения безусловный интерес представляют L-карнитин и его структурный аналог Милдронат, синтезированный в 1972 г. и выпускаемый латвийской фирмой Гриндекс.

Проведенные клинико-нейрофизиологические исследования показали безопасность милдроната, продемонстрировали благоприятное влияние препарата на течение острого периода каротидного ишемического инсульта при разной тяжести заболевания.

Также на фоне применения препарата Милдронат быстрее и успешнее купируются симптоматика со стороны черепно-мозговых нервов (например, асимметрия лица), ускоряется улучшение состояния когнитивной сферы пациентов, перенесших инсульт (мыслительные функции, кратковременная и долговременная память), эмоционального состояния (купирование

Показано, что на фоне лечения Милдронатом у значительной части больных в остром периоде инсульта имеет место положительная динамика субъективных расстройств и очагового неврологического дефицита. Кроме того, Милдронат способствовал улучшению когнитивных функций, уменьшал интенсивность перекисного окисления липидов и увеличивал активность эндогенных антиоксидантов. Можно сделать вывод, что включение Милдроната в курс терапии ишемического инсульта благодаря его антиоксидантным свойствам является целесообразным и патогенетически оправданным.

## **Глава 5. КОМПЛЕКСНАЯ НЕРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ**

### **5.1. Особенности речевых расстройств и ее динамика на фоне лечения препаратами Церебролизин и Милдронат**

Как было сказано выше, сравнительный анализ речевых, гностических и двигательных расстройств при лечении препаратами Церебролизин, в дозе 50 мл./сут. и Милдронат, в дозе 20 мл/сут., производили в первый день заболевания и к концу острого периода, т.е. на 20-21 сутки.

Уже известным причинам, в острейшей и острой стадии МИ афатические расстройства имели клинические различия. Так, вследствие ограничения зоны поражения, грубые проявления речевых расстройств редуцировали и трансформировали на другие более легкие формы афазий (табл. 5.1).

Сенсорная афазия (СА), нами было установлено только у 1 больного острейшем периоде МИ, в динамике лечения, у него данный тип афазии регрессировал. Только у 1 пациента, тотальная (ТА) к концу острого периода трансформировался в СА и клинически проявлялась грубое нарушение в восприятии обращенной речи и ее воспроизведения.

Амнестическая афазия (АА), нами в острейшей стадии инсульта выявлена у 1 пациента, который не мог воспроизвести ни одного слова, но обращенную речь понимал. На фоне проводимого лечения, в этом случае АА полностью восстановилась.

Афферентную моторную афазию (АМА) до начала лечения мы наблюдали у 3 больных инсультом с локализацией поражения в нижнетеменных отделах левого полушария головного мозга, у 2 из которых, к концу и она восстановилась. В 1 случае, ТА, к 22 дню заболевания, трансформировалась в АМА.

Таблица 5.1

**Формы афазии и их динамика при левополушарных очагах МИ у больных до и после лечения препаратами Церебролизин и Милдронат**

Типы афазии	Острейший период	Острый период
	%	%
Сенсорная афазия (Вернике) (СА)	8,8	6,2
Амнестическая афазия (АА)	5,9	-
Афферентная моторная (АМА)	8,8	12,5
Эфферентная моторная (ЭМА)	26,5	25,0
Динамическая афазия (ДА)	20	18,7
Семантическая афазия (СеА)	5,9	6,2
Тотальная афазия (ТА)	26,5	31,2
<b>Всего</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Семантическая афазия (СеА) наблюдалась в 2 случаях в острейшем периоде МИ, и концу острого периода явления данного типа афазии заметно уменьшилась, а в одном случае полностью регрессировала.

Эфферентная моторная афазия (ЭМА), выявлялась у 7 больных с поражением премоторной области лобной коры, но более грубое нарушение речи в виде его полного отсутствия или персеверации одного звука, слова установлено в 5 случаях из них. К концу острого периода, она была установлена у 4 больных, в 1 случае из них ранее имело место ТА.

Динамическая афазия (ДА), установлена у 20% больных с поражением лобных долей мозга. В 3 случаях из них, с наиболее тяжелым проявлением ДА, у больных мы отмечали сочетание с апатико-абулическим и псевдобульбарный синдром. К концу острого периода МИ почти у всех больных ДА регрессировала в качественном плане и только у 3 больных сохранялись ее элементы.

Таким образом, исследование и сравнительный анализ речевых расстройств, при левополушарных очагах ишемии показал, что у больных при лечении препаратами Церебролизин и Милдронат, речевые нарушения редуцируются как в количественном, так и в качественном отношении. Особенно это касается таких форм афазии, как СА, АА, СеА и лобной ДА. Особенностью этих типов афазий является то, что они представляют собой нарушение функций третичных корковых полей, перекрываемых друг друга различных анализаторов. Вероятно, именно динамичность функциональных связей и пластичность является почвой для более эффективного восстановления этих типов афазий.

## **5.2. Расстройства гнозиса и ее динамика на фоне лечения препаратами Церебролизин и Милдронат**

Соматоагнозия (СоА) - установлена у 6 больных, По мере разграничения «ядерной» зоны поражения мозгового вещества, у половины больных к концу острого периода МИ, явления СоА редуцировали.

Тактильная агнозия (ТлА) или астерогноз - проявляется нарушением узнавания формы и/или текстуры предмета на ощупь. Выявлялся при поражении теменной области, где располагаются вторичные корковые поля чувствительного анализатора. Данный тип агнозии проявляется в конечностях, противоположных к очагу поражения мозга, больше всего у лиц мужского пола, и на фоне лечения наблюдался достаточно хороший регресс (таблица 5.2).

Слуховая агнозия (СлА) - возникающая при поражении височных областей, нами выявлялась в 5 случаях. При поражении височной доли правого полушария мозга, нарушалась способность различать различных шумов, звуков, речи близких и т.д. Тогда, как при левополушарных инсультах, СлА сливалась в синдром сенсорной (чаще тотальной) афазии, и нельзя было разде-

лить ее от данного синдрома. В динамике, на фоне лечения, отмечалось заметное улучшение только при правополушарных инсультах.

Таблица 5.2

**Клиническая характеристика и динамика гностических нарушений при ишемическом мозговом инсульте**

Типы афазии	Острейший период	Острый период
	%	%
Соматоагнозия (СоА)	20,7	18,5
Тактильная агнозия (ТлА)	44,8	43,7
Слуховая агнозия (СлА)	17,2	18,5
Предметная агнозия (ПрА)	10,3	12,5
Оптико-пространственная (ОпА)	6,9	6,2
<b>Всего</b>	<b>100%</b>	<b>100</b>

Зрительная агнозия - в диагностическом плане это наиболее сложное, а в клиническом плане, наименее изученное нарушение высших корковых функций. Она была выявлена у 5 (%) больных с расположением очага в теменно-затылочной-височной области. Выделялись два вида зрительной агнозии, это предметная (ПрА) в 3 случаях, и оптико-пространственная агнозия (ОпА) - в 2 случаях. При ПрА у больных нарушалось распознавание знакомых лиц и бытовых предметов, но прислушиваясь и ощупывая они узнавали без ошибочно. При ОпА, больные затруднялись в ориентировке в пространстве: при передвижении по комнате с препятствиями, при заправке постели, одевании одежды, при графическом изображении объемных предметов и т.д. При таком зрительном дефекте, на фоне лечения инсульта, при включении адаптационных механизмов и при выработке навыков, отмечался хороший регресс.

Таким образом, изучение динамики расстройств гностических функций у больных мозговым инсультом показал, что на фоне лечения препара-

том Церебролизин, наиболее распространенные гностические нарушения, такие как СоА, ОпА и ПрА, к концу острого периода восстанавливаются достаточно эффективно (на 45-55%). Если учесть то, что гностические функции реализуются вторичными корковыми полями различных анализаторов, локализующихся в основном на стыке различных долей мозга и имеющих кровоснабжение от бассейна двух и более артерий (зоны смежного кровоснабжения), то становится ясным, эффективное восстановление гностических функций обусловлены несколькими факторами:

1. Компенсацией нарушенного кровотока из смежного бассейна вследствие улучшения микроциркуляции под влиянием вазоактивных средств.
2. Повышением нейропластичности мозговых функций под действием нейротропных препаратов.
3. Компенсацией одних гностических функций, вследствие дополнительного включения других анализаторных систем.

Резюмируя результаты исследования различных гностических и речевых функций при мозговом инсульте можно заключить, что расстройства высших корковых функций при поражении различных участками мозга, отличаются клиническим полиморфизмом, эффективно поддаются лечению и компенсации. Препарат Церебролизин, в силу своей мультимодальностью и органоспецифичностью эффективностью, высокой биологической доступности, зарекомендовал себя как весьма эффективное средство лечения полусферного ишемического мозгового инсульта.

Динамика показателей Скандинавской шкалы в 3 группе наглядно демонстрирует положительное влияние комплексной нейропротективной терапии на процессы восстановления уровня сознания больных ишемическим инсультом. На 15 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 30 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. 5.3).

**Таблица 5.3**

**Показатели Скандинавской шкалы на 5, 15, 30 сутки и через 3 месяца после развития инсульта**

Группы	5 сутки	15 сутки	30 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 (◆ -  $P > 0,05$ ; ◆◆ -  $P > 0,01$ ; ◆◆◆ -  $P > 0,001$ )

При ИИ средней тяжести (оглушение к моменту начала лечения) достоверных различий между 3 и контрольной группами не было. Схема применения церебролизина и Милдроната у больных 3 группы при тяжелых инсультах группе была достоверно ( $P < 0,01$ ) эффективнее традиционной терапии (табл. 5.4).

Таблица 5.4

**Показатели Скандинавской шкалы в зависимости от исходной тяжести инсульта**

Группа	Тяжелый инсульт		Инсульт средней тяжести	
	1 сутки	15 суток	1 сутки	15 суток
3 группа	44,7±3,9	97,2±4,8***	82,2± 6,1	125,6±4,2
КГ	42,3±5,4	79,1±4,1◆◆	79,3±5,6	102,6±3,9

**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 латеризации 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 30 суток (табл. 5.5).

Таблица 5.5

**Показатели Скандинавской шкалы в зависимости от латеризации очага**

Латеризация очага	Контрольная группа			3 группа		
	5 сутки	15 суток	30 суток	5 сутки	15 суток	30 суток
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 (\* -  $P>0,05$ ; \*\* -  $P>0,01$ ; \*\*\* -  $P>0,001$ )

По величине ИКФУ к концу острого периода ИИ можно с достаточной степенью вероятности прогнозировать последующий уровень реабилитации. Кроме того, это наиболее информативный показатель результативности применявшегося режима лечения. Приведенные в таблице 5.8 данные свидетельствуют о следующем:

- при тяжело протекающем ИИ использование церебролизина и милдроната эффективнее по сравнению с контрольной группой в 3,8 раза: ИКФУ составляет 117,5, и 46,5% соответственно;
- при ИИ средней тяжести эффективность назначения церебролизина и милдроната существенно не различается: в 1 группе ИКФУ составляет 52,8%, а для группы контроля 29,4% (табл. 5.6).

При относительно легком течении ИИ, относительно нерезко выраженной ишемизации пораженной зоны мозга раннее начатое, а именно во время терапевтического окна введение церебролизина и милдроната достаточно для достижения терапевтического эффекта.

**Таблица 5.6**

**Значения ИКФУ (в %) в разных группах больных в зависимости от тяжести инсульта**

Группа больных	Форма ИИ	
	тяжелая	средней тяжести
1 группа	117,5	52,8
КГ	46,5	29,4

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.

Положительная динамика уровня нарушения сознания в зависимости от латерализации патологического очага в полушариях демонстрирует улуч-

шение 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 (табл. 5.7).

**Таблица 5.7**

**Динамика уровня сознания по шкале Глазго в зависимости от полушарной латерализации очага**

Латеризация очага	Контрольная группа			1 группа		
	5 сутки	15 сутки	30 сутки	5 сутки	15 сутки	30 сутки
Левополушарная	8,8+0,2	9,6+0,1	10,6+0,3	9,7+0,2 **	11,4+0,7 **	12,7+0,2 ***
Правополушарная	8,7+0,2	9,8+0,2	10,7+0,2	10,7+0,2 ***	11,1+0,2 ***	11,4+0,2 **

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

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. Эту тенденцию можно проследить и по динамике оценки по шкалам NIHSS и Ренкина. В целом группы можно считать равномерными по распределению исходных показателей (табл. 5.8).

Таблица 5.8

## Динамика оценки по шкале NIHSS на 15 сутки ишемического инсульта

Баллы	Контрольная группа		3 группа	
	На 1 сутки	15 сутки	На 1 сутки	15 сутки
0-8	22,5±6,6	47,5±7,9*	33,3±6,4	83,3±5,1***
9-12	45,0±7,9	30,0±7,2	38,9±6,6	14,8±4,8**
>12	32,5±7,4	22,5±6,6	27,8±6,1	1,9±1,8***

**Примечание** - \* Различия достоверно относительно данных на 1 (\* -P>0,05; \*\* -P>0,01;\*\*\*-P>0,001)

В первые 15 дней лечения срок введения Церебролизина и Милдроната произошли более существенные изменения при применении исследуемого препарата: доля больных с минимальным неврологическим дефицитом (83,3%) достоверно (P<0,001) преобладала в 3 группе.

Интересна динамика оценки по шкале NIHSS на 30 суток заболевания (степень восстановления неврологического дефицита) (табл. 5.9).

Таблица 5.9

## Динамика изменения оценок по шкале NIHSS через 30 суток заболевания (степень восстановления неврологического дефицита)

Состояние	Контрольная группа	3 группа
	%	%
Без изменения	0	№1,7
Ухудшение	5,0±3,4	№1,7
1-5 баллов	65,0±7,5	66,1±6,2
6-10 баллов	30,0±7,2	16,9±4,9
>10 баллов	0	13,6±4,5*

Очень важно оценить влияние нейропротекционной терапии на состояние речевых функций (афатических расстройств), которые оценивались в баллах по шкале NIHSS в динамике, также учитывалось количество больных без речевых нарушений в период лечения (при поступлении, 10-й и 28-й дни наблюдения) (табл. 5.10).

Таблица 5.10

**Динамика оценки афатических нарушений по шкале NIHSS на 1, 15 и 30 сутки**

Балл	Контрольная группа			3 группа		
	1 сутки	15 сутки	30 сутки	1 сутки	15 сутки	30 сутки
0	25	26	29	27	46	51
1	7	6	9	18	5	2
2	7	6	2	8	3	1
3	1	2	0	2	0	0

К моменту выписки достоверно более высокий процент больных, более способных к независимому самообслуживанию, отмечался в группе пациентов, принявших курс исследуемого препарата (табл. 5.11).

Таблица 5.11

**Оценка общих способностей к самообслуживанию (индекс Бартел)**

Индекс Бартел, баллы	Контрольная группа	3 группа
	%	%
80-100	47,5±7,9	66,7±6,4
60-79	25,0±6,8	31,5±6,3
<60	27,5±7,1	1,9±1,8

Проведенные клинико-нейрофизиологическое исследования показали безопасность применения в качестве нейропротекционной терапии совмест-

ное применение препаратов Милдронат и Церебролизин на фоне традиционной терапии. Милдронат блокирует образование высокоактивных свободных радикалов, предотвращает или замедляет окисление молекулярным кислородом; предохраняют биологические субстраты от самопроизвольного окисления, а также способствовал улучшению когнитивных функций, уменьшал интенсивность перекисного окисления липидов и увеличивал активность эндогенных антиоксидантов. А церебролизин в свою очередь значительно улучшает восстановительные процессы и ускоряет регресс очаговых неврологических симптомов у больных с исходным состоянием средней тяжести. Следует особо отметить наличие полушарных особенностей влияния церебролизина на структуру биоэлектрической активности головного мозга у больных инсультом в зависимости от полушарной локализации. 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 внутриволновых взаимосвязей, что также может влиять на формирование полушарных ЭЭГ реакций на различные фармакологические препараты. В будущем комбинация тромболитической терапии и нейропротективной терапии Церебролизином могла бы стать многообещающим подходом к достижению наилучшего клинического исхода у пациентов с ишемическим инсультом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Любое острое нарушение мозгового кровообращения требует незамедлительной врачебной помощи, т.к. исход заболевания зависит от правильного и целенаправленного терапевтического вмешательства в ранние сроки заболевания. Экстренная терапия, оказанная бригадой специализированной помощи, ранняя госпитализация и интенсивная комплексная терапия в стационаре являются основными факторами, определяющими результативность лечения [14, 28].

Инсульт является не одномоментным событием, а процессом, развивающимся во времени и пространстве, с эволюцией очаговой церебральной ишемии от незначительных функциональных изменений до необратимого структурного поражения мозга - некроза. На этом базируется концепция «окна терапевтических возможностей» - периода времени, непосредственно следующего за возникновением инсульта, в течение которого проведение адекватной терапии может уменьшить степень повреждения мозга и улучшить исход инсульта. Основной мишенью воздействия является остающееся жизнеспособным в зоне ишемии мозговое вещество, так называемая область ишемической полутени. Ее существование обусловлено неравномерным уменьшением церебральной перфузии в ишемическом очаге. При определенном уровне снижения мозгового кровотока достигается его критический порог, когда подавляется возможность нейронов воспроизводить электрический импульс, т.е. функционирование клетки прекращается. Продолжающаяся редукция кровотока приводит к следующему порогу, при котором начинает нарушаться целостность нейронов. Клетки, находящиеся между этими двумя порогами, и образуют «ишемическую полутень», т.е. они не функционируют, но еще остаются структурно сохранными, способными к восстановлению жизнедеятельности [2, 6, 7].

Исследование основано на анализе данных динамического обследования и лечения 80 больных с острой недостаточностью мозгового кровообра-

щения (ОНМК) по ишемическому типу, которые находились на стационарном лечении в неврологическом отделении клиники СамМИ.

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

Анализ анамнестических данных и результатов клинического, инструментально-лабораторного обследования позволил диагностировать у больных 1 группы, следующие патогенетические подтипы ИИ: атеротромботический (АТИ) - у 59,3% больных, кардиоэмболический (КЭИ) - у 20,3%, лакунарный (ЛИ) - у 5,1%, неопределенный (НИ) - у 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 62,7% больных, КЭИ - у 21,6%, лакунарный (ЛИ) - у 13,7%, неопределенный (НИ) - у 2,0%, а у больных 3 группы АТИ - у 66,7% больных, КЭИ - у 16,7%, лакунарный (ЛИ) - у 7,4%, неопределенный (НИ) - у 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.

ГБ и ИБС явились основными факторами риска, способствующими развитию и формированию ишемического нарушения мозгового кровообращения.

Также у трети больных этиологическим фактором явился сахарный диабет 2 типа, который при высоких значениях сахара в крови развивается ишемия кровеносных сосудов мозга.

У подавляющего количества больных было выявлено несколько факторов, вызывающих сосудистое поражение головного мозга (сочетание гипертонической болезни с ИБС или атеросклерозом, ИБС с СД 2 типа и т.д.).

Наше исследование показывает, что применение нейропротекторного препарата Церебролизин в остром периоде ишемического инсульта способствует регрессу очаговой неврологической симптоматики и улучшению клинического состояния пациентов. Эффект Церебролизин зависит от времени начала терапии - чем раньше начато лечение, тем сильнее выражен результат. Это создает предпосылки для использования Церебролизина в первые часы после развития инсульта в условиях скорой помощи и в отделениях нейрореанимации [58].

Проведенные клиничко-нейрофизиологические исследования показали безопасность церебролизина; продемонстрировали благоприятное влияние препарата в суточной дозе 10-30 мл на течение острого периода каротидного ишемического инсульта при разной тяжести заболевания. Более значимо церебролизин улучшает восстановительные процессы и ускоряет регресс очаговых неврологических симптомов у больных с исходным состоянием средней тяжести.

Исследованиями доказано наличие полушарных особенностей влияния церебролизина на структуру биоэлектрической активности головного мозга у больных инсультом в зависимости от полу тарной локализации. 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.

Нейропротективный препарат Церебролизин является безопасным и эффективным средством лечения пациентов с ишемическим инсультом и вызывает статистически и клинически значимые улучшения двигательной функции, общего состояния, когнитивной функции и выполнения повседневных дел.

В связи с этим перспективным направлением лечения ишемического инсульта может считаться применение фармакологических препаратов, способных включиться в систему защиты мозга от окислительного стресса, избирательно предотвращающих свободнорадикальные процессы и обладающих антиоксидантным действием.

Однако, несмотря на очевидную целесообразность антиоксидантной терапии при гипоксических и ишемических состояниях и многочисленные экспериментальные доказательства ее эффективности, до сих пор сохраняется дефицит доступных для широкой клинической практики антиоксидантных средств, также не вполне отработаны схемы их применения.

С этой точки зрения безусловный интерес представляют L-карнитин и его структурный аналог Милдронат, синтезированный в 1972 г. и выпускаемый латвийской фирмой Гриндекс.

Проведенные клинико-нейрофизиологические исследования показали безопасность милдроната, продемонстрировали благоприятное влияние препарата на течение острого периода каротидного ишемического инсульта при разной тяжести заболевания.

Также на фоне применения препарата Милдронат быстрее и успешнее купируются симптоматика со стороны черепно-мозговых нервов, ускоряется улучшение состояния когнитивной сферы пациентов, перенесших инсульт.

Показано, что на фоне лечения Милдронатом у значительной части больных в остром периоде инсульта имеет место положительная динамика субъективных расстройств и очагового неврологического дефицита, Милдронат способствовал улучшению когнитивных функций. Можно сделать вывод, что включение Милдроната в курс терапии ишемического инсульта бла-

годаря его антиоксидантным свойствам является целесообразным и патогенетически оправданным.

Нейропротективная терапия с включением Церебролизина (в дозе 50 мл внутривенно в течение 10 дней) и Милдроната является более эффективной: отмечается более быстрое и полное восстановление двигательных и речевых функций, общих функциональных возможностей больных. Лечение Церебролизином в остром периоде мозгового инсульта демонстрирует положительные тенденции к восстановлению когнитивного статуса и, вероятно, может рассматриваться как предиктор снижения когнитивного расстройства в отдаленном периоде.

## ВЫВОДЫ

1. Наблюдается положительная динамика уровня нарушения сознания в зависимости от латерализации патологического очага в полушариях при проведении нейропротективной терапии с использованием церебролизина.

2. 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.

3. 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. 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.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах. //Русский медицинский журнал. - 2004. - Том. 12, №22. - С. 1290-1292.
2. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И. Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов (на примере пирацетама). // Российский психиатрический журнал. - 2001. - № 1. - С. 57-63.
3. Аманова Н.З., Зупарова Л.М., Гафуров Б.Г. Роль иглорефлексотерапии в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом в остром периоде заболевания //VII Республиканская научно-практическая конф. «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи: вопросы стандартизации диагностики и лечения в экстренной медицине». Тез. докл. -Ташкент, 2007. - С. 45.
4. Артемьев Д.В., Захаров В.В., Левин О.С., Преображенская И.С. Старение и нейродегенеративные расстройства: когнитивные и двигательные нарушения в пожилом возрасте / Под ред. Н.Н.Яхно. М.: МГМА им. И.М. Сеченова, 2005. - 48 с.
5. Астраков С.В. Коррекция окислительного стресса - стратегия защиты мозга в неотложной неврологии // Сибирское медицинское обозрение. 2003. - №4.-С. 66-69
6. Ахапкина В.И., Федин А.И., Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости //Атмосфера. Нервные болезни. - 2004. - №3. - С. 28-32.

7. Белобородов В.Б. Инфекции и антимикробная терапия // Журнал неврологии и психиатрии им. С. Корсакова. - 2005. - №7, №2. - С. 60-6.
8. Варакин Ю.Я. Верещагин Н.В. Эпидемиология инсульта в России // Неотложные состояния в неврологии: труды Всероссийского рабочего совещания неврологов России. - Орел: Фавор, 2002. - С. 16-21.
9. Варакин Ю.Я. Эпидемические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения // Атмосфера: нервные болезни. 2005. С. 2-10.
10. Вельская Г.Н., Перевянных Е.А., Макарова Л.Л. Опыт применения фенотропила при лечении больных в остром периоде инфаркта головного мозга // Атмосфера. Нервные болезни. - 2005. - №1. С. 25-28.
11. Виленский, Б.С. Современная тактика борьбы с инсультом / Б.С. Виленский. СПб.: Фолиант, 2005. - 288с.
12. Виленский, Б.С. Профилактика и лечение осложнений инсульта / Б.С. Виленский, Е.А. Широков, Т.А. Бондарева // Клиническая медицина. 2001. - №9.-С. 12-15.
13. Вознюк И.А., Анисимова Л.Н., Одинак М.М. Критерии расширения двигательной активности у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения // Труды VIII Международной конференции «АСВОМЕД-2005». - Сочи, 2005. - С. 200.
14. Гафуров Б.Г., Аликулова Н.А. Диагностическая значимость электрофизиологического анализа ориентировочного рефлекса при полушарном ишемическом инсульте // Журн. Неврол. и психиатр. - 2002. - Том 102, №8. -С. 26-29.
15. Герасимова М.М., Чичановская Л.В., Слезкина Л.А. Клинико-иммунологические аспекты влияния фенотропила на последствия церебрального инсульта // Неврология и Психиатрия. 2005. Т.5. С. 63-64.
16. Гехт А.Б. Ишемический инсульт: вторичная профилактика и основные направления фармакотерапии в восстановительном периоде // Consilium medicum. - 2010. - Т.3, №5. - С. 227-232.

17. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. - М.: Медицина, 2001.- 327 с.
18. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Современные представления о механизмах повреждающего действия острой церебральной ишемии // Неотложные состояния в неврологии: труды Всероссийского рабочего совещания неврологов России. - Орел: Фавор, 2002. - С. 50-67.
19. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Нейропротективная терапия. При ишемическом инсульте // Журнал неврологии и психиатрии. 2009. №2. С. 13-21.
20. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта. - М.: Медицина, 2003. - 223 с.
21. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Инсульт // приложение к Журн. неврол. и психиатр, им. С.С.Корсакова. - 2003. - №8. - С. 4-9.
22. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии. 2003. №9 (Инсульт). С. 114.
23. Гусев Е.И. Проблемы инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии. - 2003. - №9 (Инсульт). - С. 3-5.
24. Густов А.В., Мельникова Т.В., Гузанова Е.В. Синдромы нарушений высших психических функций в неврологической практике. Н.Новгород: НГМА, 2005. - 154 с.
25. Дамулин И.В. Патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты сосудистых когнитивных нарушений // Журнал Консилиум медикум. - 2006. - Том.8, №8.- С. 4-12.
26. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. Острые нарушения мозгового кровообращения: В кн.: Болезни нервной системы. В 2-х т. / Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульмана. М.: Медицина, 2001. Том.1. С. 231-258.
27. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. Сосудистая деменция: В кн.: Болезни нервной системы. В 2-х т. /Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р. Штульмана. - М.: Медицина, 2001. - Том.1. - С. 284-292.
28. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге: В кн.: «Болезни нервной

- системы. Руководство для врачей» /Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульман (ред.). - М., 2003. - С. 231-302.
29. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец Л.Л., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге: В кн.: «Болезни нервной системы. Руководство для врачей» / Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Шульман. М., 2003. -С. 231-302.
  30. Денисов И.Н. Медицинская диссертация: руководство. - М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2008. - 368 с.
  31. Доброхотова Т.А. Нейропсихиатрия. - М.: Издательство БИНОМ, 2006. - 304 с.
  32. Дзяк Л.А. Инсульт у пациентов молодого возраста / Л.А. Дзяк, Е.С. Цуркаленко // Практическая ангионеврология. — 2010. — № 2. — С. 9-14.
  33. Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления: Монография. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. М.: ВАКО, 2013. 208 с
  34. Евтушенко С.К. Гетерогенный ишемический инсульт у детей / С.К. Евтушенко // Новости медицины и фармации. — 2010. — № 370. — С. 56-61.
  35. . Евтушенко С.К. От безмолвных болезней малых сосудов к немым инфарктам / С.К. Евтушенко // Материалы конференции «Рациональная фармакотерапия в неврологии». — К., 2013. — С. 62-68.
  36. Ершов, В.И. Острейший период ишемического инсульта: клинико-патогенетическая характеристика, прогнозирование, вопросы оптимизации нейропротективной терапии: Автореф. дис. . д-ра мед. наук / В.И. Ершов. Пермь, 2007. - 32с.
  37. Евзельман, М.А. Оптимизация системы этапной помощи больным с ишемическим инсультом Текст. / М.А.Евзельман // 9-й Всероссийский съезд неврологов: тезисы докладов.-Ярославль.-2006.-С.405.
  38. Захаров В.В. Концепция сосудистых когнитивных нарушений // Журнал Кремлевская медицина. - 2006. - №1. - С. 12-15.

39. Захаров В.В. Нарушения памяти у пожилых // Русский медицинский журнал.- 2003. - Том. 11, 10.-С. 598-601.
40. Зенков Л.Р. Клинико-нейрофизиологические и ультразвуковые методы исследования: В кн.: Болезни нервной системы. В 2-х т. / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р.Штульмана. - М.: Медицина, 2001. - Том.1. - С. 63-85, 98-100.
41. . Зозуля І.С. Гіпергомоцистеїнемія та інші метаболічні предиктори розвитку і перебігу ішемічного інсульту / Зозуля І.С., Шевчук В.І., Безсмертна Г.В. — К.: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 2011. — С. 34-36, 124-25.
42. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Под ред. Н.В.Верещагина, М.А.Пирадова, З.А.Суслиной. М.: Интермедика, 2002. - 208 с.
43. Инсульт. Приложение к журналу неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова.-2007.- Выпуск 18.-С. 26-31.
44. Карлов В.А., Селицкий Г.В., Сорокина Н.Д. Нарушения разных видов памяти у больных с ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С. Корсакова. - 2001. - Том. 101, №2. - С. 7-11.
45. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Профилактика инсульта - новая область применения статинов // Русский медицинский журнал. - 2002. - №10(1). - С. 12-15.
46. Калашникова Л.А
47. Корниенко В.А., Пронин Н. Нейровизуализационные методы исследования //Болезни нервной системы. В 2-х т. /Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р. Штульмана. - М.: Медицина, 2001. - Т. 1.- С. 28-48.
48. Мамчур В.И., Дронов С.Н., Жилюк В.И. Церебропротекция: возможности медикаментозной защиты ишемизированного мозга // Рациональна фармакотерапія. 2008; 3: 1-7.
49. Миронов Н.В., Шмырев В.И., Мкртчян Н.С., Зайцева А.Ю., Перепелицына Ю.В., Язвенко А.В. Функциональная и метаболическая асимметрия головного мозга // Журнал Кремлевская медицина. 2006. №1. С. 9-12

50. Михайленко А.А. Клинический практикум по неврологии. - СПб.: Фолиант, 2001.-480 с.
51. . Мищенко Т.С. Факторы риска и клинические особенности у больных с различными подтипами ишемического инсульта / Т.С. Мищенко, Н.В. Овсянникова, В.В. Лебединец // Международный медицинский журнал. — 2011. — № 3. — С. 27-32.
52. Неотложные состояния в неврологии /Под редакцией Верещагина Н.В., Пирадова М.А., Евзельмана М.А. (Труды всероссийского рабочего совещания). - Орел, 2002. - С. 11-12.
53. Нечипуренко Н.И., Василевская Л.А., Грибоедова Т.В., Щербина Н.Ю., Мусиенко Ю.И. Эффективность применения мексидола при экспериментальной ишемии головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2006. - приложение 1. - С. 224-229.
54. Парфенов В.А. Вторичная профилактика ишемического инсульта. //Русский медицинский журнал. - 2005. -Том. 13, №25. - С. 819-823.
55. Парфенов В.А. Метаболическая терапия ишемического инсульта //Русский медицинский журнал. - 2002. - Том. 10, №25. - С. 21-30.
56. Парфенов В.А. Некоторые аспекты диагностики и лечения ишемического инсульта // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. №1. С. 13-18.
57. Пизова Н.В. Производные янтарной кислоты в терапии цереброваскулярных заболеваний // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2010.-№1.-С. 67-68.
58. Пирадов М.А., Верещагин Н.В. Инсульт: состояние проблемы // Неотложные состояния в неврологии: труды Всероссийского рабочего совещания неврологов России. - Орел: Фавор, 2002. - С. 5-16.
59. Покровский В.И. Мозг, теоретические и клинические аспекты. - М.: Медицина, 2003. - 111 с.
60. Попова Т.С. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. - М.: Издат. дом "М-Вести", 2002. - С. 12-46.

61. Профилактика ишемического инсульта: практические рекомендации. Фонякин А.В., Гераскина Л.А.; под ред. Суслиной З.А. М.: Спецкнига, 2012. 40 с
62. Рыбина И.Я., Коренко Л.А., Скоромец Т.А. Электроэнцефалография / Под ред. А.А. Скоромца. - СПб.: Логос, 2004. - 53 с.
63. Серегин В.И. Применение глиатилина и Мексидола в интенсивной терапии тяжёлого острого ишемического инсульта // Фарматека: международный медицинский журнал. - 2006. - №5. - С. 130-133.
64. Скворцова В.И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы // Неврологический журнал. 2001. Том.6, №3. С. 4-9.
65. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция // Вестник РАМН. - 2003. - №11. - С. 74-80.
66. Скворцова В.И. Основы ранней реабилитации больных с острым нарушением мозгового кровообращения.- М.: Литтерра, 2006. - 102 с.
67. Скворцова В.И. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2001. №2. С. 12-18.
68. Сорокоумов В.А. Первичная и вторичная профилактика инсульта // Неотложные состояния в неврологии: труды Всероссийского рабочего совещания неврологов России.- Орел: Фавор, 2002.- 21-31
69. Старченко А.А. Клиническая нейрореаниматология / Под ред. В.А. Хилько. - СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2002. - 672 с.
70. Стулин И.Д. Преходящие нарушения мозгового кровообращения - транзиторные ишемические атаки // Неотложные состояния в неврологии: труды Всероссийского рабочего совещания неврологов России. - Орел: Фавор, 2002. - С. 90-105.
71. Стулин И.Д. Преходящие нарушения мозгового кровообращения // Медицина критических состояний. - М.: Анахарсис, 2005. - С. 24-31.

72. Стулин И.Д. Ультразвуковые методы диагностики в неотложной неврологии // Журнал Кремлевская медицина. - 2003. - №2. - С. 23-28.
73. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга. - М.: МЕДпресс, 2006. - 256 с.
74. Суслина З.А., Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение // Журнал Консилиум медикум. - 2001. - Том.3, №5. - С. 221-227.
75. Суслина З.А. Ишемический инсульт: сосуды, сердце, кровь // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. — 2007. — С. 250-259.
76. Скворцова, В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации / В.И. Скворцова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт: прил. к журн.2007. Спецвып. - С. 25-27.
77. Спирин, Н.Н. Инсульт в Ярославском регионе: достижения и проблемы / Н.Н. Спирин, Н.В. Пизова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт: прил. к журн. 2007. - Спецвып. - С. 59-61.
78. Суслина, З.А. Ишемический инсульт: сосуды, сердце, кровь / З.А. Суслина // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт: прил. к журн. 2007. - Спецвып. - С. 36-37.
79. Смусин, А.Я. Особенности клинических проявлений болезни при право и левостороннем ишемическом инсульте Текст. / А.Я.Смусин, И.Я.Рыбина,2013. с 44
80. Улицкий Л.А., Чухловина М.Л. Ошибки при диагностике цереброваскулярных заболеваний. - СПб.: Политехника, 2001. - 324 с.
81. Федин А.И. Современная концепция патогенеза и лечения острой ишемии мозга // Материалы научно-практической конференции. - М., 2001. - С. 5-23.
82. Федин А.И., Евсеев В.Н., Кузнецов О.Р., Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия ишемического инсульта. Клинико-электрофизиологические корреляции // РМЖ. - 2009. - Том. 17, №5. - С. 332-335.

83. Федин А.И., Румянцева А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. - М.: Медицина, 2002. - 147 с.
84. Федин А.И., Румянцева А. Интенсивная терапия ишемического инсульта. - М.: Медицинская книга, 2004. - 282 с.
85. Филиппова С.Ю., Алешина Н.В., Степанов В.П. Фенотропил в лечении астенодепрессивных синдромом при отдаленных последствиях черепно-мозговых травм // Медицинская кафедра. - 2005. - Том.3, №15. - С. 158-160.
86. Фишер М., Шебитц В. Обзор подходов к терапии острого инфаркта: прошедшее, настоящее и будущее // Журн. неврол. и психиат. Инфаркт (прилож). - 2001. - Вып.1. - С. 21-33.
87. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. М.: ГЭОТАР-медиа, 2013. 232 с
88. Царегородцева С.А., Бондаренко М.Ю., Вахранева Е.В., Азиев А.Л. Мексидол в комплексной терапии посттравматических стрессовых расстройств // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2006. - №3. - С. 148-152.
89. Шевченко Л.А., Кривошеев Р.В., Евдокимов В.А. К вопросу о терапевтической эффективности применения мексидола в комплексном лечении больных, страдающих мозговыми инсультами // Оригинальные исследования. - 2006. - Том.2, №6. - С. 88-92.
90. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инфаркт. - М., 2001. - 192 с.
91. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / Под ред. А.Н. Беловой, О.Н.Щепетовой. - М.: Антидор. - 2002. - С. 205-224.
92. Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Профилактика повторного ишемического инсульта // Журнал Кремлевская медицина. - 2006. - №1. - С. 32-33.

93. Эдвард Морган Дж., Мэгид С.М. Клиническая анестезиология. -М.: БИНОМ, 2001.-561 с.
94. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Русский медицинский журнал. - 2002. - Том. 10. - С. 2-25.
95. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение: когнитивные нарушения // Неврологический журнал. 2001. №3. С. 10-15.
96. Яхно Н.Н., Виленский Б.С. Инсульт как медико-социальная проблема. //Русский медицинский журнал. - 2005. - Том.13, №12. - С. 807-815.
97. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke // Stroke. 2007. Vol.38. P. 1655-1711.
98. Bogousslavsky J. The global stroke initiative, setting the context with the International Stroke Society. //J Neurol Sciences. 2005. Vol.238. Suppl. 1, 166 p.
99. Chacon M.R., Jensen M.B., Sattin J.A., Zivin J.A. Neuroprotection in cerebral ischemia: emphasis on the SAINT trial // Curr Cardiol Rep. - 2008. -Vol.10, №1.-P. 37-42.
100. Davis D.P., Patel P.M. Ischemic preconditioning in the brain // Curr Opin Anaesthesiol. - 2003. - Vol.16, №5. - P. 447-52.
101. Diener H.C., Sacco R., Yusuf S. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PPO-FESS) // Cerebrovasc Dis. - 2007. - Vol.23. - P. 368-380.
102. Donnan G.A. A New Road Map for Neuroprotection. The 2007 Feinberg Lecture // Stroke. - 2008. - Vol.39. - P. 242.
103. European Stroke Initiative Recommendations for stroke Management -Update 2003 // Cerebrovasc Dis. - 2003. - Vol.16 - С. 311-37.

104. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // *Cerebrovasc. Dis.* - 2008. - Vol.25. - P. 457-507.
105. Fu Y., Sun J.L., Ma J.F. The neuroprotection of prodromal transient ischaemic attack on cerebral infarction // *Eur J Neurol.* - 2008. - P. 239-259.
106. Ginsberg M.D., Bacigaluppi M., Hermann D.M. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future // *Neuropharmacology.* - 2008. - Vol.13, №8.- P. 698-712.
107. Green A.R. Pharmacological approaches to acute ischaemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly // *Br J Pharmacol.* - 2008. -Vol.153.- Suppl.1.-P. S325-38.
108. Gusev E.I., Skvortsova V.I., *Brain Ischemia.* - New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003. - P. 126-132
109. Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Brain Ischemia.* - New York-Boston-Dordrecht-London: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003. - 382 p.
110. Gutierrez M., Tejedor E.D., de Lecinana M.A. Thrombolysis and neuroprotection in cerebral ischemia // *Cerebrovasc Dis.* 2006. Vol.21. Suppl. 2. -P. 118-26.
111. Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke (IMAGES) Study Investigators // *Lancet.* - 2004. - Vol.363. - P. 439-45.
112. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial // *J Neural Transm.* 2005. Vol.112, №3. P. 415-28.
113. Lees K.R. Management of acute stroke // *Lancet Neurology.* - 2002. -№1.-P. 41-50.
114. Ly J.V., Zavala J.A., Donnan G.A. Neuroprotection and thrombolysis: combination therapy in acute ischaemic stroke // *Expert Opin Pharmacother.* - 2006.-Vol.7, №12.-P. 1571-81.
115. Madureira S., Guerreim M., Ferro J.M. Dementia and cognitive impairment three months alter stroke //*Eur J Neurol.* - 2001. Vol.6. P. 621-627.

116. Mini'no A.M. Deaths: Final data for 2008 / A.M. Mini'no, S.L. Murphy, J. Xu, K.D. Kochanek // National Vital Statistics Reports. — 2011. — № 8(7). — P. 911.
117. Olesen J., Baker M.G., Freund T. Consensus document on European brain research // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2006. - Vol.77. P. 11-149.
118. Ovbiagele B., Kidwell C.S., Starkman S., Saver J.L. Neuroprotective agents for the treatment of acute ischemic stroke // Curr Neurol Neurosci Rep. - 2003. - Vol.3, №1. - P. 9-20.
119. Roach E.S., Golomb M.R., Adams R. Management of Stroke in Infants and Children. A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young // Stroke. - 2008. Vol.39. P. 260-271.
120. Rosamond W. Heart Disease and Stroke Statistics - 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // Circulation. - 2008. - Vol.117. - P. e25-el46.
121. Romero J. Prevention of ischemic stroke: overview of traditional risk factors / J.R. Romero // Current Drug Targets. — 2007. — № 8 (7). — P. 794-801
122. Romero J. Prevention of ischemic stroke: overview of traditional risk factors / J.R. Romero // Current Drug Targets. — 2007. — № 8 (7). — P. 794-801
123. . RamosFernandez M. Matrix metalloproteinase9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review / RamosFernandez M., Bellolio M.F., Stead L.G. // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. — 2011 JanFeb. — 20(1). — 4754.
124. Rost N.S. Brain natriuretic peptide predicts functional outcome in ischemic stroke / Rost N.S., Biffi A., Cloonan L., Chorba J., Kelly P., Greer D., Ellinor P., Furie K.L. // Stroke. — 2012 Feb. — 43(2). — 4415.
125. Sandercock P., Gubitz G., Counsell C. Anticoagulants for Acute Ischemic Stroke // Stroke. - 2004. - Vol.35. - P. 2916-7.
126. Smith W., Sung G. Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke. Results of the MERCI Trial // Stroke. 2005. Vol.36. P. 1432-1440.

127. Steiger H.J., Hanggi D. Ischaemic preconditioning of the brain, mechanisms and applications // *Acta Neurochir (Wien)*. - 2007. - Vol.149, №1. - P. 1-10.
128. Tham W., Auchus A.P., Thong M. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients // *J. Neurol Sci.* - 2002. - Vol.203-204. - P. 49-52.
129. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk / E. Trabetti // *Journal of applied genetics*. — 2008. — № 49(3). — P. 26282.
130. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk / E. Trabetti // *Journal of applied genetics*. — 2008. — № 49(3). — P. 26282
131. van der Worp H.B., Sena E.S., Donnan G.A. Hypothermia in animal models of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis // *Brain*. - 2007. - Vol.130, №12. - P. 3063-3074.
132. Vink R., Cook N.L., van den Heuvel C. Magnesium in acute and chronic brain injury: an update // *Magnes. Res.* - 2009. - Vol.22, №3. - P. 158S-162S.
133. Viktorija Kenina. Cytomegalovirus chronic infection as a risk factor for stroke: a prospective study / Viktorija Kenina, Pauls Auce, Zanda Priede et al. // *Proceedings of the latvian academy of sciences*. — 2010. — Section b. — Vol. 64, № 3/4 (668/669). — P. 133136.
134. Wahlgren N.G., Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies - the need for new approaches // *Cerebrovasc Dis.* - 2004. - Vol.17, Suppl. 1.-P. 153-66.
135. Yenari M., Kitagawa K., Lyden P., Perez-Pinzon M. Metabolic Downregulation. A Key to Successful Neuroprotection? // *Stroke*. - 2008. - №3. - P. 59-63.
136. Kernagis D.N. Evolving role of biomarkers in acute cerebrovascular disease / Kernagis D.N., Laskowitz D.T. // *Ann. Neurol.* — 2012. — № 71(3) — P. 289303

137. Young A.R., Ali C., Duretete A., Vivien D. Neuroprotection and stroke: time for a compromise // J Neurochem. - 2007. - Vol.103. - P. 1302-1309.
138. Meng R. Antithrombin III associated with fibrinogen predicts the risk of cerebral ischemic stroke / Meng R., Li Z.Y., Ji X., Ding Y., Meng S., Wang X. // Clin. Neurol. Neurosurg. — 2011. — № 113 (5). — P. 380-386
- 139.