

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

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

*На правах рукописи*

**УДК 616.831.053.08:001.8**

**КЕНЖАЕВА ШАХЛО КЕНЖАЕВНА**

**ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ У ЛИЦ  
МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

Специальность 5А510109 неврология

**МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

**На соискание степени магистра по неврологии**

**Научный руководитель:**

**К.м.н., доц. Абдуллаева Н.Н.**

Самарканд - 2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5-8
ГЛАВА I. Обзор литературы	9-32
1.1. Цереброваскулярная патология при гипертонической болезни у лиц молодого возраста	9-22
1.2. Роль мембранодеструктивных процессов в патогенезе цереброваскулярной патологии	22-29
1.3. Эффективность АО корригирующей терапии у больных с цереброваскулярной патологией.	30-33
ГЛАВА II. Материал и методы исследования	34-40
2.1. Общая характеристика клинического материала	34-38
2.2. Методы исследования	38-39
2.2.1. Клинико-неврологическое обследование	38
2.2.2. Электроэнцефалография	39
2.2.3. Реоэнцефалография	39
2.3. Методы биохимических исследований	39-41
2.3.1. Определение активности каталазы крови	40
2.3.2. Определение общих липидов крови	41
2.3.3. Общий белок в сыворотке крови	41
2.4. Методы статистической обработки полученных данных	41
ГЛАВА III. Особенности клиники цереброваскулярной патологии у больных молодого возраста, страдающих гипертонической болезнью	42-98
3.1. Клиническая характеристика цереброваскулярных расстройств у лиц молодого возраста	42-48
3.2. Особенности клинических показателей у больных с цереброваскулярной патологией при традиционном способе	48-67

лечения	
3.2.1. Начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения	48-54
3.2.2. Дисциркуляторная энцефалопатия I стадии	54-61
3.2.3. Преходящие нарушения мозгового кровообращения 68	61-67
3.3. Динамика признаков цереброваскулярных патологий при гипертонической болезни на фоне предлагаемого способа лечения	67-88
3.3.1. Начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения	67-75
3.3.2. Дисциркуляторная энцефалопатия I стадии	75-82
3.3.3. Преходящие нарушения мозгового кровообращения	82-88
3.4 Результаты ЭЭГ исследований	89-94
3.5 Результаты РЭГ исследований	94-99
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	100-112
<b>ВЫВОДЫ</b>	113
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	114
<b>УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ</b>	115-131

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>АЗП</b>	– аскорбат зависимое перекисное окисление липидов
<b>АО</b>	– антиоксидант
<b>АОС</b>	– антиоксидантная система
<b>ГБ</b>	– гипертоническая болезнь
<b>ГП</b>	– гидроперекиси липидов
<b>ДЭ</b>	– Дисциркуляторная энцефалопатия
<b>ЛП</b>	– Липопротеины
<b>ЛНП</b>	– липопротеины низкой плотности
<b>МДА</b>	– малоновый диальдегид
<b>НЗП- НАДФН</b>	– зависимое перекисное окисление липидов
<b>НПНМК</b>	– начальные проявления нарушения мозгового кровообращения
<b>ПНМК</b>	– преходящие нарушения мозгового кровообращения
<b>ПОЛ</b>	– перекисное окисление липидов
<b>СМП</b>	– средне молекулярные пептиды
<b>СОД</b>	– супероксиддисмутаза
<b>СРОЛ</b>	– свободнорадикальное окисление липидов
<b>ТБК</b>	– тиобарбитуровая кислота
<b>ХОЛ</b>	– холестерин

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Одним из наиболее важных вопросов современной медицины является изучение сосудистых заболеваний головного мозга [25, 26, 41, 42, 111]. В последние годы, по данным ВОЗ, смертность от цереброваскулярных заболеваний достигает 25-30% от всех сердечно-сосудистых заболеваний и составляет около 12% всех причин смертности.

По утверждению многих авторов, гипертоническая болезнь - одна из основных причин острой и хронической ишемии головного мозга [67, 124].

Патологии сосудов мозга, обусловленной артериальной гипертензией (АГ), посвящено большое число работ как отечественных [10, 25, 26, 30, 37, 41, 42, 44, 60, 66, 70, 72, 88, 89, 90], так и зарубежных авторов, со временем ставших классическими [89]. Нарушения мозгового кровообращения обнаруживаются на самых ранних стадиях формирования АГ, что позволяет предположить о их возможном участии в патогенезе АГ [19].

В последние годы становится очевидным факт, что в осуществлении функций мозга важное значение имеет слаженность метаболических процессов в нейронах и функционировании межнейрональных синапсов, в работе которых целостность имеет первостепенную роль [63, 64, 65]. Энергетический дефицит развивается как следствие нарушений мозгового кровообращения и влечет за собой нарушения окислительных процессов, обуславливающих последующую дезорганизацию метаболизма нейронов. Изучению интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) при цереброваскулярных нарушениях (ЦВН) - посвящены многочисленные исследования [127, 133, 137]. Актуальность данной проблемы возрастает в связи с увеличением числа больных молодого возраста страдающих гипертонической болезнью являющейся конкретным этиологическим фактором. Среди множеств факторов, приводящих к инсульту, первое место по частоте занимает артериальная гипертензия, причем нарушение мозгового кровообращения обнаруживается на

самых ранних стадиях формирования АГ [19]. Патологии сосудов мозга, обусловленной артериальной гипертензией, посвящены большое число работ [121]. Однако, в литературе нет сообщений об исследовании процессов ПОЛ и состояния антиоксидантной системы (АОС) при ЦВН различной степени при АГ, особенно у лиц молодого возраста, о возможности терапии клинических проявлений ЦВН путем коррекции дисметаболических процессов. Следует отметить, что именно на этом этапе доинсультных форм ЦВН коррекция дисметаболических и мембранодеструктивных процессов является важным моментом как в патогенетической терапии, так и в профилактике мозговых инсультов.

Исследования, проведенные за последние годы показали, что у больных с доинсультными формами ЦВН имеется снижение скорости кровотока в церебральных сосудах. Следовательно, в патогенезе доинсультных форм нарушения мозгового кровообращения лежит развитие гипоксии в тканях мозга. Активация ПОЛ в тканях ишемизированных участков, будучи мембранодеструктивным процессом, приводит к цитолизу мозговой ткани. Видимо, этим объясняется поиск мембранопротекторных препаратов для профилактики и лечения ишемической болезни мозга [7, 9, 91, 92]. В последнее время все чаще проводятся исследования антиоксидантной системы при заболеваниях нервной системы.

В связи с этим **цель** нашего исследования - изучить клинические, нейрофизиологические и биохимические показатели доинсультных форм цереброваскулярных недостаточности у лиц молодого возраста на фоне ГБ.

Для достижения этой цели были поставлены следующие **задачи**:

- 1) изучить клинические особенности доинсультных форм цереброваскулярной недостаточности у больных молодого возраста с гипертонической болезнью.
- 2) Исследовать клинико-биохимические параллели доинсультных форм ЦВН при ГБ у больных молодого возраста в динамике традиционного и предлагаемого способов лечения.

- 3) Исследовать состояние биоэлектрической активности мозга и церебральной гемодинамики у больных с ЦВН на фоне ГБ и их изменения в динамике антиоксидантной терапии.
- 4) Разработать комплексные методы лечения больных с доинсультными формами ЦВН при ГБ с обоснованием антиоксидантной коррекции.

**Научная новизна работы.** Впервые установлено, что повышение интенсивности ПОЛ и снижение активности АОС являются активным звеном в патогенезе доинсультных форм ЦВП на фоне ГБ у лиц молодого возраста. Показано, что патобиохимические нарушения явно коррелируют с выраженностью клинических проявлений доинсультных форм ЦВП. Впервые проведено сопоставление клинических и биохимических показателей течения доинсультных форм ЦВП, которое позволило разработать патогенетически обоснованную корригирующую терапию. Установлено, что важную роль в предотвращении патобиохимических нарушений и прогрессирования нарушений мозгового кровообращения в доинсультном периоде играет включение в комплекс лечения антиоксидантной терапией.

#### **Апробация диссертации**

Материалы диссертационной работы доложены в учебно-практической конференции на тему: "Современные подходы к лечению острой и хронической цереброваскулярной патологии" . (09 февраля 2012г).

Утверждение темы 22.12.2012 на кафедральном совещании и на факультетском совещании лечебного, стоматологического и ВМД факультетов 15.03.2013. Апробация магистерской диссертации на кафедральном заседании (21.10.2013), на межкафедральном заседании (02.11.2013) на кафедре Неврологии и курсом ФУВ с участием кафедры психиатрии, каф. пропедевтики внутренних болезней.

#### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 3 статья.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 131 странице компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы результатов собственного исследования, заключения, выводы, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 10 таблицами, 36 рисунков. Библиографический указатель включает 139 источника, из них 47-дальнего зарубежья.

## Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Церебро-васкулярная патология при гипертонической болезни у лиц молодого возраста

По данным Кистенева Б.А. [84], Маджидова Н.М. [100, 102] сердечно-сосудистые болезни - самая распространенная патология, и летальность от них занимает одно из первых мест среди других причин смертности. У половины таких больных наблюдается повышение АД, обусловленное различными причинами. Длительно существующая гипертония приводит к значительным изменениям стенок сосудов, ускоряет развитие атеросклероза. К числу наиболее опасных для жизни осложнений артериальной гипертонии относятся сосудисто-мозговые нарушения. Возникая довольно часто в молодом возрасте, они снижают работоспособность, активную деятельность, а иногда приводят к тяжелым последствиям [33]. Патологии сосудов мозга, обусловленной артериальной гипертензией (АГ), посвящено большое число работ как отечественных [10, 88, 90], так и зарубежных авторов [135], со временем ставших классическими [89].

Ефимов и др. [72] изучили функциональное состояние мозговых систем у молодых людей с начальными стадиями артериальной гипертензии, а также у лиц того же возраста с наличием факторов риска в отношении гипертонической болезни, занимающихся напряженным умственным трудом, в сопоставлении с практически здоровыми людьми. Исследовали студентов механико-математического факультета МГУ в течение 5 лет их обучения. Функциональное состояние неспецифических систем оценивали на основании электроэнцефалографического исследования при различных функциональных состояниях мозга в период бодрствования. После экспериментально

- эпидемиологического обследования с помощью стандартизированной анкеты, проведенного среди студентов 1-го курса, было выявлено 24 человека с транзиторными подъемами артериального давления (АД), (1-я группа), 30 с наличием эмоционально-вегетативных нарушений и факторов риска в отношении гипертонической болезни эндо- и экзогенного характера (2-я). Третью группу составили 22 практически здоровых студентов, не имеющих наследственной предрасположенности к гипертонической болезни.

Исследования Б.А.Кистенева и соавт. [84, 85] определили новые подходы к диагностике, лечению и профилактике различных форм сосудистых заболеваний мозга. Особую роль приобрело изучение начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга (НПНМК) как формы наиболее перспективной в отношении профилактики, сохранения трудоспособности и профессиональной пригодности больных.

По мнению авторов, сопоставление морфологических данных с клиническими симптомами позволит конкретизировать характер структурных изменений сосудов и вещества мозга, соответствующих начальным проявлениям недостаточности мозгового кровообращения и преходящим нарушениям кровообращения у больных с артериальной гипертензией. Выявление этих форм важно для своевременной диагностики и профилактики сосудистых заболеваний головного мозга [89].

В соответствии с существующей классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга основой клинического синдрома НПНМК являются определенные церебральные жалобы (не менее двух из следующих: головная боль, головокружения, шум в голове, ухудшение памяти, снижение работоспособности, нарушение сна). Поэтому при анализе катamnестических данных в первую очередь рассматривались именно субъективные проявления заболевания и корреляция их с другими клиническими данными [101, 102].

Термин "гипертоническая энцефалопатия" впервые был предложен Опенгеймером и Фишбергом в 1928 году и в настоящее время широко применяется клиницистами. В литературе обсуждаются различные вопросы, от-

носящиеся к синдрому "гипертоническая энцефалопатия" в неврологической клинике [90, 106]. Однако до сих пор существуют разногласия по поводу клинической характеристики этого синдрома [88].

Работы Б.А. Кистенева и соавт. [85] в этом направлении показали, что у ряда больных с НПНМК при условии отсутствия органической симптоматики при специальном отоневрологическом исследовании выявились признаки четкого ядерного и надъядерного стволового симптомокомплекса, что можно объяснить локализованными нарушениями микроциркуляции с расстройством функции вестибулярно-мозжечковых систем. Кроме того, у многих больных с НПНМК методом ультразвуковой доплерографии обнаружены отчетливые признаки изменения гемодинамики в магистральных артериях головы. Эти факты в свою очередь подтверждали возможность существования цереброваскулярной патологии, которая в течение длительного времени могла протекать латентно. [85]. Авторами гистологически и гистохимически обнаружены почти идентичные изменения в сосудах и тканях головного мозга, как у умерших больных, так и у экспериментальных животных. Сосуды всех калибров расширены, переполнены кровью. В стенках крупных сосудов выявлены десквамация эпителия, фибриноидное набухание вплоть до некроза, истончение и нарушение целостности эластических и утолщение аргирофильных волокон. Эндотелий капилляров уплощен, в просвете их однородная розового цвета масса. Отмечалось расширение переваскулярного пространства с диапедезом эритроцитов. Вблизи сосудов более крупного калибра обнаружены очаги кровоизлияния. В макроглиальных клетках наблюдались дистрофические изменения в виде выраженной базофилии, отсутствие четких границ, распад тигроидного вещества. Отмечена очаговая пролиферация микроглии вокруг мелких сосудов [22].

Поскольку зона смежного кровоснабжения представлена артерио-артериальными анастомозами, авторам показалось важным более подробно проследить за состоянием кровотока во время острого повышения АД для того, чтобы установить, есть ли какие-либо отличия в его поведении в прино-

сящих артериальных ветвях и образуемых ими анастомозах. Особое внимание было обращено на реакции тех отделов анастомозов, где в нормальных условиях располагалась так называемая "мертвая точка" кровотока, являющаяся местом уравнивания двух направленных навстречу друг другу потоков крови [52].

По мнению авторов, при АГ имеется своеобразный гемодинамический церебральный синдром снижения пульсового притока в церебральные артерии, уменьшение мозговой функции, ударного и минутного объема крови, повышение тонуса сосудов, наличие гиперволемии, переход на местный сосудистый механизм обеспечения максимального кровенаполнения, укорочение периода функционального "отдыха" артерий, замедление скорости максимального кровенаполнения. Нарушения мозгового кровообращения обнаруживаются на самых ранних стадиях формирования АГ, что позволяет предположить их возможное участие в патогенезе АГ [19].

Артериальная гипертензия (АГ), по мнению ряда авторов, является хорошо изученным и поддающимся коррекции фактором риска развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [11]. При этом необходимо подчеркнуть, что АГ - это важнейший фактор риска развития ишемического инсульта и сосудистой деменции [35, 36].

Среди факторов риска развития атеросклеротического поражения сонных артерий (АГ, возраст, курение, нарушение липидного обмена и др.) все авторы считают АГ одним из наиболее важных, потому что при АГ происходят изменения гемодинамики и морфологии сосудистой стенки [36].

Среди множеств состояний, приводящих к инсульту, первое место по частоте занимают артериальные гипертензии [114].

По данным Ю.Я.Варакина [34] 30-40% случаев ишемические инсульты связаны с атеросклеротическим поражением магистральных артерий головы (МАГ) и развиваются вследствие окклюзирующих поражений, сосудистой мозговой недостаточности или артериальной эмболии. В 15-25% случаев причиной ишемических инсультов является кардиогенные эмболии, пато-

генетически связанные с различными поражениями сердца (ревматические пороки клапанов, постинфарктная аневризма, кардиомиопатии и др.).

Эпидемиологические исследования показывают, что наиболее частой их причиной в популяции является так называемая "неклапанная фибрилляция предсердий", чаще всего "мерцательная аритмия", связанная с ишемической болезнью сердца (ИБС). В 25-30% случаев ишемических инсультов отмечаются "лакунарные" инфаркты как результат изменений артериол мозга вследствие АГ, и примерно в 10% случаев ишемические инсульты могут быть связаны с гемореологическими нарушениями, в частности с коагулопатиями. При этом в 35-40% случаев не удается точно установить патогенез ишемических инсультов, часто в связи с выявлением одновременно нескольких возможных патогенетических предпосылок развития инсульта [35, 40, 105].

Б.А.Кистенев и др. [85] утверждают, что при длительно протекающей гипертонической болезни с высоким артериальным давлением вследствие высокого хронического нарушения мозгового кровообращения может развиваться дисциркуляторная энцефалопатия. Особенно часто она наблюдается при сочетании артериальной гипертензии с атеросклеротическим поражением сосудов мозга. Больные обычно жалуются на головную боль, головокружение, шум в голове, ухудшение памяти. Неврологическая симптоматика возникает не исподволь, а остро, во время кризовых состояний. Больные становятся эмоционально неустойчивыми, расторможенными. Снижается критика к своему состоянию. Нередко могут возникнуть психозы. В результате развития множественных мелких очагов поражения в полушариях мозга наблюдается так называемый псевдобульбарный синдром, выражающийся в нарушениях речи, которая становится тихой, с носовым оттенком, глотания (больные поперхиваются жидкой пищей), насильственном смехе и плаче [85].

К существенным осложнениям артериальной гипертензии относят появление церебральных гипертонических кризов (ЦГК). Острое повышение АД, сопровождающееся плазморрагией и фибриноидным некрозом стенки

артерии, может привести, по крайней мере, к двум патологическим результатам: формированию милиарных аневризм с развитием в дальнейшем кровоизлияния в мозг, а также к набуханию стенки, сужению или закрытию просвета артериолы с развитием лакунарного инфаркта мозга [34].

По мнению Б.А.Кистенева [84] гипертонический криз - это резкий подъем АД, сопровождающийся выраженными общемозговыми симптомами. Быстро, без предвестников появляется головная боль, часто пульсирующего характера; иногда она бывает тупой, давящей. Головная боль может быть очень сильной, трудно переносимой. Одновременно появляется головокружение. Больные жалуются на неустойчивость, потерю равновесия, потемнение в глазах. Нередко головная боль и головокружение сопровождаются шумом, звоном в ушах, ухудшением зрения, появлением перед глазами сетки [85].

Вводя термин "ангиоэнцефалопатия", авторы [88] хотят подчеркнуть связь изменений вещества мозга с изменениями сосудов и тем самым выделить эту форму в группе энцефалопатии, которые могут быть различными по этиологии, морфогенезу и клиническим проявлениям. По данным А.Н. Колтовера и соавт. [89], морфологическим критерием гипертонической ангиоэнцефалопатии является комплекс различных острых и хронических изменений интрацеребральных сосудов и артерий поверхности мозга, обусловленных артериальной гипертензией и приводимых к возникновению множественных очагов деструкции вещества мозга разного характера, размеров и степени тяжести.

По мнению А.Н Колтовера. и соавт. [89] распространенность изменения конфигурации интрацеребральных артерий с образованием перегибов и расширений позволяет рассматривать это наряду с плазматическим пропитыванием как одну из форм поражения сосудов при артериальной гипертонии. Согласно данным ряда исследователей, полученный ими в эксперименте изолированный некроз, средней оболочки артерий возникает вследствие устойчивой вазоконстрикции, развивающейся при гипертонических кризах.

Среди острых патологических изменений сосудов, обусловленных плазморрагией в стенке их (фибриноидный некроз, кровоизлияния) авторы выделяют "гипертонический стеноз (облитерацию)" сосуда. Он возникает в результате набухания стенки сосуда с резко выраженным сужением или полным закрытием его просвета. Этот вид изменений может приводить к развитию инфарктов или очагов неполного некроза мозга в бассейне стенозированного (облитерированного) сосуда [89].

В работах И.В.Ганнушкиной и соавт. [52] было показано, что при острой артериальной гипертензии наиболее ранимым отделом оказывается зона смежного кровоснабжения, сформированная наиболее дистальными ветвями главных (передняя, средняя, задняя) артерий мозга.

По мнению И.В.Ганнушкиной и соавт. [53] расширение пиальных сосудов при остром повышении артериального давления, которое можно рассматривать как срыв механизмов авторегуляции у верхней границы, возникает после многократного перемещения в анастомозах "мертвой точки" кровотока и бывает выражено больше всего именно в анастомозах. Таким образом, повышенная уязвимость области зоны смежного кровоснабжения между ветвями главных артерий мозга при остром повышении артериального давления может быть связана с еще одним фактором, выявленным методом микрокиносъемки сосудов поверхности мозга. В дополнение к известным перечисленным факторам, по-видимому, влияющим на локализацию наибольшей уязвимости сосудистой системы мозга при остром повышении артериального давления в области зоны смежного кровоснабжения, можно отнести и описанные особенности в состоянии "мертвой точки" кровотока в анастомозах поверхности мозга. Авторы предполагают, что такое поведение кровотока в области "мертвой точки" должно происходить в любом анастомозе при остром изменении внутрисосудистого давления [52].

В настоящее время достаточно хорошо изучены морфология и патогенез очаговых и диффузных изменений вещества головного мозга при артериальной гипертензии. Ю.Я.Варакин и соавт. [35, 36] утверждает, что харак-

терные для гипертонической ангиоэнцефалопатии изменения (склероз артериол, гиалиноз с утолщением стенки и сужением просвета сосуда, фибриноидный некроз, милиарные аневризмы, очаги периваскулярного энцефалолизиса и др.) развиваются не только в сосудах базальных ядер и варолиева моста, но и в артериях белого вещества полушарий головного мозга. Наряду с различными формами очаговых изменений белого вещества при артериальной гипертензии обнаруживаются также диффузные его изменения (персистирующий отек, утрата миелиновых волокон с пролиферацией астроцитарной глии), локализующиеся вокруг боковых желудочков мозга. Эта патология может стать морфологической основой сосудистой деменции. [34].

По мнению авторов, сосуды головного мозга относятся к числу своеобразных "органов - мишеней", наиболее часто вовлекаемых в патологический процесс при гипертонической болезни. В свою очередь, сосудистые церебральные дисфункции сами выступают в качестве пускового и поддерживающего фактора при формировании данного заболевания. Поэтому в клиническом аспекте вполне очевидна необходимость обследования больных артериальной гипертензией по параметрам не только артериального давления, но и мозговой гемодинамики, с учетом особенностей их взаимодействия [19].

Наличие в анамнезе церебральных сосудистых кризов и транзиторных ишемических атак свидетельствует об исходном неблагополучии гемодинамики головного мозга. Авторы учитывали [114] возникновение дисгемий в вертебробазиллярном и каротидном бассейнах. Подобные "предшественники" отмечены у 47% больных, перенесших инсульт, причем с возрастом их число увеличивалось. Церебральные сосудистые эпизоды в вертебробазиллярном бассейне выявлены у 18% больных, в каротидном - у 29%. Они наблюдались в 50% у мужчин, и в 44% у женщин. Достоверно чаще церебральные дисгемии наблюдались в каротидном бассейне - соответственно у 33% и 23%, что можно расценить как проявление большей выраженности атеросклероза сосудов головного мозга. Отмечено, что доля женщин, перенесших сосудистые эпизоды в вертебробазиллярной системе, снижалась, а перенесших дисгемий в

каротидном бассейне возросла. Среди мужчин доля больных, имевших переходящие нарушения в каротидном бассейне, во всех возрастных группах составляла около 1/3. В следующей возрастной группе число лиц, имеющих в анамнезе подобные проявления, было достоверно ниже - 8%, причем лишь в вертебробазилярном бассейне [114].

Для обозначения всего комплекса изменений сосудов головного мозга, развивающихся при артериальной гипертензии, авторами предлагается термин "гипертоническая ангиопатия" [89].

На основании результатов, исследования А.Н.Колтовер и соавт. [89] считают термин "гипертоническая ангиопатия" обоснованным. Им авторы обозначают комплекс первичных (острых, повторных) деструктивных, вторичных (репаративных) изменений и компенсаторно-приспособительных процессов, развивающихся в сосудах при артериальной гипертензии. Если пусковым механизмом для возникновения острых деструктивных процессов, отнесенных к 1-й группе, и некоторых компенсаторно-приспособительных процессов, включенных в 3-ю группу изменений, является артериальная гипертензия, то развитие репаративных процессов (то есть процессов организации первично деструктивных изменений) и их исход обусловлены патологическим процессом в самой сосудистой стенке и не зависят от течения артериальной гипертензии. Гипертоническая ангиопатия обуславливает развитие нарушений мозгового кровоснабжения с очаговыми и диффузными изменениями в веществе мозга различной локализации, разного характера и распространенности - гипертоническую ангиоэнцефалопатию.

Что касается ангиопатий вообще, в широком смысле этого термина, которым обозначаются различные патологические процессы, развивающиеся в сосудистой системе при различных заболеваниях и патологических состояниях, то авторам представляется целесообразным обозначать им только те патологические процессы в сосудах, которые патогенетически связаны с определенной нозологической формой или патологическим состоянием. Этому термину всегда должно сопутствовать определение, указывающее нозологи-

ческую принадлежность ангиопатий - гипертоническая, диабетическая и т.п. Если причины развития ангиопатий выявить не удастся, можно применить термин "ангиопатия неясного генеза". По-видимому, при дальнейшем исследовании эта группа будет сокращаться. Ангиопатию, развивающуюся при двух или нескольких заболеваниях (патологических состояниях) в одном и том же случае, целесообразно обозначать как ангиопатию смешанного генеза, или комбинированную. Например, "комбинированная гипертоническая и диабетическая ангиопатия". Определением "комбинированная" подчеркиваются разный характер и различная локализация патологических изменений в сосудистой системе [89].

В зависимости от уровня артериального давления Ю.А.Варакин [35] различает: легкую, или "мягкую", артериальную гипертензию (160/95-179/104 мм рт. ст.), умеренную артериальную гипертензию (180/105-199/114 мм рт. ст.) и выраженную артериальную гипертензию (200/115 мм рт. ст. и выше). Этот показатель имеет прямую зависимость от возраста.

Установлено, что риск развития инсульта возрастает с увеличением артериального давления [17, 56]. Вместе с тем использование качественных характеристик при определении больных по уровню АД не совсем корректно и может ввести врача в заблуждение. Так, термин "мягкая артериальная гипертензия" не имеет прямого отношения к прогнозу заболевания и не означает, что болезнь в данном случае будет протекать благоприятно, без тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Поскольку большую часть лиц с артериальной гипертензией составляют пациенты с "мягкой артериальной гипертензией", значительное количество инсультов происходит именно у этих больных [34].

Проведенное Е.В.Ощепковой и Ю.Я.Варакиным [34] совместно с сотрудниками Кардиологического научного центра РАМН изучение патологии сонных артерий у 126 мужчин в возрасте 40-60 лет с "мягкой", не осложненной, артериальной гипертензией (методом ультразвукового дуплексного сканирования) показало, что у 32% из них имеются клинически асимптомные

атеросклеротические изменения сонных артерий. Преобладали изолированные бляшки, суживающие менее 50% просвета пораженного сосуда. При проспективном наблюдении в течение 4 лет за 35 пациентами выявлено у большинства больных (86%) прогрессирование атеросклеротического процесса в виде увеличения степени стеноза, образования новых бляшек. У 29% больных ухудшилась структура бляшек - появились неровности контуров, полость или "кратер" [34].

Данные, полученные Ю.Я.Варакиным, [34] позволяют предположить, что у части больных с не осложненной "мягкой" артериальной гипертензией, несмотря на умеренное повышение системного артериального давления, могут происходить значительные нарушения церебральной гемодинамики, косвенным отражением которых служат структурные изменения вещества и ликворной системы мозга, выявленные методом компьютерной томографии. Это подтверждает, в частности, исследования реактивности сосудов головного мозга у таких больных [34, 35].

Компьютерно-томографические исследования Ю.Я.Варакина [34] у больных с "мягкой" неосложненной (без ишемической болезни сердца и ОНМК) артериальной гипертензией показали, что у них в отличие от здоровых испытуемых того же возраста достоверно чаще обнаруживается увеличение размеров ликворной системы мозга, а у 8% - клинически асимптомные лакунарные инфаркты мозга.

По мнению авторов [33], при повышении АД с одновременным снижением мозгового кровотока, по-видимому, имеется увеличение сосудистого сопротивления крупных и средних резистивных артерий для того чтобы изменения давления на уровне обменных сосудов был минимальный. Из этого авторы заключили, что, решая одновременно две функциональные задачи - поддержание циркуляторного и гидростационарного гомеостаза мозга, система мозгового кровообращения за счет некоторого снижения величины кровотока удерживает неизменным фильтрационно-абсорбционное равновесие Старинга, уменьшая тем самым риск фильтрационного отека мозга.

Исследования авторов [22, 23] показали, что ОНМК у лиц молодого возраста могут развиваться вследствие влияния химических соединений на организм человека. Особенно опасным является частое употребление вина с суррогатами. Таким образом, в тех случаях, когда у лиц молодого возраста отсутствуют явные факторы риска, способствующие развитию ОНМК, необходимо помнить о ксенопатологических васкулитах

До недавнего времени терапевтами велась дискуссия о целесообразности так называемого профилактического лечения артериальной гипертензии. К настоящему времени большинство кардиологов убедились в эффективности терапии лиц, с факторами риска по развития гипертонической болезни [75].

По мнению Б.А.Кистенева [85], лечение мозговых осложнений артериальной гипертензии требует индивидуального подхода с учетом характера сосудистого процесса, механизма развития сосудисто-мозговых поражений, личностных особенностей больного. Из гипотензивных, то есть снижающих артериальное давление, средств назначают препараты раувольфии (резерпин, раунатин, раувазан), адреноблокаторы (анаприлин, обзидан, пропранолол, индерал). При высоком и стойком артериальном давлении, когда указанные средства не дают эффекта, показано внутримышечное введение раствора серноокислой магнезии, дибазола, в некоторых случаях ганглиоблокаторов (гексоний, пентамин). В последнее время для лечения артериальной гипертензии успешно применяют в сочетании с различными средствами салуретики, то есть препараты, усиливающие выведение из организма воды и натрия, который способствует задержке её в кровеносном русле (гипотиазид, фуросемид, лазикс). При лечении артериальной гипертензии показаны также спазмолитики - препараты, способствующие понижению тонуса, устранению спазмов гладкой мускулатуры внутренних органов и кровеносных сосудов, а также оказывающие сосудорасширяющее действие (папаверин, но-шпа и др.) [25].

В соответствии с наблюдениями Ю.Я.Варакина [34] за последние годы показаны реальная возможность и высокая эффективность профилактики инсульта путем контроля за уровнем АД у больных с артериальной гипертензией. Это положение является общественным и выделенным как отечественными [19], так и зарубежными авторами [119, 139] в контролируемых экспериментально - профилактических исследованиях. Доказано, что активное выявление и адекватное лечение больных артериальной гипертензией, позволяют снизить заболеваемость инсультом на 45-50% в течение 5 лет.

Ю.Я.Варакин [34] утверждает, что гипотензивная терапия у больных с "мягкой" артериальной гипертензией дает существенный результат в отношении профилактики у них ОНМК, сопоставимый с таковым у больных с артериальной гипертензией с более высоким уровнем артериального давления. Эти данные, обоснованные контролируемыми профилактическими исследованиями, привели к необходимости пересмотра ВОЗ своих собственных указаний от 1986 года и публикации меморандума "Руководящие указания по лечению легкой формы гипертензии". В меморандуме подчеркивается необходимость динамического контроля за уровнем артериального давления у больных "мягкой" АГ, использования не медикаментозных методов коррекции АД (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, снижение избыточной массы тела, оптимизация уровня физической активности, уменьшение потребления соли). Медикаментозное гипотензивное лечение проводится дифференцировано и рекомендуется не только пациентам с диастолическим АД 95 мм рт. ст. и выше, но и лицам с диастолическим АД 90-94 мм рт. ст., при наличии у них дополнительных факторов риска (курение, отягощенная наследственность в отношении болезней системы кровообращения, сахарный диабет, гиперхолестеринемия) [34].

В.Я.Неретин с соавт. [114] подчеркивают необходимость популяционного контроля за лицами, страдающих артериальной гипертензией, позволяют уточнить программы профилактических мероприятий инсульта в популяции, поскольку при профилактических осмотрах населения до настоящего

времени недостаточно учитываются половозрастные особенности факторов риска. На основании большого опыта проведения профилактических мероприятий среди отобранных жителей Московской области, автор отметил высокую эффективность контроля за уровнем АД у лиц с артериальной гипертензией в популяции для снижения риска развития инсульта в молодом и среднем возрасте.

Актуальной проблемой современной неврологии, по мнению В.П. Зыкова, и соавт. [80], является изучение церебральной гемодинамики и разработка лечебно-профилактических мероприятий у больных дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) [5, 27, 62, 66, 79, 87, 109, 117]. В связи с этим многие исследователи изучают роль нарушений церебральной гемодинамики в патогенезе ДЭ [1, 27, 106, 124, 125]

В этиологии основная роль принадлежит атеросклерозу и артериальной гипертензии. Основным патогенетическим механизмом ДЭ I стадии, по мнению Е.В. Шмидта и соавт., Е.И. Гусева и соавт. [67], Г.А. Акимова [5], является ишемия тканей головного мозга, сопровождающаяся гипоксией.

Морфологически участки в зонах ишемии характеризуются появлением мелких очагов некроза с замещением нервных клеток глиальными элементами. В первую очередь погибают нервные клетки вокруг мелких кровеносных сосудов, образуя периваскулярные лакуны. Скопление лакун чаще наблюдается в области подкорковых узлов, которая принимает губчатый вид.

## **1.2. Роль мембранодеструктивных процессов в патогенезе цереброваскулярной патологии**

Одним из важных свойств мембран клеток, помимо сохранения гомеостаза внутри них, является проведение импульсов. Система нервных клеток и их отростков обеспечивает проводимость посредством синапсов, состоящих из пре- и постсинаптических мембран и синаптических щелей. Функционирование синапсов, а также состояние метаболического гомеостаза

зависят от многих факторов, одним из которых является [2, 3, 93, 74, 95]. Мембрана нервных клеток состоит из бислоя фосфолипидов и встроенных в нее белковых молекул, рецепторов, постоянно подверженных воздействию кислорода и продуктов свободно радикального окисления липидов.

Установлено, что головной мозг человека, составляющий около 2% от общей массы тела, потребляет 95% всего объема вдыхаемого кислорода. По данным Завалишина И.А. и другие [74] интенсивность потребления кислорода нейронами мозга составляет 330-450 мкл на 1 г. в мин., тогда как ткань миокарда, скелетной мускулатуры и лейкоцитов потребляют соответственно 70-90, 1,6-2,4 и 9-24 мкл кислорода на 1 г. ткани в минуту. Столь высокое парциальное давление кислорода в тканях мозга свидетельствует о достаточно интенсивном обмене внутри клеток, а также восстанавливающих их структурах-мембранных компонентах. Наиболее подвержены свободно радикальному окислению липиды, содержащие жирные ненасыщенные кислоты. Экстрагирование липидов смесью хлороформ: метанолом показало различное расщепление липидов в нервной ткани человека: миелине - 35%, в белом веществе - 30,6% и в сером веществе - 52,6%.

Образование активных форм кислорода внутри клетки происходит непрерывно и протекает в митохондриях (митохондриальное окисление), эндоплазматической сети (монооксигеназное окисление) и возможно спонтанное инициирование свободно радикального окисления.

Митохондриальное окислительное фосфорилирование в 93% случаев протекает с реакцией фосфорилирования и аккумуляции энергии в виде макроэргических соединений. В остальных 7-8% происходит образование активных кислорода [138].

Нарушение переноса электронов приводит к усилению свободного дыхания, разобщая фосфорилирование, и образование большого количества интермедиатов.

Микросомальное окисление в нейронах протекает достаточно интенсивно для интоксикации медиаторов, опиатов и других биологически активных веществ.

В процессе обезвреживания образующийся атом кислорода встраивается в молекулу активного вещества, в результате чего достигается утрата биологически активных свойств.

Изменение функциональной целостности митохондриальной и микросомальной систем нейронов при некоторых заболеваниях нервной системы обнаружено наряду с увеличением образования интермедиатов свободно радикального окисления. При митохондриальных энцефалопатиях (синдром Kearns-Sayre), при хорее Гентингтона, болезни Альцгеймера обнаружено разобщение окисления от фосфорилирования, в результате чего усилено образование активных форм кислорода [83]. В результате дезаминирования монооксигеназной системы образуется роксинитриты, что имело место при боковом амиотрофическом склерозе, болезни Альцгеймера.

Известно, что СРОЛ мембран следует считать биологическим процессом, а перекиси - продуктами обмена веществ в клетках. Низкие концентрации перекисей липидов в нормальных тканях обусловлены тем, что скорость их образования и обезвреживания хорошо сбалансированы и окисление протекает на определенном, стационарном уровне [8, 20, 80]. Скорость СРОЛ экспотенциально зависит от степени насыщенности субстратов, но в биомембранах нативных клеток определяется особенностями их структурной организации, а также наличием биоантиоксидантов (токоферола, убихинола, каротиноида) и антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталазы, глутатион пероксидазы), которые осуществляют свое защитное действие на стадиях зарождения (супероксиддисмутаза) и продолжения цепи (биоантиоксиданты).

Таким образом, антиоксиданты и антиокислительная активность функционируют на разных стадиях СРОЛ и должны рассматриваться как звенья единой регуляторной системы, причем, изменения содержания анти-

оксидантов в различных компонентах клетки может служить сигналом для изменения активности АОС. Течение нормальных физиологических (овогенез, сперматогенез) и патологических (атерогенез, инфаркт миокарда, инсульт мозга) процессов сопровождается существенными изменениями АОС и соответствующими изменениями скорости ПОЛ в клетках. Одним из основных этиологических факторов церебральных дисциркуляций является атеросклероз, при котором усиливается СРОЛ, повышаются агрегационные свойства крови. Авторы отмечают активацию ПОЛ наряду со снижением обеспеченности организма антиоксидантами. Так в работе [49] при обследовании 187 больных (63 с НПНМК, 124 с ДЭ) в возрасте 37-45 лет, определяли содержание ХОЛ, ЛП, ГП в атерогенных ЛП, перекисный гемолиз эритроцитов, каталазу, а так же агрегацию тромбоцитов и клеток цельной крови. Автором установлено снижение АО-обеспеченности организма аскорбатом, ТФ, повышение СРОЛ и усиление агрегабельности клеток крови, причем у больных с ДЭ интенсивность ПОЛ, гиперхолестеринемия и гиперлипидемия были выше, чем у больных с НПНМК. По мере увеличения ПОЛ увеличивалась агрегационная активность цельной крови. Применение АО-терапии (ТФ-ацетата, глутаминовой и аскорбиновой кислот, дилакумина) в сочетании с антиагрегантом (петноксифилин) привели к нормализации уровня липидов, ПОЛ и агрегационной активности клеток крови.

Грицай Н.Н. [61], наблюдая за больными с ЦВП, отметил недостаточность АО, а также снижение простоциклина в сосудистой стенке. Степень этого снижения, по данным автора коррелировала с уровнем СРОЛ в организме больного. Чем выше уровень ПОЛ, тем выше становится его АО-обеспеченность, возрастает агрегационная способность тромбоцитов и усиливается свертываемость крови. Различные формы ЦВП сопровождались активацией ПОЛ и снижением АОС. По мнению автора, необходимо включение в комплекс лечения корректирующей АО терапии.

Данные клиницистов по изучению интенсивности ПОЛ при ЦВП и состояния АОС перекликаются с результатами исследования аналогичных

параметров в синапсосамах мозгах экспериментальных животных. В.М. Молочкина и соавт. [112] изучали взаимосвязь между интенсивностью ПОЛ, составом и структурой липидных компонентов мембран и установили, что АО ионол оказывает моделирующее действие на структуры мембран синапсомом и изменяет активность мембраносвязанных ферментов наружной мембраны митохондрий синапсомом мозга крыс. Наряду с этим обнаружены изменения поведенческой реакции животных.

Изучение общемозговой и локальной неврологической симптоматики при экспериментальном ишемическом инсульте, после окклюзии сонных артерий показало положительное влияние водорастворимого антиоксиданта.

Авторы [81, 99] изучали терапевтический эффект водорастворимого АО эмоксипина в опытах на 232 крысах на различных моделях циркулярной ишемии мозга. Исследования интенсивности ПОЛ оценивали по содержанию ДК, шиффовых оснований и циклических нуклеотидов в гомогенатах полушарий мозга крыс декапутированных через 30, 60 минут и через 24 часа после окклюзии сонных артерий. Антиоксидант оказывал высокоэффективное действие при острых нарушениях мозгового кровообращения, достоверное снижение смертности, уменьшение локальной и общемозговой неврологической симптоматики, увеличение латентного периода развития тяжелых клинических проявлений. Предварительное введение АО при циркулярной ишемии мозга приводило к снижению содержания начальных и конечных продуктов ПОЛ и увеличению ц-АМФ.

Аналогичные исследования проведены у 53 больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения, которым назначался эмоксипин [81, 99]. При сравнении средних значений показателей, характеризующих системы регуляции агрегатного состояния крови установлено, что для 8 из 13 изученных показателей наблюдалась регулярно значимая корреляция у всех больных до и после введения АО. На основании полученных результатов авторы заключают о влиянии эмоксипина на регуляторную агрегационную систему крови.

Положительные результаты изменения АО на экспериментальных моделях ишемии мозга и клинического апробирования привели к заключению о необходимости профилактической терапии дисциркуляторной энцефалопатии [134]. Авторы [134], наблюдая за больными с ДЭ, изучали влияние АО на показатели липидного обмена, ПОЛ. Выраженный эффект АО на биохимические показатели подтверждался и клиническими данными: больные отмечали уменьшение головной боли, головокружения, стабилизировалось АД, нормализовался сон, повысился фон настроения. У больных получавших АО (ТФ-ацетат, флакумин, аскорбиновую и глутаминовую кислоты) улучшались показатели реоэнцефалографии, снижался уровень холестерина и атерогенных ЛП.

Более подробно изучено влияние альфа-токоферола и селена на активность АОФ и содержание продуктов ПОЛ в эритроцитах крови больных ишемической болезнью мозга [69]. Авторы [134] обнаружили значительное увеличение содержания ТБК-АП и МДА у больных с малым инсультом, причем на 7-8 день лечения, в результате традиционной фармакотерапии наблюдалась нормализация показателей. При включении в комплексную терапию альфа-токоферола, селена или их комбинации при малом инсульте отмечалось положительное воздействие в первых днях лечения. Активность компонентов АОС приданной форме инсульта значительно снижалось за исключением глутатионредуктазы, тогда как активность каталазы увеличивалась в первые дни после инсульта. Лечение АО привело к нормализации активности ферментов, причем, наибольший эффект обнаружен при сочетанном применении селена и альфа-токоферола.

У больных с ишемическим инсультом авторы [53] обнаружили активацию ПОЛ в большей степени, причем нормализация показателей не обнаружено при традиционной терапии. АО включенные в комплексное лечение приводили к снижению содержания диеновых конъюгатов и МДА, восстановлению активности ферментов защиты.

Особенности ПОЛ у больных с острым нарушением мозгового кровообращения посвящен ряд работ [137, 93]. Этиологическими факторами инсульта у 48 больных были ГБ и атеросклероз, у 32-атеросклероз сосудов мозга и сердца, у 5-атеросклероз и сахарный диабет. Интенсивность ПОЛ оценивали по накоплению МДА, активность которого была пропорциональна тяжести течения инсульта.

По мнению [1] у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга важное значение имеет обмен гликозаминов, поэтому включение в комплекс лечения АО фармакологического препарата церуллоплазмина дало положительный эффект: сниженный в сыворотке крови и в моче больных в 1,5 уровень гликозамингликанов по сравнению с таковым в контрольной группе, после лечения церуллоплазмином увеличился и приблизился к норме.

Таким образом, в патогенезе ЦВН несомненно важное значение имеет интенсивность СРОЛ, состояние АОС и целостность биомембран нервных клеток головного мозга и синапсом.

В ряде работ в качестве маркеров мембранодеструкции исследованы фосфолипазная активность, уровень диеновых конъюгатов, МДА, шиффовых оснований в мембранах эритроцитов, тромбоцитов и сыворотке крови [130, 131, 103]. Исследования у 178 больных с мозговыми инсультами состоянием ПОЛ в эритроцитах и тромбоцитах показало повышенное содержание конечных продуктов перекисления. При анализе спинномозговой жидкости авторами выявлено, что фосфолипазная активность при малом инсульте превышала нормативные показатели в 11 раз, при закончившимся ишемическом инсульте в 20 раз, при геморрагическом инсульте в 40 раз. В последующей работе авторы, изучая состояние АОС в спинномозговой жидкости у 158 больных с мозговыми инсультами, установили в динамике лечения корреляцию активации ПОЛ с состоянием АОС.

Авторы [130, 131, 104] выявили разнонаправленные изменения СОД и каталазы в мембранах тромбоцитов: повышение активности СОД по сравне-

нию с таковой в контрольной группе и снижение активности каталазы. Обнаруженные авторами изменения в интенсивности ПОЛ и состояния АОС коррелировали с тяжестью сосудистого поражения мозга, что позволило предположить, что механизмы АО защиты, несмотря на активацию её отдельных звеньев, оказываются несостоятельными и патогенетически значительными при церебральных инсультах.

Окислительный стресс играет важную роль не только при развитии постинсультных состояний тканей и клеток головного мозга, но и принимает участие в патогенезе дегенеративных изменений [63, 65].

Исследования СРОЛ в биоматериале, полученном от пациентов (в том числе и на трупном материале), на моделях, воспроизведенных на животных, с использованием культур клеток мозга или нейроноподобных клеток, показали усиление окислительного стресса. Автору не удалось выяснить: является ли усиление образование активных форм кислорода в нейронах при нервных заболеваниях первичным событием или вторичным результатом повреждения тканей. Терапевтические мероприятия, направленные на тушение свободных радикалов или предотвращение их образования путем использования АО, могут быть перспективны для лечения ЦВП.

Таким образом, в современном представлении о патогенезе ЦВН, и последующими дегенеративными изменениями в нейронах важная роль отводится дисбалансу активации СРОЛ и недостаточности АОС. Большинство авторов однозначно считают, что необходимо включать АО корригирующую терапию в комплекс лечения больных ЦВН. Вместе с тем, в доступной литературе отсутствуют сообщения о сравнительном анализе степени мембрано-деструктивных процесса при различных доинсультных формах ЦВН и их АО коррекции. Исследования, проведенные в этом направлении позволят изучить не только особенности патогенеза, клиники, но и разработать эффективные методы терапии.

### **1.3. Эффективность антиоксидантной корригирующей терапии у больных с цереброваскулярными нарушениями**

Исследование действия АО на АОС мозга было проведено на примере эффекта водорастворимого АО фенозан К на активность СОД мозга крыс [63]. В ряде работ отмечанно положительное влияние АО в комплексной терапии неврозов [113], в экспериментальной противосудорожной терапии [8, 47, 139].

При исследовании механизмов влияния АО на диссоциированное обучение и состав липидов структур головного мозга у крыс линии КМ установлено, что фенозан повышает содержание легко окисленных фракций липидов, особенно фосфатидилинозита (в 2 раза) в коре головного мозга [12]. По мнению авторов, АО препятствует окислению и выходу из мембран такой важной для нейромедиаторной передачи фракции, как фосфатидилинозит, повышая чувствительность животных к аминазирующим агентам.

Исследование влияния АО на ПОЛ и активность ферментов в синапсоматальных и митохондриальных фракциях мозга при гипоксии показало, что полное замещение кислорода воздуха азотом привело в различных отделах мозга крыс к активации ПОЛ и торможению Na - К и Mg - АТФ из синапсомом и Mg - АТФ азы митохондрий [69]. Результаты изучения продолговатого мозга, мозжечка, зрительной и сенсомоторной коры, их синапсоматальных и митохондриальных фракций свидетельствует о накоплении МДА и ГП при гипоксии, причем реоксигенация (20 мин) способствовало более существенной активации ПОЛ. Введение животным витамина Е (300 мг/кг), гиополс (80 мг/кг), фенозана калия (20 мг/кг) за 16-17 ч. до гипоксического воздействия в значительной степени предотвращает усиление интенсивности ПОЛ, что приводит к сохранению активности транспортных АТФ азы при гипоксии.

При исследовании действия антиоксидантов группы 2- меркаптобензимидазола на динамику структуры поведения [86] установлено, что медика-

ментозная коррекция эмоционального стресса оказывает выраженное протекторное действие. По мнению авторов, активация СРОЛ является одним из болезненных механизмов формирования ответа организма на стрессогенное воздействие и лежит в основе тяжелых последствий эмоционального стресса. В представленной экспериментальной серии было изучено влияние АО на моделируемое эмоционально-стрессовое состояние.

Наряду с этим Т.А.Воронина, и др. [47] отметили эффективность мексидол, который обладает антистрессорным, ноотропным, противогипоксическим, противосудорожным свойствами. Авторы обнаружили способность мексидол ингибировать процесс ПОЛ и действовать на нарушенные неврологические характеристики. По их мнению, использование мексидола необходимо для улучшения схем лечения в целях усиления эффектов, рационализации действия известных препаратов, получения нового качества лечения.

При гипоксическом повреждении астроцитов *in vitro* по данным ряда авторов [16, 108], необходимо включение в комплексную терапию антиоксидантов из группы двухатомных фенолов, так как в тканях больших полушариях обнаружена активация ПОЛ. Экспериментальные исследования культуры астроцитов головного мозга, подвергнувшихся различной по длительности гипоксии, показали редкую активацию ПОЛ. Обработка астроцитов феноланом привела к меньшему повреждению клеток от гипоксии, причем результаты исследованы на электромикроскопическом уровне, которые совпали с нарушениями функционального состояния мембран клеток.

В.Е.Погорелый [122] на основании изучения ПОЛ при ЦВН отметил, что АО оказывает противоишемическое воздействие. По его мнению, реактивная гипероксия мозга приводит к интенсификации процессов ПОЛ, повышая риск необратимой деструкции липидных компонентов мембран. Избыток кислорода играет существенную роль в механизме развития 2-й фазы постишемического периода - снижения мозгового кровотока. На основании полученных результатов автор заключает, что терапевтическое и профилакти-

тическое введение АО-мексидола и эмоксипина в дозе 20 мг/кг способствовало восстановлению феномена ауторегуляции, нарушенного ишемией мозга.

В последнее время внимание исследователей обращено на поиск препаратов, обладающих антиоксидантным, антиатерогенным, гипотензивным и гипохолестеринемическим эффектом. Перечисленными свойствами обладают несколько препаратов антиоксидантов, поиск таких препаратов, по мнению Paterson и соавторов связан с предположением о том, что атеросклеротическое действие возможно через ингибирование СРОЛ. Лечение больных с гиперлипидемией в течении 4-12 недель пробуколом привело к снижению уровня ПОЛ по сравнению с исходным уровнем.

Результаты исследования после 4 недель лечения пробуколом свидетельствовали о сохранении обнаруженного эффекта. Причем, концентрация природного антиоксиданта-витамина Е не изменялась. Введение данного препарата приводило к снижению уровня общего ПОЛ в сыворотке крови с 293 до 232 мг%. При этом, концентрация пробукола составляла 2,03 мг%, через 4 недели введения по 500 мг/сут.

По мнению Keefa O. JH.Jr. и соавторов комбинация пробукола с ловостанином приводит к более значительному уменьшению содержания ХОЛ в крови.

При назначении пробукола больным с гиперХОЛемией в дневное и ночное время препарата в дозе 500 ед. в сутки дает более выраженный эффект.

Пробукол оказывает гипоХОЛемическое действие и в случаях с врожденной гиперХОЛемией. В тоже время при лечении гиперХОЛемии у обезьян, увеличивалась способность липопротеидов плазмы к окислительному воздействию, количество гладкомышечных клеток стенки сосудов с пенистой цитоплазмой уменьшалось.

Ранее снижение дегенеративного процесса при атеросклерозе, по мнению автора, связано непосредственно с антиоксидантным свойством, чем с другими свойствами пробукола.

Согласно данным исследований [97, 98, 136] в патогенезе атеросклероза наиболее патогеничны ЛПНП (липопротеины низкой плотности), лишенные сиаловых кислот.

Исследования фракций ЛПНП в нативном состоянии и лишенных гликозамингликоновой группы свидетельствуют об их атерогенности, накоплении ХОЛ в эндотелиальных клетках. Применение пробукола в дозе 250 мг/побёе, то есть в 4 раза ниже рекомендуемого, позволило уменьшить содержание ХОЛ в крови также как и в дозе 1000 мг/сутки [98]. Одновременно было обнаружено влияние АО терапии на содержание ТБК-АП. G.Walidiw и соавт. у 158 пациентов (средний возраст, который был 55 лет). Ангиографически изучали состояние бедренной артерии. В течение 3 лет назначали пробукол в дозе 1 г/сут, в результате снизился уровень ХОЛ в 176% случаев, содержание ЛПНП - в 12 %, ЛПВП - 24%. Введение пробукола на фоне жировой диеты также приводило к уменьшению концентрации ХОЛ.

Таким образом, исследования фармакологической эффективности нового класса антиоксидантов водорастворимого типа в кардиологической практике показали хорошие результаты, однако при лечении неврологических заболеваний данный препарат не использовался. Восстановление мембранодеструктивного процесса пробуколом, свидетельствует о перспективах его применения при патологиях нервной системы, сопровождающиеся с повреждением мембран нейронов.

## **Глава II. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ**

### **2.1. Общая характеристика клинического материала.**

Материалом настоящего исследования послужили данные обследования 80 больных с цереброваскулярной патологией на фоне гипертонической болезни, находившиеся на лечении в отделении неврологии и терапии в клинике СамМИ.

Больные были в возрасте 18-45 лет, то есть согласно возрастному распределению ВОЗ, в молодом возрасте. Средняя длительность заболевания 5-6 лет. Контрольную группу составили 20 лиц идентичного возраста без неврологических жалоб и с нормальными цифрами АД.

Распределение больных по клиническим формам цереброваскулярной патологии осуществляли в соответствии с классификацией Е.В.Шмидта [42], согласно которой имеется пять клинических форм: 1-я - бессимптомная форма (БФ); 2-я - начальные проявления неполноценности мозгового кровообращения (НПНМК); 3-я - дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ); 4-я - переходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК); 5-я - завершённый ишемический инсульт (ИИ).

Больные разделены на три группы: 1-ю составили 61,5% больных НПНМК, 2-ю - 23,8% ДЭ I ст., 3-ю - 14,8% больных ПНМК.

НПНМК диагностировали у больных предъявляющих следующие жалобы: головная боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти, утомляемость. Основанием для диагноза было сочетание двух или более жалоб, существующих длительно и постоянно или часто повторяющихся, особенно в условиях напряженной умственной работы или гипоксии.

Диагноз ДЭ I стадии ставился на основании наличия рассеянных органических симптомов в сочетании с общемозговыми (нарушение памяти, головная боль, головокружение, раздражительность и др.). У пациентов об-

наружена ДЭ I стадии. Среди обследованных нами больных не наблюдалось ДЭ II стадии.

ПНМК диагностировали в связи с наличием в клинической картине периодически возникающих очаговых преходящих неврологических проявлений в виде двигательных, чувствительных, речевых и зрительных нарушений. Из общемозговых симптомов непостоянно наблюдались головная боль, головокружение, снижение памяти, шум в голове.

В целях конкретизации и объективизации результатов обследования и лечения нами предложена оценка выраженности в баллах клинических проявлений доинсультных форм ЦВН. В частности, все признаки были по мере их интенсивности и выраженности соответствовали 0-4 баллам.

**Головная боль:**

0 - отсутствует

1 - умеренная головная боль и редко возникающая (не чаще 2 раз в месяц).

2 - от умеренной до средней по интенсивности, возникающая чаще 2 раз в месяц, связанная преимущественно с повышенной психо-эмоциональной нагрузкой.

3 - средняя по интенсивности головная боль, наблюдающаяся большую часть времени, либо редкие, но сильные головные боли.

4 - сильные головные боли, наблюдающиеся большую часть времени. Во время головной боли пациент в значительной степени дезадаптирован.

**Головокружение:**

0 - отсутствует

1 - легкое и редко возникающее (как правило, при повышенных психо-эмоциональных нагрузках) непродолжительное головокружение несистемного характера (чувство дурноты, дискомфорта в голове, ощущение пошатывания и неустойчивости при отсутствии объективных признаков атаксии). Головокружение не сопровождается тошнотой или рвотой, признаками атаксии.

- 2 - часто возникающее, спонтанно, при психо-эмоциональных нагрузках, при поворотах головы непродолжительное несистемное головокружение, не сопровождающееся тошнотой или рвотой, признаками атаксии либо редкие, на длительные и интенсивные приступы несистемного головокружения. Иногда могут иметь место эпизоды системного головокружения.
- 3 - частые и длительные несистемные к системные головокружения, которые существенно беспокоят больного.
- 4 - больной дезадаптирован вследствие часто повторяющихся длительных приступов выраженного системного или несистемного головокружения.

#### **Шум в голове:**

- 0 - отсутствует
- 1 - возникает редко, при повышенных психо-эмоциональных нагрузках.
- 2 - возникает более часто, как при нагрузках, так и спонтанно, но отсутствует большую часть времени.
- 3 - шум в голове наблюдается большую часть времени.
- 4 - шум в голове отмечается почти постоянно и существенно

#### **Снижение памяти:**

- 0 - отсутствует
- 1 - больной жалуется на снижение памяти, однако объективно нет признаков мнестических нарушений.
- 2 - имеются нарушения памяти, что подтверждается объективно, однако существенных затруднений разного рода деятельности не возникает.
- 3 - нарушения памяти начинают мешать больному в повседневной жизни. Могут быть признаки поражения других когнитивных функций.
- 4 - больные явно дезадаптированы из-за грубых мнестикоинтеллектуальных нарушений.

#### **Нарушение сна;**

- 0 - отсутствует

- 1 - после значительных психо-эмоциональных нагрузок может удлиняться время засыпания либо возникают пробуждения во время ночного или в раннее утреннее время.
- 2 - нарушения сна (удлиненное время засыпания, прерывистый сон или ранние пробуждения) отмечается более часто, как в связи с повышенными психо-эмоциональными нагрузками, так без них. Больные могут прибегать к снотворным или транквилизаторам.
- 3 - время засыпания обычно значительно удлинено или часты пробуждения во время сна или в раннее утреннее время. Нарушения сна существенно беспокоят больного. Снотворные и транквилизаторы не всегда эффективны.
- 4 - Грубо нарушен ночной сон. Время засыпания удлинено. Сон прерывист. Ранние пробуждения. Больные существенно дезадаптированы из-за нарушений сна. Снотворные и транквилизаторы малоэффективны.

**Утомляемость:**

- 0 - отсутствует
- 1 - больные отмечают, что им труднее стала переносить повышенные эмоциональные и интеллектуальные нагрузки.
- 2 - несколько раньше устают при обычных нагрузках, значительно снижена переносимость повышенных нагрузок.
- 3 - снижение работоспособности начинает беспокоить больного. Могут быть признаки астении - раздражительность, тревожность, эмоциональная неустойчивость.
- 4 - снижение работоспособности мешает в профессиональной и иной деятельности. Другие яркие признаки астении.

Для улучшения мозгового кровообращения и снижения АД, мы применяли сосудистую, метаболическую и гипотензивную терапии, обозначенную нами как традиционная. Комплексное лечение (или предлагаемый способ) помимо выше указанной терапии включало антиоксидант пробукол отечественного производства - по одной таблетке (0,2 г) 3 раза в день (суточная

доза - 0,6 г). Пробукол-водорастворимый антиоксидант, группы экранированных фенольных соединений, обладающий выраженным антиоксидантным, гипотензивным и антиатерогенным свойствами (Тихазе А.К. с соавторами 1998). Исследование показателей биохимических критериев проводили как до-, так и после лечения пробуколом на 1-ые, 7-ые и 14 сутки лечения. Необходимо отметить, что по клиническому течению и показателям АД обе группы больных, леченые традиционным и предлагаемым способом, были сопоставимы.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Клинико-неврологическое обследование.**

У всех больных тщательно изучали данные неврологического статуса. При сборе анамнеза выясняли характер и давность развития церебральной патологии, характер и давность возникновения основного заболевания, на фоне которого развилась церебральная патология.

При тщательном клинико-неврологическом обследовании обращалось внимание на наличие и степень выраженности недостаточности со стороны черепно-мозговой иннервации, двигательных и чувствительных расстройств, расстройств координации и наличие нарушений высших мозговых функций.

Параклиническое обследование больных включало в себя обычные диагностические, клинико-лабораторные и биохимические методы исследования.

В комплекс нейрофизиологических исследований входила электроэнцефалография и реоэнцефалография.

### **2.2.2. Электроэнцефалография.**

Электроэнцефалографию - проводили в электроэнцефалографической камере на 8- и 16- канальных электроэнцефалографах фирмы «MEDICOR» (ВНР). Для исследования использовались мостиковые электроды, которые укреплялись на голове больного с помощью резинового шлема. Схема наложения электродов соответствовала Международной схеме 10/20 в модификации Юнга [77, 133]. Кривые на электроэнцефалограммах оценивали визуально и классифицировали соответственно типам ЭЭГ, выделяемым Е.А. Жирмунской и В.С.Лосевым [45].

### **2.2.3. Реоэнцефалография**

Реоэнцефалографические исследования, которые позволяют судить об объеме кровенаполнения, состояния тонуса церебральных сосудов, степень снижения их эластичности, периферического сопротивления кровотоку и характере венозного оттока, выполняли на 4-х канальной реоэнцефалографической приставке к транзистору. Для записи реограмм использовали ЭКГ и регистрацию проводили на фронто-мастоидальном и оксипито-мастоидальном отведениях.

## **2.3. Методы биохимических исследований**

Интенсивность перекисного окисления липидов в крови больных и состояние антиокислительной системы оценивали следующими методами.

### 2.3.1. Определение активности каталазы крови перманганатометрическим методом С.М.Зубковой, А.Н.Бах, [78]

Метод основан на определении количества перекиси водорода после расщепления каталазой эритроцитов. Раствор  $\text{KMnO}_4$  имеет несколько максимумов светопоглощения, из которых наиболее выраженными являются два: 528 и 547 нм. В результате реакции с перекисью водорода в кислой среде происходит окисление  $\text{H}_2\text{O}_2$  перманганатом калия, затем образование бесцветных  $\text{K}_2\text{SO}_4$  и  $\text{MnSO}_4$ , то есть обесцвечивание водного раствора  $\text{KMnO}_4$ .

Для определения концентрации перекиси водорода в исследуемом образце в пробирку, содержащую 3 мл этого образца и 0,6 мл 20%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , по каплям прибавляли 3 мл 1 ммоль  $\text{KMnO}_4$ . Затем раствор фотометрировали на СФ-10 при 528 нм. Контролем служила пробирка, содержащая 3 мл воды, 0,6 мл 20%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и 3 мл 1 ммоль  $\text{KMnO}_4$ . Определяли содержание прореагировавшего  $\text{KMnO}_4$  в опытном сосуде для суждения о количестве оставшегося  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

Следует отметить, что при использовании очень больших концентраций  $\text{KMnO}_4$  и  $\text{H}_2\text{O}_2$ , а также при малой концентрации  $\text{H}_2\text{SO}_4$  во время реакции может образовываться нерастворимый в воде бурый  $\text{MnO}_2$  с максимумом светопоглощения около 440 нм, который создает помехи при фотометрии, так как тоже поглощает лучи при 528 нм и, кроме того, сам способен разрушать  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Поэтому следует избегать применения больших концентраций реагентов при указанном количественном анализе. В используемом нами диапазоне концентраций  $\text{MnO}_2$  не образовывался, и имелась прямая зависимость между степенью обесцвечивания  $\text{KMnO}_4$  и концентрацией  $\text{H}_2\text{O}_2$  в пробе. Активность каталазы крови пересчитывали на количество эритроцитов или на единицу общего белка.

### **2.3.2. Определение общих липидов крови**

Содержание общих липидов в сыворотке крови определяли с помощью Биотеста («Lachema», Чехия). Принцип этого метода основан на взаимодействии общих липидов после гидролиза серной кислотой с фосфованиловым реактивом с образованием красного окрашивания. Оптическую плотность проб (А) и эталона (В) измеряли при длине волны 530 нм, а расчет проводили по формуле:  $X=A/B \cdot 8$ , где X- общие липиды сыворотки крови в г/л.

### **2.3.3. Общий белок в сыворотке крови определяли по методу Lowry О.Н. и соавт.**

## **2.4. Методы статистической обработки полученных данных**

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере ASUS по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций. Достоверность различий в значениях параметров определяли по критерию t-Стьюдента. Использованы непараметрические критерии Вилкоксона - Манна - Уитни, точный метод Фишера (Ртмф) и метод углового преобразователя Фишера (Рер).

## **Глава III. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

### **3.1. Клиническая характеристика цереброваскулярных расстройств при гипертонической болезни у лиц молодого возраста**

Мы провели тщательное клинико-неврологическое обследование 80 больных с доинсультными формами ЦВП. Признаки начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения обнаружили у 61,5% пациентов, дисциркуляторной энцефалопатии I стадии у 23,8%, преходящих нарушений мозговых кровообращения - у 14,8%.

Диагноз начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения ставили на основании жалоб церебрального характера, занимавших в клинике ведущее место (головные боли, головокружения, шум в голове, снижение памяти, нарушение сна, снижение работоспособности). Согласно классификации Е.В.Шмидта и соавт., основанием для постановки диагноза явилось сочетание двух или более указанных жалоб, которые усиливались или возникали и сохранялись длительно во время умственной и физической нагрузки.

При анализе клинической структуры жалоб церебрального характера у больных НПНМК (табл. 2), установлено, что эти пациенты чаще предъявляли жалобы на головную боль.

Провоцирующими факторами для ее развития в основном явились переутомление, повышенная умственная нагрузка. Редко боль имела конкретную, чаще лобно-височную, локализацию, отмечалась хроническая взаимосвязь частоты возникновения головной боли с повышением артериального давления (АД).

**Таблица 2**

**Клиническая структура жалоб церебрального характера у больных НПНМК**

<b>Жалобы</b>	<b>%</b>
Головная боль	90,6
Головокружения	84
Снижение памяти	80
Нарушение сна	60
Шум в голове и ушах	80
Повышенная утомляемость и снижение работоспособности	76

Головокружение наблюдалось в 84% случаев. Оно носило чаще не-системный характер и возникало на фоне повышенного артериального давления, при перемене положения тела. Головокружение возникало как изолированный от головной боли симптом. Лишь в 19,5% случаев наблюдалось сочетание головной боли и головокружений

Следующим по частоте встречаемости были жалобы на снижение памяти и внимания (в 80% случаев). Больные отмечали снижение памяти на текущие события.

Нарушение сна обнаружено в 60% случаев. Чаще отмечались трудность засыпания, частые пробуждения. Сон имел поверхностный характер.

Шум в голове и ушах жаловались 80% больных. Этот симптом наблюдался непостоянно, провоцировался волнением, перенапряжением, был связан с повышением артериального давления.

У 76% больных быстрая утомляемость и снижение работоспособности отмечали, чаще при длительном умственном и физическом перенапряжении.

Наши клинические наблюдения показали, что у больных с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения церебральные расстройства возникали на высоте повышенной потребности мозга в притоке

крови, в частности в душных помещениях, физическом и умственном перенапряжении. Продолжение работы в указанных условиях приводило к усилению симптомов, однако, со слов больных, отдых обычно способствовал их устранению.

У большинства больных с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения, в клинической картине ведущими были вегетативные нарушения пароксизмального характера, после которых пациенты длительно испытывали дискомфорт. Продолжительное существование начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения и наличие в анамнезе частых ПНМК приводили к переходу их дисциркуляторную энцефалопатию, поскольку все указанные симптомы при периодическом повторении становились более постоянными.

Нами обследованы 23,8% больных, страдающих ГБ, с признаками ДЭ I стадии. Анализ жалоб и подробное клинико-неврологическое обследование позволило оценить степень ЦВН у этих больных как ДЭ I стадии. У этих больных были АД выше 160/95 мм. рт. ст., характерные особенности анамнеза и наследственная отягощенность по данной нозологии. В отличие от больных НПНМК, пациенты с ДЭ I стадии, наблюдали усиление шума и звона в голове, постоянные диффузные головные боли и головокружения, наиболее выраженные при умственных и эмоциональных перенапряжении. Наиболее характерны частые головокружения несистемного характера, снижение умственной работоспособности, что приводило к возникновению проблем в профессиональной деятельности. Больные отмечали выраженные расстройства сна. Неврологический статус характеризовался атаксическими и рефлекторными нарушениями, наиболее остро проявляющимися при гипертонических кризах.

Анализ семиологической структуры жалоб церебрального характера у больных с ДЭ I стадии приведен в таблице 3, из которой видно, что структура жалоб церебрального характера у больных ДЭ I стадии отличается от таковой у больных с НПНМК. У всех больных имел место симптом головной

боли и у 95% - головокружение. Наиболее часто у больных с ДЭ I стадии мы наблюдали сочетание этих двух симптомов, носящих постоянный характер. Причем, если при высоком АД чаще отмечалось сочетание симптомов: головная боль, головокружение, шум в голове, то в межприступном периоде клиническая семиологическая картина характеризовалась снижением памяти и внимания, нарушением сна, которые выступали на первый план и сопровождалась лишь головной болью.

### **Таблица 3**

#### **Семиологическая структура симптомов церебрального характера у больных ДЭ I ст.**

<b>Симптомы</b>	<b>%</b>
Головная боль	100
Головокружения	93,1
Снижение памяти и внимания	89,7
Шум в голове и ушах	86,2
Нарушение сна	82,8
Быстрая утомляемость и снижение работоспособности	72,4

Помимо жалоб церебрального характера, у больных с ДЭ I стадии в клинической картине отмечались неврологические симптомы (табл. 4). Так, в неврологическом статусе у всех больных имелась рассеянная неврологическая симптоматика, которая у 70% проявлялась асимметрией черепно-мозговой иннервации, выражающейся в виде ослабления конвергенции и зрачковых реакций, снижением аккомодации и корнеального рефлекса, ограничением взора, асимметрией носогубных складок и девиацией языка. У 12% больных в неврологическом статусе обнаружены нарушения статики и координации, которые иногда сочетались с признаками недостаточности черепно-мозговой иннервации, асимметрией сухожильных рефлексов и расстройства-

ми чувствительности неопределенного характера, далее присоединялись симптомы орального автоматизма.

**Таблица 4.**

**Клиническая структура неврологической микросимптоматики у больных с ДЭ I стадии на фоне ГБ**

<b>Неврологическая микросимптоматика</b>	<b>%</b>
Недостаточность конвергенции и зрачковых реакций	72,4
Недостаточность аккомодации	65,5
Снижение корнеального рефлекса	55,1
Асимметрия носогубных складок	51,7
Девиация языка	51,7
Асимметрия сухожильных рефлексов	48,2
Мозжечково-дискоординаторные расстройства	48,2
Расстройства чувствительности	41,3
Симптомы орального автоматизма	41,3

Как видно из табл. 4, в клинической картине неврологических симптомов ДЭ I стадии имеются признаки недостаточности черепно-мозговой иннервации в сочетании с сухожильной анизорефлексией, расстройствами координации движений, нарушениями в чувствительной сфере, а также симптомами орального автоматизма.

Нами обследованы 14,8% больных с ПНМК на фоне ГБ. При постановке клинического диагноза ПНМК, мы ориентировались на классификацию Е.В.Шмидта, согласно которой в понятие ПНМК включают дисциркуляторные явления в головном мозге, характеризующиеся кратковременностью расстройств церебральной гемодинамики и нестойкими общемозговыми и очаговыми симптомами. В соответствии с рекомендациями ВОЗ к ПНМК от-

носятся те случаи, когда все очаговые симптомы проходят не позднее чем через 24 ч. в термин «ПНМК» включаются и гипертонические кризы.

Клиническая картина ПНМК в остром периоде (табл. 5) у 72,2% больных характеризовалась сочетанием общемозговых и очаговых симптомов, у 22,2% - только наличием общемозговых, у 5,5% - только очаговых симптомов.

#### **Таблица 5.**

#### **Частота клинических синдромов у больных с ПНМК на фоне ГБ**

<b>Клинические синдромы</b>	<b>%</b>
Общемозговые в сочетании очаговыми	72,2
Только общемозговые	22,2
Только очаговые	5,5

Общемозговые признаки характеризовались головной болью, ощущением тяжести в голове, головокружением, тошнотой и рвотой. Наблюдались кратковременные расстройства сознания, имелись вегетативные признаки в виде вазомоторных явлений на коже груди, шеи, потливости, недостатка воздуха, сердцебиения, бледности кожных покровов.

Среди очаговых симптомов преобладали нарушения в чувствительной сфере (у 27% больных) в виде онемения, покалывания отдельных участков кожи, лица и рук. Реже наблюдались двигательные расстройства по гемипиту. Нарушения в двигательной сфере, обнаруженные 19% больных, характеризовались явлениями парезов, на руке и ноге, отдельно на кисти или пальцах. Повышение сухожильных рефлексов отмечалось у 75% больных, снижение брюшных рефлексов - у 68%, симптом Бабинского - у 73%. В 7% случаев наблюдались преходящие речевые расстройства в виде афазии. У 2 больных были приступы психомоторного возбуждения.

У 20% пациентов с ПНМК, развившимся в вертебробазилярном бассейне, отмечен дисциркуляторный вертебробазилярный синдром, проявив-

шийся шумом и звоном в ушах, системным головокружением, рвотой, тошнотой, двоением в глазах, расстройством поверхностной чувствительности по зонам Зельдера. При этом в 3% случаев наблюдался альтернирующий синдром.

У больных с только очаговыми симптомами мы не отрицали полностью наличие общемозговых. У всех пациентов отмечалась выраженная головная боль, нередко в сочетании с головокружением (табл. 5).

У больных с выраженными общемозговыми симптомами, все же наблюдалась незначительно выраженные асимметрия носогубных складок и анизорефлексии.

У всех больных через 24 ч. исчезали все симптомы, как общемозговые, так и очаговые. Однако после перенесенного гипертонического криза, у больных сохранялась симптоматика, характерная для НПНМК и ДЭ I стадии.

### **3.2. Особенности клинических показателей у больных с цереброваскулярной патологией при общепринятом способе лечения**

Нами проведен анализ динамики клинических проявлений НПНМК, ДЭ I стадии и НПНМК на фоне общепринятого способа лечения. При анализе учитывали выраженность каждого симптома в баллах семиологической картины доинсультных форм ЦВН в динамике лечения.

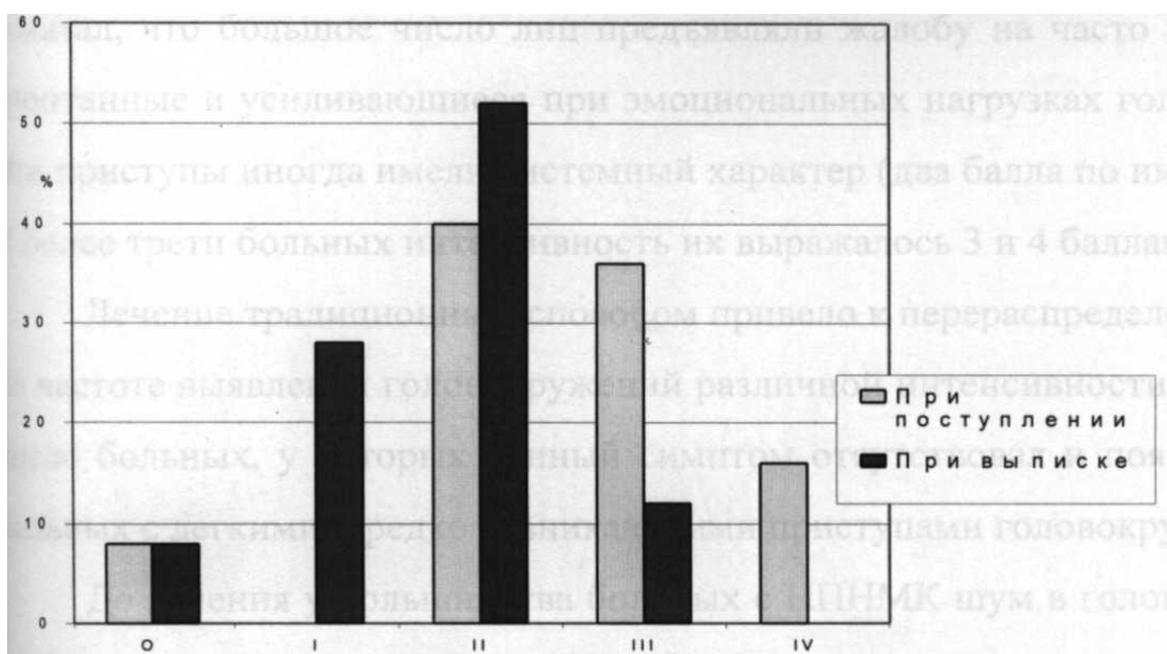
#### **3.2.1. Начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения**

Нами проанализирована динамика семиологических признаков в структуре НПНМК на фоне общепринятого лечения.

При исследовании частоты выявления головных болей у больных с ПНМК установлено, что большинство пациентов жалуются на среднюю по интенсивности головную боль, обозначенную нами как двух и трехбалльную.

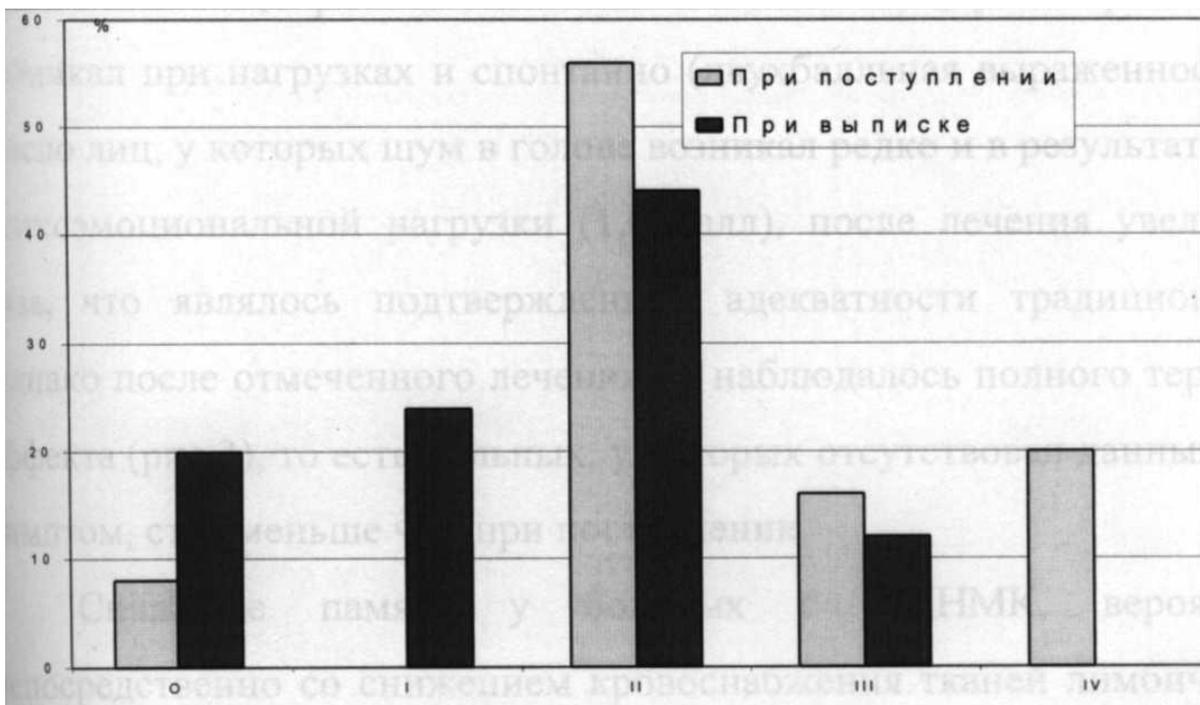
Около 15% больных отмечают сильную головную боль, при которой пациенты дезадаптированы.

В результате лечения общепринятым способом обнаружено снижение частоты выявления трехбалльной головной боли более чем в 3 раза, тогда как число больных с двухбалльной выраженностью головной боли увеличивалось на 12% (рис.1). Пациенты отмечали редкие и умеренные головные боли, которые беспокоили их не чаще 2 раз в месяц (головная боль по выраженности в один балл). Уменьшение числа больных было достоверно значимым, что свидетельствовало об эффективности терапии.



**Рисунок 1. Гистограмма распределения частоты выявления головной боли различной степени выраженности при НПНМК у больных, леченных традиционным способом**

Анализ частоты выявления головокружения при НПНМК у больных показал, что большое число лиц предъявляли жалобу на часто возникающие, спонтанные и усиливающиеся при эмоциональных нагрузках головокружения. Эти приступы иногда имели системный характер (два балла по интенсивности). У более трети больных интенсивность их выражалась 3 и 4 баллами (рис.2).

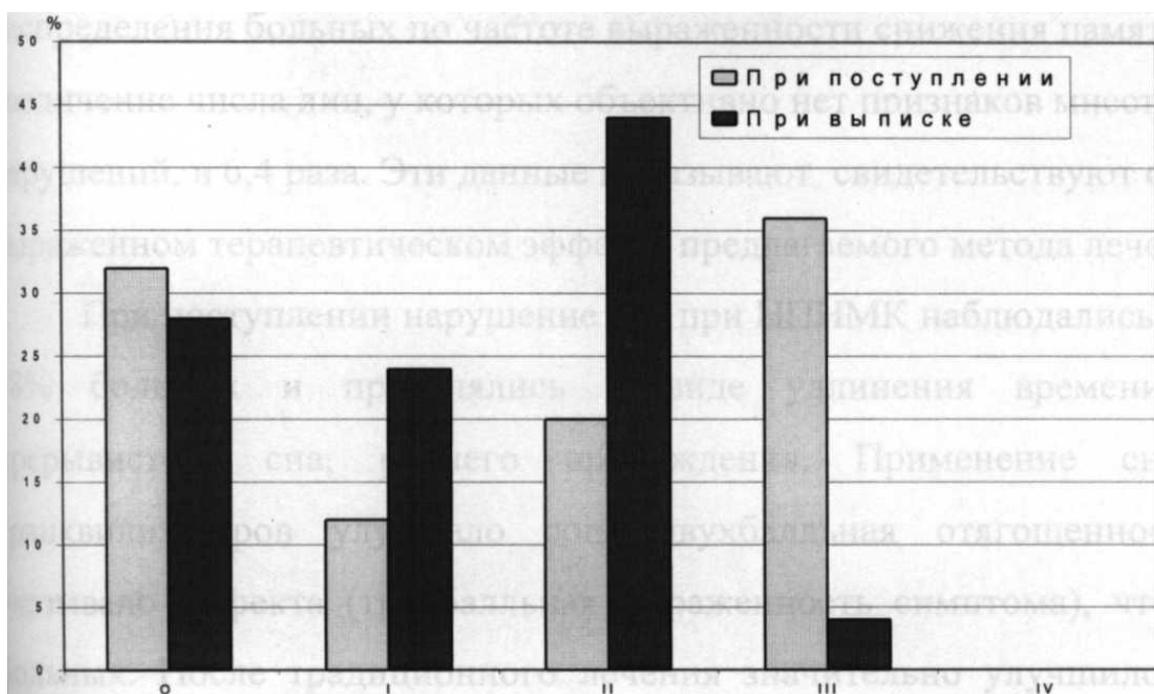


**Рисунок 2. Гистограмма распределения частоты выявления головокружения различной степени выраженности при НПНМК у больных, леченных традиционным способом**

Лечение традиционным способом привело к перераспределению больных по частоте выявления головокружений различной интенсивности. Увеличилось число больных, у которых данный симптом отсутствовал, и появилась группа больных с легкими и редко возникающими приступами головокружения.

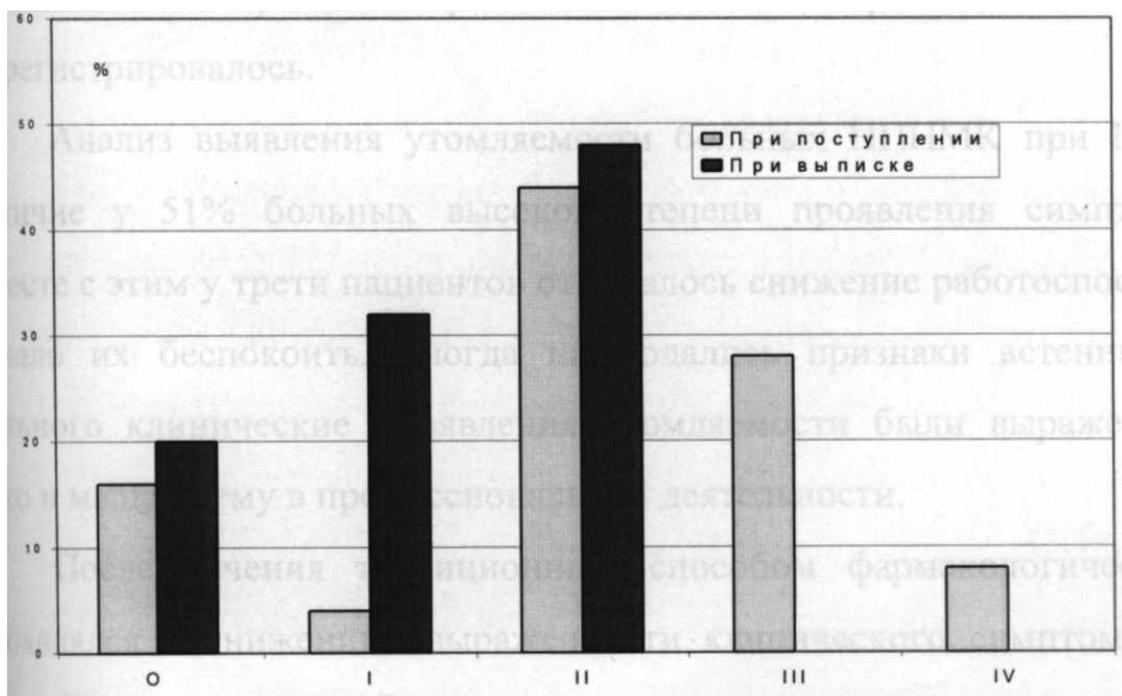
До лечения у большинства больных с НПНМК шум в голове наблюдался в большую часть времени (трехбалльная интенсивность симптома). В результате лечения достоверно в 9 раз уменьшилось число лиц с высокой, трехбалльной, степенью выраженности симптома. Вместе с этим отмечалось увеличение в 2,2 раза относительного числа лиц, у которых шум в голове возникал при нагрузках и спонтанно (двухбалльная выраженность симптома). Число лиц, у которых шум в голове возникал редко и в результате повышенной психоэмоциональной нагрузки (1,0 балл), после лечения увеличилось в 2,0 раза, что являлось подтверждением адекватности традиционной терапии. Однако после отмеченного лечения не наблюдалось полного тера-

певтического эффекта (рис.3), то есть больных, у которых отсутствовал данный клинический симптом, стал меньше чем при поступлении.



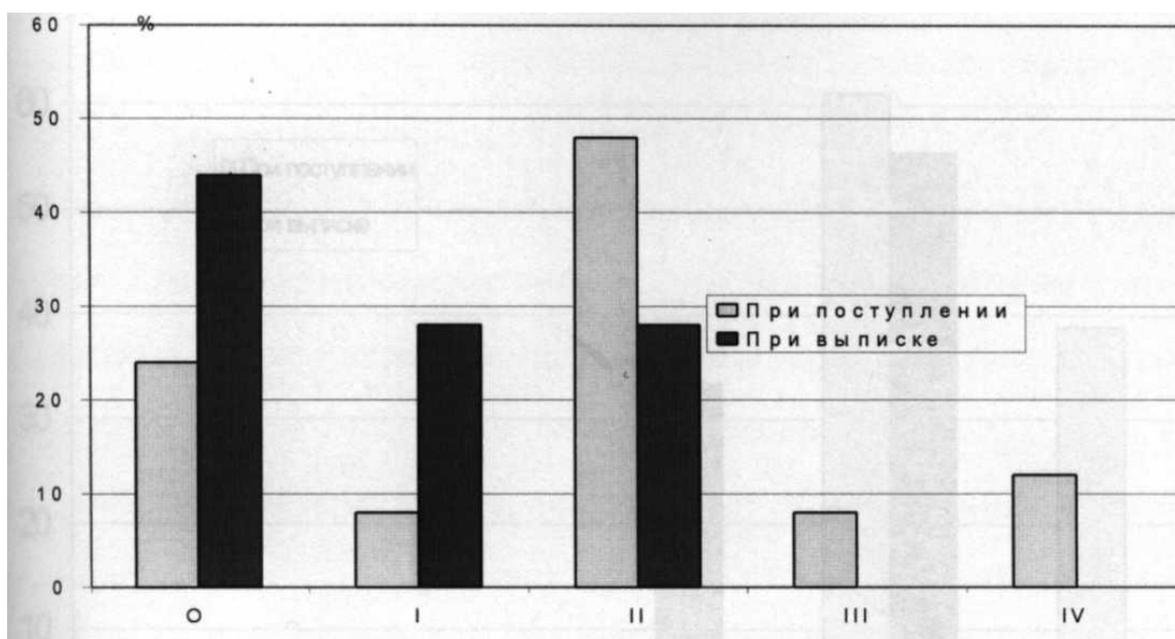
**Рисунок 3. Гистограмма распределения частоты выявления шума в голове различной степени выраженности при НПНМК у больных, леченных традиционным способом**

Снижение памяти у больных с НПНМК, вероятно, связано непосредственно со снижением кровоснабжения тканей лимбических отделов мозга, несущих ответственность за функции памяти. При поступлении трехбалльная выраженность данного симптома отсутствием объективных признаков снижения памяти было у незначительного числа больных (рис.4). В результате традиционного лечения гистограмма распределения больных по частоте выраженности снижения памяти показало увеличение числа лиц, у которых объективно нет признаков мнестических нарушений, в 6,4 раза. Эти данные показывают, свидетельствуют о выраженном терапевтическом эффекте предлагаемого метода лечения.



**Рисунок 4. Гистограмма распределения частоты выявления снижения памяти различной степени выраженности при НПНМК у больных, леченных традиционным способом**

При поступлении нарушение сна при НПНМК наблюдались в основном у 48% больных и проявлялись в виде удлинения времени засыпания, прерывистого сна, раннего пробуждения. Применение снотворных и транквилизаторов улучшало сон (двухбалльнаяотягощенность) или не оказывало эффекта (трехбалльная выраженность симптома), что беспокоило больных. После традиционного лечения значительно улучшилось состояние больных - меньше число больных предъявлявших жалобы на нарушение сна (рис. 5). При этом улучшалось и общее состояние больных. Необходимо отметить, что полное восстановление неврологического статуса наблюдалось у 44% пациентов. Трех и четырех балльная степень выраженности нарушение сна не регистрировалось.

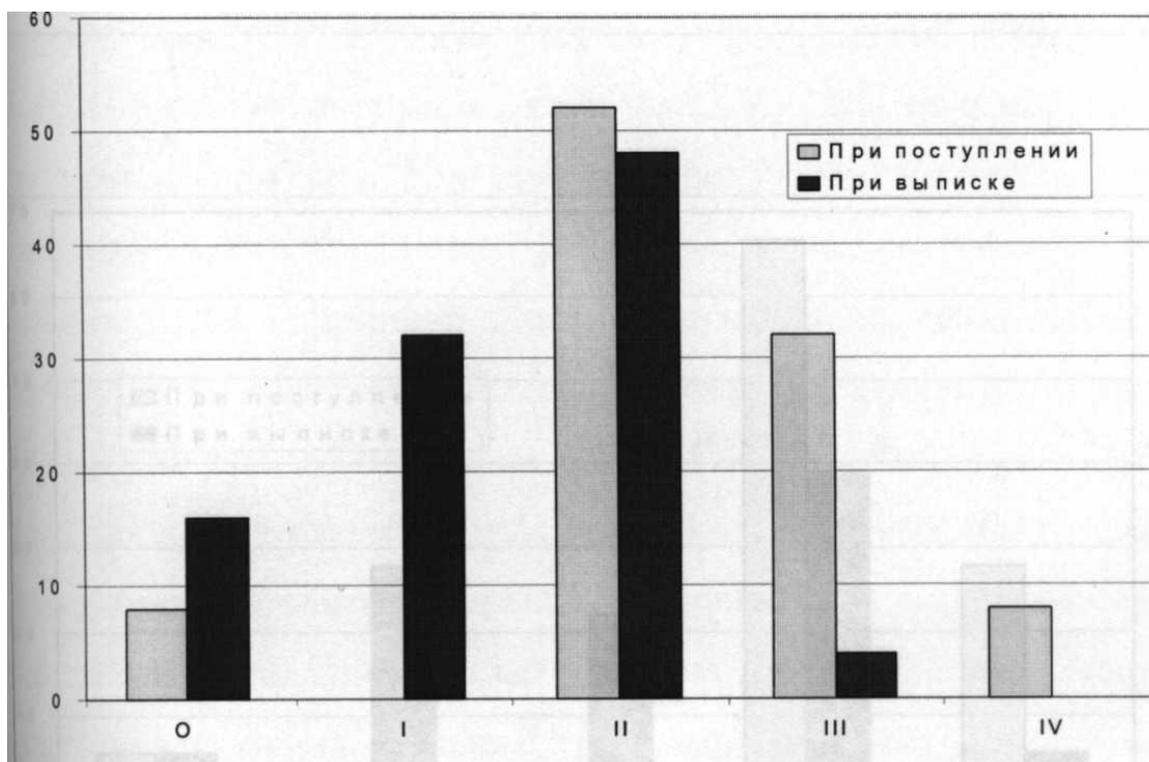


**Рисунок 5. Гистограмма распределения частоты выявления нарушения сна различной степени выраженности при НПНМК у больных, леченных традиционным способом**

Анализ выявления утомляемости больных НПНМК при ЦВН показал наличие у 51% больных высокой степени проявления симптома (рис.6). Вместе с этим у трети пациентов отмечалось снижение работоспособности, что начало их беспокоить, иногда наблюдались признаки астении. У одного больного клинические проявления утомляемости были выражены наиболее ярко и мешали ему в профессиональной деятельности.

После лечения традиционным способом фармакологический эффект проявлялся в снижении выраженности клинического симптома - 16% от общего числа леченных больных перестали жаловаться на утомляемость.

Наряду с этим в отличие от гистограммы при поступлении у трети больных обнаружена плохая переносимость повышенных эмоциональных и интеллектуальных нагрузок.



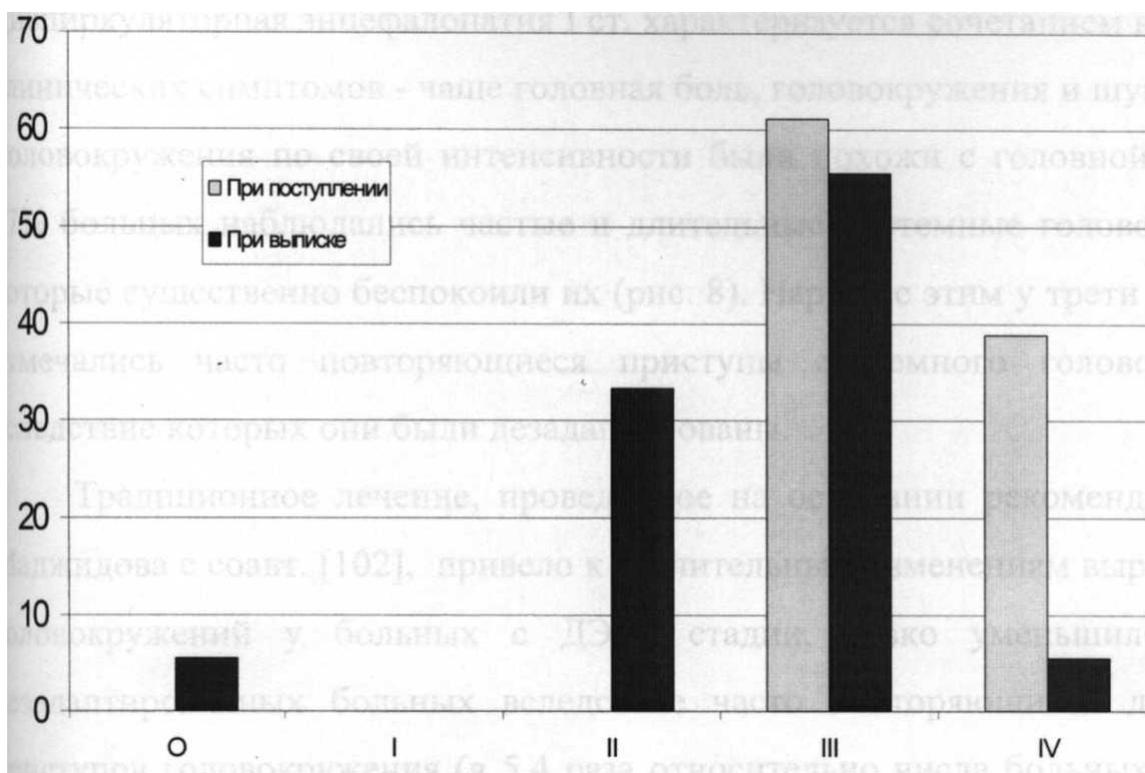
**Рисунок 6. Гистограмма распределения частоты выявления утомляемости различной степени выраженности при НПНМК у больных, леченных традиционным способом**

Таким образом, традиционный способ лечения больных с НПНМК, страдающих гипертонической болезнью способствовал значительному снижению манифестацию жалоб и даже исчезновению отдельных жалоб. Однако достоверных результатов не обнаружено, так как на ряд проявлений НПНМК у больных общепринятая терапия не оказала ощутимого эффекта.

### **3.2.2. Дисциркуляторная энцефалопатия I стадии.**

При оценке выраженности динамики клинических признаков ДЭ I стадии на фоне общепринятого лечения по балльной системе, установлено, что при поступлении 61% пациентов жаловались на головную боль, наблюдавшуюся большую часть времени (3 балла) и 39% на сильные головные боли, во время которых пациенты в значительной степени дезадаптированы (4 балла).

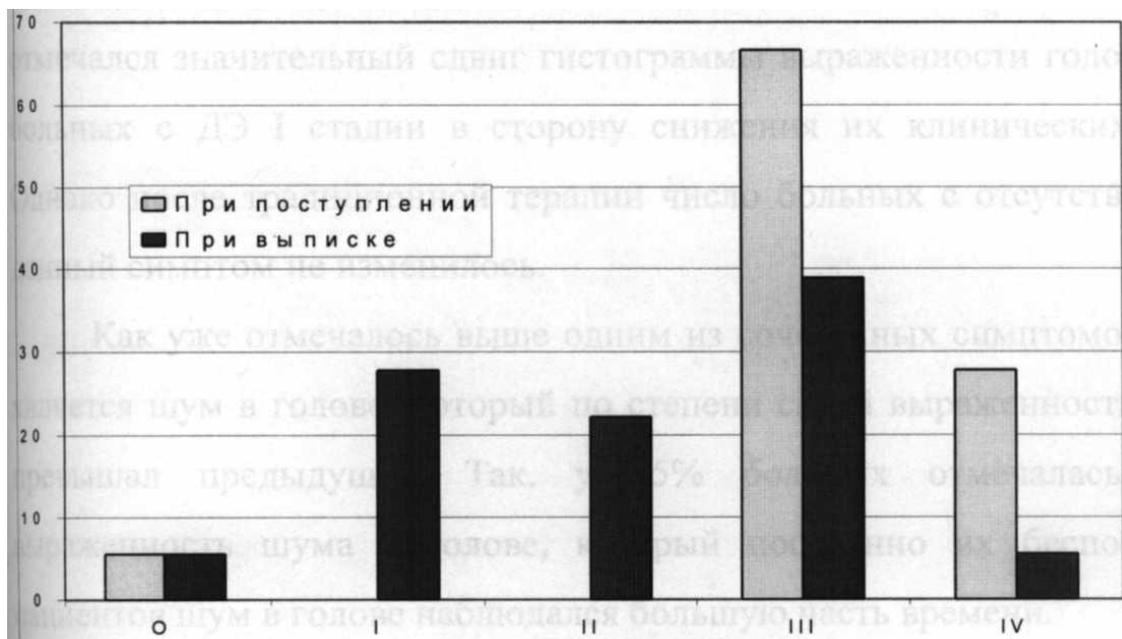
Об эффективности традиционной терапии свидетельствует смещение гистограммы манифестации симптома влево, так как появилась незначительная группа больных с отсутствием жалоб на головную боль ( $P>0,05$ ). Наибольший сдвиг обнаружен в группе больных с сильными головными болями (4 балла), число которых уменьшилось в 7 раз по сравнению с таковыми при поступлении. Наряду с этим нами выявлена группа больных, у которых головную боль от умеренной до средней по интенсивности возникала 2 и более раз в месяц. Группы больных с редкими и сильными головными болями по численности практически не изменились (рис. 7).



**Рисунок 7. Гистограмма распределения частоты выявления головной боли различной степени выраженности при ДЭ у больных, леченных традиционным способом**

Дисциркуляторная энцефалопатия I ст. характеризуется сочетанием нескольких клинических симптомов - чаще головная боль, головокружения и шум в голове. Головокружения по своей интенсивности были похожи с головной болью. У 67% больных наблюдались частые и длительные системные

головокружения, которые существенно беспокоили их (рис. 8). Наряду с этим у трети пациентов отмечались часто повторяющиеся приступы системного головокружения, вследствие которых они были дезадаптированы.



**Рисунок 8. Гистограмма распределения частоты выявления головокружений различной степени выраженности при ДЭ у больных, леченных традиционным способом**

Традиционное лечение, проведенное на основании рекомендации Н.М.Маджидова с соавт. [102], привело к значительным изменениям выраженности головокружений у больных с ДЭ I стадии. Резко уменьшилось число дезадаптированных больных вследствие часто повторяющихся длительных приступов головокружения (в 5,4 раза относительно числа больных с данным симптомом при поступлении). В результате эффективной фармако-терапии появилась группа больных со слабо выраженной клинической мани-фестацией головокружения. У 27% больных отмечались легкие и редко возникающие головокружения системного характера. У 22% больных головокружения появлялись спонтанно при психоэмоциональных нагрузках. Следова-тельно, отмечался значительный сдвиг гистограммы выраженности голо-вокружений у больных с ДЭ I стадии в сторону снижения их клинических

проявлений. Однако после традиционной терапии число больных с отсутствием жалоб на данный симптом не изменилось.

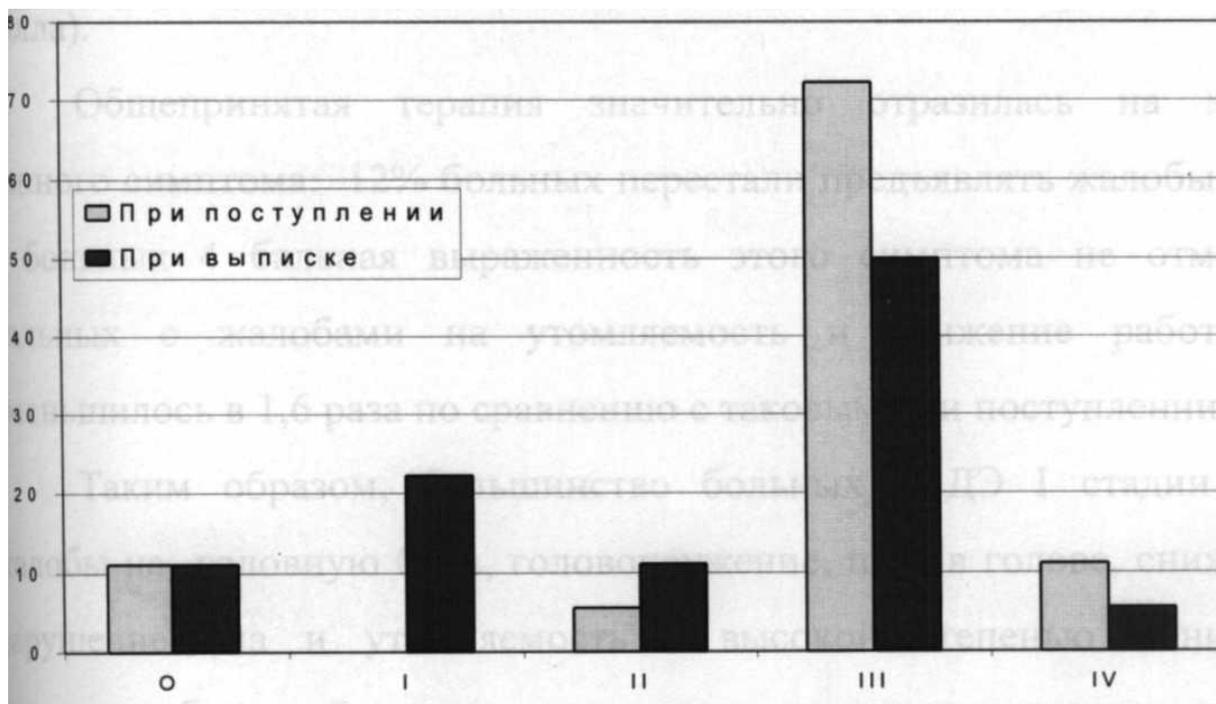
Как уже отмечалось выше одним из сочетанных симптомов ДЭ I стадии является шум в голове, который по степени своей выраженности значительно превышал предыдущие. Так, у 55% больных отмечалась наибольшая выраженность шума в голове, который постоянно их беспокоил. У 39% пациентов шум в голове наблюдался большую часть времени.

Традиционная терапия привела к значительному сдвигу гистограммы влево в сторону снижения интенсивности клинического симптома. Нами выявлена подгруппа больных с отсутствием жалоб на шум в голове (5,5% от общего числа пациентов, леченных традиционным способом). Одинаковое число больных отмечали редко возникающий шум в голове (1 балл) и возникающий спонтанно при психоэмоциональных нагрузках (2 балла). Уменьшилось число больных с постоянными шумами в голове в 2 раза по сравнению с таковым при поступлении (рис. 9).



**Рисунок 9. Гистограмма распределения частоты выявления шума в голове различной степени выраженности при ДЭ у больных, леченных традиционным способом**

Среди больных с ДЭ I стадии у 72% обнаружено нарушение памяти, что мешало им в повседневной жизни (рис. 10). Наряду с этим 11% пациентов со снижением памяти были явно дезадаптированных из-за грубых мнестико-интеллектуальных нарушений.



**Рисунок 10. Гистограмма распределения частоты выявления снижения памяти различной степени выраженности при ДЭ у больных, леченных традиционным способом**

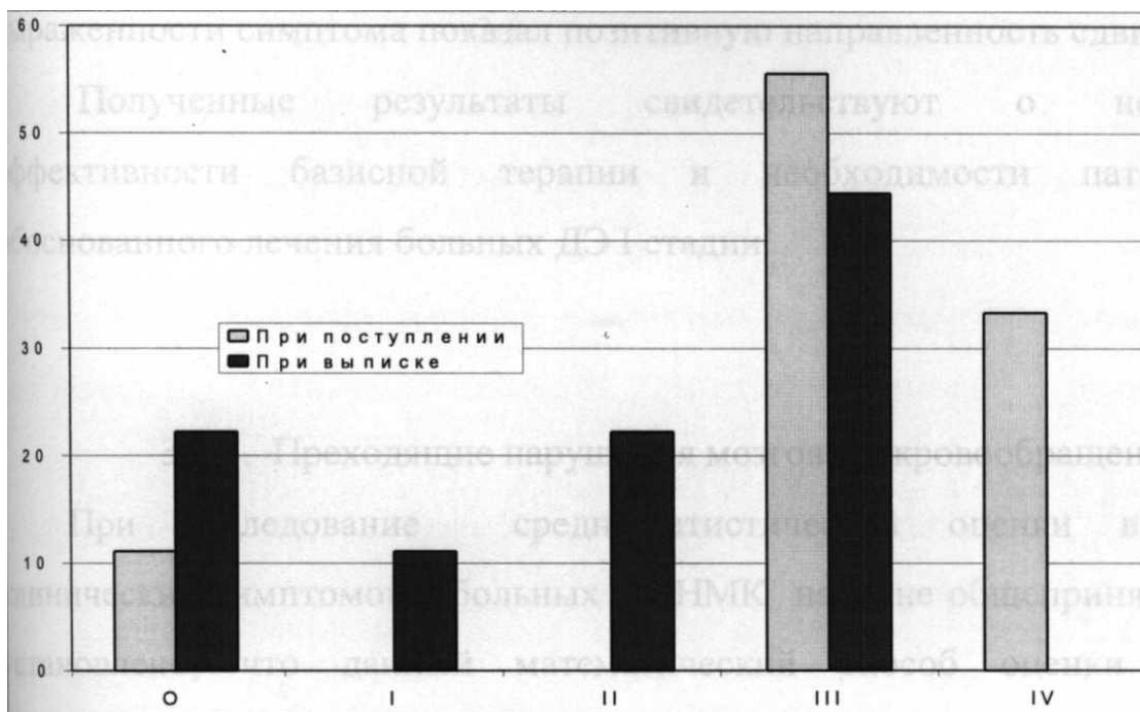
В результате базисной терапии значительно уменьшилось число больных, со снижением памяти в 1,44 раза по сравнению с таковым при поступлении. Наряду с этим появилась подгруппа больных с жалобами на незначительные снижения памяти (1 балл).

По данным Н.М.Маджидова и В.Д.Трошина [102], одним из сочетанных симптомов, характерных для ДЭ I стадии является нарушение сна. Особую значимость данный симптом приобретает при ДЭ I стадии, в силу повышения АД и морфофункциональных изменений в тканях головного мозга. Нами установлено, что у 55% больных с ДЭ I стадии отмечалось увеличение времени засыпания с частыми пробуждениями во время сна (3 балла). Сно-

творные и транквилизаторы были не всегда эффективны. У более трети больных наблюдались глубокие нарушения сна в виде удлинения времени засыпания, прерывистостью, ранним пробуждением и отсутствием эффекта транквилизаторов и снотворных.

Общепринятая терапия значительно изменила клиническую симптоматику больных с ДЭ I стадии.

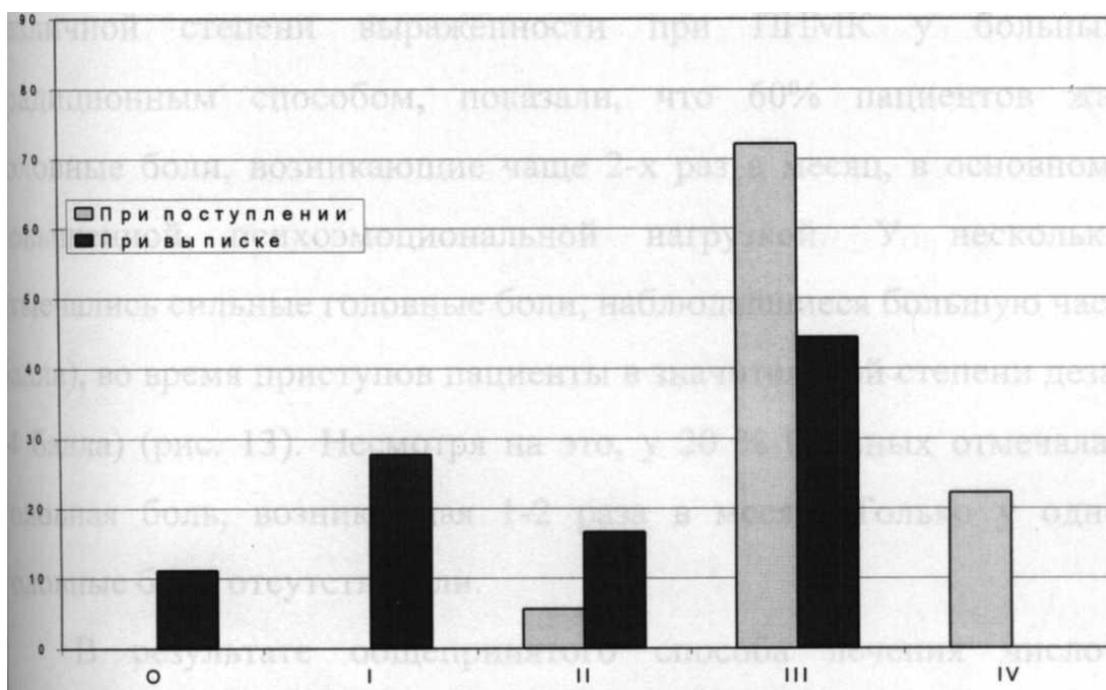
При анализе гистограммы больных с различной манифестацией ДЭ I стадии установлено отсутствие подгруппы больных с грубыми нарушениями ночного сна (4 балла). Вместе с этим в 2 раза увеличилось число пациентов, не предъявляющих жалоб на нарушение сна. У 11-24% больных отмечены нарушения сна после психоэмоциональных нагрузок (1 балл) и у 24% - после повышенных психоэмоциональных нагрузок (2 балла). Такой подгруппой больных при поступлении не было ( $P < 0,05$ , рис. 11).



**Рисунок 11. Гистограмма распределения частоты выявления нарушения сна различной степени выраженности при ДЭ у больных, леченных традиционным способом**

Гипертензия при ЦВН является усугубляющим фактором в связи, с чем количество симптомокомплексов увеличивается. Так, по данным Н.М. Маджидова [100, 102], для больных с ДЭ I стадии утомляемость не является обязательным компонентом симптомокомплекса. Однако при ДЭ I стадии нами обнаружено большое число больных жалующихся на утомляемость и снижение работоспособности (3 балла). У пациентов отмечались признаки астении: раздражительность, тревожность. У 22% больных утомляемость приводила к снижению работоспособности и мешала профессиональной деятельности (4 балла).

Общепринятая терапия значительно отразилась на манифестации данного симптома: 12% больных перестали предъявлять жалобы на усталость, у больных 4 балльная выраженность этого симптома не отмечено. Число больных с жалобами на утомляемость и снижение работоспособности уменьшилось в 1,6 раза по сравнению с таковым при поступлении (рис. 12).



**Рисунок 12. Гистограмма распределения частоты выявления утомляемости различной степени выраженности при ДЭ у больных, леченных традиционным способом**

Таким образом, большинство больных с ДЭ I стадии предъявляли жалобы на головную боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти, нарушение сна и утомляемость с высокой степенью манифестации. В результате базисной терапии качественно изменились показатели у больных с ДЭ I стадии. Появились подгруппы больных с отсутствием жалоб на указанные симптомы ДЭ I стадии (в статистически недостоверных пределах).

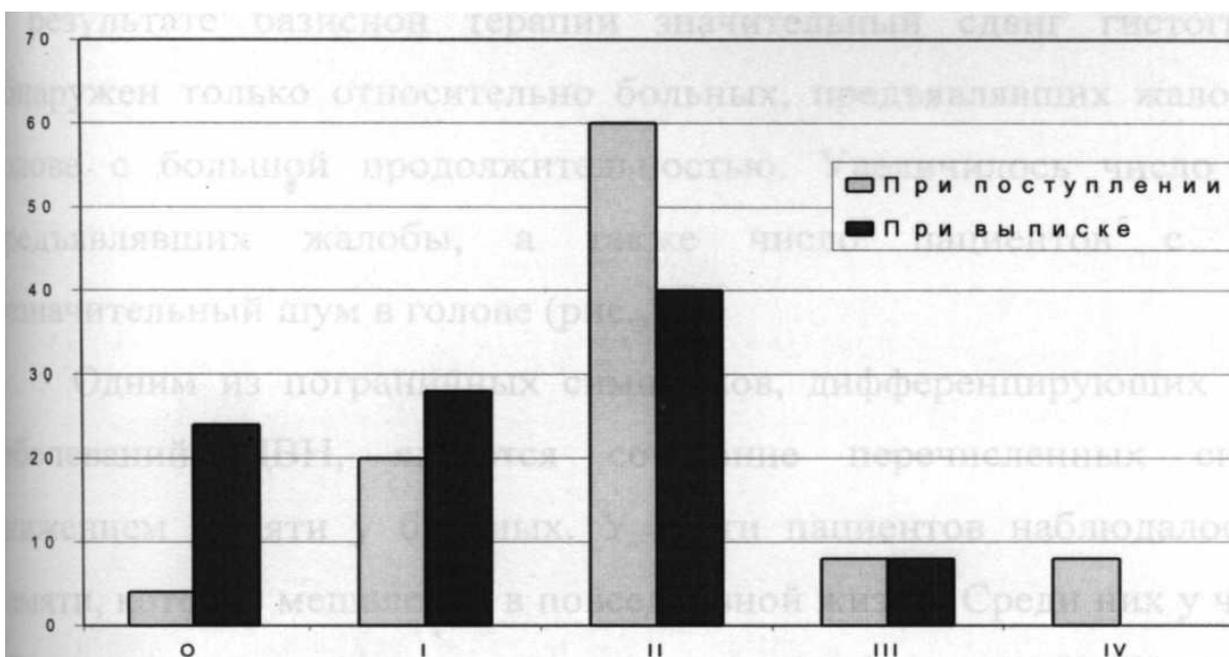
Вместе с этим анализ гистограмм распределения больных по степени выраженности симптома показал позитивную направленность сдвигов.

Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной эффективности базисной терапии и необходимости патогенетически обоснованного лечения больных ДЭ I стадии.

### **3.2.3. Преходящие нарушения мозгового кровообращения**

При исследовании среднестатистической оценки выраженности клинических симптомов у больных с ПНМК на фоне общепринятого лечения установлено, что данный математический способ оценки не выявил существенной разницы в динамике показателей. Вероятно, это связано с тем, что течение ПНМК у каждого больного имеет свои особенности, поэтому при статистической обработке критериев трудно уловить сдвиг в клинической картине.

Гистограммы распределения частоты выявления головной боли различной степени выраженности при ПНМК у больных, леченных традиционным способом, показали, что 60% пациентов жаловались на головные боли, возникающие чаще 2-х раз в месяц, в основном связанные с повышенной психоэмоциональной нагрузкой. У нескольких больных отмечались сильные головные боли, наблюдавшиеся большую часть времени (3 балла), во время приступов пациенты в значительной степени дезадаптированы (4 балла) (рис. 13). Несмотря на это, у 20% больных отмечалась умеренная головная боль, возникавшая 1-2 раза в месяц. Только у одного больного головные боли отсутствовали.



**Рисунок 13. Гистограмма распределения частоты выявления головной боли и различной степени выраженности при ПНМК у больных, леченных традиционным способом**

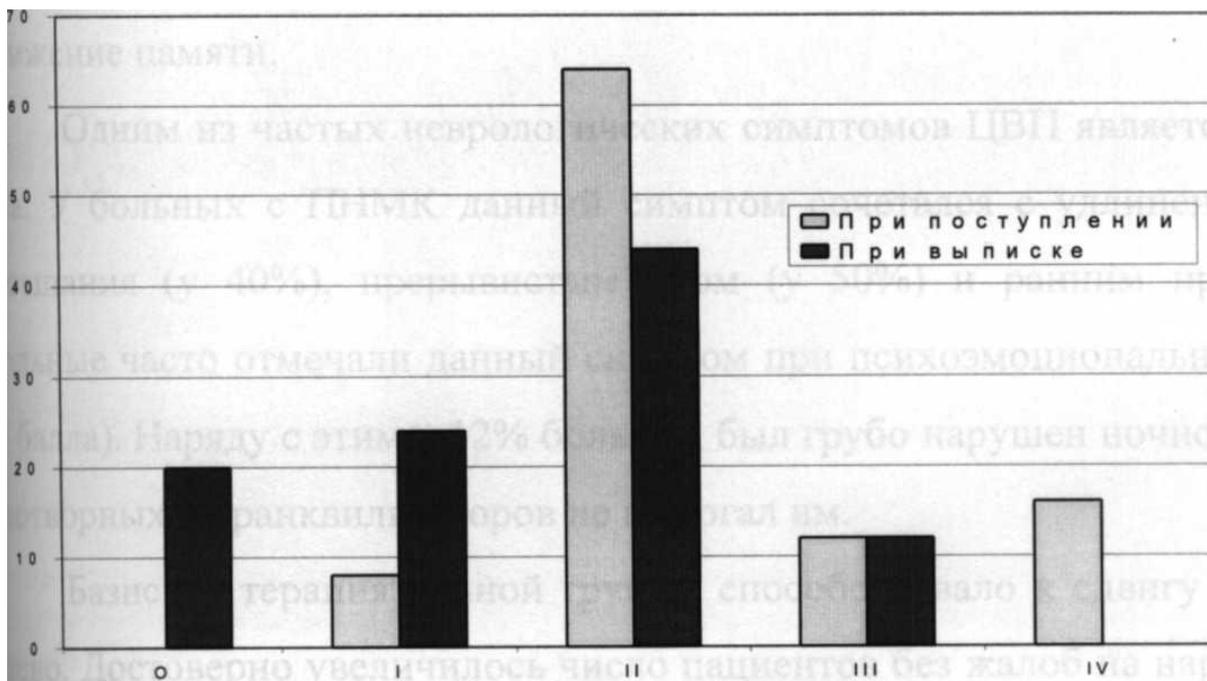
В результате общепринятого способа лечения число больных с двухбалльной оценкой данного симптома уменьшилось в 1,5 раза по сравнению с таковым при поступлении.

Число больных с умеренными головными болями (1 балл) увеличилось на 8% по сравнению с исходными данными. В 5 раз увеличилось число пациентов, которые не предъявляли жалоб на головную боль.

Анализ гистограммы выраженности головокружения у больных с ПНМК при поступлении показал, что основную группу составляли 64% больных с часто возникающими головокружениями при эмоциональных нагрузках (двухбалльная активность данного симптома). Вместе с этим отмечалась подгруппа больных с частыми и длительными головокружениями (3 балла) и подгруппа больных, которые после длительных несистемных, повторяющихся головокружений были дезадаптированы (4 балла). Аналогичную клиническую картину НПНМК описывает Н.М.Маджидов с соавт. [102].

В результате традиционной терапии состояние больных значительно улучшилось, снизилась манифестация клинических симптомов, уменьшился

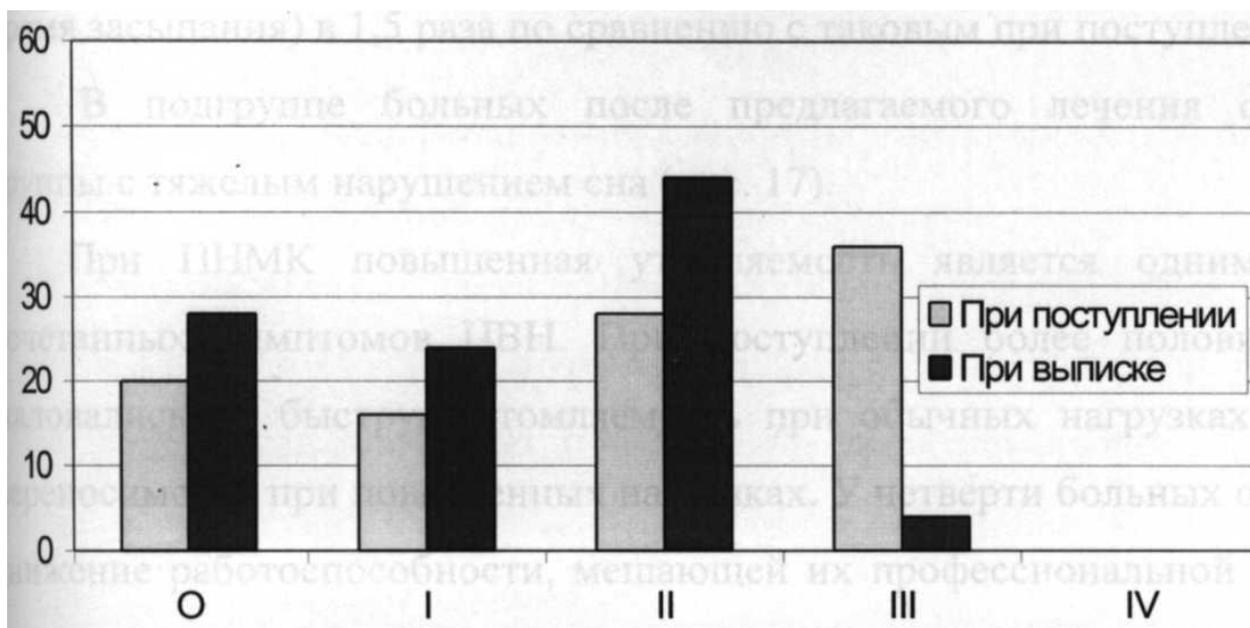
срок пребывания больных в стационаре. Так, у 20% пациентов с ПНМК после базисной терапии обнаружено исчезновение головокружений, а число больных с легкими и редко возникающими головокружениями увеличилось в 3 раза по сравнению с таковым при поступлении. Вместе с этим не выявлены больные с длительными приступами несистемных головокружений (4 балла, рис. 14).



**Рисунок 14. Гистограмма распределения частоты выявления головокружения различной степени выраженности при ПНМК у больных, леченных традиционным способом**

Исследование интенсивности и выраженности шума в голове у больных с ПНМК показало, что при поступлении 36% пациентов жаловались на шум в голове длительной продолжительности. У 28% больных шум в голове возникал часто, спонтанно и особенно при психо-эмоциональных нагрузках. И 20% пациентов не предъявляли жалоб на шум в голове (рис. 15). В результате базисной терапии значительный сдвиг гистограммы влево обнаружен только относительно больных, предъявлявших жалобы на шум в голове с большой продолжительностью. Увеличилось число больных, не предъявляв-

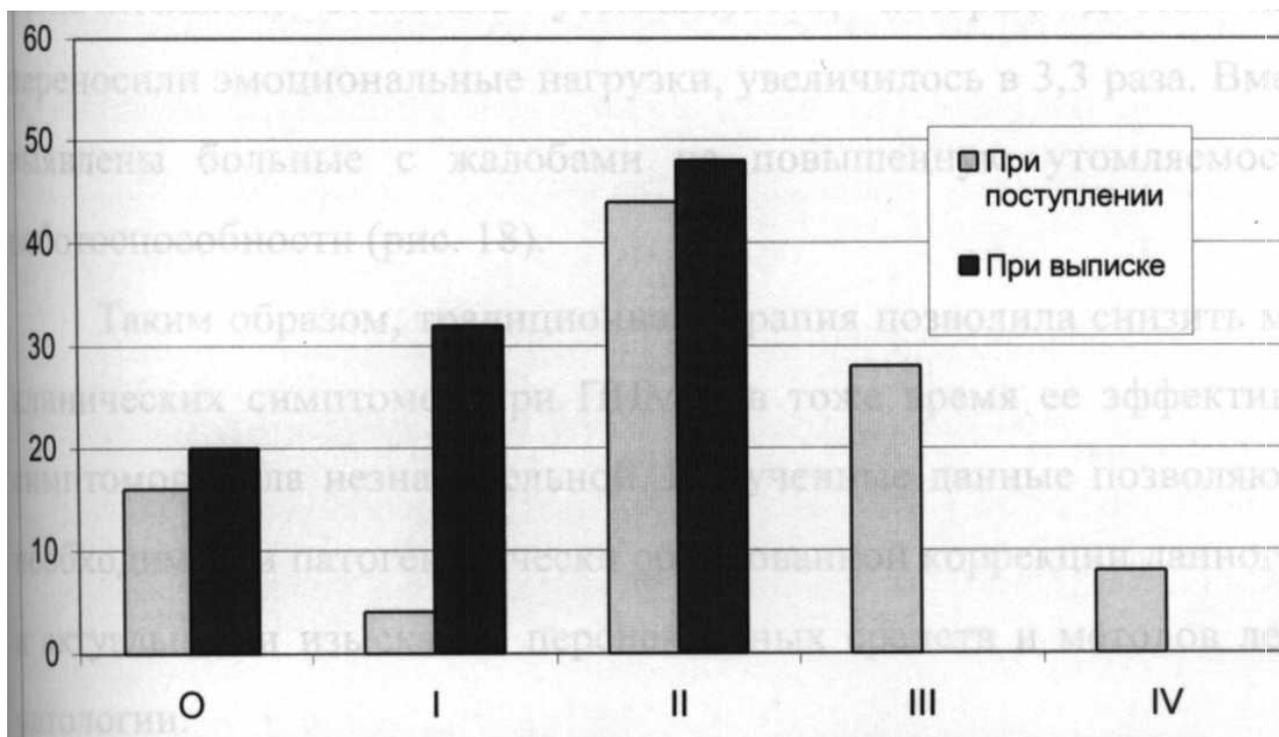
ших жалобы, а также число пациентов с жалобой на незначительный шум в голове (рис. 15).



**Рисунок 15. Гистограмма распределения частоты выявления шума в голове различной степени выраженности при ПНМК у больных, леченных традиционным способом**

Одним из пограничных симптомов, дифференцирующих ПНМК среди заболеваний ЦВН, является сочетание перечисленных симптомов со снижением памяти у больных. У трети пациентов наблюдалось нарушение памяти, которое мешало им в повседневной жизни. Среди них у части больных обнаружено нарушение других когнитивных функций. У 8% пациентов из-за грубых мнестических нарушений наблюдалось глубокое снижение памяти (рис. 16).

В результате базисной терапии наибольшие изменения отмечены в подгруппе больных с незначительным снижением памяти без признаков мнестических нарушений - число пациентов увеличилось в 8 раз по сравнению с таковым при поступлении. Следовательно, традиционная терапия значительно улучшает неврологический статус относительно жалоб на снижение памяти.



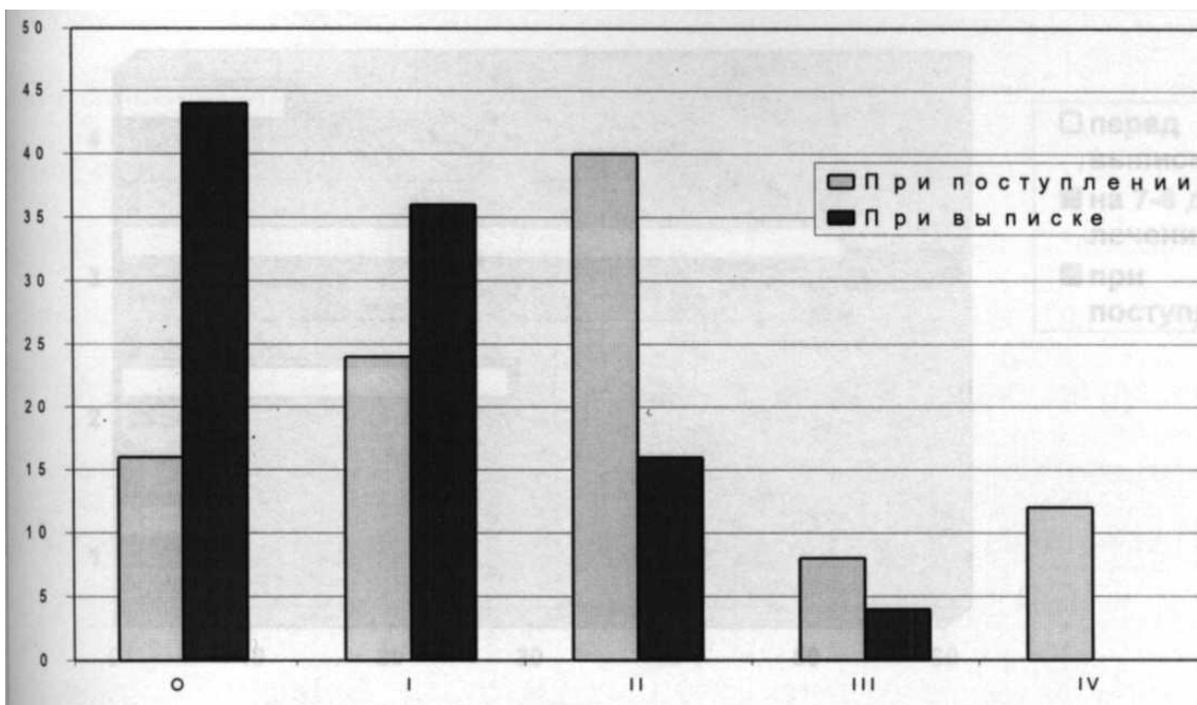
**Рисунок 16. Гистограмма распределения частоты выявления снижения памяти различной степени выраженности при ПНМК у больных, леченных традиционным способом**

Одним из частых неврологических симптомов ЦВП является нарушение сна. У больных с ПНМК данный симптом сочетался с удлинением времени засыпания (у 40%), прерывистым сном (у 50%) и ранним пробуждением. Больные часто отмечали данный симптом при психоэмоциональных нагрузках (2 балла). Наряду с этим у 12% больных был грубо нарушен ночной сон. Прием снотворных и транквилизаторов не помогал им.

Базисная терапия данной группы способствовало к сдвигу гистограммы влево. Достоверно увеличилось число пациентов без жалоб на нарушения сна - 2,8 раза по сравнению с таковым при поступлении.

Увеличилось число больных с незначительным нарушением сна (удлинялось время засыпания) в 1,5 раза по сравнению с таковым при поступлении.

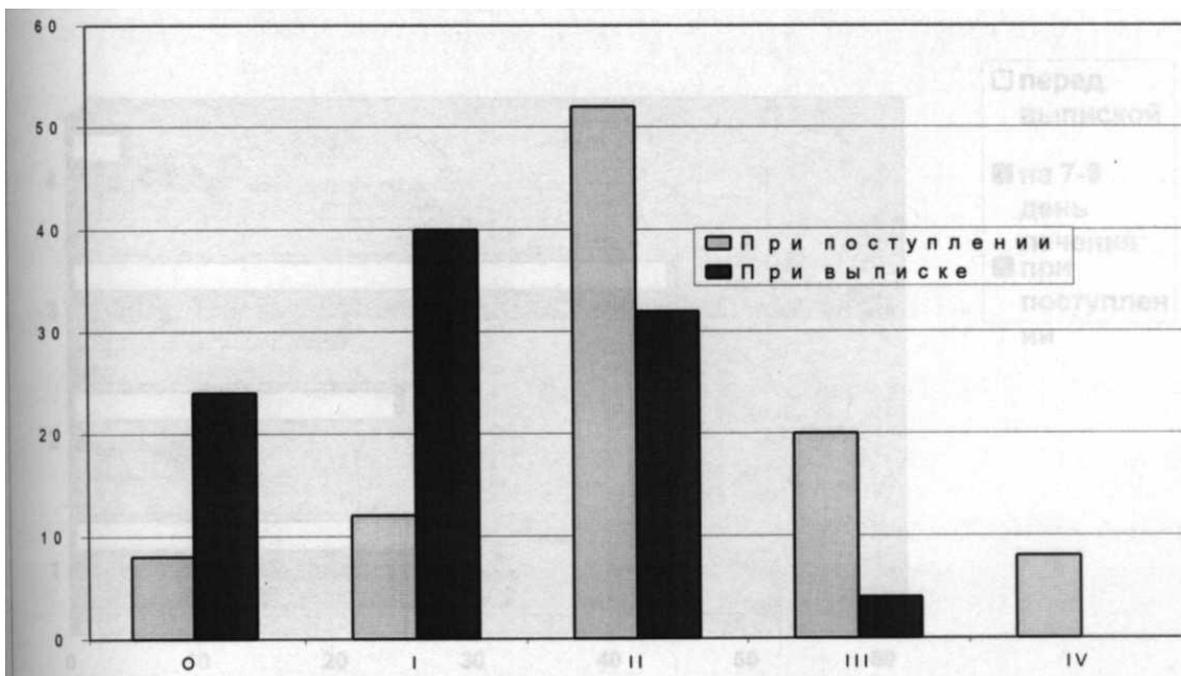
В подгруппе больных после предлагаемого лечения отсутствовала группа с тяжелым нарушением сна (рис. 17).



**Рисунок 17. Гистограмма распределения частоты выявления нарушения сна различной степени выраженности при ПНМК у больных, леченных традиционным способом**

При ПНМК повышенная утомляемость является одним из частых сочетанных симптомов ЦВН. При поступлении более половины больных жаловались на быструю утомляемость при обычных нагрузках и снижение переносимости при повышенных нагрузках. У четверти больных обнаружилось снижение работоспособности, мешающей их профессиональной деятельности и другие признаки астении (3-4 балла, рис. 18).

В результате традиционной терапии клиническая манифестация утомляемости больных значительно снизилась - гистограмма значительно сместилась влево. После лечения более чем 2 раза увеличилось число пациентов, не предъявлявших жалоб на утомляемость. Число больных с незначительной степенью утомляемости, которые достаточно адаптивно переносили эмоциональные нагрузки, увеличилось в 3,3 раза. Вместе с этим не выявлены больные с жалобами на повышенную утомляемость и потерю работоспособности (рис. 18).



**Рисунок 18. Гистограмма распределения частоты выявления утомляемости различной степени выраженности при ПНМК у больных, леченных традиционным способом.**

Таким образом, традиционная терапия позволила снизить манифестацию клинических симптомов при ПНМК, в тоже время ее эффективность на ряд симптомов была незначительной. Полученные данные позволяют полагать об необходимости патогенетически обоснованной коррекции данного заболевания и актуальности изыскания перспективных средств и методов лечения данной патологии.

### **3.3. Динамика признаков цереброваскулярных нарушений при гипертонической болезни на фоне предлагаемого способа лечения**

Результаты исследования показали, что у больных с ЦВН при ГБ в крови наблюдается накопление продуктов перекисления липидов, в связи, с чем общепринятое лечение часто не дает достоверного терапевтического эффекта. В связи с этим в комплекс лечения больных с доинсультными формами ЦВН нами включен антиоксидант пробукол и проведен анализ выражен-

ности в баллах клинических признаков НПНМК, ДЭ I стадии и ПНМК на фоне предлагаемого способа лечения.

### **3.3.1. Начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения**

Нами обследовано в динамике 30 больных с НПНМК, леченных пробуколом. У всех пациентов была артериальная гипертензия. Оценка эффективности лечения больных пробуколом основывалась на результатах клинического осмотра, исследования неврологического статуса, заполнения специального вопросника больными с учетом основных симптомов клинического синдрома в выражении от 0 до 4 баллов.

Анализ клинической структуры жалоб больных с НПНМК показал, что головные боли встречаются у 90%, головокружения - у 85%, шум в голове - у 82%, снижение памяти - у 79%, нарушение сна - у 60%. (см. табл. 2).

Клинические наблюдения за больными с НПНМК велись на протяжении всего периода лечения предлагаемым способом: при поступлении, на 7-й день лечения и перед выпиской больных из стационара, что в среднем составило 17-18 дней со дня лечения.

Динамика изменения частоты выявления клинических симптомов на фоне лечения больных НПНМК пробуколом, представлена в таблице 6 из которых видно, что в середине курса лечения отмечалось снижение частоты клинических симптомов. Однако статистический анализ параметров показал отсутствие достоверно значимого снижения показателя, хотя направленность сдвигов носила односторонний характер. К концу лечения предлагаемым способом нами обнаружено дальнейшее снижение частоты клинических симптомов НПНМК. Достоверно значимым ( $P < 0,05$ ) было снижение жалоб на головные боли на 25% по сравнению с исходным состоянием, утомляемость на 30%, тогда как остальные симптомы имели однонаправленную тенденцию к снижению.

Следовательно, среднестатистический анализ выявления клинических симптомов по пятибалльной системе позволил определить лишь достоверное снижение только двух клинических проявлений НПНМК. В целом полученные данные при лечении больных с НПНМК пробуждением позволяют заключить об эффективности использования АО корригирующей терапии.

**Таблица 6**

**Динамика изменения частоты выявления клинических симптомов на фоне лечения больных с НПНМК предлагаемым способом**

Сроки исследования, день	Головная боль	Головокружение	Шум в голове	Снижение памяти	Нарушение сна	Утомляемость
При поступлении	2,24±0,21	1,76±0,22	1,60±0,32	1,52±0,24	1,28±0,27	2,00±0,18
На 7-8-й	2,08±0,20	1,76±0,26	1,56±0,15	1,72±0,24	1,12±0,27	1,72±0,21
На 15-18-й	1,68±0,20	1,48±0,24	1,24±0,13	1,32±0,20	0,84±0,21	1,40±0,20
P 1:2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P 1:3	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
P 2:3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

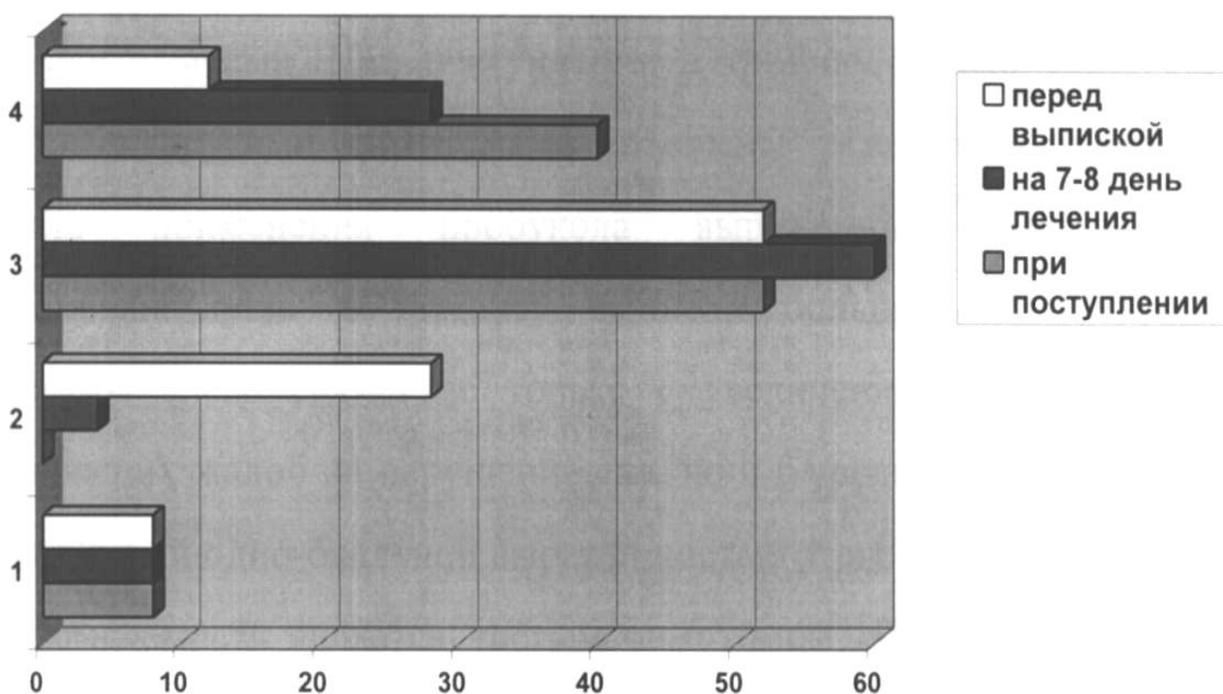
Для более тщательного анализа частоты выявления клинических симптомов на фоне лечения больных с НПНМК предлагаемым способом был использован метод анализа гистограмм.

Из клинических проявлений НПНМК наиболее выраженными симптомами в баллах были головная боль, утомляемость и головокружения, а менее выраженными - шум в голове, снижение памяти и нарушение сна.

На основании среднестатистического анализа клинических симптомов НПНМК судить о преимущественном проявлении какого-либо из них не представлялось возможным.

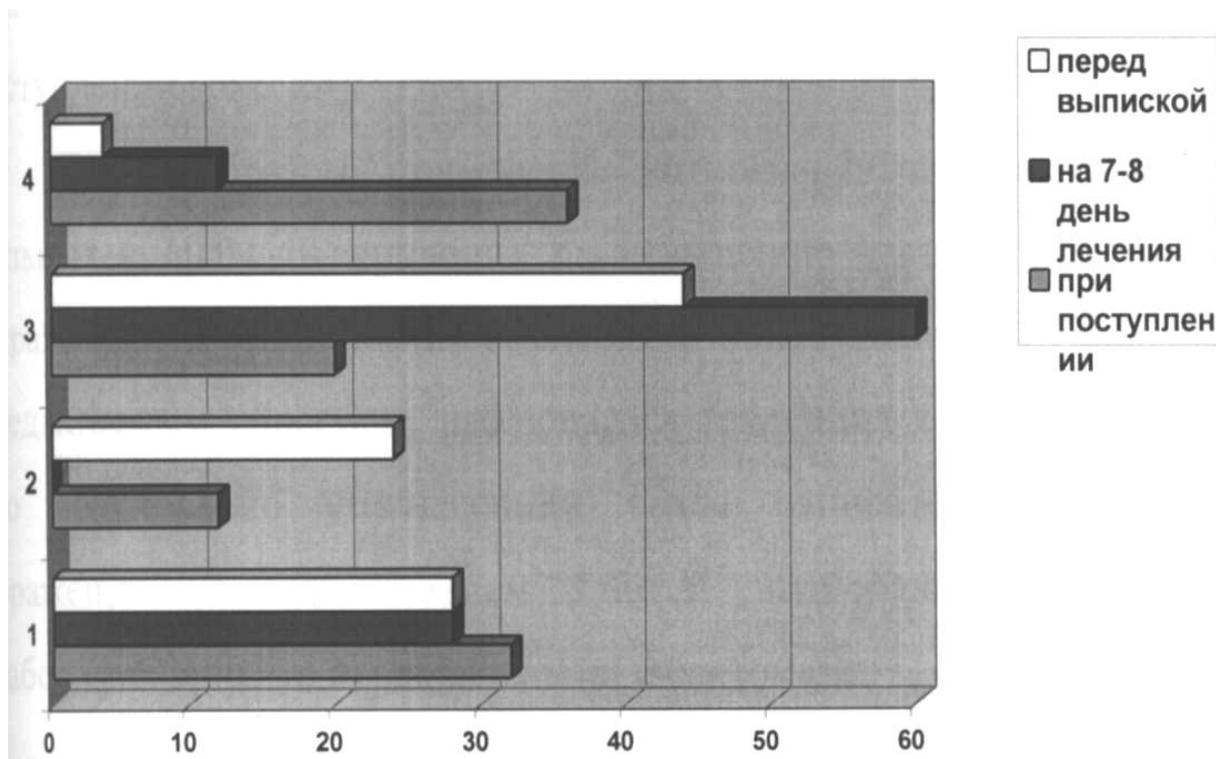
В динамике лечения пробуколом обнаружена синхронизация частоты выявления клинических симптомов. Так, к 7-8-му дню лечения головокружение, снижение памяти и утомляемость встречались одинаково часто ( $P < 0,01$ ), однако наиболее часто наблюдалась головная боль. Перед выпиской больных из стационара сохранялась аналогичная структура частоты выявления клинических симптомов. Как видно из табл. 6 наибольший эффект пробукола отмечен в отношении нарушения сна и головной боли.

Анализ гистограммы частоты выявления головной боли различной степени интенсивности, оцениваемой в баллах, показал что в динамике лечения значительно уменьшилось число больных с сильной головной болью - с 40 до 12% ( $P < 0,05$ ), то есть более чем в 3,3 раза относительно исходного уровня. Если при поступлении незначительное число больных отмечали слабые головные боли, в результате же лечения отмечалось увеличение числа лиц со слабой головной болью, произошло смещение гистограммы влево, что свидетельствовало о выраженном клиническом эффекте пробукола. (рис. 19)



**Рисунок 19. Гистограмма частоты выявления головной боли у больных с НПМК в динамике лечения пробуколом.**

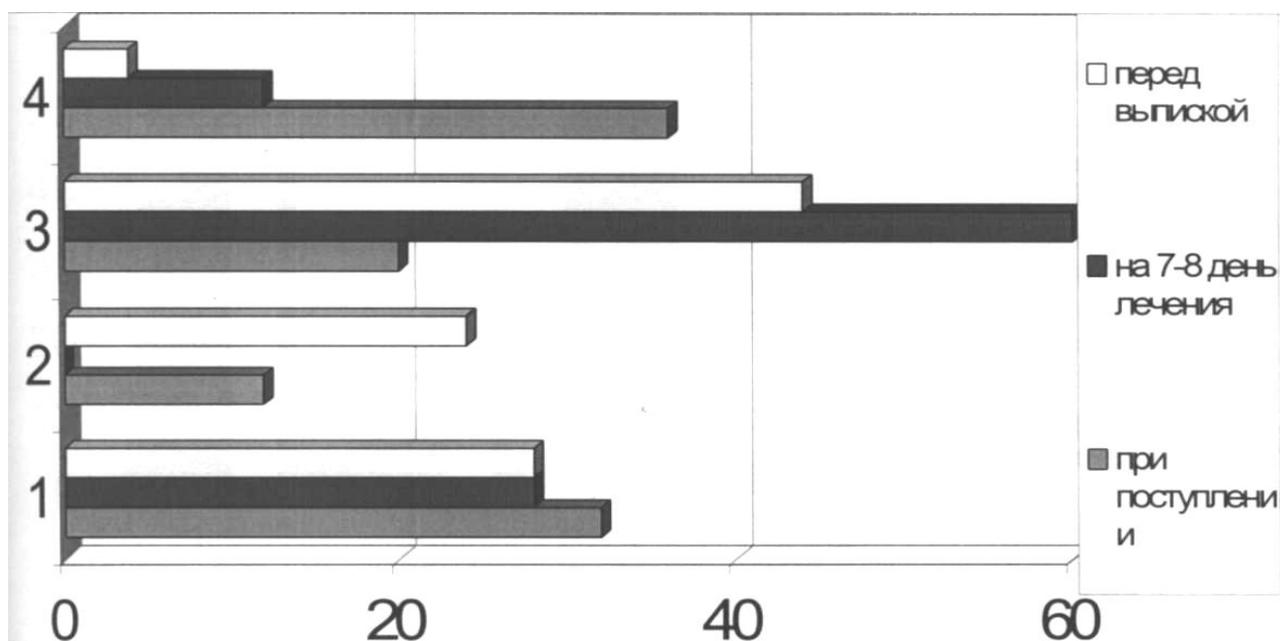
При изучении частоты выявления головокружения у больных с НПНМК в динамике лечения установлено, что у 68% больных выраженность симптома составила 2 балла. Именно в этой подгруппе больных наиболее наглядно проявился эффект пробуккола (рис.20). Смещение гистограммы влево отмечалось в конце лечения, тогда как на 7-8-й день лечения у 2 больных наблюдалось усиление головокружения. К концу лечения у них обнаружено улучшение состояния и снижение выраженности клинического симптома.



**Рисунок 20. Гистограмма частоты выявления головокружений у больных с НПНМК в динамике лечения пробуколом.**

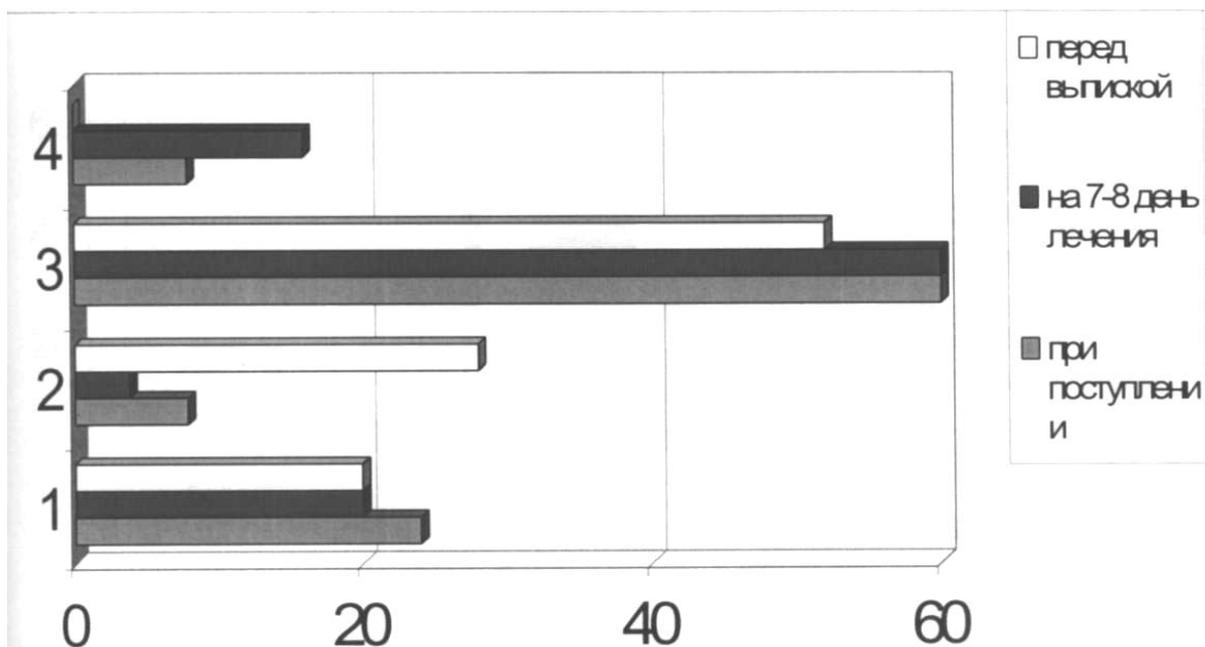
Исследование частоты выявления шума в голове в динамике лечения НПНМК пробуколом показало, что наибольшая эффективность препаратов отмечается у больных с сильно выраженным симптомом. У лиц с трёхбалльной выраженностью шума в голове в течение первой недели лечения снизилась острота патологического процесса в 3 раза, а к концу лечения лишь у одного больного был этот симптом. В связи со снижением частоты выявления шума в голове происходит смещение гистограммы влево: увеличивалось

число больных с двухбалльной оценкой на первой неделе и число пациентов с однобалльной оценкой к моменту выписки из стационара (рис. 21).



**Рисунок 21. Гистограмма частоты выявления шума в голове у больных с НПНМК в динамике лечения пробуколом**

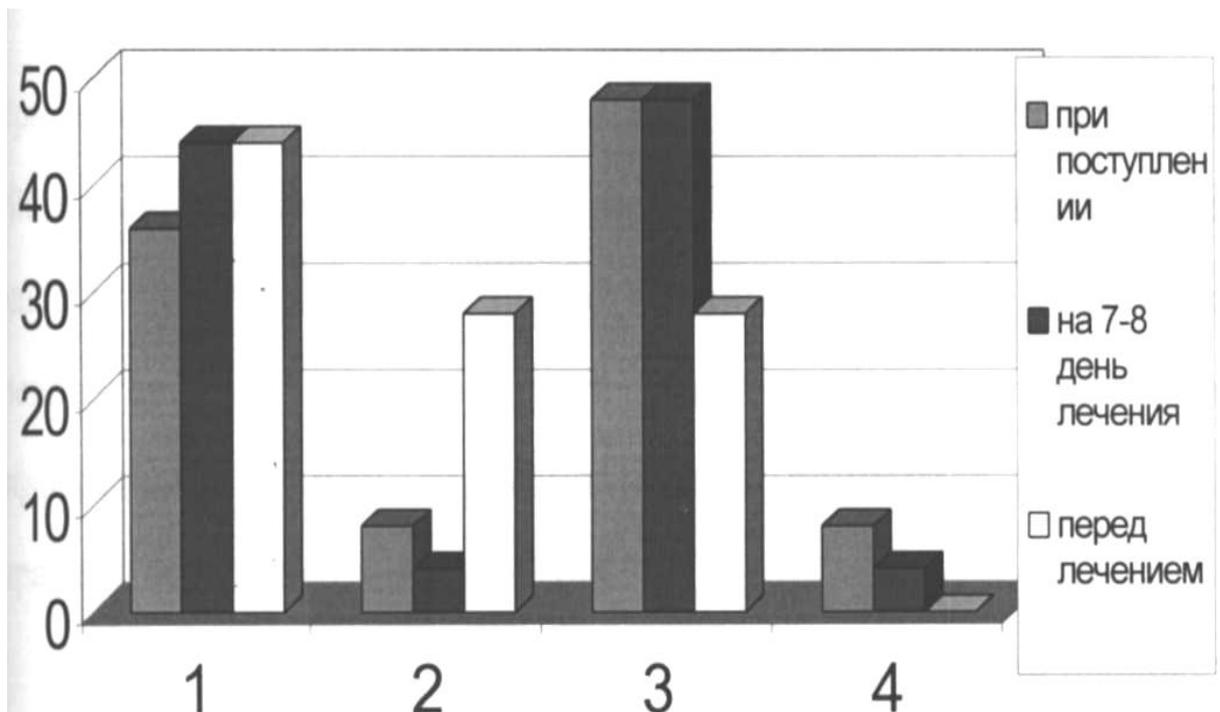
Снижение памяти меньше всего беспокоит больных с НПНМК. Однако, несмотря на это в результате лечения пациентов предлагаемым способом улучшение отмечалось только к концу лечения. Больные с выраженностью снижения памяти в 2 балла отмечали улучшение своих способностей, что повлекло увеличение числа пациентов с однобалльной выраженностью этого симптома, в 3,5 раз по сравнению с таковыми при поступлении. Сдвиг гистограммы влево в сторону увеличения числа пациентов с низкой выраженностью данного симптома был обусловлен также отсутствием лиц с трехбалльной степенью его выраженности (Рис.22).



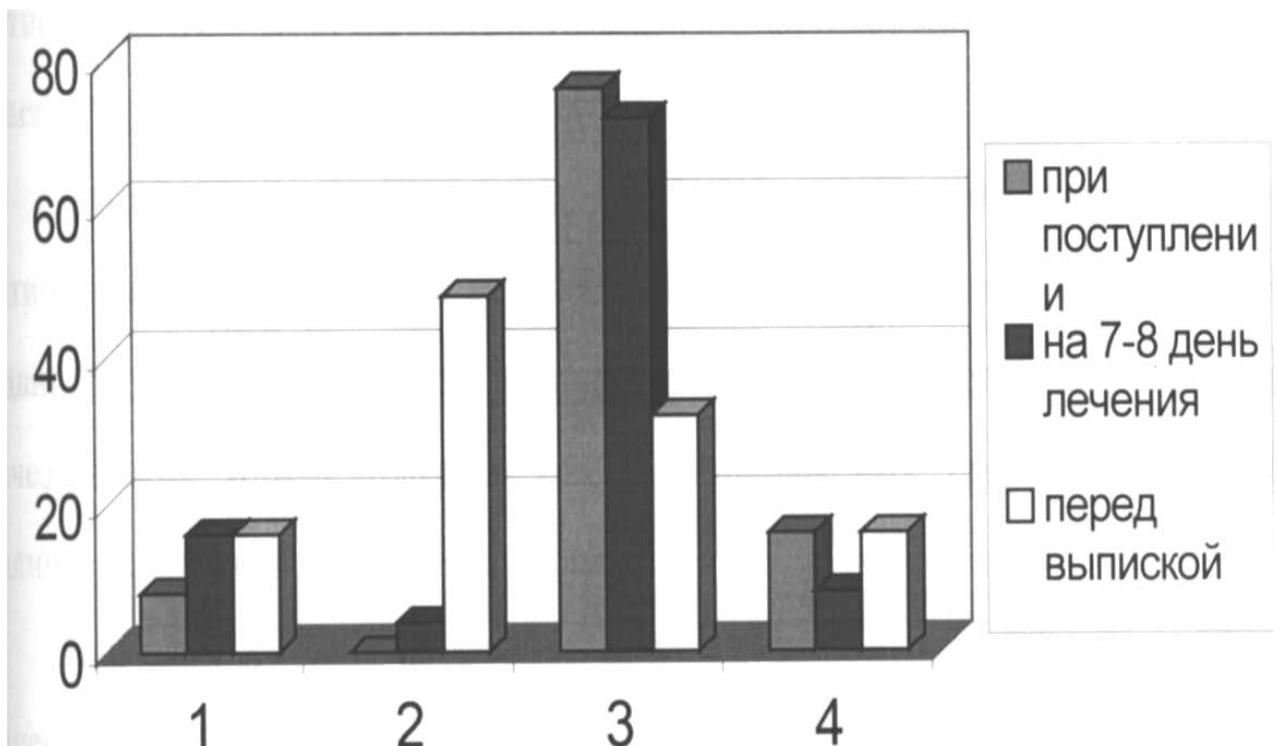
**Рисунок 22. Гистограмма частоты выявления памяти у больных с НПНМК леченых пробуколом**

Нарушения сна наблюдались у большого числа больных с НПНМК, но они не были значительными. При поступлении в клинику только у 8% больных, в сочетании с другими симптомами отмечены тяжелые нарушения сна. В результате применения пробукола выраженный лечебный эффект констатирован лишь к моменту выписки больных из клиники. Сдвиг гистограммы влево связан не только с увеличением числа пациентов, не предъявлявших жалоб на нарушение сна, но и с увеличением числа больных с незначительной одно-балльной выраженностью этого симптома (Рис. 23).

Утомляемость является частым симптомом НПНМК - отмечен у 80% больных. Снижение частоты данного симптома у больных с НПНМК наблюдалось только к концу лечения пробуколом. Сдвиг гистограммы влево обусловлен увеличением числа лиц, которые полностью восстановили свою трудоспособность и не предъявляли жалоб на утомляемость (16% больных). В 8 раз увеличилось число больных с незначительными жалобами на утомляемость (одно-балльная выраженность симптома); уменьшилось число лиц с повышенной утомляемостью в 4 раза по сравнению с таковым при поступлении (рис. 24).



**Рисунок 23. Гистограмма частоты выявления нарушения сна у больных с НПНМК леченых пробуколом.**



**Рисунок 24. Гистограмма частоты выявления утомляемости у больных с НПНМК леченных предлагаемым способом.**

Таким образом, применение антиоксидантов в комплексном лечении больных с НПНМК приводит к уменьшению частоты выявления и степени выраженности клинических симптомов. Обнаружено, что у больных, леченных предлагаемым способом, наблюдалась тенденция к сдвигу гистограмм влево, что обусловлено уменьшением числа пациентов с тяжелой степенью поражения и увеличением числа выздоравливающих больных со слабовыраженными церебральными симптомами.

### **3.3.2. Дисциркуляторная энцефалопатия I стадии.**

Анализ частоты выявления клинических симптомов у больных с ДЭ I стадии, леченных корригирующей антиоксидантной терапией, показал, что в динамике лечения выраженность симптомов дисциркуляторной энцефалопатии значительно изменяются. Установлено, что у больных с ДЭ I (стадии отмечается высокая степень утомляемости, снижение памяти, головная боль и шум в голове, причем не редко сочетались 2, 3 и более клинических симптомов, интенсивность которых значительно выше таковой при НПНМК.

Сравнение частоты выявления клинических симптомов НПНМК и дисциркуляторная энцефалопатия при поступлении больных показало, что характерные для ДЭ I стадии симптомы (снижение работоспособности и памяти, головная боль, головокружение и шум в голове), при НПНМК проявляются значительно реже и менее интенсивно. Так, при НПНМК по пятибалльной системе наиболее выражена головная боль, которая в сочетании с другими клиническими проявлениями служит основанием для постановки диагноза.

При диагностике ДЭ I стадии важную роль играет не столько количество симптомов, сколько их выраженность. Возможно, отмеченный факт является одним из ведущих дифференциально-диагностических критериев.

При анализ структуры клинических проявлений ДЭ I стадии определены ведущие симптомы заболевания: снижение работоспособности и памя-

ти, головные боли и нарушение сна. Вероятно, это обусловлено тем, что 95% больных составили, случаев, являются лица интеллектуального труда. Выявленный факт согласуются с данными Н.М.Маджидова, В.Д.Трошиным [102]. У больных с ДЭ I стадии позитивный эффект лечения пробуколом отмечался в более ранние, чем у пациентов с НПНМК, у которых в частности, по многим показателям было установлено (см. гл. 3.3.) незначительное влияние и выраженный эффект только к моменту выписки.

При ДЭ I стадии эффект пробуккола был по клиническим проявлениям более ощутим. На первой неделе отмечалось относительное улучшение памяти, отсутствие жалоб на утомляемости. Эффективность положительного действия в конце лечения выражалась в улучшении памяти, исчезновении утомляемости, в ускорении адаптивных возможностей организма (таб. 7).

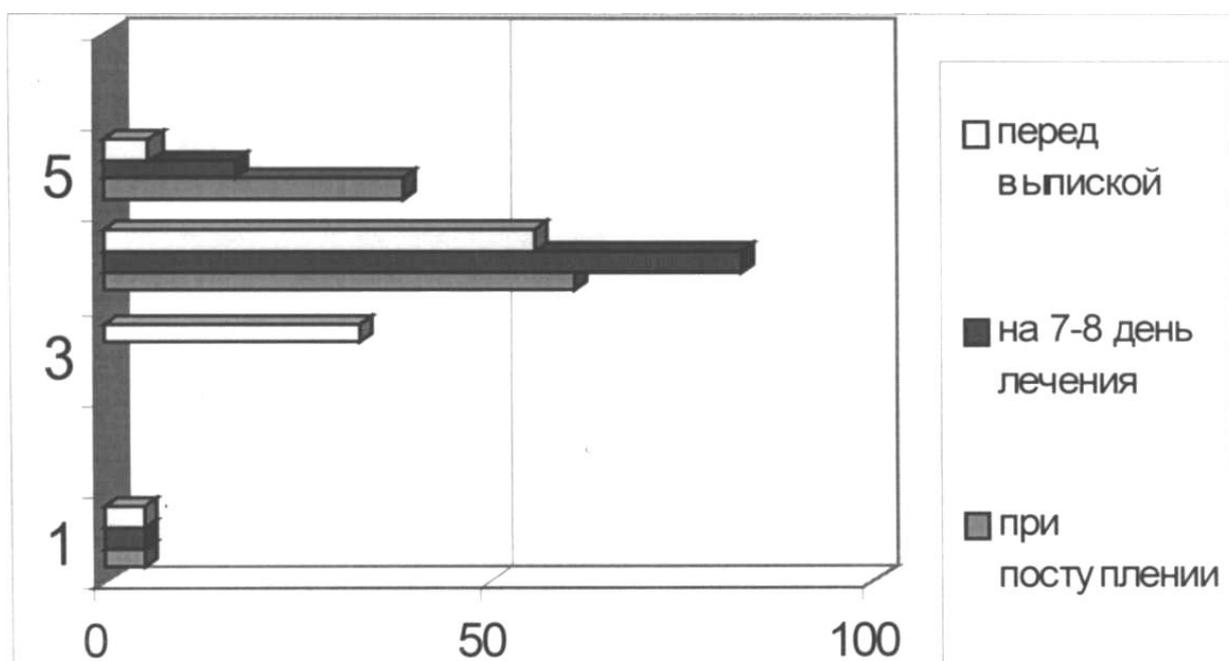
**Таблица 7.**

**Частота выявления клинических симптомов у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии, леченных предлагаемым способом**

Сроки исследования, день	Головная боль	Головокружение	Шум в голове	Снижение памяти	Нарушение сна	Утомляемость
При поступлении	3,39±0,13	3,11±0,23	3,39±0,16	4,39±0,81	3,00±0,30	4,83±0,70
На 7-8-й	3,17±0,10	2,61±0,23	2,89±0,21	2,72±0,25	2,33±0,32	2,89±0,21
На 15-18-й	2,56±0,21	2,11±0,27	2,61±0,21	2,17±0,30	1,89±0,31	1,94±0,28
P 1:2	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
P 1:3	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P 2:3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Исследование частоты выявления головной боли у больных с ДЭ I стадии в динамике лечения пробуколом показало, что при ДЭ I стадии в отличие от начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения

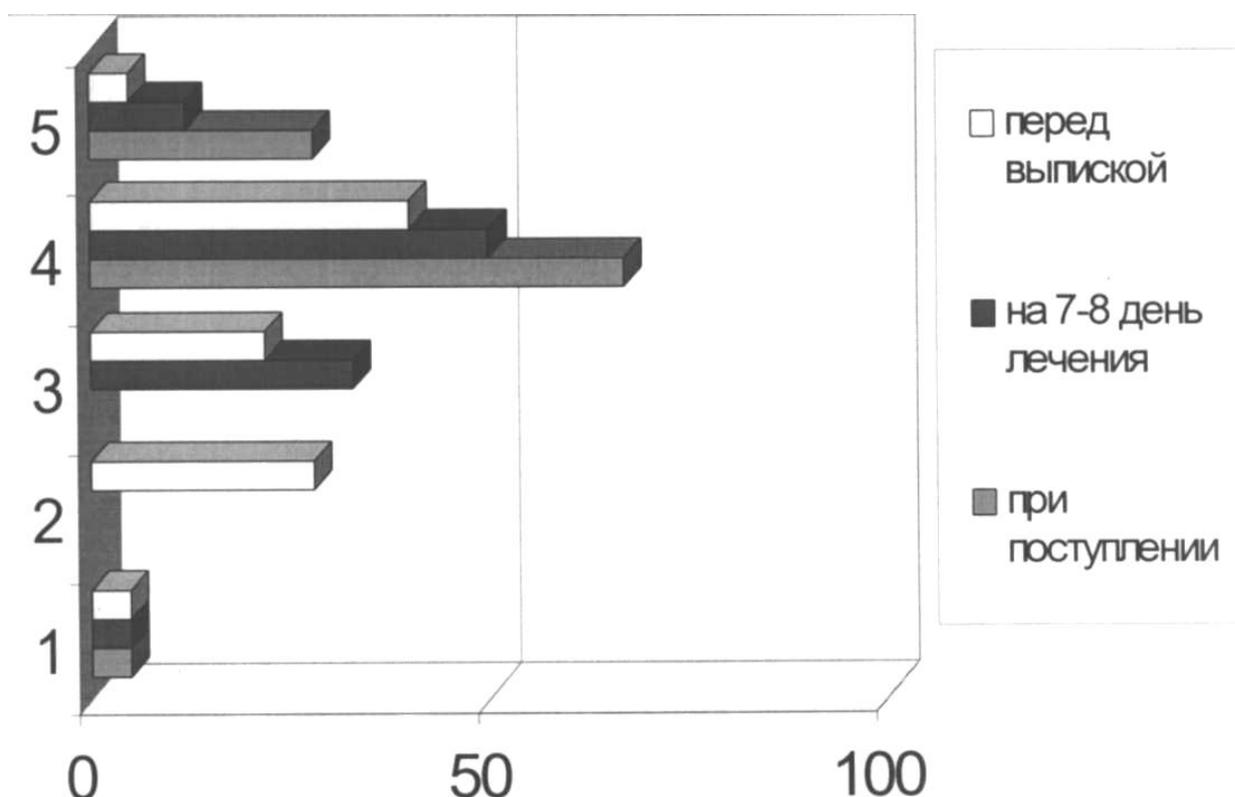
отмечались более сильные головные боли. В динамике лечения антиоксидантом число больных с четырех балльной выраженностью головной боли уменьшилось в 6,5 раза. Среди обследованных больных с ДЭ I стадии при поступлении не было пациентов с симптоматикой низкой интенсивности. В результате лечения отмечался сдвиг гистограммы влево, то есть увеличивалось число больных с менее выраженной неврологической клиникой. Перед выпиской 5% больных не предъявляли жалоб на головные боли, то есть наблюдался положительный фармакологический эффект (рис.25).



**Рисунок 25. Гистограмма частоты выявления головной боли у больных с ДЭ в динамике лечения пробу колом.**

При анализе изменений частоты выявления головокружений у больных с циркуляторной энцефалопатией в динамике лечения пробуколом установлено, что при ДЭ I стадии в отличие от НПНМК значительно больше больных с четырех балльной степенью симптомов. В динамике лечения число таких больных уменьшилось в 3,5 раза, и перед выпиской только у одного пациента сохранилась высокая выраженность симптома. Обнаружен сдвиг гистограммы влево в связи с увеличением числа больных слабовыраженным головокружением. Однако, число пациентов с отсутствием данного симптома

не изменилось (рис. 26). Перед выпиской у 39% больных была 0-2 балльная выраженность этого симптома.

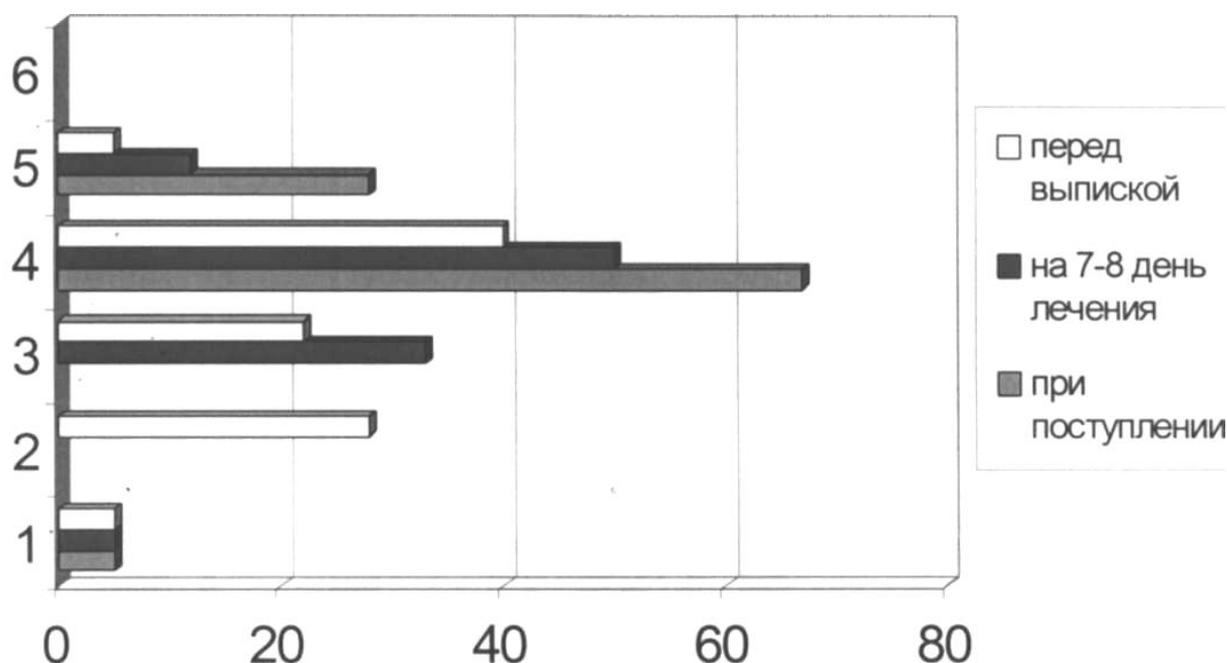


**Рисунок 26. Гистограмма частоты выявления головокружения у больных с ДЭ в динамике лечения гробуколом**

При ДЭ I стадии шум в голове в сочетании с другими симптомами встречался в 92% случаев. Данный симптом по своей тяжести был наиболее выраженным. С четырех балльной степенью поступило 56% больных. В результате лечения пробуколом уменьшилось число больных с четырех балльной выраженностью симптоматики в 2 раза. Однако перед выпиской у 28% пациентов сохранялась данная симптоматика наивысшей выраженности.

Сдвиг гистограмм влево, в сторону увеличения числа пациентов с менее выраженной тяжестью симптоматики, свидетельствует о положительном действии пробукола на состояние больных и течение заболевания. У 56% больных степень выраженности симптоматики составила 0-2 балла. Следовательно, в результате лечения происходит количественная дифференциация

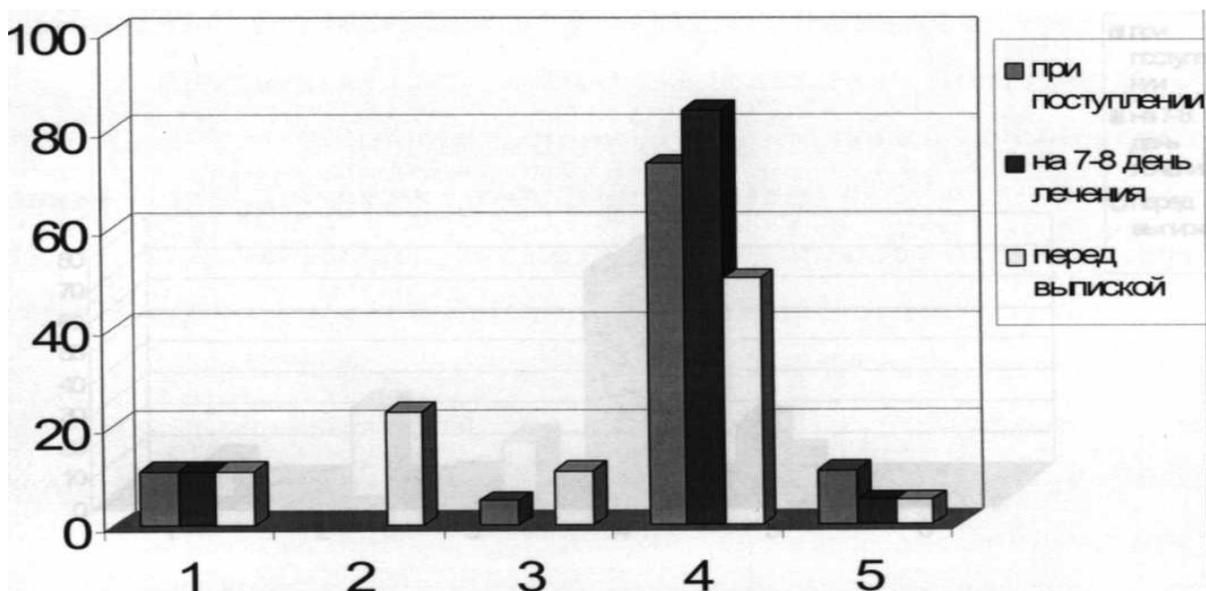
или перегруппировка пациентов в связи со снижением выраженности симптоматики (рис. 27).



**Рисунок 27. Гистограмма частоты выявления шума в голове у больных с ДЭ после лечения пробуколом.**

Снижение памяти у больных с ДЭ I стадии более выражено, чем у лиц с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения. У 73% больных с ДЭ I стадии снижение памяти было выражено в пределах 3 баллов. Неспецифический аортоартериит 7-8 день лечения число пациентов с такой степенью выраженности симптома увеличивалось до 84% и лишь к моменту выписки отмечено уменьшение их числа. К концу лечения антиоксидантом у 44% пациентов наблюдалось незначительное снижение памяти (рис. 28).

Сдвиг гистограммы свидетельствует о выраженном эффекте антиоксиданта на создание межнейрональной связи и восстановление памяти. Сдвиг гистограмм частоты выявления симптома влево, то есть в сторону исчезновения или снижения тяжести выражения симптома подтверждает наличие фармакологического эффекта.

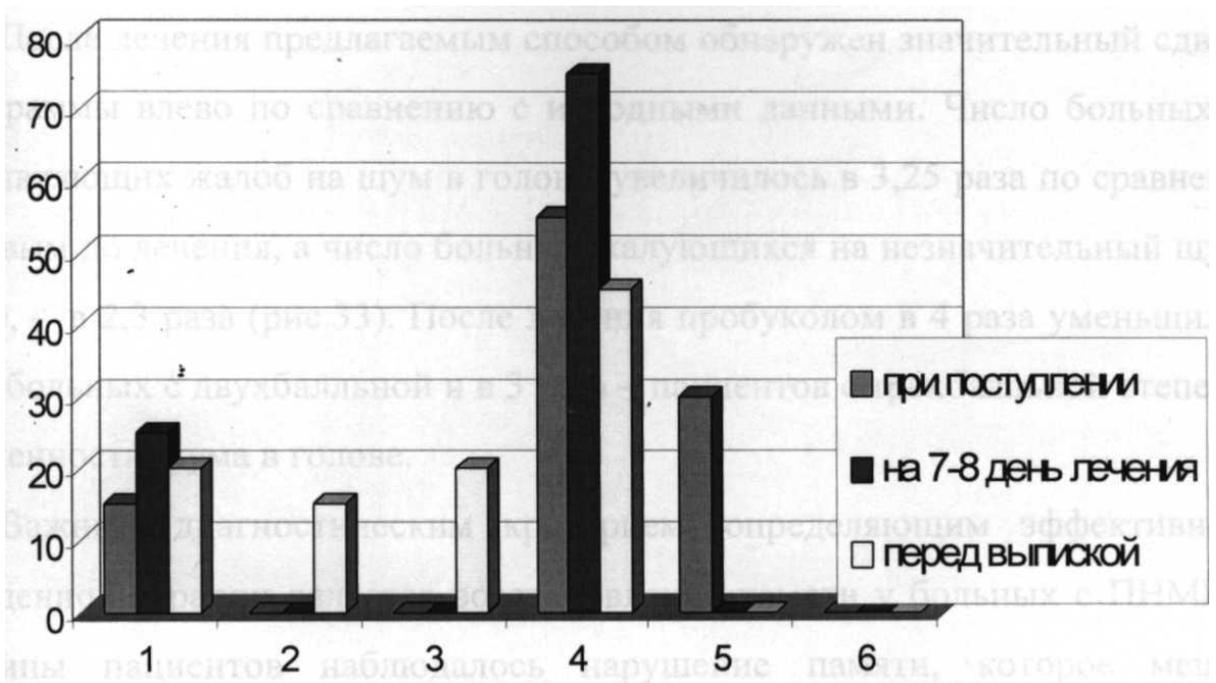


**Рисунок 28. Гистограмма частоты выявления снижения памяти у больных с ДЭ в динамике лечения гробуюлом.**

Нарушение сна встречалось у 90% больных с дисциркуляторной энцефалопатией, причем тяжелое в пределах 3-4 баллов обнаружено у 89%. Эффект корригирующей терапии наиболее рано проявлялся на примере данного симптома. Уменьшилось число больных с тяжелым проявлением этого симптома.

После предлагаемой терапии отмечался сдвиг гистограммы влево в сторону увеличения числа пациентов с незначительным нарушением сна. Незначительное нарушение сна от (0-2 баллов) наблюдалось у 55% обследованных (рис. 29).

В основном все больные с ДЭ I стадии предъявляли жалобы на утомляемость. Число лиц с 4 балльной выраженностью было в 3 раза меньше числа пациентов с трехбалльной выраженности этой симптоматики, которые составляли преобладающее большинство. На раннем этапе лечения пробуюлом обнаружено уменьшение числа лиц с наивысшей степенью утомляемости в 2 раза. Перед выпиской констатировано увеличение числа лиц, не предъявлявших жалоб на утомляемость, в 1,2 раза. У 56% пациентов сохранилась незначительная утомляемость в пределах от 0 до 2 баллов, что свидетельствует о сдвиге гистограммы влево (рис. 30).



**Рисунок 29. Гистограмма распределения частоты выявления нарушения сна у больных с ДЭ I ст. в динамике лечения пробуколом**



**Рисунок 30. Гистограмма распределения частоты выявления утомленности у больных с ДЭ в динамике лечения пробуколом**

Таким образом, при клиническом наблюдении за больными с ДЭ I стадии в динамике лечения пробуколом отмечено улучшение течения заболевания, а также увеличение числа лиц, которые в конце лечения либо не предъявляют тех или иных жалоб, либо отмечают значительное улучшение состояния.

### **3.3.3. Преходящие нарушения мозгового кровообращения**

Клинические наблюдения за лицами с преходящими нарушениями мозгового кровообращения в динамике лечения показали, что уменьшилось выраженность симптомов, характерных для ПНМК. Результаты антиоксидантной терапии не имели достоверно значимых результатов ( $P > 0,05$ ). В связи с этим нами были проанализированы гистограммы распределения клинической манифестации симптомов, характерных для ПНМК.

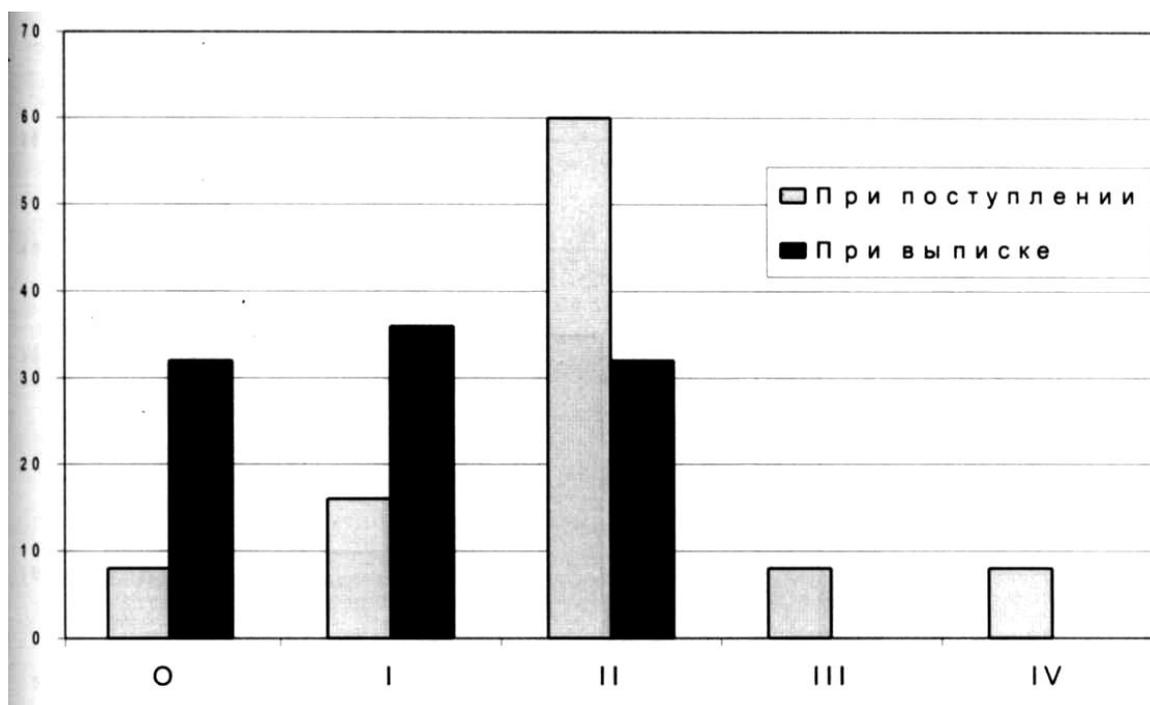
Больные с ПНМК вне периода обострения в основном предъявляли жалобы на несколько симптомов, что, по мнению Н.М.Маджидова и соавт. [101, 102], являются одним из основных критериев для диагностирования ПНМК.

Течение ПНМК у каждого больного, получавшего лечение предлагаемым способом, имело свои особенности, обнаруженные при анализе гистограмм.

Гистограммы распределения частоты и выявления головной боли различной степени выраженности у больных с ПНМК, леченных предлагаемым способом свидетельствуют, что при поступлении эти показатели были идентичны таковым у пациентов леченных традиционным способом.

В результате лечения предлагаемым способом число больных с двухбалльной выраженностью данного симптома уменьшилось в 1,6 раз по сравнению с таковым при поступлении. Число больных с умеренными головными болями (1 балл) увеличилось на 31% по сравнению с исходными данными. В 4 раза увеличилось число пациентов, которые не предъявляли жалоб на го-

ловную боль. Применение антиоксидантной терапии привело к синхронизации больных по клиническим симптомам. Так, при поступлении больные по степени выраженности жалоб на головную боль были разделены на 6 подгрупп, тогда как после лечения антиоксидантом - на 3 подгруппы с меньшей манифестацией этого симптома (рис. 31).

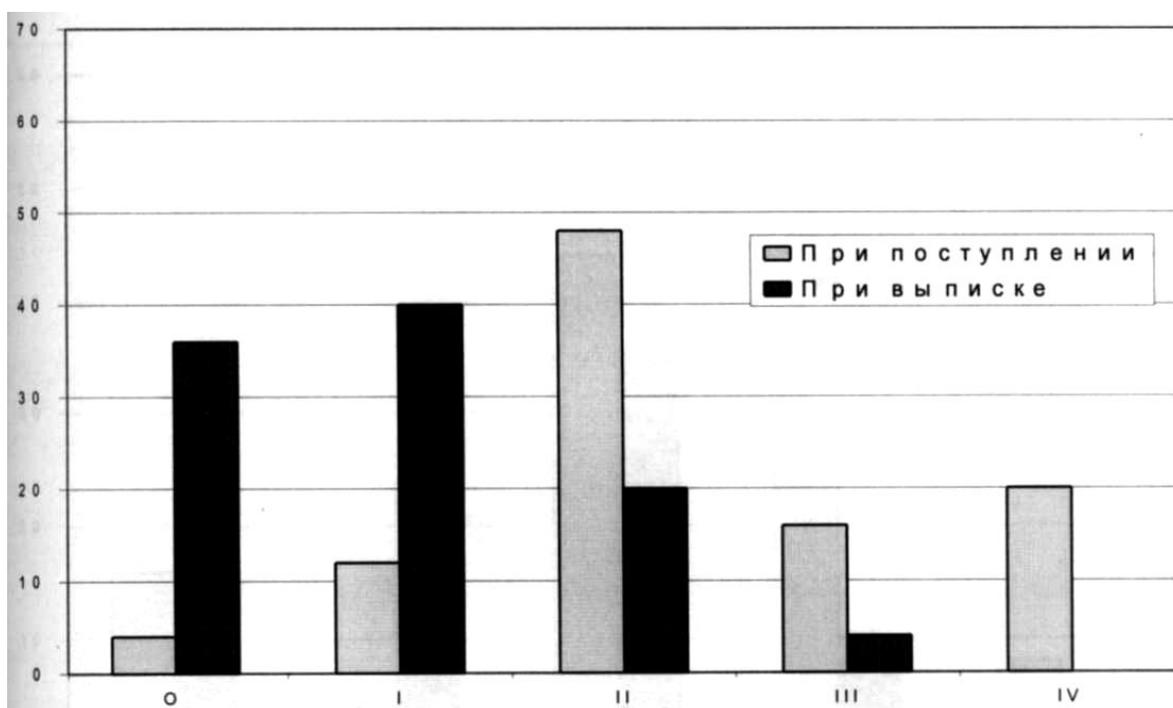


**Рисунок 31. Гистограмма распределения частоты выявления головной боли и различной степени выраженности при ПНМК больных, леченных предлагаемым способом**

При поступлении среди больных с ПНМК было 48% с часто возникающими головокружениями при эмоциональных нагрузках (двухбалльная выраженность данного симптома). Вместе с этим у 17% больных отмечали частые головокружения и у 20% длительные (3 балла). Некоторые больные отмечали длительные несистемные, повторяющиеся головокружения (4 балла). Аналогичную клиническую картину ПНМК описывает Н.М.Маджидов [102].

В результате лечения предлагаемым способом состояние больных значительно улучшилось, снизилась манифестация клинических симптомов,

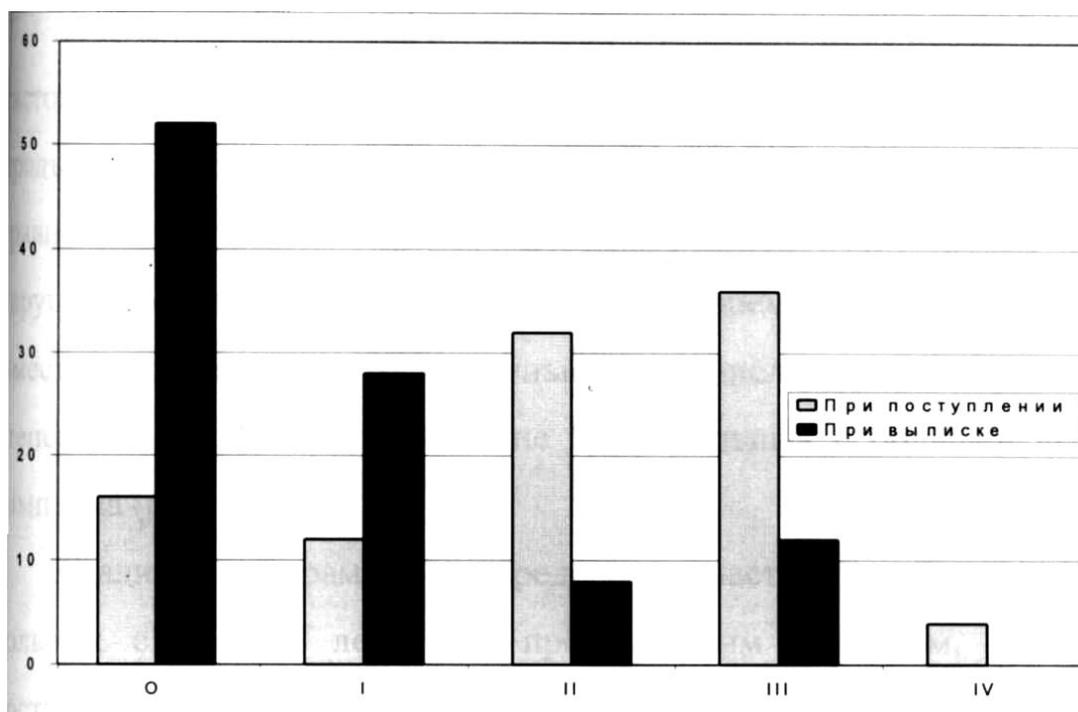
сократились сроки пребывания больных в стационаре. Так, у 37% больных после лечения обнаружено исчезновение головокружений, что достоверно выше, чем при традиционном способе лечения. Число больных с легкими и редко возникающими головокружениями увеличилось в 3,8 раза по сравнению с таковым при поступлении. При сравнении с результатами базисной терапии отмечена большая эффективность лечения предлагаемым способом. У больных перестали возникать частые несистемные головокружения (3 балла,  $P < 0,05$ ) и длительные приступы несистемных головокружений (4 балла, рис. 32).



**Рисунок 32. Гистограмма распределения частоты выявления головокружения различной степени выраженности при ПНМК у больных, леченных предлагаемым способом**

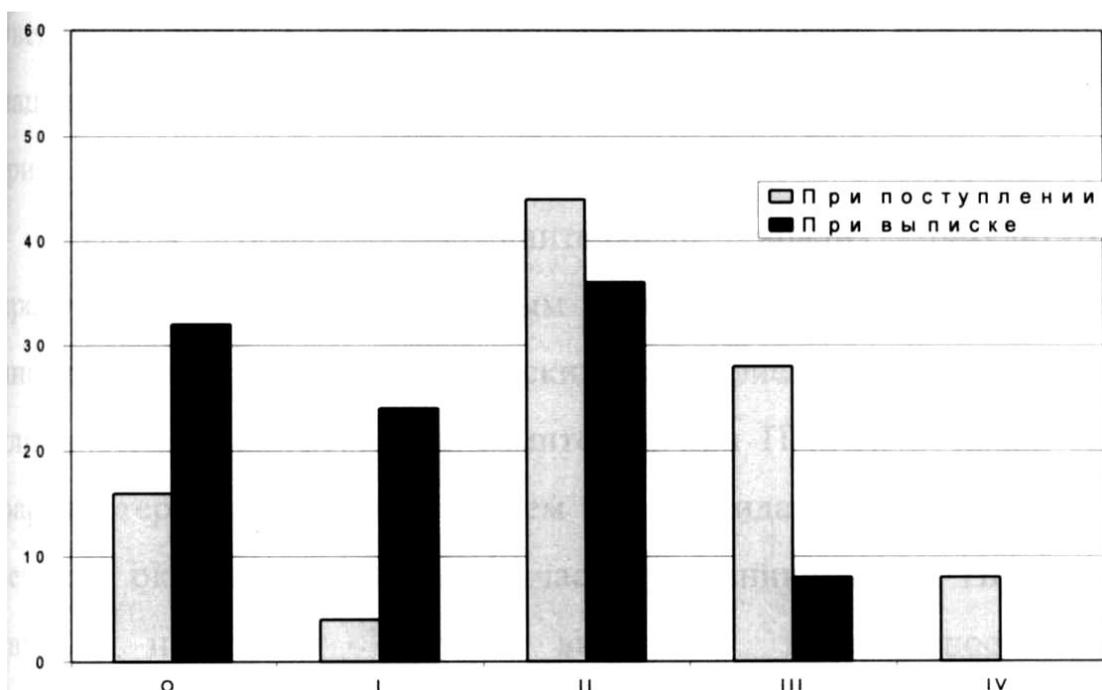
У больных с ПНМК леченных антиоксидантной терапией при поступлении манифестация шума в голове была идентична таковой у больных леченных традиционным способом. В группе сравнения (лечение общепринятой терапией больных ПНМК) наблюдалось идентичное число больных в подгруппах по степени выраженности симптома.

После лечения предлагаемым способом обнаружен значительный сдвиг в гистограммы влево по сравнению с исходными данными. Число больных, не предъявляющих жалоб на шум в голове, увеличилось в 3,25 раза по сравнению с таковым до лечения, а число больных жалующихся на незначительный шум в голове, - в 2,3 раза (рис.33). После лечения пробуждением в 4 раза уменьшилось число больных с двухбалльной и в 3 раза - пациентов с трехбалльной степенью выраженности шума в голове.



**Рисунок 33. Гистограмма распределения частоты выявления шума в голове различной степени выраженности при ПНМК у больных, леченных предлагаемым способом**

Важным диагностическим критерием, определяющим эффективность проведенной терапии является восстановление памяти у больных с ПНМК. У половины пациентов наблюдалось нарушение памяти, которое мешало больным в повседневной жизни, причем у 28% и 8% отмечалось поражение когнитивных функций и они явно были дезадаптированы из-за грубых мнестико-интеллектуальных нарушений (рис. 34).



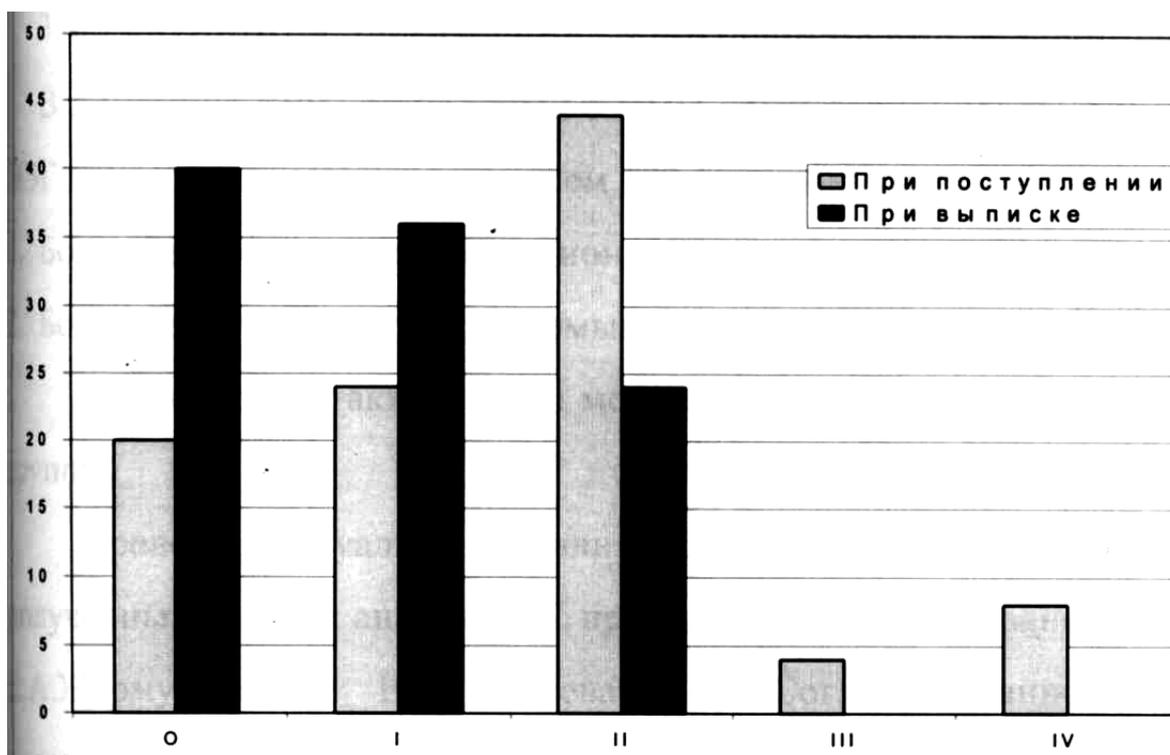
**Рисунок 34. Гистограмма распределения частоты выявления снижение памяти различной степени выраженности при ПНМК у больных, леченных предлагаемым способом**

Эффективность общепринятой терапии была весьма незначительной, однако, включение антиоксиданта пробукола привело к увеличению числа пациентов, не предъявляющих жалоб на снижение памяти, в 2 раза по сравнению с таковым при поступлении. Число больных со снижением памяти без признаков мнестических нарушений было в 6 раз больше чем при поступлении. Следовательно, предлагаемый способ лечения эффективнее действует на неврологический статус, чем общепринятая терапия.

Нарушение гемодинамики в результате ПНМК несомненно отразилось на трофике нервной ткани головного мозга и обусловило нарушение функционирования и системы отдыха ЦНС. Это привело к значительным сдвигам сна у 44% пациентов (удлинение времени засыпания, прерывистый сон, раннее пробуждение).

После предлагаемого способа лечения отмечался больший сдвиг гистограммы влево, чем при общепринятой терапии. Число пациентов не предъявляющих жалоб на нарушения сна, достоверно увеличилось в 2 раза по

сравнению с таковым при поступлении, число больных с незначительным нарушением сна (ухудшение и удлинение времени засыпания) - в 1,5 раза. Вместе с этим в 1,8 раза уменьшилось число пациентов с двухбалльной степенью выраженности сна и не было больных с большей выраженностью симптома (рис. 35).

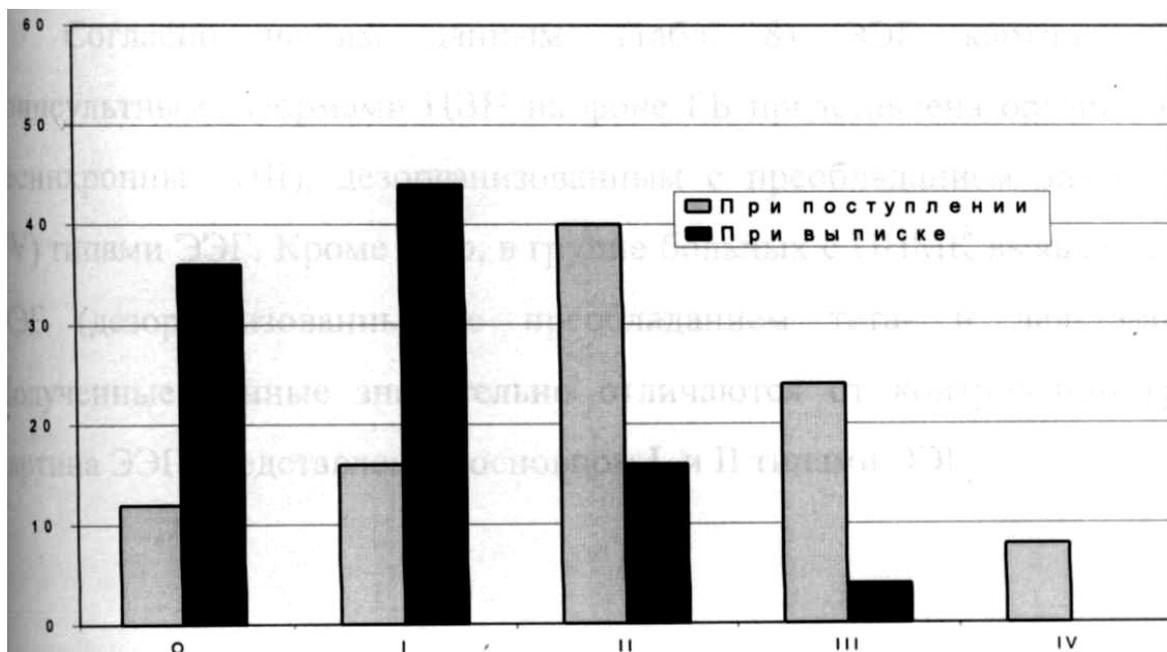


**Рисунок 35. Гистограмма распределения частоты выявления нарушение сна различной степени выраженности при ПНМК у больных, леченных предлагаемым способом**

Анализ гистограммы распределения частоты выявления утомляемости больных с ПНМК, леченных предлагаемым способом, показал, что при поступлении выраженность клинических симптомов была идентичной с таковой у больных, леченных традиционным способом.

В результате лечения пробуколом у больных с ПНМК отмечалось снижение клинической выраженности симптомов, смещение гистограммы влево, в сторону отсутствия и снижения симптома. Так, после лечения предлагаемым способом, число пациентов, не предъявляющих жалоб на утомляе-

мость, увеличивалось в 3 раза по сравнению с таковыми при поступлении, число пациентов в подгруппе с незначительной степенью утомляемости - в 2,75 раза (рис. 36).



**Рисунок 36. Гистограмма распределения частоты выявления утомляемости различной степени выраженности при ПНМК у больных, леченных предлагаемым способом.**

Таким образом, сравнительный анализ результатов лечения предлагаемым и традиционными способами позволил выявить степень информативности диагностических критериев и определить значимость клинической манифестации симптомов при ПНМК, а также эффективность фармакотерапии с применением антиоксиданта пробукола. Проведенное лечение оказало эффект и на частоту возникновения ПНМК. Полученные данные позволяют сделать вывод о эффективности предлагаемой патогенетически обоснованной корригирующей терапии этого заболевания и необходимости продолжения изыскания средств и методов лечения данной патологии.

### **3.4. Результаты электроэнцефалографических исследований.**

В динамике лечения больных с ЦВН нами проводились ЭЭГ исследования. ЭГ исследования проведены всем 80 больным, разделенным на 2 группы:

1. Больные, получавшие традиционную терапию;
2. Больные, леченные предлагаемым способом.

Обследовано также 20 лиц молодого возраста составивших контрольную группу:

Проведен визуальный анализ фоновой ЭЭГ. С целью систематизации полученных данных анализ ЭЭГ проводился с использованием классификации Е.Л.Жирмунской и В.С.Лосева [73]. Согласно данной классификации совокупность отдельных признаков позволяют выделить 5 типов ЭЭГ:

- I тип (нормальный) - организованный во времени и пространстве;
- II тип - синхронный, моноритмичный;
- III тип - десинхронный;
- IV тип - дезорганизованный, с преобладанием альфа активности;
- V тип - дезорганизованный с преобладанием тета и дельта активности.

Согласно нашим данным, (табл. 8) ЭЭГ картина больных с доинсультными формами ЦВН на фоне ГБ представлена организованным (I), десинхронным (III), дезорганизованным с преобладанием альфа активности (IV) типами ЭЭГ. Кроме того, в группе больных с ГОТМК выявлен также V тип ЭЭГ (дезорганизованный с преобладанием тета- и дельта-активности). Полученные данные значительно отличаются от контрольной группы, где картина ЭЭГ представлена в основном I и II типами ЭЭГ.

**Таблица 8****Типы фоновых ЭЭГ у больных с доинсультными формами ЦВН и контрольной группе**

Клинические группы	I тип	III тип	IV тип	V тип
Контрольная группа (20)	80%	20%	-	-
$P_{\text{тмф}} <$	0,021	0,194	-	-
Общее число больных ЦВН при ГБ (80)	54,9%	26,2%	16,3%	2,4%

Различие в частоте различных типов ЭЭГ выявлялись также внутри группы обследованных больных с различными формами ЦВН.

**Таблица 9****Типы фоновых ЭЭГ у больных с НПНМК, ДЭ I и ПНМК**

Клинические группы	I тип	III тип	IV тип	V тип
НПНМК	60%	32,0%	8%	-
ДЭ I	55,1%	17,2%	27,5%	-
ПНМК	33,3%	16,6%	13,3%	16,5%
$P_{\text{тмф}} < \text{I-II}$	0,158	0,065	0,011	-
$P_{\text{тмф}} < \text{I-III}$	0,027	0,108	0,009	-
$P_{\text{тмф}} < \text{II-III}$	0,085	0,200	0,200	-

Как видно из представленной таблицы, организованный тип ЭЭГ наиболее часто (в 60% случаев) наблюдался у больных с НПНМК. Это незначительно отличалось от показателей в группе с ДЭ I (55,1%,  $P_{\text{тмф}} < 0,158$ ) и достоверно отличалось от показателей группы больных с ПНМК (33,3%,  $P_{\text{тмф}} < 0,027$ ) различия выявлены также в представленности патологических типов ЭЭГ. Де синхронный (III) тип ЭЭГ наиболее часто наблюдался в группе больных с НПНМК по сравнению с больными с ДЭ I ст. ( $P_{\text{тмф}} < 0,065$ ) и ПНМК ( $P_{\text{тмф}} < 0,108$ ). Однако, IV тип ЭЭГ (деорганизованный с преоблада-

нием альфа активности) чаще встречался в группе больных с ДЭ I ст., что достоверно отличалось от таковых показателей больных НПНМК ( $P_{\text{тмф}} < 0,011$ ) и группы больных с ПНМК ( $P_{\text{тмф}} < 0,009$ ). И наконец, V тип ЭЭГ (дезорганизованный, с преобладанием тета и дельта активности) наблюдались лишь в 3% случаях в группе больных с ПНМК (16,5%). Данный тип ЭЭГ практически не встречался у больных с НПНМК и ДЭ I ст.

Таким образом, анализ результатов данных ЭЭГ - картины у больных с доинсультными формами ЦВН показал, что в преобладающем большинстве случаев (54,9%) имеет место нормальная картина фоновой ЭЭГ. В тоже время следует отметить достаточно высокую частоту патологических типов ЭЭГ, составивших 45,1%. Из числа патологических типов ЭЭГ, наиболее часто встречался де синхронный тип ЭЭГ.

Из этого следует, что сосудистые расстройства на фоне ГБ сказываются не только на реактивности мозговых сосудов, но оказывают значительное влияние на биоэлектрическую активность головного мозга. Преобладание среди патологических типов ЭЭГ десинхронного типа, свидетельствует о превалировании восходящих активирующих влияний ретикулярной формации на кору головного мозга. В то же время, выявленная нами фоновая медленно-волновая активность, преобладающая у больных с ДЭ I стадии и ПНМК, достаточно высока (18,7%), если учитывать, что обследованный нами контингент больных лица молодого возраста. Однако, сравнение с больными старших возрастных групп, проведенное по данным литературы [32, 54] показало, что ЭЭГ картина у лиц старшего возраста характеризуется высоким индексом медленно-волновой активности, и менее выраженной степенью десинхронных типов ЭЭГ при весьма незначительной представленности организованных типов ЭЭГ. Поэтому по нашим данным, характерными особенностями ЭЭГ показателей у лиц молодого возраста является, с одной стороны выраженная представленность организованного типа ЭЭГ, с другой, подверженность электрической активности мозга, активирующим влиянием со стороны неспецифических систем ретикулярной формации головного мозга.

Кроме того, немаловажную роль в генезе сосудистой мозговой недостаточности при доинсультных формах ЦВН на фоне ГБ играет органическая дефектность мозга.

Нами проведен анализ представленности различных типов ЭЭГ в зависимости от длительности течения ГБ в анамнезе. Оказалось, что представленность IV и V типов ЭЭГ, значительно превалирует у больных с давностью ГБ в анамнезе более 5 лет. Это означает, что длительность ГБ оказывает влияние на электрическую активность мозга, в частности, возникновении фоновой медленно-волновой активности [77].

Нами проведен анализ ЭЭГ у больных в динамике проведенного лечения. Анализ проводился отдельно в группе больных с традиционным лечением и на фоне предлагаемого способа лечения. По данным литературы, ЭЭГ-паттерн в ряде случаев рассматривается как возможный объективный показатель эффективности проводимого лечения [55]. Эффективность проведенной терапии позитивно сказалась на картине ЭЭГ. Это проявлялось тем, что представленность организованного типа ЭЭГ (нормальный тип) увеличилась более чем на 25% у больных после лечения по сравнению с исходными показателями. В тоже время значительно уменьшилась выраженность патологических типов ЭЭГ. Это означает, что на фоне проведенного лечения значительно уменьшились восходящие активирующие влияния, а также выраженность фоновой медленно-активности. В частности если представленность IV и V типов ЭЭГ у больных с ЦВН до лечения равнялось 18,7%, то после лечения этот показатель равнялся 9,81%, т.е. выраженность медленно-волновой активности снизилось практически в 2 раза. Что касается III типа ЭЭГ, то после лечения представленность этого типа снизилось почти в 2 раза.

Нами проведен отдельный анализ эффективности лечения в группах больных с традиционным и предлагаемым способами терапии. Анализ показал, что наибольший эффект по показателям ЭЭГ наблюдался у больных, получавших антиоксидантную терапию. Это проявилось значительным увеличением I типа ЭЭГ и уменьшением представленности патологических типов.

В частности на фоне традиционной терапии представленность I типа увеличивалось лишь незначительно по сравнению с исходными показателями (65,9% против 54,9%, различия недостоверны). В то время как на фоне антиоксидантной терапии представленность I типа ЭЭГ возросла почти в 1,5 раза (81,3% против 54,9%,  $P_{\text{тмф}} < 0,049$ ). Результаты, полученные у больных данной группы по I типу ЭЭГ приближались к показателям контрольной группы. Что касается десинхронного типа ЭЭГ (III тип), то достоверной разницы в его позитивной динамике между традиционным и предлагаемым способами лечения не наблюдалось, однако, достоверная разница выявлена при сравнении процента соотношения представленности III типа в структуре типов ЭЭГ у больных до и после АО терапии, что свидетельствовало о значительном уменьшении указанного типа ЭЭГ после лечения практически в 2 раза (26,2% против 13,3%).

При анализе медленно-волновой активности (IV, V типы ЭЭГ) выявлены значительные различия, указывающие на преимущество АО терапии. Так если на фоне предлагаемого способа лечения представленность IV типа снизилось с 16,3% до 12,7%, то на фоне предлагаемого лечения наблюдалось снижение представленности IV типа в 3 раза, так как указанный тип после АО лечения встречался у 53% случаев. Что касается V типа ЭЭГ, то наблюдалось явное его снижение поскольку он лишь 2,1% случаев имел место у больных ЦВН с традиционной терапией и ни в одном случае не встречался у больных ЦВН получавших АО терапию.

Сравнение полученных данных в группах больных традиционным и предлагаемым способами лечения выявило достоверные преимущества последнего. Так, как представленность III типа ЭЭГ при предлагаемом способе лечения встречалась реже, чем при традиционном (13,3% против 19,1%,  $P_{\text{тмф}} < 0,138$ ), также как и представленность IV типа ЭЭГ (5,3% против 12,7%,  $P_{\text{тмф}} < 0,95$ ).

**Таблица 10****Типы фоновых ЭЭГ у больных с ЦВН на фоне ГБ при традиционном и предлагаемом способе лечения**

Клинические группы	I тип	III тип	IV тип	V тип
Традиционный способ	65,9%	19,1%	12,7%	2,1%
R <sub>тмф</sub> <	0,028	0,138	0,095	-
Предлагаемый способ	81,3%	13,3%	5,3%	-

Обобщая полученные данные можно заключить, что проведенное лечение больных с доинсультными формами ЦВН оказывает влияние на ЭЭГ показатели, заключающиеся в уменьшении представленности патологических типов ЭЭГ и увеличения нормального типа ЭЭГ. Позитивная динамика была наиболее выражена на фоне АО терапии. Это означает, что АО лечение, во-первых, влияет на показатели ЭЭГ, снижая активацию на ЭЭГ и уменьшая медленно-волновую активность. Во-вторых, положительную динамику ЭЭГ показателей на фоне АО терапии можно рассматривать как объективный диагностический и прогностический критерии течения доинсультных форм у больных с ГБ.

**3.5. Состояние церебральной гемодинамики по данным реоэнцефалографического исследования**

Исследование церебральной гемодинамики нами проведено у 80 больных с доинсультными формами ЦВН. Из них пациенты с традиционным лечением составили 38,5% больных предлагаемым 61,4%. Среди обследованных больные НПНМК составили 61,4% человек, ДЭ I ст. - 23,7% пациентов и ПНМК - 14,7% больных.

При анализе реографических показателей мы учитывали безусловное влияние возрастных изменений сосудов на состояние церебральной гемоди-

намики и соответственно на показатели РЭГ. В связи, с чем нами учитывались данные возрастных изменений РЭГ в норме, приведенные М.А. Ронкиным и Л.Р.Зенковым [132] и результаты данных контрольной группы.

Сопоставление полученных данных проводилось с РЭГ показателями контрольной группы, состоявшей из 20 лиц идентичного возраста не страдающих ГБ.

Анализ полученных данных показал, что состояние церебральной гемодинамики у больных с ЦВН подвержено достаточно выраженным изменениям, как со стороны качественных показателей (визуальный анализ), так и количественных данных (количественный анализ реограмм).

Результаты визуального анализа реограмм выявил изменение церебральной гемодинамики у 94,2% больных. Причем снижение амплитуды реографических волн отмечалось в 81% случаев, повышение сосудистого тонуса в 79,5% признаки повышения периферического сосудистого сопротивление у 75,2%, признаки затруднения венозного оттока у 68%, аркообразная форма кривой имела место у 65% больных, явления ангиодистонии у 61,5% больных. Признаки снижения сосудистого тонуса обнаружено у 54% больных, признаки межполушарной асимметрии - у 45% больных.

Анализ реографических данных проводился в трех разных группах больных, разделенных по степени нарушения мозгового кровообращения. Больные НПНМК (I группа) составили 61,4% человек, ДЭ I ст. (II группа) 23,7% больных, и ПНМК (III группы) 14,7% человек.

Нами проведен сравнительный анализ РЭГ - показателей в 3-х группах больных.

Визуальный анализ в I группе больных показал, незначительные изменениями РЭГ кривых. Они выражались лишь в незначительном углублении инцизуры и смещении дикротического зубца к основанию, что являлось свидетельством гипотонии мелких и средних артериальных сосудов, что обнаружено у 32% этой группы. В 17% обнаружено снижение РИ и выраженная асимметрия волн.

Визуальный анализ во второй группе больных показал, что в 92% случаев наблюдается снижение амплитуды РЭГ волн. В 85% случаев имело место изменение вершины РЭГ кривой по типу «плато» и «петушиного гребня». Эти показатели являются свидетельством гипертонуса артериальных сосудов мелкого и среднего калибра. Выпуклая катакрота, свидетельствующая о повышении общего периферического сопротивления сосудов и признаках венозного застоя, имела место у 72% больных. В 70% случаев имели место признаки дистонии сосудов. В 65% случаев регистрировалась пресистолическая волна, свидетельствующая о признаках венозной дисциркуляции.

Анализ РЭГ кривых в III группе больных выявил преобладание признаков значительного снижения кровенаполнения сосудов (89% случаев) в сочетании с повышением тонуса артериальных сосудов (62%) и повышением периферического сопротивления (60% случаев). В 47% случаев выявлены признаки дистонии сосудов.

Таким образом, результаты визуального анализа РЭГ кривых показали, что наиболее выраженные изменения со стороны церебральной гемодинамики выявлены у больных 3 группы, то есть в группе больных с ПНМК. По сравнению с остальными группами больных, у пациентов этой группы отмечены значительное повышение тонуса мелких и средних артерий сосудов, признаки повышения периферического сосудистого сопротивления, дистонии сосудов и венозной дисциркуляции.

Средние значения ДКИ и ДСИ также были подвержены значительным изменениям. Эти изменения отмечались наиболее часто больных 3 группы, где в целом, отмечались более выраженное снижение ДКИ и ДСИ (достоверное с I группой). Это свидетельствовало о повышении тонуса мелких и средних артериальных сосудов, повышении общего периферического сопротивления сосудов. Сочетание снижения ДКИ и ДСИ с удлинением  $a_{cp}$  и уменьшением показателя  $a/T$ , наиболее часто отмечалось в III группе больных и свидетельствовало о более выраженных признаках склеротического поражения сосудов. Следует отметить, что указанные количественные изменения

реографических показателей сочетались с визуальными изменениями в виде уплощения и закругления вершины кривой, вплоть до формирования «плато», уплощения инцизуры, смещением дикротического зубца и нарастанием выпуклости катакроты.

Таким образом, сравнительный анализ реографических данных выявил преимущественные явления ангиодистонии у больных I группы, сочетание ангиодистонических явлений с признаками выраженного гипертонуса сосудов в сочетании с повышением периферической резистентности сосудов кровотоку и венозным застоем у больных II группы. У больных III-ей группы преобладали признаки атеросклеротических поражений сосудов, характеризующиеся признаками венозной дистонии при незначительно выраженных признаках ангиодистонии.

Полученные данные позволяют предположить, что на состояние церебральной гемодинамики влияют не только возрастные изменения сосудов, но и заметное влияние оказывает характер сдвигов со стороны центральной гемодинамики. В частности, тенденция к более высоким показателям АД, лабильность АД, наличие частых гипертонических церебральных кризов, имеют место у больных с ПНМК, что сказывается в нарушении гемодинамики головного мозга на микроциркуляторном уровне.

Визуальный анализ РЭГ в зависимости от групп больных получавших Традиционное и предлагаемое лечение показал, что при традиционном методе, по сравнению с предлагаемым чаще наблюдаются явления межполушарной асимметрии, признаки повышения периферического сосудистого сопротивления, - затрудненного венозного оттока и аркообразная форма кривой. В то время как у больных с доинсультными формами ЦВН чаще выявлялись явления ангиодистонии и признаки пониженного сосудистого тонуса.

Показатели РЭГ в группах больных, получавших традиционную и АО терапию выявили более выраженное снижение РИ, увеличение а-ср., уменьшение ДКИ и ДСИ, а также более высокий РА у больных с традиционным лечением. В то время как у пациентов с предлагаемым способом лечения

наиболее был изменён а/Т. Более того у больных инсультом снижение РИ чаще всего регистрировалось лишь с одной стороны, что говорит об имеющейся асимметрии кровенаполнения. Тонус артериальных сосудов мелкого и среднего калибра имел более выраженную тенденцию к снижению у больных традиционным лечением по сравнению с предлагаемым способом, что нашло свое отражение в средних значениях ДКИ и ДСИ, а также в специфической форме реографической волн.

Таким образом, на основании результатов изучения церебральной гемодинамики у больных с различными стадиями доинсультных форм ЦВН можно сделать следующие выводы. У больных с ЦВН в целом по сравнению с контрольной группой отмечаются выраженные сдвиги со стороны качественных (визуальный анализ), так и количественных (количественный анализ) показателей реограмм. Качественно они выражались в снижении амплитуды реографических волн, в повышении сосудистого тонуса, периферического сосудистого сопротивления, наличия признаков затруднения венозного оттока и явлениях ангиодистонии. Количественные изменения касались снижения РИ, уменьшения показателя ДКИ и ДСИ и увеличения показателей КА и альфа- ср./ТР ср. Все это свидетельствует о снижении пульсового кровенаполнения, снижения эластичности сосудов и скорости кровотока по ним, нарушения оттока крови из артерий и вен, признаков венозного застоя и межполушарной асимметрии.

Раздельный анализ в 3 группах больных в зависимости от стадии ЦВН выявили, что наиболее выраженные изменения в группе больных с ПНМК. Анализ реографических данных проведенный в группе больных получавших традиционный и предлагаемый способ лечения показал, что наиболее выраженная положительная динамика со стороны РЭГ показателей выявлены у больных получавших предлагаемый способ лечения. Это означает, что АО терапия нормализует окислительные процессы в клетках, оказывая влияния на целостность мембранных структур нервных клеток, отражается не только соответствующие манифестации клинических симптомов ЦВН, но и сказыв-

вается на реактивности церебральных сосудов. Положительная динамика РЭГ показателей на фоне предлагаемого способа лечения является одним из методов обоснования патогенетической значимости данного способа лечения доинсультных формах ЦВН при ГБ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цереброваскулярная патология является одной из наиболее важных проблем неврологии, актуальность которой обусловлена высокой частотой развития сосудистых поражений мозга и их тяжелыми последствиями медицинского и социального характера [6].

Среди множества состояний, приводящих к инсульту, первое место по частоте занимают артериальные гипертензии [114].

В последние годы становится очевидным факт, что в осуществлении функций мозга важное значение имеет слаженность метаболических процессов в нейронах и функционирования межнейрональных синапсов, в работе которых целостность имеет первостепенную роль [120, 128]. Энергетический дефицит развивается как следствие нарушений мозгового кровообращения и влечет за собой нарушения окислительных процессов, обуславливающих последующую дезорганизацию метаболизма нейронов. Исследование вопросов ПОЛ при ЦВН является весьма актуальной проблемой, о чем свидетельствуют многочисленные исследования. Актуальность данной проблемы возрастает при исследовании больных молодого возраста, а также при наличии конкретного этиологического фактора, каким является гипертоническая болезнь. Наш интерес к проблеме ЦВП при ГБ обусловлен тем, что среди множества факторов приводящих к инсульту первое место по частоте занимает артериальная гипертензия. Причем нарушение мозгового кровообращения обнаруживается на самых ранних стадиях формирования АГ [20].

Исследования, проведенные за последние годы показали, что у больных с доинсультными формами ЦВП имеется снижение скорости кровотока в церебральных сосудах. Следовательно, в патогенезе доинсультных форм нарушения мозгового кровообращения лежит развитие гипоксии в тканях мозга. С активацией ПОЛ в тканях ишемизированных участков, которая, будучи мембранодеструктивным процессом приводит в результате к цитолизу мозговой ткани. Видимо этим объясняется поиск мембрано-протекторных пре-

паратов для профилактики и лечения ишемической болезни мозга [130]. В последнее время все чаще проводятся исследования антиоксидантной системы при заболеваниях нервной системы.

Нами проведено изучение интенсивности свободнорадикального окисления липидов и состояния антиоксидантной защиты в крови у 80 больных в возрасте 25-36 лет, средний возраст 28,3 года с различными формами ЦВН развившейся на фоне ГБ - НПНМК, ДЭ I и ПНМК.

Клинико-неврологические обследования проведены с использованием клинических схем, разработанных в институте неврологии РАМН (1985) показало наличие у одних больных признаков НПНМК, у других - ДЭ I ст., у третьих - ПНМК.

Диагноз НПНМК ставился на основании жалоб церебрального характера, занимавших в клинике ведущее место: главным образом на головные боли, снижение памяти, работоспособности [24, 29, 111]. Согласно классификации Е.В.Шмидта и соавт., основанием для постановки диагноза явилось сочетание двух или более указанных симптомов, которые часто возникали и длительно сохранялись во время умственной и физической нагрузки. В зависимости от степени выраженности предъявляемые жалобы они были разделены по пятибалльной шкале [45].

При ПНМК, кроме указанных симптомов, на фоне высокого артериального давления наблюдались сильные головокружения, онемение или ослабление конечностей, которые в течение 24 ч. проходили при стабилизации артериального давления.

При ДЭ I стадии жалобы церебрального характера носили более выраженный характер. К ним присоединялись единичные объективные неврологические признаки в виде онемения, парестезии периодически возникающих в конечностях.

Общее количество обследованных больных составило 80, причем средний возраст их составил 28,3 лет (от 25 до 36 лет). Больные были разделены на две группы: первую составили пациенты, леченные базисной тера-

пией: с НПНМК, ПНМК, и ДЭ I стадии. Рецептатура базисной терапии описана в монографии Н.М.Маджидова, В.Д.Трошина, [102]. Вторую группу составили пациенты, леченные антиоксидантной терапией: с НПНМК, ПНМК и ДЭ I стадии. Во второй группе в комплекс лечения больных с ЦВН наряду с базисной терапией включали антиоксидант пробукол по 0,2 г. внутрь (суточная доза которого составляла 0,6 г.). Рядом авторов пробукол применяли при лечении атеросклероза и для снижения уровня холестерина в крови [92]. При длительном применении этого препарата не обнаружено неблагоприятных реакций. Saku K. et al., при лечении больных отмечали снижение содержания холестерина в крови, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности.

Группу сравнения (контрольную) составили 20 доноров идентичного возраста без функциональных отклонений нервной системы.

В динамике лечения у больных брали кровь для биохимических исследований. Об уровне свободнорадикального окисления липидов судили по количеству конечных и промежуточных продуктов перекисного окисления липидов. Кровь брали с локтевой вены утром натощак при поступлении, через 7 дней лечения и перед выпиской из клиники, что приходилось (в среднем на 14-18-й день госпитализации).

Клинико-неврологическое обследование больных показало, что наиболее часто, больные с НПНМК и с ДЭ I стадии предъявляли жалобы на головную боль: диффузного характера, возникающую главным образом во второй половине дня. У больных с ДЭ I стадии головная боль имела более постоянный характер.

На снижение памяти и внимания жаловались 25% больных, в основном они отмечали снижение памяти на текущие события.

Головокружение наблюдалось у 36% больных с НПНМК, оно носило чаще несистемный характер и возникало на фоне повышенного артериального давления. Появление головокружения, по-видимому, указывает на вовлечение в патологический процесс стволовых структур вследствие нарушения их кровоснабжения. Отклонения не носили характера пароксизмов, как на-

пример, головная боль, а сохранялись длительно, то усиливаясь, то ослабевая. Больные отмечали усиление головокружений при резкой перемене положения тела, поворотах головы и физических нагрузках

При ДЭ I стадии головокружения также были более постоянными. Больные характеризовали их как "проваливание в яму", "уплывание почвы из-под ног".

Нарушения сна: чаще в виде трудности засыпания, поверхностного сна - частых пробуждений, которые отмечались в 87% случаев.

На шум в голове и ушах жаловались 45% больных. Этот симптом наблюдался непостоянно, провоцировался волнением, перенапряжением, был связан с повышением артериального давления, а при ДЭ I стадии встречался чаще и имел постоянный характер.

Быстрая утомляемость и снижение работоспособности отмечались у 25% больных. Эти симптомы наблюдались чаще при длительных психоэмоциональных нагрузках, а при ДЭ I стадии без указанных провоцирующих факторов.

Наши клинические наблюдения показали, что у больных с НПНМК церебральные расстройства проявляются на высоте повышенной потребности мозга в притоке крови, в частности в душных помещениях, при физическом и умственном перенапряжениях. Продолжение работы в выше указанных условиях приводят к усилению симптомов, однако, со слов больных, отдых обычно способствует их устранению.

У большинства больных с НПНМК и с ДЭ I стадии в клинической практике ведущим были вегетативные нарушения пароксизмального характера, после которых пациенты длительно испытывали дискомфорт. Продолжительное существование Начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения и наличие в анамнезе частых ПНМК в виде гипертонических кризов, приводит к переходу их в ДЭ I стадии, поскольку все указанные симптомы, при периодическом повторении становились более постоянными.

Кроме того, при ДЭ I стадии помимо жалоб церебрального характера, в клинической картине заболевания отмечались и неврологические симптомы. Так, в неврологическом статусе у всех больных наблюдалась рассеянная неврологическая симптоматика, которая у 70% пациентов проявлялась асимметрией черепно-мозговой иннервации, выражающей в виде ослабления конвергенции и зрачковых реакций, снижения аккомодации и корниального рефлекса, ограничения взора, асимметрии носогубных складок и девиации языка.

У 12% больных в неврологическом статусе обнаружены нарушения статики и координации, которые иногда сочетались с признаками недостаточности черепно-мозговой иннервации, асимметрией сухожильных рефлексов и расстройствами чувствительности неопределенного характера, далее присоединялись симптомы орального автоматизма.

Динамика изменения частоты выявления клинических симптомов на фоне лечения больных с НПНМК пробуколом показала, что в середине курса лечения наблюдалось снижение частоты клинических симптомов. Однако, при статистическом анализе не отмечено достоверно значимое снижение показателя, хотя направленность сдвигов носила односторонний характер. К концу лечения предлагаемым способом обнаружено дальнейшее снижение частоты клинических симптомов НПНМК: достоверно значимо ( $P < 0,05$ ) снижалась частота выявления головной боли - на 25% по сравнению с исходным состоянием, утомляемости - на 30%, тогда как остальные симптомы имели однонаправленную тенденцию к снижению.

В динамике лечения всем 80 больным проводились ЭЭГ исследования, с последующим визуальным анализом фоновой ЭЭГ. Анализ полученных данных выявил что 54,9% имеет место нормальные показатели ЭЭГ, а в 45,1% случаев имеет место патологический тип ЭЭГ, в том числе 26,2% де синхронный тип, 16,3%-орагнизованный с преобладанием альфа активности и 2,4% случаев организованный с преобладанием тета- и дельта активности.

Анализ динамики ЭЭГ - показателей у больных на фоне проведенного лечения выявил уменьшение представленности патологических типов ЭЭГ и увеличение количества нормальных типов ЭЭГ. Более выраженная динамика показателей ЭЭГ выявлена у больных с АО коррекцией. Это означает, что АО терапия активизирует компенсаторные механизмы эндогенной антиоксидантной системы организма больного, в результате чего обнаружено меньшее накопление в крови тиобарбитуровая кислота-активных продуктов. Восстановление уровня метаболических процессов отражалось на функционировании мембранных компонентов тканей мозга, что обнаружено нами в виде улучшения биоэлектрической активности мозга, в частности, в виде уменьшения медленно-волновой активности и увеличении синхронизации основных ритмов на ЭЭГ.

Исследования церебральной гемодинамики показали, что в 94,2% случаев имеется изменения со стороны как количественных так и качественных показателей реограммы. При этом снижение амплитуды реограммы выявлено в 8,1% случаев, повышение сосудистого тонуса - 79,5% признаки повышения периферического сопротивления у 75,2%, признаки затрудненного венозного оттока - у 68%, аркообразная форма кривой имело место - у 65% больных, явления ангиодистонии - у 61,8%. Признаки снижения сосудистого тонуса - у 54%, признаки межполушарной асимметрии - у 45% больных.

Количественные сдвиги выражались в снижении реографического РИ, уменьшении ДКИ и ДСИ, удлинении альфа средней и уменьшении а/т. Это свидетельствовало о уменьшении пульсового кровенаполнения, повышения тонуса сосудов мелкого и среднего калибра, повышения общего периферического сопротивления сосудов. Наиболее выраженные отклонения со стороны церебральной гемодинамики наблюдались у больных с ПНМК.

Анализ гемодинамических показателей в группах больных, получавших традиционную и предлагаемую терапию, выявил, что у больных леченных пробуждением наблюдалось снижение выраженности исследованных показателей. Отмеченное, проявлялось в уменьшении признаков периферического

сопротивления сосудов, явлений межполушарной асимметрии. Наиболее выраженная динамика изменений гемодинамических показателей выявлена у больных с НПНМК при предлагаемом способе лечения. Включение пробуккола в комплекс сосудистой терапии привело к снижению свободно-радикальных процессов в клетках и тем самым, влияя на целостность структур мембраны клеток, привело к функциональным сдвигам, что проявлялось соответствующим снижением манифестации клинических симптомов ЦВН.

У этих больных отмечались наиболее выраженные изменения функционального состояния ЦНС, обнаруживаемые на ЭЭГ и РЭГ. Которые проявлялись в уменьшении представленности патологических типов ЭЭГ и увеличении нормального типа ЭЭГ, увеличении положительных реографических показателей. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении функционального состояния ЦНС.

Исследование состояния перекисного окисления липидов, ферментов антиокислительной системы при Геморрагических инсультах показало резкое увеличение токсических продуктов ПОЛ, дефицит ферментов защиты, на основании чего некоторые авторы предлагают корректирующую терапию [68, 129]. Активация перекисного окисления липидов обнаружена при изучении цереброваскулярных заболеваниях (инсультах), которая сопровождалась недостаточностью антирадикальной и антиперекисной системы защиты [49, 57, 58, 59]. На основании полученных результатов эти авторы рекомендуют, применяют танакан при лечении мозговых инсультов (малых и ишемических) на фоне гипертонической болезни.

По мнению ряда авторов [101, 110], изучение липидного обмена имеет важное значение в диагностике начальных проявлений ЦВН. Исследования, посвященные изучению регуляции свободнорадикального окисления и состояния антиоксидантной системы у больных с доинсультными формами ЦВП, немногочисленны [115, 118, 120]. П.Г.Скочий [137], исследуя лишь накопление малонового диальдегида (МДА) в крови, отмечает особенности перекисного окисления липидов у больных с острыми формами нарушений

мозгового кровообращения. У больных с малым инсультом в эритроцитах обнаружена активация ПОЛ и снижение активности ферментов антиоксидательной системы [123, 126, 127, 128], отклонение которых восстанавливались при включении антиоксидантов в комплексную терапию. Временная фокальная ишемия мозга, развивающаяся при гипертензии, сопровождающаяся усиленным метаболизмом арахидоновой кислоты, приводит к активации перекисления липидов. Водорастворимый антиоксидант пробукол снижает интенсивность перекисного окисления липидов, является антиатерогенным препаратом, оказывает протекторное действие при ишемии миокарда, инсулин зависимом диабете и используется при коррекции дислипотеинемии [97, 98]. Учитывая преимущество водорастворимого антиоксиданта перед жирорастворимым (витамин Е), в качестве антиоксидантной терапии выбрали пробукол.

При сравнительном анализе частоты выявления клинических симптомов у больных первой и второй групп по пятибалльной системе отмечено достоверное снижение только двух клинических проявлений НПНМК. В целом направленность частоты выявления клинических НПНМК симптомов на фоне лечения пробуколом позволяет заключить об эффективности антиоксидантной корригирующей терапии.

Анализ гистограммы частоты выявления головной боли различной интенсивности показал, что в динамике лечения снижалось число больных с сильными головными болями, наблюдающиеся большую часть времени, - 40% до 12% ( $P < 0,05$ ), то есть более чем в 3,3 раза по сравнению с исходными данными. При поступлении в стационар незначительное число больных отмечали слабые головные боли, а в результате лечения отмечалось смещение гистограммы влево - то есть в сторону числа лиц с незначительной головной болью, что свидетельствовало о выраженном клиническом эффекте пробукола.

Изучение частоты выявления головокружения у больных с НПНМК в динамике лечения показало, что у 68% больных были частые и спонтанно

возникающие головокружения. При повороте головы наблюдались непродолжительные, несистемные головокружения с редкими признаками атаксии. Именно у этих больных наиболее выражен эффект пробуккола. Смещение гистограммы влево отмечалось в конце лечения: у больных обнаружено улучшение состояния и снижение выраженности клинического симптома.

Частота выявления шума в голове в динамике лечения НПНМК пробуколом показала наибольший эффект у пациентов с сильным и выраженным симптомом: острота патологического процесса снизилась в 3 раза, а к концу лечения лишь у одного больного отмечался этот симптом выраженного характера.

Больные с НПНМК редко предъявляли жалобы на снижение памяти. Несмотря на это, к концу лечения предлагаемым способом уменьшалось число больных с жалобой на снижение памяти с отсутствием объективных признаков в 3,5 раза по сравнению с исходными данными.

Нарушение сна отмечалось у большого числа больных с НПНМК, но только у 8% больных оно наблюдалось в сочетании с другими симптомами (грубо нарушенный сон с удлинением времени засыпания). Снотворные и транквилизаторы были малоэффективны. Выраженный лечебный эффект пробуккола выявлен к моменту выписки больных из клиники. Сдвиг гистограммы влево связан не только с увеличением числа пациентов, не предъявлявших жалоб на нарушение сна, но и с увеличением числа больных с незначительным нарушением сна (1 балл).

При НПНМК утомляемость является частым после головных болей симптомом, и наблюдается у 80% больных. Частота встречаемости этого симптома у больных с НПНМК показала, снижаясь только к концу лечения пробуколом. Сдвиг гистограммы влево обусловлен увеличением числа лиц, которые полностью восстановили свою трудоспособность и не предъявляли жалоб на утомляемость (16% больных). В 8 раз увеличилось число больных с незначительными жалобами на утомляемость, то есть которым труднее стало переносить повышенные эмоциональные и интеллектуальные нагрузки.

Таким образом, эффект применения антиоксиданта в комплексном лечении НПНМК проявляется существенными изменениями частоты наблюдения клинических симптомов. У больных, леченных предлагаемым способом, отмечалась тенденция к сдвигу гистограмм влево, в сторону уменьшения числа пациентов с тяжелой степенью поражения и увеличения числа выздоравливающих больных с незначительными жалобами церебрального характера. В процессе терапии у больных НПНМК снижалось накопление ТБК-АП в нативном состоянии и перед выпиской данный показатель перекисления статистически недостоверно отличался от контрольного.

У больных с ДЭ 1 стадии и ПНМК этот показатель снижался значительно: на 7-е сутки составлял соответственно 37,7 и 29,4% от исходного уровня, а на 14-е, - на 54,7 и 52,5%. Полученные результаты свидетельствуют о роли активации перекисного окисления липидов в деструкции мембран синапсов в результате которого, и отмечались нарушения функции мозга. Применение антиоксидантной терапии было патогенетически обоснованным и привело к снижению накопления мембранотоксичных продуктов перекисного окисления липидов в крови больных с НПНМК, ДЭ 1 стадии и ПНМК. Позитивные биохимические сдвиги привели к улучшению неврологического статуса пациентов.

У больных с НПНМК на 7-е и 14-е сутки лечения уровень накопления МДА в аскорбатиндуцируемой системе снижался соответственно на 19,6 и 26,1% от исходного уровня; у пациентов с ДЭ 1 стадии - на 24,6 и 29,5%; у больных с ПНМК - на 24,2 и 23,5%.

Необходимо отметить, что у больных с НПНМК на АЗП антиоксидантное лечение оказало более существенное воздействие, чем у пациентов с ДЭ 1 стадии и ПНМК, что, видимо, позволяет предположить о перспективе применения пробукола для профилактики начальных проявлений мозговых инсультов.

При антиоксидантной терапии у больных с НПНМК наблюдалось снижение НАДФН - индуцируемого ПОЛ, которое к 7-у и 14-у дням лечения,

было ниже исходного уровня соответственно на 10,9 и 19,3%; у пациентов с ДЭ 1 стадии - снижение накопления ТБК-АП на 30,3 и 40,4%. У больных с ПНМК снижение интенсивности НЗП было идентичным по направленности и величине с аналогичными показателями у пациентов с ДЭ 1 стадии. Следовательно, антиоксидантная терапия у больных с доинсультными формами ЦВП оказало большее влияние на интенсивность НАДФН-зависимого ПОЛ у пациентов с ДЭ 1 стадии и ПНМК.

Исследование частоты выявления головной боли у больных с дисциркуляторной энцефалопатией в динамике лечения пробуколом показало, что при поступлении в стационар у них отмечались более сильные головные боли. При анализе частоты выявлений клинических симптомов у больных, леченных антиоксидантом - пробуколом, установлено, что НПНМК и дисциркуляторная энцефалопатия значительно отличаются по выраженности симптомов. Так, для больных с дисциркуляторной энцефалопатией характерны высокая степень утомляемости, снижение памяти, головная боль и шум в голове, сочетание 2-3 и более клинических симптомов, интенсивность которых значительно выше, чем при НПНМК.

В динамике традиционного лечения, содержание ГП в крови у больных с НПНМК снижалось и перед выпиской было ниже на 14,3% от исходного уровня, у больных с ДЭ 1 стадии - на 46,4%, у больных с ПНМК - на 45,8%. Лечение пробуколом оказало в итоге более существенное влияние на содержание ГП в крови у больных с ДЭ 1 стадии и ПНМК, чем у пациентов с НПНМК.

Среди симптомов дисциркуляторной энцефалопатии наиболее часто встречался шум в голове, причем в сочетании с другими симптомами - у 92% больных. По тяжести он был наиболее выраженным и отмечался постоянно (4 балла) и при поступлении существенно беспокоил 56% больных. В результате лечения пробуколом уменьшилось в 2 раза число больных с четырехбалльной выраженностью симптоматики. Однако перед выпиской у 28% пациентов сохранялась симптоматика наивысшей выраженности. Сдвиг гисто-

грамм влево, в сторону увеличения числа пациентов с менее выраженной степенью тяжести симптоматики, свидетельствует о наличии положительного влияния пробуккола на состояние больных и течение заболевания. Перед выпиской у более, чем 60% больных отсутствовал шум в голове или возникал при нагрузках. Следовательно, в результате лечения происходит количественная дифференциация или перегруппировка пациентов в сторону менее выраженной манифестации симптома.

Снижение памяти у больных с дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии было более выражено, чем у лиц с начальным проявлением недостаточности мозгового кровообращения. При поступлении у 73% больных, снижение памяти с некоторыми признаками снижения когнитивных функций мешали больному в повседневной жизни, составили от общего числа больных. К моменту выписки отмечено уменьшение числа больных с симптоматикой снижения памяти данной степени, увеличилось число пациентов (до 44%) с незначительным снижением памяти, не затруднявшим выполнение разного рода деятельности. Сдвиг гистограммы свидетельствует о выраженном эффекте антиоксиданта на структуру мембран синапсом, регуляции межнейрональной связи и восстановление памяти.

Нарушение сна в комплексе встречалось у 90% больных с дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии. Наблюдались тяжелым нарушением сна, удлинение времени засыпания, частые просыпания существенно беспокоящие больного - (3 балла) или у больных отмечалась существенная дезадаптация в результате нарушения сна и малая эффективность снотворных и транквилизаторов (4 балла). Под влиянием корригирующей терапии у больных с ДЭ 1 стадии улучшался сон: не было жалоб на тяжелое, отсутствовали жалобы на тяжелое (4-х балла) нарушение сна. Сдвиг гистограммы влево произошел в сторону увеличения числа пациентов с незначительным нарушением сна (0-2 балла) до 55%.

Все больные с дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии предъявляли жалобы на утомляемость. Пациентов со снижением работоспособности

с признаками астении (4 балла) было в 3 раза меньше, чем больных со снижением работоспособности без признаков астении (3 балла). В результате лечения (перед выпиской) увеличилось в 1,2 раза число лиц, не предъявлявших жалоб на утомляемость. 56% от пациентов отмечали незначительную утомляемость (0-2 балла), что свидетельствует о сдвиге гистограммы влево.

Таким образом, клиническое наблюдение за больными с дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии в динамике лечения пробуколом показало улучшение течения заболевания, а также в увеличение числа лиц, которые в конце лечения либо не предъявляют тех или иных жалоб, либо отмечают значительное улучшение состояния.

При клинико-лабораторных исследованиях крови у больных с доинсультными формами ЦВН обнаружены значительные различия в интенсивности перекисления липидов и состоянии АОС. Включение антиоксиданта пробукола в традиционную терапию было патогенетически обосновано и привело к существенным положительным сдвигам. Выявленная нормализация показателей ПОЛ и АОС крови у больных с НПНМК, ПНМК и ДЭ 1 стадии совпадала с улучшением неврологического статуса, что играет существенную роль в профилактике мозговых инсультов.

## ВЫВОДЫ

1. Цереброваскулярная патология у лиц молодого возраста с гипертонической болезнью наряду с мозговыми инсультами проявляется в виде НПНМК (61,5%), ДЭ I ст. (23,8%) и ПНМК (14,8%).
2. Биоэлектрическая активность мозга при ЦВН у больных с гипертонической болезнью в молодом возрасте характеризуется в преобладании дезорганизованного и десинхронного типов кривых, церебральная гемодинамика - признаками сосудистого гипертонуса и ангиодистонии, что коррелирует клиническими и дисметаболическими нарушениями.
3. В патогенезе ЦВН при ГБ у лиц молодого возраста важную роль играет активация свободнорадикального окисления липидов на фоне снижения активности ферментов антиоксидантной защиты в крови, что послужило обоснованием антиоксидантной коррегирующей терапии.
4. Включение антиоксиданта пробукола (в дозе 0,6 г/сут в течении месяца) в комплексном лечении больных молодого возраста с ЦВН на фоне ГБ сопровождалось положительной динамикой клинических, параклинических и биохимических показателей, что явилось подтверждением значимости роли патобиохимических нарушений в их генезе.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Диспансерный осмотр лиц молодого возраста с гипертонической болезнью, следует проводить совместно с невропатологом на предмет выявления доинсультных форм ЦВН.
2. Лечение больных с доинсультными формами ЦВН на фоне гипертонической болезни следует проводить с включением антиоксидантной коррекции.
3. Включение водорастворимого антиоксиданта пробукола в комплекс лечения больных с доинсультными формами ЦВН является важным фактором в профилактике мозговых инсультов.

## ЛИТЕРАТУРНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

1. Абрамова И.Э., Борисова Н.А., Камилов Ф.Х., Башисов С.А. Влияние антиоксидантного фармакологического препарата церуллоплазмина на обмен гликозамингликанов у больных рядом неврологических заболеваний. //V Всесоюзная конференция "Биоантиоксидант", 18-20 ноября 1998.-М. С. 192.
2. Агеева Т.С. Структурно-функциональные свойства эритроцитарных мембран у больных ишемическим инсультом и дисциркуляторной энцефалопатией. //Ж. неврол. и псих., 2011.-№1.-С.6-8.
3. Адиятулин А.И., Пилявская А.Н., Гуляева Н.В. Антиокислительные эффекты интервальной гипоксической тренировки у беременных женщин группы высокого риска: исследования в плазме крови, пуповинной крови и в плаценте. //V Международная конференция "Биоантиоксидант", 18-20 ноября 1998. -М. С.193-194.
4. Алесенко А.В. Роль липидов в передаче информационных сигналов клеточной пролиферации и экспрессии онкогенов. В сб.: биоантиоксиданты: теоретические прикладные аспекты под ред. Ибрагимова У.К., Бураковой Е.Б. - Т., изд-во Ибн-Сина, 2005, часть 1.-С.83-112.
5. Александров А.А., Брагина Т.А., Станкевич Т.А. Структурно - физиологические аспекты воздействия антиоксидантов на центральную нервную систему. Биоантиоксидант. Международный симпозиум в рамках международной выставки "медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека". Изд-во Тюменского гос. Университета, 2011. -С.9.
6. Аничков Н.Н., Волкова К.Г., Захарьевская М.А. //Академия мед. наук. - Сессия, 4-я: Труды, М., 2008. - с-18-29.
7. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр.Г. Фармако-терапия артериальной гипертензии. //Тер. Архив. - 2007. - №8. - с. 80-85.

8. Аренова Е.Н. Возрастные аспекты системы микро циркуляции. //IV Всесоюзный съезд геронтологии и гериатрии: тезисы и реферативные доклады, 2010. Киев, С.4-5.
9. Асадуллаев М.М., Саидвалиев Ф.С. Особенности состояния процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантного статуса у больных с геморрагическим инсультом. В сб.: актуальные проблемы неврологии и сердечно сосудистой патологии. Сборник статей. - Т., 2008.-С.166-168.
10. Бахшиалиева А.Я., Бабаев Р. А. изучение действия антидеприсантов на перикисное окисление липидов в больших полушариях. // Международный симпозиум в рамках международной выставки "медицина и охрана здоровья. Мед техника и Аптека". Тюмень, 2009, С. 177.
11. Белоусов Ю.Б. Поражение органов - мишеней при артериальной гипертензии. //Тер. Архив. - 2009. - №8. - с. 73-75.
12. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты: новые идеи и повторение пройденного. Биоантиоксидант. Международный симпозиум в рамках международной выставки "медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека". Изд-во Тюменского гос. Университета, 2010. -С.3-4.
13. Бурлакова Е.Б. Механизм действия антиоксидантов на живые организмы. В сб.: биоантиоксиданты: теоретические прикладные аспекты под ред. Ибрагимова У.К., Бурлаковой Е.Б. - Т., изд-во Ибн-Сино, 1995, часть 1.-С.4-15.
14. Булеца Б.А., Лупич П.П. О некоторых возможных факторов риска мозговых инсультов. //Ж. неврол. и псих., 2010.-№5.- С.93-95.
15. Бурцев Е.М. О клинической и морфологической сущности начального проявления недостаточности мозгового кровообращения. //Ж. неврол. и псих., 2009.-№6.- С.71-75.
16. Бусаков Б.С. Состояние неспецифических систем мозга при начальных проявлениях недостаточности церебрального кровоснабжения и некоторые вопросы лечебной терапии. //Методические рекомендации, 2009. Ташкент, - С. 14.

17. Бусаков Б.С. Роль неспецифических систем мозга в патогенезе начальных проявлений недостаточности церебрального кровоснабжения. // Авторская реферативная диссертация кандидата медицинских наук. Ташкент, 2009. С.22.
18. Бусаков Б.С. Состояние неспецифических систем мозга при начальных проявлениях недостаточности церебрального кровоснабжения. // Патология нервной вегетативной системы: тезисы докладов. Всесоюзная рабочая сессия и конференция невропатологов Узбекистана. Ташкент, 2009. с.-30.
19. Варакин Ю.Я. Артериальная гипертензия и профилактика острых нарушений мозгового кровообращения. //Неврологический журнал, - 1996-№3.- С. 11 -15.
20. Варакин Ю.Я., Ощепкова Е.В., Тагиев М.Т. и др. //Артериальная гипертензия: Экспериментальные и клинические аспекты. - СПб., 2009.- С.12-13.
21. Верещагин Н.В. Патология позвоночных артерий. //Сосудистые заболевания нервной системы, М., 2010.-№2.-С.90-96.
22. Верещагин Н.В. Кровоизлияния в полушария мозга и острая обструктивная гидроцефалия: новое в патогенезе и тактике лечения. // Ж. Неврология и психиатрия, 2011. -.№3.-С.81-85.
23. Верещагин Н.В. Кардионеврология: проблема кардиогенной церебральной эмболии. // Ж. Неврология и психиатрии им. Корсакова- 2012.-№2.- С.90-96.
24. Верещагин Н.В., Борисенко В.В., Власенко А.Г. Мозговое кровообращение. Современные методы исследования в клинической неврологии. -М.: Интер-Весы.- 2012.- 208С.
25. Вознюк И.А. Церебральная гемодинамика у лиц с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга. //Авторская реферативная диссертация кандидата медицинских наук. Петербург, 2011. -С. 18.

26. Воронина Т.А., Смирнова Л.Д. Нейропсихотропные эффекты антиоксиданта Мексидола и перспективные области его клинического применения. //Международный симпозиум в рамках международной выставки "медицина и охрана здоровья. Мед техника и Аптека". Тюмень, 2009.- С.172-174.
27. Воскресенская О.Н., Косягина О.А., Кулекова Т.Н. и др.// Агрегатное состояние крови при цереброваскулярных заболеваниях. 7-Всеросс. съезд неврологов. -Н. Новгород, 2009.-с.194.
28. Вселенский И.Ш., Сонник А.В. Применение корректоров процессов перекисного окисления липидов и гемостаза в комплексном лечении больных с цереброваскулярными расстройствами. // Ж. неврологии и психиатрии им. Корсака С.С., 2010(2),-т. 97.-С.51-57.
29. Ганнушкина И.В. Патофизиологические механизмы нарушений мозгового кровообращения и новое направление в их профилактике и лечении. //Ж. неврол. и псих. им. Корсакова , 1997.-№9.- С.62-65.
30. Гафуров Б.Г., Бусаков Б.С. Неспецифические системы мозга при начальных проявлениях недостаточности церебрального кровоснабжения. // Мед. журн. Узбекистана.-1999.-№3.- С.18-21.
31. Гафуров Б.Г., Гафуров Ш.Б., Бусаков Б.С. Некоторые клинико- физиологические соотношения при деменциях у лиц старшего возраста. //Ж. неврология. - 1999. - №2. - с. 14-16.
32. Григлашвили М.А. Состояние окислительного метаболизма при мозговых инсультах. //Авторская реферативная диссертация кандидата медицинских наук. Алматы,2009. С.27.
33. Григлашвили М.А. Перекисное окисление липидов при цереброваскулярной патологии. //Тезисы докладов Международной научной конференции "Наука и образование-ведущий фактор стратегии "Казахстан-2030". Караганда, 1998.-С.202-205.
34. Григлашвили М.А. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы у больных с кардиоцеребральной патологией. //

- Актуальные проблемы неврологии. Сб. науч. тр. -Днепропетровск 2010. - С.10-11.
35. Гулевская Т.С. Патология белого вещества полушарий головного мозга при артериальной гипертонии с нарушениями мозгового кровообращения. Автореф. дисс... докт. мед. наук. - М., 2010.-32с.
  36. Гуляева Н.В. Роль окислительного стресса в механизмах патогенеза нейродегенеративных заболеваний. // V Всесоюзная конференция "Биоантиоксидант", 18-20 ноября 2008.-М. -С. 13.
  37. Гуляева Н.В. Не ферментативная супероксиперехватывающая активность как во внеклеточных антиокислительных системах организма. //IV Всесоюзная конференция "Биоантиоксидант", .-М.2011-С. 37.
  38. Гуляева Н.В., Онуфриева М.В., Лозерева Н.А., Мехлев С.Л., Либбе М.Л., Брусования В.И. Свободнорадикальные процессы в организме женщин-жительниц Алтайского края. // V Международная конференция "Биоантиоксидант" 2009. -М.-С.206-207.
  39. Гусев В.А., Панченко Л.Ф. Проблемы и перспективы свободнорадикальной теории старения. В сб.: биоантиоксиданты: теоретические прикладные аспекты под ред. Ибрагимова У.К, Бурлаковой Е.Б.- Т., изд-во Ибн-Сино, 2013, часть 1.-С. 16-66.
  40. Дубенко Е.Г., Морозова О.Г. Сравнительная характеристика синдрома вегетативной дистонии у больных с начальными дисциркуляторными энцефалопатиями различного генеза. //Патология нервной вегетативной системы. - Ташкент 1991.,-С.52.
  41. Завалишин И.А. и др. Оксидантный стресс - общие механизмы повреждений при заболеваниях нервной системы. //Ж. неврол. и псих. им. Корсакова , 2012.-№2.- С. 111-114.
  42. Захаров В.В. Диагностика и лечение нарушения памяти и других высших мозговых функций у пожилых (методические рекомендации). - М., 2007. - 30с.

43. Зенков Л.Р., Елкин М.Н., Медведев Г.А. Клиническая нейрофизиология нейрогенетических расстройств. - В кн: Достижения нейрогенетики. - М., 2005. - с 157 - 173.
44. Зыков В.П. Церебральная гемодинамика у больных дисциркуляторной энцефалопатией. //Ж.Неврол. и псих, имени Корсакова, 2012. -т.92,- №1 - С.31-34.
45. Ибрагимов У.К., Джалилов П.С., Усманханов О.А. Применение антиоксидантов в комплексном лечении травм у детей. Биоантиоксидант. Международный симпозиум в рамках международной выставки "медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека". Изд-во Тюменского гос. Университета, 2010.-С.228-231.
46. Каракулова Е.В., Ситожевский А.В., Иванов В.В., Луста И.В., Хавалкин И.В. Атеросклероз как пример свободно-радикальной патологии: механизмы нарушения ферментативной регуляции процессов свободнорадикального окисления липидов в биомембранах при атерогенезе. Биоантиоксидант. Международный симпозиум в рамках международной выставки "медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека". Изд-во Тюменского гос. Университета, 2009. -С.51.
47. Козловский И.И., Чебан-Гарбач Р., Куцевалова М.В., Козловская М.М. Влияние перспективного антиоксиданта группы 2 мериолтобензимидазола на тревожно-фобическое состояние, вызванное острым стрессом и динамику структуры поведения. // Международный симпозиум в рамках международной выставки "Медицина и охрана здоровья. Мед техника и Аптека". 2013. - С. 169-171.
48. Колерова В.Г. О ранней диагностике церебро - кардиальной формы ГБ у больных молодого возраста. // Врачебное дело. -2011. -№-8. -С.60-62.
49. Колычева Е.В., Коновалова Г.Г., Шумаев К.Б., Козачева А.И. Является ли противоишемический препарат триметазидин-антиоксидантом? // V Международная конференция "Биоантиоксидант", 18-20 ноября 1998. - М. С.49-50.

50. Коровин А.М., Савельева-Васильева Е.В., Чухловина М.Л. Перекисное окисление липидов при неврологических заболеваниях. //Ж. неврол. и псих, имени Корсакова, 2011.- №8-С.111- 113.
51. Круглякова К.Е., Гендель Л.Я. Действие антиоксидантов на биологические структуры. Биоантиоксидант. Международный симпозиум в рамках международной выставки "медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека". Изд-во Тюменского гос. Университета, 2012. -С.4-5.
52. Ланкин В.З., Тихазе А.К. Антиоксидантная функция GSH-зависимых пероксидаз. //V Международная конференция "Биоантиоксидант", 18-20 ноября 1998. -М.-С.5-6.
53. Ланкин В.З., Тихазе А.К. Антиоксиданты в терапии атеросклероза. // V Международная конференция "Биоантиоксидант" 2009. -М.-С.227-228.
54. Маджидов Н.М. Патология нервной системы в различные периоды жизни женского организма. //Клин, неврология Узбекистана, Вып. 17. Неврологические синдромы у женщин фертильного возраста.- 1998.-С.-64-85.
55. Маджидова Я.Н. Роль поражений экстракраниальных сосудов в поражении инсульта у женщин молодого возраста. // Педиатрия 1998.-№1-2.- С116-118.
56. Маджидова Я.Н. Роль нарушений интенсивности перекисного окисления липидов в патогенезе доинсультных форм цереброваскулярной недостаточности у женщин фертильного возраста.- Истидод. 1998. №8. С.27-29.
57. Макарова Л.Д. Инфаркт головного мозга при гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии. //Рос. Мед. журнал, 2012-№1.-С.25-27.
58. Мезен Н.И., Федулов А.С., Ивачев З.Б., Лобзнюк Е.С., Шедыро О.И. Нейропротекторные свойства нового синтетического антиоксиданта Т-3 из группы двухатомных фенолов при гипоксическом повреждении астроцитов in vitro. // Международный симпозиум в рамках международной выставки "медицина и охрана здоровья. Мед техника и Аптека". Тюмень, 2011.-С. 177-180.

59. Мирджураев Э.М. Цереброваскулярная патология при неспецифическом аорто-артериите. //Автореф. дисс... канд. мед. наук, Ташкент, 1993. с-16.
60. Моисеев В.С. Метаболические аспекты гипертонической болезни. / ЛГер. Архив. - 2009. - №8. - с. 75-77.
61. Неретин В.Я., Котов С.В., Вострикова И.Л., Мнацаканова Л.И. Артериальная гипертензия у больных с инсультом молодого и среднего возраста. //Неврологический журнал, - 2006- №1.-С29-32.
62. Нечипуренко Н.И., Маслова Г.Т., Грибоедова Т.В. Использование антиоксидантов в комплексном лечении травматических и ишемических повреждений периферических нервов. Биоантиоксидант. Международный симпозиум в рамках международной выставки "медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека". Изд-во Тюменского гос. Университета, 2010. -С.89-90.
63. Николаев А.И., Ибрагимов У.К., Холмухамедова Н.М. Иммуниет и антиокислительная система. В сб.: биоантиоксиданты: теоретические прикладные аспекты под ред. Ибрагимова У.К, Бурлаковой Е.Б.- Т., изд-во Ибн-Сино, 1995, часть 1.-С. 113-149.
64. Оганян А.С., Геворкян Ж.С., Оганесян и др. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов в субклеточных фракциях различных тканей. //Ж. экспериментальной и клинической медицины, 2011.-т.31, №1.-С.96.
65. Онуфриев М.В., Моисеева Ю.В., Степеничев М.В., Гуляева Н.В. Оксид азота и радикалообразование: и вопросы о роли оксида азота в свободнорадикальном гомеостазе ткани мозга. //V Международная конференция "Биоантиоксидант", 18-20 ноября 2013. -М.-С.160-161.
66. Ощепкова Е.В. Мягкая артериальная гипертензия и патология магистральных артерий головы. //Автореф. дисс... докт. мед. наук. -М., 1995.- 32с.
67. Погорелый В.Е. Цереброваскулярные реакции как показатели антиоксидантной защиты головного мозга при его ишемии производным 3-

- оксипиридина. // Международный симпозиум в рамках международной выставки "медицина и охрана здоровья. Мед техника и Аптека". Тюмень, 2012 (16-19 сентября).- С.180-181.
68. Погорелова Т.Н., Афонин А.А., Крукиер И.И. и др. Влияние токоферола на процессы перекисного окисления липидов у новорожденных с перинатальной энцефалопатией. Биоантиоксидант. Международный симпозиум в рамках международной выставки "медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека". Изд-во Тюменского гос. Университета, 2011. - С.214-215.
69. Рахимбаева Г.С. Метаболические энцефалопатии: патогенез, клиника, диагностика и лечение. //Автореф. дисс... докт. мед. наук. Ташкент, 1997. -40с.
70. Рахимбаева Г.С. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов и их роль в развитии метаболической энцефалопатии. // Узбекистон тиббиёт журнали.-1995.- №5.-С.107-109.
71. Рахимбаева Г.С. Метаболические энцефалопатии, клиника, диагностика, патологические механизмы, терапия. //Здравоохранение Туркменистана.-1997.-№2.-С. 15-18.
72. Рахимбаева Г.С., Хакимов З.З. Основы процессов нейродегенерации и апоптоза при метаболических энцефалопатиях. //Центрально-азиатский мед. журн. -2005.-Т.1-№2.-С.69-75.
73. Рейхерт А.И., Дурова М.В. Роль структурной и функциональной дезорганизации клеточных мембран в патогенезе мозговых инсультов. //V Всесоюзная конференция "Биоантиоксидант", 18-20 ноября 2012.-М.- С.244-245.
74. Рейхерт А.И. и др., Дурова М.В., Журавлева Т.Д., Княжон Н.С. Анализ состояния антиоксидантных механизмов при мозговых инсультах. //V Всесоюзная конференция "Биоантиоксидант", 18-20 ноября 1998.-М. - С.245-246.

75. Ронкин М.А. Зенков Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней. М., "Медицина", 2011, с.7-124.
76. Саидвалиев Ф., Абдуллаев С.П. Применение антиоксиданта кавергала в комплексном лечении геморрагического инсульта. В сб.: актуальные проблемы неврологии и сердечно сосудистой патологии. Сборник статей. - Т., 1997.-С.168-170.
77. Скопинская С.Н., Тихазе А.К., Ланкин В.З.  $Si^{2+}$ индуцированное свободнорадикальное окисление нитевидных липопротеидных частиц. // V Международная конференция "Биоантиоксидант", 18-20 ноября 1998. - М.- С. 82-83.
78. Скочш П.Г., Король Г.М., Тимочко М.Ф. Особливоеп перекисного окисления лшщцв у хворих з гострим порушенням мозкового кровообгу. //Врачебное дело "Здоровья", 2013 (6).-С.94-95.
79. Сторожок Н.М. Фосфолипиды -важнейшие составляющие неферментативной антиоксидантной системы. Биоантиоксидант. Международный симпозиум в рамках международной выставки "медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека". Изд-во Тюменского гос. Университета, 1997. -С.25.
80. Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Козаченко А.И., Гуревич С.М. и др. Влияние антиоксиданта пробукола на свободнорадикальное окисление липопротеинов низкой плотности плазмы крови человека. //V Международная конференция "Биоантиоксидант", 18-20 ноября 2008. -М. -С.89-90.
81. Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Козаченко А.И., Гуревич С.М. Влияние природных и синтетических антиоксидантов на чувствительность ненасыщенных липидов мембран и липопротеидов к свободнорадикальному окислению. // V Международная конференция "Биоантиоксидант", 18-20 ноября 1998. -М.-С. 256-257.
82. Трошин В.Д. Сосудистые заболевания нервной системы.-Нижний Новгород, 2012.- 301с.

83. Турмухамедова О.Я. Влияние метеорологических факторов на больных с до инсультными формами цереброваскулярными заболеваниями при гипертонической болезни в различных регионах Узбекистана. // Авторская реферативная диссертация кандидата медицинских наук. Ташкент, 1993.- С.20.
84. Тусутбекова К.Т., Титаева Р.К., Степанов Е.М. и др. Изменения показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при ИБС и ишемическом инсульте. //Тезисы 1 Международного конгресса кардиологов турко-язычных стран. - Бишкек.-2010.- С.49.
85. Хобта В.Д. и др. Оценка интегральных показателей вегетативной дистонии при начальной и выраженной сосудисто-мозговой недостаточности. //Актуальные вопросы теоретической и практической медицины /сб. ст. к 60-летию Крымского мед. института. - Семфинопаль, 1999.- С.351-353.
86. Храпова Н.Г. Токоферолы - регуляторы перекисного окисления липидов в биомембранах. Биоантиоксидант. Международный симпозиум в рамках международной выставки "медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека". Изд-во Тюменского гос. Университета, 2013. -С.24.
87. Хусикова Ш.А., Вахатова Ч.К. Нарушение липидного обмена при артериальной гиперемии. //Медицинский журнал Узбекистана, 2011. №8-10.- С.84.
88. Штолько В.Н., Бурлакова Е.Б. Влияние супер малых доз антиоксидантов на мозг и печень экспериментальных мышей. Биоантиоксидант. Международный симпозиум в рамках международной выставки "медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека". Изд-во Тюменского гос. Университета, 2009.-С.103-104.
89. Шумеев К.Б., Рууге Э.К., Ленкин В.З., Быковский В.Я. Образование радикала коэнзима Q в мицеллах и липопротеидах низкой плотности. // V Международная конференция "Биоантиоксидант", 18-20 ноября 1998. - М.- С. 100-101.

90. Яковлев Н.А. и др. Пароксизмальные состояния в клинике начальных проявлений дисциркуляторной энцефалопатии у работников химической промышленности. //Пароксизмальные состояния в неврологии / Матер. Пленума Правления Всесоюзн. Научн. общества невропат, и научного Совета по неврологии. АМН СССР, 2011, 19-20 июня. - Киев.- С. 123-126.
91. Якубенко Е.Д., Зинкович И.И., Хрипаченко И.А. О диагностической значимости показателей перекисного окисления липидов. //Актуальные проблемы современной терапии, 2012.-Харьков.- С. 13-15.
92. Alessenko A.V. Role of lipid in the transduction of informational signals of cell proliferation and oncogenes expression. //Bioantioxidants: Theoretical and applied aspects, Moscow-Tashkent-2009.-P. 19-20.
93. Bocan T.M., Marur M.J., Mueller S.B., Charlton G., Kieft K., Krause B.R. Atherosclerotic lesion development in hypercholesterolemie Japanese guail following probucol treatment: a biochemical and morphologic evaluation. //Pharmacology Research, 2013.-29(1),-P.-65-76.
94. Burlakova E.B. Mechanisms of antioxidant action in living organisms. //Bioantioxidants: Theoretical and applied aspects, Moscow-Tashkent-2005 .- P.4-15.
95. Braesen J.H. Beisiegel U. Niendorf A. Probuocol prohibited unonly athrosclerotic disease but called different contains atherosclerotic destruction in whhl-rabbit. // Virchows archiv, 2013.-426 (2), p. 179-188.
96. Chang M.Y., Sasahaba M., Chait A., Raines E.W., Ross R. Inhibition of hypercholesterolemia -induced atherosclerosis in the nonhuman primate by probucol. II. Cellular composition and proliferation. //Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology.-15( 10).-1995(Oct.).-P. 1631 -1640.
97. Chong M.Y., Sasahora M., Chait A., Raines E.W., Ross. Inhibition of hypercholesterolemia - induced atherosclerosis in the non-human primate by probucol. Cellular composition and proliferation. // Arteriosclerosis, thrombosis & Vascular Biology, 1995. - 15(10), -P. -1631-1640.

98. Cole D.J., Patel Afternoon, Reynolds L., Drummond J.C., Marcantonio S. Provisional focal ischemia of the brain in spontaneously hypertensive of the rat: Affect ibuprofen on infarct volume. // *J.Pharmacology and Exp. Therapeutics.*- 2012.- 266 (3).- p. 1713-1717.
99. Erikson V., Molgaard J., Holme I., Walldius G. Lowering of HOL 2 by probucol partly explains the failure of the drug to affect femoral atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia. The Probucol. Quantitative Regression Swedish Trial (PQRST) Report. // *Arteriosclerosis, thrombosis & Vascular Biology*, 1995. - 15(8), -p. -1049-1059.
100. Feigin V.L., Wiebers D.O., Whisnant J.P. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* - 1994. - Vol.4, p. -207-215.
101. Francis D.A., Heron I.R., Clarke M. Ambulatory Electrocardiology Monitoring in-Patient with transient focal cerebral ischemia. // *Journal Neurol. Neurosurs. Psuchiatr.* 1994. p.- 256-259.
102. Fujimura A., Ohashi K., Edihara A. Time- dependent change in affect of probucol on subject with high cholecterol. // *Europe J. Clinical. Pharmacology.*- 1992.-43(3).- p 299-301.
103. Gallou G., Ruelland A., Champion L., Maugenolre D., Le Moullec N., Legras B., Allannic H., Cloarec L. Increase in thiobarbituric acid-reactive substances and vascular complication in type 2 diabetes mellitus. // *Diabete et Metabolism.*, 2012. 20(3), - P. 258-264.
104. Gusev V.A., Panchenco L.F. Current concepts of the free radical theory of aging. // *Bioantioxidants: Theoretical and applied aspects*, Moscow-Tashkent-2005 .-P. 16.
105. Hettori N.B., Tanaca M., Ozawa T., Miruno Y. Immunotistochemical studies on complex's I, II, III and IV of mitochondria in Parkinson's diseases. // *Ann. Neurology*, 2011. -30, -p. - 563-571.
106. Ishida K., Shi K., Mizuno A., Sano T., Shima K. Affect of probucol well-developed uniusulin dependent diabetes in Otsuka Long Evans Tokushima

- Fat (OLETF) rats. // Tokushima J. experimental medicine.- 2005.- 41 (1-2). p 41-47.
107. Johnson J., Olsson A.G., Bergstrand L. et al., Lowering of HDL2b by probucol partly explains the failure of the drug to affect femoral atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia. A probucol quantitative regression Swedish treat. //Arteriosclerosis, thrombosis & Vascular Biology.-15(8).-2005(Aug.).-P. 1049-1056.
108. Johanson J., Kaijser L., Lassvik C., Molgaard J., Nilsson S. et al. The effect of probucol on femoral atherosclerosis: the probucol Quantitative Regression Swedish Trial (PQRST). //American Journal of Cardiology., 2008. -74(9),-p.-875-883.
109. Kagami A., Ishikawa T., Tada N., Sakamoto T., Mochizuri K., Nagano M., Moriguchi E.H., Manabe M. Effects of probucol and pravastatin of plasma lipids, activities of postheparin lipoprotein lipase, and lecithin cholyterol acyltransferasa and apo A-I containing with and without apo A-II in patients with moderate hypercholestelemlia. //Clinical Biochemistry, 2003. -26(2), - P. 101-107.
110. Keefa O., JH Jr. Stone G.W., McCallister B.D.Jr. et al. Lovastatin plus probucol for prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. //American Journal Cardiology, 2009. 77(8), -P. -649-652.
111. Koizumi J. Probucol treatment of hyperlipidemia. //Nippon Rinsho-Japanese of Clinical Medicine, 2010. - 52(12), -P. -3279-3284.
112. Kumar K.V., Das U. N. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? //Free Radical Research Communications, 2012. 19(1), -P.59-66.
113. Kusuda K., Ibayashi S., Sadoshime S., Ishitsuka T., Fujishima M. Brain ischemia following bilateral carotid occlusion during development of hypertension of young spontaneously hypertensive cats-importance of morphologic changes of the circle of Willis. //Angiology, 1996. -47(5), -p.455-465.

114. Lowry O.H., Rosenbrouch H.G., Farr A.L., Randall R. Protein measurement with the Folin phenol reagent //J. Biol. Chem. -2009. -V.193,№1.-P. 265-275.
115. Lussier-Cacan S., Dubreuil-Quidoz S., Roederer G., Leboeut W., Boulet L., de Langavant G.C., Davington J., Naruszewicz M. Influence of probucol on enhanced LDL oxidation after fish oil treatment of hypertriglyceridemie patients. // Arteriosclerosis & thrombosis, 1993. - 13(12), -P. -1790-1797.
116. Moelgaard J., Hadell K., Olsson A.G., Carlson L.A. The role of lipids and antioxidant factor for development of atherosclerosis. //The ProbucoL Quantitative Regression Swedish Trial (PQRST).
117. Nechaev A.S., Gerasimenko T.I., Gratsiansky N.A., Nikitina N.A., Kliuchnikova Z.I. A trial of the clinical use of the Russian hypercholesterolemia preparation fenbutol - an analog probucol. //Cardiology, 2006. - 33(7), -P. -7-10.
118. Nicolaev A.I., Ibragimov U.K., Kholmukhamedova N.M. Immune and antioxidant systems. //Bioantioxidants: Theoretical and applied aspects, Moscow-Tashkent-2011 .-P.20-21.
119. O'Keefe J.H. (jr.), Strone G.W., McCallister B.D. (jr.), Maddex C., Ligon R., Kacich R.L., Kahn J., Cavero P.G., Hartzler G.O., McCollister B.D. Lovastin plus probucol for prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. //American Journal of Cardiology, 1996 (March 15).- 77(8),- P.649-652.
120. Packard C.J., Shepherd Y., Lorimer A.R. ProbucoL reduces plasma lipid peroxides in men. //Atherosclerosis, 2012. -97(1), -p.63-65.
121. Peterson J.R., Rumley A.G., Oldroyd K.G., Tait G.W., Smellie W.S., Peterson J.R., Rumley A.G., Oldroyd K.G., Tait G.W., Smellie W.S. et al., ProbucoL reduces plasma lipid peroxides in man. //Atherosclerosis, 1997.-№1,-p.- 63-66.
122. Petty L.A., Parker J.R., Parker J.C. (JR)., Hypertension and vascular dementia. //Annals of Clinical & Laboratory Science, 2008. -22(1), -p. -34-39.

123. Polivoda S.N., Shershnev V.G. The activity of the antioxidant system and membrane lipid peroxidation in hypertension patients. //Vrachebnoe delo, 1999.-(7),-P.60-63.
124. Quinet E.M., Huerta P., Nancoo D., Tall A.R. et al., Adipose tissue cholesterol ester transfer protein mRNA in response to probucol treatment: cholesterol and species dependence. //Journal of Lipid Research, 2005. -34(5), -P.845-852.
125. Roomi K., Heller R.F., Hollanol T., Flote, Wlodarezyk Y. The importance of hypertension in the etiology of intralafive and hemorrhage stroke. //Med.-J.Austr. , 2012. , Oct.5. , 157(7), p.452-455.
126. Saku K., Zhang B., Jimi S., Bai H.et al., High lipoprotein & apolipoprotein A-I decrease after combined treatment with probucol & bezafibrate. // Europe J. Clinical Pharmacology.-1995.- 48 (3-4), p 209-215
127. Sasahara M., Raines E.W., Chait A., Carew T.E., Steinlerg D., Wahl P.W., Rose R. Inhibition of hypercholesterolic induced atherosclerosis in the non-human primate by probucol. Is the extent of atherosclerosis related to resistance of LDL of oxidation? //Journal of Clinical Investigation, 2010. -94(1), -c. -155-164.
128. Setsuda M., Inden M., Hiraoka N., et al., Probuocol treatment for protection restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. // Clinical Therapeutics. - 2009.-15(2).-p 374-382.
129. Shapira A.H., Cooper J.M. Mitochondria function in neurodegeneraton and aging. Mutation research, 1992. -275, -P. 133-143.
130. Shinomiya M., Shirai K., Saito Y. et al. Positive correlation between probucol in low density lipoprotein and LDL-lowering. //European Journal of Clinical Pharmacology, 1993. 45(4)-P.343-346.
131. Spinomiya M., Shirai K., Saito Y., Yoshide S. Positive correlation between probucol in law density lipoprotein and LDL-Lowering. //European Journal of Clinical Pharmacology. , 2008. -45(4), -p. - 343-346.

132. Tada N., Mochizuki S., Takayama T., et al. Protection affect of probucol on ischemia-reperfusion arrhythmias on the rats.// Canadian J.of Cardiology.- 2007.-8(9).-p 975-980.
133. Tse W.Y., Maxwell S.R., Thomason H., Blann A., Thorpe G.H., Waite M., Holder R. Antioxidant status in controlled and uncontrolled hypertension and its relationship to endothelial damage. //Journal of human hypertension, 1994.-8(1 1),-P.843-849.
134. Tutelyan V.A. Functional state of hepatocytes effect of seienium. // Bioantioxidants: Theoretical and applied aspects, Moscow-Tashkent-2011 .-P. 17-18.
135. Varsanovich E.A., Orlova L.A., Soto S.Kh. The antioxidant defense system in hypertension patients on a diet enriched with omega 3 polyunsaturated fatty acids and alpha - tocopheroli. //Вопросы мед. химии, 1994.-40(3),-с.-53-56.
136. Vasilev A.V., Biiasheva I.R., Pokrovskaya G.R., Maltsev G.I. et al. The antioxidant defense system in hypertension patients on a died enriched with omega 3 polyunsaturated fatty acide and alfa-tokopherolsV/Voprosy Meditinskoi Khimii.-40(3).-2003 (May).-P.-53-56.
137. Walldius G., Erikson U., Olsson A.G., Bergstrand L. et al. The effects of probucol on femoral atherosclerosis: the probucol Quantitative Regression Swedish Trial (PQRST). //American Journal of Cardiology.-74(9).-2009 (Nov).-P.875-883.
138. Walldius G., Regnytram J., Nilsson J. et al. The role of lipid and antioxidative factors for development of atherosclerosis. The probucol quantitative regression Swedish treal. //American Journal of Cardiology. -71 (6).-2010 (feb).-P.-15-19.
139. Weingarter K., Barbut D., Filippi C., and Zimmerman R.D. Acute hypertensiveencepholoparty: findings on spinacho and gradientecho MR imagines. //American Journal of Roentogenology, 2004. -162(3), -p. -665-670.