

Динамика сосудистой реактивности у пациентов со смешанной энцефалопатией

Е.С.Акарачкова^{1,2}, М.С.Дулаева², Л.Р.Кадырова³, К.С.Керимова⁴, О.В.Котова¹, Д.И.Лебедева⁵, И.А.Радченко⁶, Е.В.Травникова⁷

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²АНО МО «Стресс под контролем». 115573, Россия, Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40, кв. 10;

³Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11;

⁴ЛФК ООО «МедиСпа». 117420, Россия, Москва, ул. Наметкина, д. 6, корп. 1;

⁵ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр». 625048, Россия, Тюмень, ул. Щорса, д. 11/2;

⁶ООО «ДжиЭль Мед». 119180, Россия, Москва, ул. Малая Полянка, д. 2;

⁷Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. 119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, 82, стр. 1

✉ nevrorus@mail.ru

На модели мозгового энергодифицита – энцефалопатии смешанного генеза – продемонстрирована динамика сосудистой реактивности (СР) и мозгового метаболизма в разных функциональных состояниях. Результаты исследования показали, что сохранный уровень СР является хорошим прогностическим признаком: чем выше СР у пациентов с энцефалопатией, тем меньше степень гипоперфузии мозговой ткани и, следовательно, лучше прогноз при проведении стандартной сосудистой ноотропной терапии. Ацетазоламид способствует изменению СР и повышению эффективности проводимой терапии на этом фоне.

Ключевые слова: энцефалопатия, сосудистая реактивность, Диакарб, ацетазоламид.

Для цитирования: Акарачкова Е.С., Дулаева М.С., Кадырова Л.Р. и др. Динамика сосудистой реактивности у пациентов со смешанной энцефалопатией. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 56–59.

Short survey

Dynamics of vascular reactivity in patients with mixed encephalopathy

Е.С.Акарачкова^{1,2}, М.С.Дулаева², Л.Р.Кадырова³, К.С.Керимова⁴, О.В.Котова¹, Д.И.Лебедева⁵, И.А.Радченко⁶, Е.В.Травникова⁷

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

²International Society of Stress "Stress under Control". 115573, Russian Federation, Moscow, ul. Musy Dzhaliilia, d. 40, kv. 10;

³Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Mushtari, d. 11;

⁴MediSpa. 117420, Russian Federation, Moscow, ul. Nаметкина, d. 6, corp. 1;

⁵Regional Treatment and Rehabilitation Center. 625048, Russian Federation, Tyumen, ul. Shchorsa, d. 11/2;

⁶Longevity and Beauty Residence GLMED. 119180, Russian Federation, Moscow, ul. Malaia Polianka, d. 2;

⁷Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. 119571, Russian Federation, Moscow, pr-t Vernadskogo, 82, str. 1

✉ nevrorus@mail.ru

Abstract

On the model of cerebral energy deficit – encephalopathy of mixed origin – the dynamics of vascular reactivity (VA) and brain metabolism in different functional states is demonstrated. The results showed that VA preserved level is a good predictor of the higher VA patients with encephalopathy, the less brain tissue hypoperfusion and thus better prognosis after standard nootropic vascular therapy. Acetazolamide helps to change the VA and effectiveness of the therapy against this background.

Key words: encephalopathy, vascular reactivity, Diacarb, acetazolamide.

For citation: Akarachkova E.S., Dulaeva M.S., Kadyrova L.R. et al. Dynamics of vascular reactivity in patients with mixed encephalopathy. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 56–59.

Нарушения энергетического обмена и трансмембранного транспорта являются универсальными патогенетическими механизмами поражения нервной системы [1, 2] и лежат в основе развития многих неврологических заболеваний (болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, при черепно-мозговой травме – ЧМТ, инсультах и т.д.). Одной из важных причин, приводящих к изменению метаболизма нервной ткани, является нарушение динамических взаимоотношений между тканью головного мозга, спинномозговой жидкостью и кровью. Функциональное несоответствие между энергетическими потребностями нейронов и возможностями энергообеспечения приводит к повреждению клеток. В настоящее время к современным методам исследования энергетиче-

ского обмена мозга относятся позитронная эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, измерение локального мозгового кровотока с помощью изотопного клиренса, исследование уровня постоянного потенциала (УПП). В отличие от других методик оценка УПП проводится без применения контрастных веществ [3].

УПП формируется за счет медленной составляющей биоэлектрической активности и отражает энергетическое состояние и метаболизм мозга. Сосуды мозга и их взаимоотношения с окружающими тканями являются основным источником медленно-волновой биоэлектрической активности. Величина разности потенциалов на границе гематоэнцефалического и гистогематического барьеров зави-

сит от концентрации ионов H^+ внутри сосуда, причем при закислении крови положительный потенциал на внешней стороне сосуда увеличивается, а на внутренней – уменьшается. Увеличение разницы потенциалов наблюдается при усилении энергетического метаболизма, когда в сосудах (венах и капиллярах) накапливаются кислые продукты обмена, уровень кислотности (рН) оттекающей от мозга крови снижается и УПП на поверхности головы увеличивается. Это может наблюдаться при повышении мозговой активности, когда усиливается поступление в кровь кислых продуктов энергообмена, а также в других случаях ацидоза крови, оттекающей от мозга (например, ишемии мозга). Рост УПП по отношению к фоновому уровню указывает на снижение рН в крови, что в норме связано с повышением энергетического обмена и функциональной активности этого отдела мозга. При церебральной патологии рост УПП отражает степень ацидоза различного генеза. Наиболее информативными отведениями для оценки состояния энергетического обмена мозговой ткани являются локальный УПП в лобном отведении (в норме он отражает интенсивность энергетических процессов в лобных областях головы относительно среднего уровня церебрального энергообмена) [3].

УПП регистрируют в состоянии спокойного расслабленного бодрствования и при функциональных пробах. В качестве таких проб могут выступать гипервентиляция, а также фармакологические воздействия. Функциональные пробы позволяют оценить энергетические резервы головного мозга, его способность переносить нагрузку. УПП в покое и под влиянием функциональных проб дает полную картину текущего энергетического состояния мозга человека и его реакцию как на нагрузочные тесты, так и на другие виды воздействий.

Произвольная дозированная гипервентиляция (глубокое и ритмичное дыхание в течение 3 мин) является удобной моделью для изучения процессов, которые приводят к нарушению гомеостаза у здоровых и больных людей. При гипервентиляции вследствие гипоксии возникает вазоконстрикция мозговых и экстракраниальных сосудов головы. В результате этого развивается гипоксия тканей мозга, приводящая к изменениям нейрональной активности и церебрального энергетического метаболизма с развитием лактоацидоза [4].

Под влиянием гипервентиляции наблюдаются закономерные изменения УПП, которые в большинстве случаев имеют позитивную направленность, обусловленную ацидозом тканей головы. Изменения УПП при гипервентиляции отражают реактивность нервной и сосудистой систем по отношению к гипоксии. У пациентов с ишемическим и посттравматическим поражением головного мозга имеет место изменение церебральной перфузии. Гипоперфузия приводит к снижению аэробного обмена глюкозы. Анаэробный метаболизм глюкозы компенсаторно усиливается, вследствие чего накапливается лактат и снижается интранейрональный рН. Ацидоз вызывает вторичные нарушения работы дыхательной цепи митохондрий, при которых так же, как и при первичных дефектах дыхательной цепи, образуются свободные радикалы кислорода, нарастает окислительный стресс, повреждающий нервные и глиальные клетки, поэтому наблюдается повышенный УПП мозга. При ишемии мозга, как и при ЧМТ, имеют место снижение рН [5] и повышение УПП [3].

Изменение УПП под влиянием фармакологических препаратов (особенно влияющих на метаболизм и сосудистую реактивность – СР мозга) позволяет оценить эффективность и прогноз назначаемого лечения. В качестве примера подобного воздействия может служить фармакологическая нагрузка ацетазоламидом (Диакарбом). Ацетазоламид не только вызывает метаболический ацидоз, реализующийся через ингибирование карбоангидразы в почках, но

Функциональное состояние	1-я группа (реактивная), n=14	2-я группа (ригидная), n=16
Исходно в покое	9,3±5,1	14,4±7,2 [#]
Гипервентиляция	12±5,9 [↑]	14±6,7
Гипервентиляция на фоне Диакарба	15±8 ^{↑*}	13,3±5,2

Примечание: [↑] – достоверный прирост УПП на фоне нагрузки Диакарбом ($p<0,05$); [#] достоверные отличия между группами ($p<0,05$); * достоверные отличия внутри каждой группы ($p<0,05$).

Показатель	1-я группа (реактивная), n=14	2-я группа (ригидная), n=16
<i>Количество ошибок по тесту «Лица»</i>		
Исходно	7,8±2,9	14,6±8,3 [#]
После фармакологической нагрузки	2±1 [↓]	10,3±5,1 ^{↓#}
<i>По тесту MMSE, баллы</i>		
Исходно	26±3,5	27,6±4,7
После фармакологической нагрузки	28,8±1,8 [↑]	27,3±5

Примечание: ^{↓/↑} – достоверные изменения на фоне нагрузки Диакарбом ($p<0,05$); [#] достоверные отличия между группами ($p<0,05$).

также улучшает вентиляцию через тканевый респираторный ацидоз, улучшает качество сна благодаря ингибированию карбоангидразы в каротидном стволе, оказывает диуретический эффект, кроме того, ацетазоламид – стабилизатор возбудимости мембран. Респираторный эффект Диакарба активно используется у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Применение методики суточного мониторинга артериального давления (АД) показало, что у пациентов, получающих Диакарб, быстрее нормализуется суточный профиль АД – важнейший прогностический показатель у больных с декомпенсацией мозгового кровообращения [6].

Также были проведены исследования, которые показали, что у препарата есть ярко выраженные свойства по изменению реактивности сосудистой стенки. Один из наиболее значимых физиологических и клинических эффектов препарата – способность быстро увеличивать скорость церебрального кровотока при внутривенном введении [2]. Ангиографические исследования, проведенные в 1990-х годах, показали, что через 3 мин после внутривенной инъекции 1000 мг ацетазоламида скорость церебрального кровотока возрастает на 50%, а через 20 мин – на 60% по сравнению с исходным, без изменения при этом уровня церебральной оксигенации [1, 7]. Этот эффект быстрой дилатации церебральных сосудов используют для оценки гемодинамической значимости стеноза или окклюзии артерий у пациентов с патологией интра- и экстракраниальных артерий [8].

Целью настоящей работы стало определение направленности изменений СР и мозгового метаболизма с последующей оценкой прогноза течения заболевания и подбора лечения.

Материал

Нами были обследованы 30 пациентов (10 мужчин и 20 женщин) со смешанной энцефалопатией. Средний возраст больных составил 47±12 лет, длительность заболевания – 5±1,3 года.

Методы

1. Оценивалась СР по динамике показателя УПП в лобных отведениях в состоянии покоя, при предъявлении 3-минутной гипервентиляции и после фармакологической нагрузки Диакарбом в дозировке 500 мг однократно (что соответствует суточной терапевтической дозе препарата).

2. Параллельно проводился анализ динамики количества ошибок при выполнении теста на внимание и память «Лица» [9] и показателя теста MMSE (Mini-Mental State Examination – мини-исследование психического статуса) [10].

Результаты

Критерием нормальной СР является прирост показателя УПП более 3 мВ при проведении нагрузочного 3-минутного гипервентиляционного теста. Отсутствие изменений или прирост менее 3 мВ свидетельствует о ригидности сосудистой регуляции и является неблагоприятным прогностическим признаком как для течения заболевания, так и для проводимой терапии [4]. Анализ СР по показателям УПП позволил нам выделить 2 группы пациентов. В 1-ю группу вошли больные с хорошей СР на гипервентиляцию на фоне фармакологической нагрузки Диакарбом (мы назвали эту группу больных «реактивная»), во 2-ю – лица с так называемой ригидной формой ответа – мы дали ей название «ригидная» (табл. 1).

У всех больных имела место гипоперфузия мозговой ткани. В норме УПП соответствует 2,2±0,9 мВ при вариациях от -3 до 9 мВ [3]. У пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й степень исходной гипоперфузии была достоверно меньше. При проведении гипервентиляционной нагрузки у этих больных имела место недостаточная динамика изменений: показатель УПП увеличился в среднем на 2,7 мВ и составил 12±5,9 мВ, при гипервентиляции на фоне Диакарба – достоверно вырос на 5,7 мВ и составил 15±8 мВ. Изменения показателя УПП во 2-й группе были недостоверными и практически не отличались от исходного уровня. Эти данные свидетельствовали о разной степени исходной гипоперфузии мозговой ткани и степени СР. Высокий исходный уровень показателя УПП соответствовал более выраженной гипоперфузии у больных 2-й группы, а отсутствие изменений на фоне нагрузки характеризовало эту группу как ригидную, а также отражало соответствие «закону исходного уровня», согласно которому чем выше исходный уровень – тем в более напряженном состоянии находится система или орган, тем меньший ответ возможен при действии возмущающих стимулов [11].

Параллельно с оценкой УПП мы проводили динамический анализ показателей тестов «Лица» и MMSE. Его результаты представлены в табл. 2. Пациенты 1-й группы исходно характеризовались меньшим количеством ошибок при выполнении теста «Лица» (в среднем 7,8±2,9 ошибки),

которое на фоне нагрузки Диакарбом достоверно снижалось до 2 ± 1 ошибки. У больных 2-й группы количество ошибок исходно ($14,6\pm 8,3$) и после нагрузки ($10,3\pm 5,1$) было достоверно выше, однако на фоне фармакологической нагрузки количество ошибок снижалось.

По тесту MMSE у всех пациентов имело место легкое когнитивное расстройство. Однако на фармакологическую нагрузку Диакарбом пациенты реактивной группы отреагировали достоверным увеличением показателя, что соответствовало снижению степени когнитивного дефекта.

Проведение корреляционного анализа выявило высокую отрицательную корреляционную связь между степенью изменения УПП при проведении фармакологической пробы и уровнем нарушения внимания и когнитивной дисфункции. Чем выше была степень СР, тем меньше ошибок ($r=-0,64$) и степень когнитивного дефекта ($r=-0,72$) отмечались у пациентов с энцефалопатией.

Подобные результаты были получены за рубежом при проведении ряда исследований СР у пациентов с энцефалопатией сосудистого и травматического происхождения. Так, например, у 28 мужчин, перенесших в прошлом незначительные травмы головы различной локализации, оценивали региональный мозговой кровоток. У всех пациентов после травмы было обнаружено регионарное снижение кровотока в различных зонах. В большинстве случаев ($p>0,05$) снижение церебрального кровотока соответствовало клиническим проявлениям посттравматической энцефалопатии [12]. Применение тест-нагрузки с Диакарбом (ацетазоламидом) с целью оценки цереброваскулярных возможностей у пациентов с энцефалопатией применяется более 15 лет. Данный тест является инструментом для определения изменений цереброваскулярной реактивности и рекомендуется для определения сосудистой патологии на ранних преклинических стадиях и оценки гемодинамического дефекта у больных с выраженными проявлениями энцефалопатии при обструкции крупных церебральных артерий [13].

Проведенное нами исследование позволило выявить следующие особенности СР и энергетического обмена у пациентов с энцефалопатией разного генеза:

- 1) при энцефалопатии имеет место гипоперфузия мозговой ткани, что проявляется в повышении показателя УПП в состоянии расслабленного бодрствования и низкой СР при проведении нагрузочного теста гипервентиляцией [10];
- 2) данные физиологические особенности клинически сочетаются со снижением памяти и внимания;
- 3) проведение фармакологической нагрузки метаболитически активным препаратом ацетазоламид позволило выявить 2 группы больных: для реактивной группы характерен хороший прогноз течения заболевания и терапии, для ригидной – наоборот;
- 4) в реактивной группе Диакарб приводил к увеличению СР и мозгового метаболизма (что отражалось в повышении показателя УПП и улучшении показателей когнитивной функции);
- 5) повышение СР на фоне Диакарба создает благоприятные условия для развития терапевтических эффектов стандартной сосудистой ноотропной терапии и позволяет использовать препарат в курсовом лечении с целью повышения его эффективности;

б) эти данные позволяют предположить, что Диакарб способствует повышению энергетических резервов и адаптационных механизмов мозговой ткани.

Таким образом, фармакологическая нагрузка Диакарбом является значимой пробой для определения прогноза течения, подбора терапии и ее эффективности. Проба с ацетазоламидом позволяет выделить пациентов с сохранной СР. Последующее курсовое назначение препарата этим больным в комплексной терапии будет усиливать СР, что в итоге окажет благоприятное влияние на состояние церебральной перфузии, создаст хорошие условия для энергетического обмена, повысит эффективность стандартной терапии. Итогом такого воздействия станут более быстрое развитие терапевтических эффектов на меньших дозах назначаемого пациентам с энцефалопатией сосудистого ноотропного лечения, улучшение мнестических процессов (в частности, внимания и памяти) [14].

Литература/References

1. Dallinger S, Bobr B, Findl O et al. Effects of acetazolamide on choroidal blood flow. *Stroke*; 1998; 29: 997–1001.
2. Schreiber SJ, Gottschalk S, Weih M et al. Assessment of blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during the acetazolamide provocation test by use of transcranial Doppler sonography and MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; (7): 1207–11.
3. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. М.: Антидор, 2003. / Fokin V.F., Ponomareva N.V. Energeticheskaia fiziologija mozga. M.: Antidor, 2003. [in Russian]
4. Малкин В.Б., Гора Е.П. Гипервентиляция. Проблемы космической биологии. Т. 70. М.: Наука, 1990. / Malkin V. B., Gora E. P. Giperventiliatsiia. Problemy kosmicheskoi biologii. T. 70. M.: Nauka, 1990. [in Russian]
5. Zauner A, Doppenberg EM, Woodward JJ et al. Continuous monitoring of cerebral substrate delivery and clearance: initial experience in 24 patients with severe acute brain injuries. *Neurosurgery* 1997; 41: 1082–91.
6. Кателницкая Л.И. Применение диакарба у пациентов с ХОБЛ на фоне артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности. Материалы Российского конгресса кардиологов. 2005. / Katenitskaia L.I. Primenenie diakarba u patsientov s KhOBl na fone arterial'noi gipertonii i khronicheskoi serdechnoi nedostatocnosti. Materialy Rossiiskogo kongressa kardiologov. 2005. [in Russian]
7. Piepgras A, Schmiedek P, Leindinger G et al. A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide. *Stroke* 1990; 20: 45–52.
8. Prior MJ, Cooper KM, May LG et al. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2002; 22 (9): 740–8.
9. Scherer P, Rohr A, Wilke-Burger H et al. The Faces Symbol Test (FST): A Newly Developed Sensitive Neuropsychological Screening Instrument for Cognitive Decline Related to Multiple Sclerosis: First Results of the Berlin Multi-Center FST Validation Study. *Mult Scler* 2003; 9 (Suppl. 1): S24.
10. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental Stat: a practical guide for the mental state of the clinical. *J Psych Res* 1975; 12: 189–98.
11. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М., 1998. / Vein A.M. Vegetativnye rasstroistva: klinika, diagnostika, lechenie. M., 1998. [in Russian]
12. Bonne O, Gilboa A, Louzoun Y et al. Resting regional cerebral perfusion in recent post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (10): 1077–86.
13. Settakis G, Molnár C, Kerényi L et al. Acetazolamide as a vasodilatory stimulus in cerebrovascular diseases and in conditions affecting the cerebral vasculature. *Eur J Neurol* 2003; 10: 609–20.
14. Воробьева О.В., Акарачкова Е.С. Терапевтические возможности ацетазоламида при травматическом и ишемическом повреждении мозга. *Врач*. 2010; 10: 40–4. / Vorob'eva O.V., Akarachkova E.S. Terapevticheskie vozmozhnosti atsetazolamida pri travmaticheskom i ishemičeskom povrezhdenii mozga. *Vrach*. 2010; 10: 40–4. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Акарачкова Елена Сергеевна – д-р мед. наук, невролог, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», президент МО «Стресс под контролем». E-mail: nevroarus@mail.ru

Дулаева Марина Сталинировна – канд. мед. наук, кардиолог, МО «Стресс под контролем»

Кадырова Лидия Ринадовна – канд. мед. наук, невролог, каф. неврологии и мануальной терапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Керимова Керима Сабухи-кызы – врач ЛФК ООО «МедиСпа»

Котова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, психиатр, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Лебедева Джинна Ивановна – канд. мед. наук, глав. врач ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», гл. внештатный специалист-невролог Департамента здравоохранения Тюменской области

Радченко Ирина Александровна – канд. мед. наук, невролог, зам. глав. врача ООО «ДжиЭль Мед»

Травникова Елена Валерьевна – реабилитолог каф. физического воспитания и здоровья РАНХиГС