

Министерство здравоохранения Донецкой Народной Республики
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ.
М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Андропова Мария Александровна

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ПАРКИНСОНОВСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
ИШЕМИЕЙ МОЗГА

14.01.11 – Нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2020

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» МЗ ДНР

Научный руководитель: **Сайко Дмитрий Юрьевич**, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Стафинова Елена Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО

Дюба Динара Шамильевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Ученый секретарь Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака

Ведущая организация: Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», г. Луганск

Защита состоится «7» апреля 2020 года в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 01.026.06 при ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283049, г. Донецк, ул. Великоновоселковская, 200, конференц-зал республиканской клинической психоневрологической больницы – медико-психологического центра. Тел. факс: (062) 277-14-54,
e-mail: spec-sovet-01-026-06@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.026.06

Коценко Ю.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из важнейших медико-социальных проблем современной неврологии и занимают лидирующие позиции по распространенности, смертности и инвалидизации практически во всех странах мира.

В 2016 году, согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, зарегистрировано более 670 тысяч впервые диагностированных ЦВЗ, что составило 950 случаев на 100 тыс. населения (Александрова Г.А., и соавт., 2017; Пирадов М.А. и соавт., 2019).

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – это синдром медленно прогрессирующей дисфункции, возникающий вследствие диффузного или многоочагового повреждения головного мозга при длительно существующей недостаточности церебрального кровоснабжения и/или повторных эпизодах острых нарушений мозгового кровообращения (Мазурчак М.Д., 2015; Путилина М.В., 2015; Левин О.С., 2018).

В последние годы отмечается тенденция к омоложению ХИМ, одними из ведущих факторов развития которой является артериальная гипертензия и атеросклеротическое поражение прецеребральных и церебральных артерий (Стафинова Е.А., 2018; Климов А.В., Денисов Е.Н., 2018). Микро- и макроангиопатии приводят к развитию метаболических и гемодинамических нарушений, диффузное поражение мелких артерий при ХИМ сопровождается широким спектром изменений головного мозга и гетерогенностью в клинической картине (Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., 2017). Сосудистый паркинсонизм диагностируется в 3-6% всех случаев паркинсонического синдрома (ПС) (Карабань И.Н., 2016) и клинически отличается от идиопатической болезни Паркинсона, что затрудняет раннюю диагностику и лечение заболевания.

Одним из клинических коррелятов хронического цереброваскулярного поражения является нарушение высших корковых функций (Захаров В.В., Вахнина Н.В., 2018). Развитие нейропсихологических нарушений обусловлено изменением холин-, серотонин-, адрен-, глутаматергической активности, что приводит к снижению познавательной функции, нарушению формирования памяти (Ставровская А.В и соавт., 2019; Лобзин С.В и соавт., 2017; Мустафаева Э.Ш., Малый К.Д., 2018). Умеренные когнитивные нарушения развиваются в 12-20% случаев, тяжелые – в 5-6%, однако, около 50-60% случаев деменции остаются не диагностированными, что негативно влияет на эффективность лечения и социальную адаптацию пациентов (Яхно Н.Н. и соавт., 2018). Распространенным симптомом ХИМ является сосудистая депрессия (СД), частота которой может превышать 70%. СД сопряжена с риском прогрессирования когнитивных нарушений и с тяжелыми клиническими проявлениями паркинсонизма (Боголепова А.Н., 2019).

Нейровизуализационные, патоморфологические исследования у больных с типичным паркинсонизмом показали снижение дофаминергической активности (ДА) в структурах стриопаллидарной

системы, нарушение в функционировании мезокортикального, мезолимбического, нигростриарного путей, что, безусловно, представляет интерес для изучения параметров недостаточности ДА при исследовании функционального состояния мозга у пациентов с паркинсоническим синдромом, обусловленным ХИМ (Македонская М.И., 2019).

Электроэнцефалографические паттерны и изменение уровня нейромедиаторов в различных зонах мозга взаимосвязаны. Количественная электроэнцефалография (кЭЭГ) позволяет определять спектральную мощность «узких» диапазонов ЦНС, отражающих активацию ее нейромедиаторных систем (НМС) и возможность прогнозировать последующие нарушения (Жирмунская Е.А., 1991; Захарова И.А., 2009; Шарова Е.В., 2009; Черний В.И. и соавт., 2016). Однако исследований, посвященных изучению нейромедиаторных систем при сосудистом паркинсонизме, недостаточно и эти данные носят противоречивый характер.

Исследования, посвященные гемодинамическим показателям при ХИМ, чаще всего описывают снижение скорости мозгового кровотока (МК) в вертебробазиллярном бассейне (ВББ), наличие стенозирующих атеросклеротических бляшек, извитость артерий, врожденные аномалии (Пирадов М.А., Максимова М.Ю., 2018; Бабиянц А.Я. и соавт., 2018). Характерные изменения МК, диагностируемые при поражении базальных ганглиев, а также данные о влиянии функциональных изменений головного мозга на нейропсихологические показатели при ПС, обусловленном ХИМ, практически отсутствуют. Представляет особый интерес выявление взаимосвязи между клиническими, нейропсихологическими и нейрофизиологическими проявлениями паркинсонического синдрома, обусловленного хроническим нарушением мозгового кровообращения, что и определило актуальность выбранной темы.

Связь работы с научными программами, планами и темами. Работа является фрагментом плановой межкафедральной научной исследовательской работы (НИР) ДонНМУ им. М. Горького «Разработка принципов и методов индивидуальной коррекции интенсивной терапии у пациентов с полиэтиологическим поражением ЦНС» № УДК: 616.831-092-08-039.35, № госрегистрации 0114U001924. Автором выполнена работа на 1-м, 2-м, 4-м и заключительном этапах.

Цель исследования. На основе комплексного клинико-неврологического и клинико-инструментального обследований улучшить раннюю диагностику паркинсонического синдрома у больных ХИМ.

Задачи исследования.

1. Выявить и оценить клинико-неврологические особенности ПС у больных ХИМ.
2. Выявить и оценить степень тяжести нейропсихологических нарушений у больных с ПС, обусловленным ХИМ.
3. Выявить и изучить основные спектральные и нейромедиаторные характеристики функционального состояния головного мозга методом

кЭЭГ с определением абсолютной и относительной спектральных мощностей, интегральных коэффициентов у больных с ПС, обусловленным ХИМ.

4. Выявить и изучить особенности церебральной гемодинамики у больных с ПС, обусловленным ХИМ.
5. Провести корреляционный анализ основных показателей гемодинамических, нейрофизиологических и нейропсихологических характеристик у больных с ПС, обусловленным ХИМ.
6. Создать нейросетевую модель хронической ишемии мозга и выявить основные прогностические критерии развития ПС при ХИМ.

Объект исследования: паркинсонический синдром, обусловленный хронической ишемией мозга.

Предмет исследования: неврологические, нейропсихологические, нейрофизиологические, гемодинамические характеристики больных с ПС, обусловленным ХИМ.

Научная новизна исследования. Впервые на основе комплексного клинико-неврологического, нейропсихологического и инструментального исследований были получены новые данные о функциональном состоянии головного мозга больных с паркинсоническим синдромом, обусловленным ХИМ.

Уточнены особенности нейропсихологических нарушений у пациентов с ПС, обусловленным ХИМ. Показано, что нейропсихологические нарушения являются важным клиническим проявлением ХИМ и характеризуются легкими и умеренными когнитивными нарушениями, вследствие как сосудистого, так и нейродегенеративного процессов. Выявлено, что нейропсихологические нарушения влияют на функциональное состояние головного мозга и клиническое течение заболевания.

Впервые уточнены основные нейрофизиологические показатели количественной ЭЭГ – уровни относительной и абсолютной спектральных мощностей, описывающие активность нейроглиального пула и различных нейромедиаторных (холин-, дофамин-, серотонин-, адрен-, глутамат-, ГАМК-ергических систем) структур ЦНС у пациентов с ПС, обусловленным ХИМ. Выявлены активация микроглиального компонента и функциональная недостаточность глутамат-, адрен-, дофамин-, серотонин- и ГАМК-ергической нейромедиаторной активности в ЦНС при ПС, обусловленном ХИМ.

Впервые использовался метод wavelet-преобразования ЭЭГ-паттерна для оценки в режиме реального времени (онлайн) состояния биоэлектрической активности мозга у пациентов с ПС, обусловленным ХИМ.

Уточнены гемодинамические особенности состояния головного мозга, показатели вариабельности сердечного ритма у больных ПС, обусловленным ХИМ. Показана роль выявленных патогномичных изменений – снижение систолической скорости кровотока в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах справа, нарастание левосторонней асимметрии, ускорение

кровотока в бассейне основной артерии (ОА), снижение эластических свойств сосудов и роста циркуляторного сопротивления, максимально в бассейне ОА.

Впервые проведен корреляционный анализ между клиническими, нейропсихологическими, гемодинамическими и нейрофизиологическими показателями у больных с ПС, обусловленным ХИМ.

Создана нейросетевая модель и выявлены основные предикторы развития ПС у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения.

Теоретическая значимость полученных результатов. Дана теоретическая оценка функционального состояния головного мозга и определена его роль в процессе развития паркинсонического синдрома при хронической ишемии мозга, которая основывается на инструментальном количественном определении уровней активности нейромедиаторных систем головного мозга (падение глутамат-, адрен-, дофамин- и ГАМК-ергической активности).

Практическая значимость полученных результатов. Показана необходимость нейропсихологического исследования больных с ПС при ХИМ, что позволит более точно оценить тяжесть состояния пациентов.

Показана необходимость проведения ультразвукового транскраниального доплерографического (ТКДГ) исследования сосудов основания мозга у больных с ПС, для уточнения характера и степени гемодинамических нарушений с целью ранней диагностики ХИМ.

Предложено использование метода интегрального количественного анализа биоэлектрической активности мозга и метода исследования «узких» диапазонов, количественно описывающих нейроглиальный и нейромедиаторный компоненты ЭЭГ, которые основываются на выявлении комплексных изменений функционального состояния головного мозга и позволяют обеспечить дифференцированный подход к выбору тактики лечения больных с ХИМ.

Предложена нейросетевая модель ПС, обусловленного ХИМ, которая позволяет на основе выявленных 18 основных показателей – бальной оценки тестов оценивания (Монреальская когнитивная шкала (MoCA, Montreal Cognitive Assessment), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE, Mini-mental State Examination), тест Бурдона (ТБ), тест Лурия (ТЛ), опросники тревожности Спилбергера-Ханина (оСХ), шкал депрессии Бека (ШБ) и DASS 21 (The Depression Anxiety Stress Scale), интегральных ЭЭГ коэффициентов, значений спектральной мощности в стандартных ЭЭГ и «узких» диапазонах, связанных с активностью нейроглиального и нейромедиаторного компонентов, параметров интракраниального кровотока и вариабельности сердечного ритма – прогнозировать развитие экстрапирамидных нарушений.

Методология и методы исследования: в работе использованы клинические, нейропсихологические, электрофизиологические (кЭЭГ, ЭКГ и ВСР), ультразвуковые (ТКДГ), статистические методы.

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск, аналитический обзор литературы. Диссертант самостоятельно провел клинико-неврологическое, нейропсихологическое обследование больных, принимал участие в проведении нейрофизиологических исследований. Анализ полученных результатов, математическая обработка данных, написание всех глав работы и внедрение результатов работы также проведены самостоятельно. Формулирование цели, задач, выводов, научной интерпретации полученных результатов и практических рекомендаций выполнено совместно с научным руководителем. Диссертант не использовал идеи и результаты исследований соавторов публикаций.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных ХИМ с ПС в клинической картине, преобладает постуральная неустойчивость, ригидность, отсутствие типичного тремора покоя и превалирования сторонности экстрапирамидных нарушений, а также раннее нарушение ходьбы.

2. Нейропсихологические нарушения проявляются преимущественно легкими когнитивными нарушениями и тревожно-депрессивными расстройствами.

3. По результатам кЭЭГ для больных ХИМ с ПС характерны высокий уровень дезорганизации ЭЭГ-паттерна, низкий уровень глутамат-, серотонин-, дофамин- и ГАМК-ергической нейромедиаторной активности при активации нейроглиального пула ЦНС, максимально во фронтальных и окципитальных областях, что является ЭЭГ-предикторами «гипофронтальности» и морфоструктурного поражения и гипофункции стволового уровня неспецифической регуляции ЦНС.

4. Для больных с ПС, обусловленным ХИМ, характерны снижение систолической скорости кровотока в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах справа, признаки умеренного вазоспазма в каротидном бассейне при выраженном вазоспазме в бассейне основной артерии, что показывает вклад кровотока в патогенез клинических и нейропсихологических нарушений при сосудистом паркинсонизме.

5. Уровень когнитивных нарушений у больных ХИМ с ПС коррелирует с гемодинамическими и нейрофизиологическими изменениями. Выявлены 18 основных групп взаимно-некоррелируемых прогностических критериев, характерных для данного синдрома: группы показателей 1 ИК и 5 ИК, ОСМ δ S, ОСМ $\alpha 1$ med, ОСМ θ S, ОСМ $\beta 1$ med, ОСМ в диапазоне нейроглиальной активности, глутамат-, холин-, дофаминергической нейромедиаторных систем, показатель систолической скорости кровотока в бассейне позвоночной артерии (ПА) справа, индекса пульсации в бассейне ОА, систолической скорости в бассейне правой средней мозговой артерии (СМА), показателей ВСР – вегетативных диапазонов активности симпатических и парасимпатического центров, количества баллов по ШБ и тесту Бурдона, возраста пациента.

Апробация результатов исследования. Все представленные к защите данные и результаты являются подлинными и оригинальными, получены лично соискателем. По итогам проверки первичной документации (Акт проверки первичной документации от 24 декабря 2019 года) установлено, что по характеру выборки, материалам и методам исследования результаты являются достоверными. Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на научных форумах: Всеукраинском конкурсе научных работ молодых ученых (г. Киев, 2014 г.); на Всероссийской конференции с международным участием «Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга», (г. Санкт-Петербург-Колтуши, 2014 г.); на ежегодных конференциях молодых ученых Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (г. Донецк, 2014 г., 2015 г., 2016 г.); на I, II и III Международных медицинских форумах «Наука побеждать ... болезнь» (г. Донецк, 2017 г., 2018 г., 2019 г.). Основные положения диссертации обсуждены на заседаниях Республиканского общества невропатологов ДНР (г. Донецк, 2018 г., 2019 г.).

Диссертационная работа рассмотрена на заседании кафедры неврологии и медицинской генетики ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО 23.12.19. (протокол № 3.2).

Публикации: По материалам диссертационной работы опубликовано 25 научных работ, 14 статей в научных изданиях, 3 из которых в научных изданиях, рекомендуемых ВАК; 11 тезисов, 4 из которых в научных изданиях, рекомендованных ВАК.

Структура и объем работы. Работа изложена на 180 страницах компьютерного текста, состоит из вступления, обзора литературы, 5 глав, заключения, выводов, списка литературы. Список использованной литературы составляет 158 наименований. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 39 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований. Было обследовано 97 больных с ХИМ, находящихся на стационарном, амбулаторном лечении в неврологическом отделении №1 (НО №1), неврологическом отделении №2 (НО №2), нейрохирургическом отделении интенсивной терапии (НХОИТ) Донецкого клинического территориального медицинского объединения и 21 «практически здоровый» доброволец за период с 2013 по 2018 гг.

Все обследуемые были разделены на 3 группы. В 1 группу исследования (1 ГИ) были включены 48 (40,7%) пациентов с диагнозом ХИМ с ПС, среди которых было 18 мужчин и 30 женщин, средний возраст составил $Me (DI \pm 95\%) = 63 (57-74)$ года. Во 2 группу исследования (2 ГИ) вошли 49 (41,5%) пациентов с диагнозом ХИМ без ПС, среди которых было 20 мужчин и 29 женщин в возрасте 57 (43-60) лет. Контрольную группу (КГ) составили 21 (17,8%) доброволец, 11 мужчин и 10 женщин, в возрасте 43 (38-54) лет, которые не имели в анамнезе психических и неврологических нарушений, были признаны соматически и неврологически здоровыми. Для оценки

тяжести ХИМ использовали классификацию дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП), предложенную Максудовым Г.А., Шмидтом Е.В. и Коганом В.М., 1958 г., согласно которой, наши пациенты соответствовали II стадии ДЭП.

Критерии включения пациентов в исследование: установленный диагноз ХИМ, подтвержденный диагностическими критериями Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти МКБ-10; наличие данных нейровизуализации (магнитно-резонансной (МРТ) / компьютерной томографии (МКТ)) головного мозга; информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: отсутствие клинических признаков ХИМ, ишемический инсульт в остром периоде, отказ от участия в исследовании.

Основные методы исследования: для оценки когнитивных функций применяли шкалы оценивания (MMSE, MoCA, тест Лурия, тест Бурдона) и самооценивания (шкала Бека, DASS 21, опросник Спилбергера-Ханина). Оценку функционального состояния головного мозга проводили с помощью нейрофизиологического комплекса DX-NT32 и компьютерного цифрового энцефалографа NIHON KONDEN EEG-1200. Спектр нативного ЭЭГ сигнала раскладывался на составляющие диапазоны: дельта – 0,5-3,9 Гц, тета – 4-7,9 Гц, альфа 0 – 8-9 Гц, альфа 1 – 9,5-11 Гц, альфа 2 – 11,5-12,9 Гц, бета 1 – 13-20 Гц, бета 2 – 20,5-35 Гц. Изучали усредненные показатели спектрального анализа ЭЭГ по 8 отведениям, абсолютную (АСМ, мкВ/ $\sqrt{\text{Гц}}$) и относительную (ОСМ, %) спектральные мощности. Исследовали показатели АСМ и ОСМ в «узких» диапазонах ЭЭГ-активности, связанных с функционированием нейроглиальной популяции и различных нейромедиаторных систем ЦНС. Для объективизации оценки ЭЭГ использовали метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна. Для исследования гемодинамики головного мозга использовали диагностический аппарат Philips HD 11XE (с каналом доплера), по общепринятой методике. Определяли систолическую скорость (V_{ps}) кровотока, индекс циркуляторного сопротивления (IR), индекс пульсации (PI), систолодиастолическое соотношение (V_{ps}/V_{pd}). Показатели вариабельности сердечного ритма, такие как: TP (мс^2) – тотальная мощность (TM) спектра; VLF(мс^2) – 0,04—0,0033 Гц, очень низкие частоты (VLF), LF(мс^2) – 0,15—0,04 Гц, низкие частоты (LF), HF(мс^2) – 0,4—0,15 Гц, высокие частоты (HF), LF/HF– симпато-вагусный баланс, исследовали с помощью аппарата Ютас ЮМ 200. Для статистической обработки полученных результатов применялись методы множественных сравнений, оценки корреляционных связей. Анализ проводили с использованием программы MedStat, лицензионный паспорт на серийный номер MS 000020. Построение и анализ нейросетевых моделей проводился в пакете Statistica Neural Networks 4.0 (StatSoft Inc., 1999).

Результаты исследований и их обсуждение. У всех обследуемых пациентов диагностирована ХИМ, длительность которой составила от 2 до 10 лет, в среднем $Me (ДИ \pm 95\%) = 6 (3-9)$. Этиологическими факторами развития

ХИМ были: церебральный атеросклероз (ЦА) – у 89 (91,8%) пациентов, артериальная гипертензия (АГ) – у 84 (86,6%), ишемическая болезнь сердца – у 65 (67%), сахарный диабет – у 16 (16,5%) больных. В анамнезе у 33 (34%) пациентов имели место преходящие нарушения мозгового кровообращения, ишемический инсульт – у 28 (28,9%) больных. Длительность АГ составила Ме (ДИ±95%) = 6 (3-9) лет, ЦА – 4 (2-7) года, сахарного диабета – 6 (2-8) лет.

Согласно классификации Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества по АГ (ЕОАГ) 2018 г., у 51 (52,5%) пациента зарегистрирована II стадия АГ, у 33 (34%) – III стадия, пациенты с I стадией АГ не выявлены. Средний кардиоваскулярный риск (КВР) по шкале SCORE установлен у 39 (40,2%), высокий КВР – у 45 (46,3%) больных. У 44 (45,3%) больных зарегистрирована 2 степень ГБ, у 40 (41,2%) – 3 степень. Атеросклеротическое поражение по данным ультразвукового дуплексного исследования было выявлено у 91,8% больных: у 46 (47,4%) – начальные признаки атеросклеротического поражения прецеребральных артерий, у 43 (52,6%) – атеросклеротические бляшки различного размера. Пациенты 1 ГИ получали противопаркинсонические препараты в индивидуальных дозировках.

Нейровизуализационное исследование (МРТ/КТ) головного мозга проведено всем пациентам на догоспитальном этапе. Выявлено расширение субарахноидальных пространств и желудочковой системы, без смещения срединных структур у всех пациентов; единичные мелкоочаговые изменения сосудистого генеза в лобных, теменных отделах, перивентрикулярных зонах – у 86 (88,7%) больных. Статистически значимых различий ($p \geq 0,05$, кКУ) в локализации и размерах очагового поражения головного мозга у пациентов 1 и 2 ГИ не выявлено.

В клинической картине пациентов преобладали жалобы на головокружение – у 46 (47,4%), цефалгию – у 71 (73,2%), нарушение памяти – у 74 (76%), раздражительность – у 85 (87,6%), нарушение сна – у 54 (55,6%) больных. В неврологическом статусе выявлены двигательные нарушения в виде легких парезов у 17 (17,5%), анизорефлексия, повышение сухожильных рефлексов, патологические кистевые, стопные знаки – у 78 (80,4%), паркинсонический синдром – у 48 (49,5%), который характеризовался: брадилалией – у 25 (52%), латеро- и ретропульсией – у 26 (54,2%), симптомом «топтания» и микробазией – у 30 (62,5%), позой «просителя» – у 26 (54,1%), ахейрокинезом – у 23 (47,9%), повышением мышечного тонуса по пластическому типу и положительным симптомом Нойка-Ганева у всех пациентов, двусторонним тремором покоя – у 2 (2,1%) больных. Координаторные нарушения выявлены у 82 (84,5%) пациентов: шаткость в позе Ромберга – у 52 (53,6%), интенция при выполнении координаторных проб – у 42 (48,8%). Поражение черепных нервов в виде центрального пареза лицевого нерва – у 14 (14,4%) больных.

При оценке когнитивных функций по МоСА в 1 ГИ у 32 (66,7%) и у 17 (34,7%) больных 2 ГИ выявлены умеренные когнитивные нарушения (20-26

б.). Нарушения в когнитивной сфере отсутствовали у 16 (33,3%) больных 1 ГИ и у 32 (65,3%) 2 ГИ. По шкале MMSE «преддементные» нарушения обнаружены у 33 (68,75%) пациентов 1 ГИ: легкие – у 17 (35,4%), умеренные – у 16 (33,3%) пациентов. Во 2 ГИ «преддементные» когнитивные нарушения выявлены у 23 (46,9%) больных: легкие – у 15 (30,6%), умеренные – у 8 (16,3%). Нарушений в когнитивной сфере не было выявлено у 15 (31,25%) больных 1 ГИ и у 26 (53,1%) 2 ГИ. По результатам корректурной пробы: снижение работоспособности в 1 ГИ и падение «безошибочности» во 2 ГИ (рис. 1). Тест Лурия выявил снижение качества продуктивности запоминания и кратковременной слуховой памяти у 45 (93,75%) пациентов 1 ГИ и у всех больных 2 ГИ.

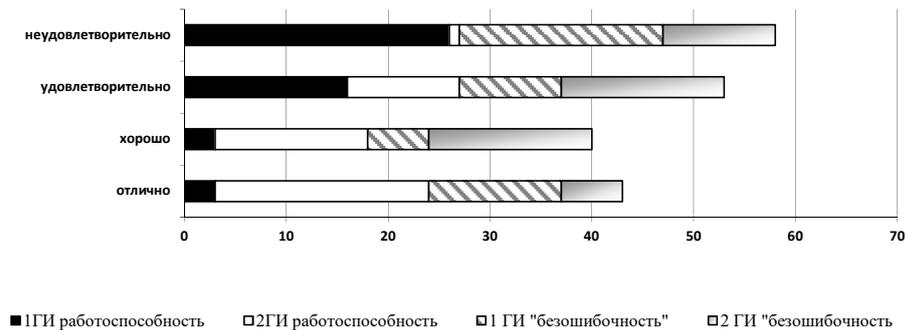


Рис. 1 Результаты корректурной пробы (тест Бурдона) в 1 и 2 ГИ.

Тревожные нарушения умеренного и высокого уровней были выявлены у всех больных обеих групп, легкий уровень отсутствовал. При проведении оценивания по шкале DASS-21 в 1 ГИ нарушения выявлены у 27 (56,3%) пациентов 1 ГИ, во 2 ГИ у 38 (77,6%), что связано с легким (8-9 баллов) и умеренным (10-11 баллов) беспокойством больных. В 1 ГИ по ШБ у 6 (12,5%) пациентов отсутствовали признаки депрессии, у 20 (41,7%) результат соответствовал субдепрессии, у 19 (39,5%) – умеренной депрессии и у 3 (6,25%) больных – тяжелой депрессии. Во 2 ГИ у 5 (10%) депрессия не выявлена, признаки субдепрессии – у 11 (22,4%), умеренной депрессии – у 27 (55,1%), тяжелой депрессии – у 6 (12,2%) больных.

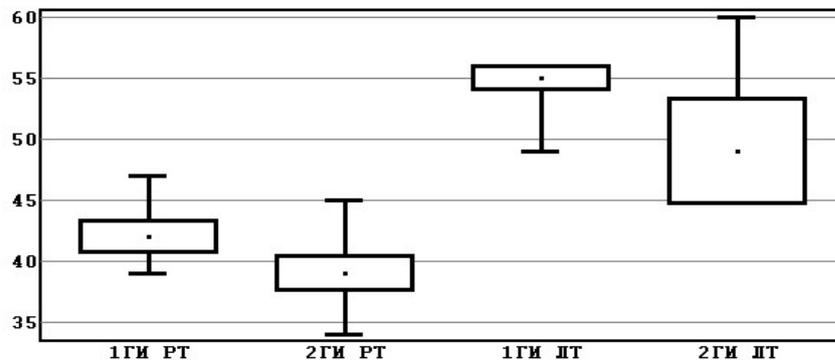


Рис.2 Результаты оценивания по оСХ, уровни РТ и ЛТ в 1 и 2 ГИ.

При сравнительном исследовании выявлены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$, критерий Крускало-Уоллиса (кКУ)) показателей в 1 и 2 ГИ – уровней личностной (ЛТ) и реактивной (РТ) тревожности по оСХ, уровня тревоги и депрессии по шкале DASS-21, уровней работоспособности и

безошибочности по данным корректурной пробы. У пациентов с ХИМ риск проявления выраженной реактивной тревожности (более 46 баллов по оСХ) выше ($p \leq 0,05$) в группе пациентов с ПС (относительный риск (RR) = 2,5(1-6,2)). Риск «неудовлетворительного» проведения корректурной пробы (менее 20% правильно зачеркнутых букв) выше ($p \leq 0,05$) в группе пациентов без ПС ((RR) = 5,8(1,4-24,9)), шанс «отличного» проведения ТБ (более 81% правильно зачеркнутых букв) – выше ($p \leq 0,05$) в группе пациентов с ПС (отношения шансов (OR) = 5,2(1,4-18,5)).

При проведении функционального исследования головного мозга у всех больных с ХИМ, в сравнении с КГ, билатерально в лобных отделах коры головного мозга была зафиксирована ($p \leq 0,05$, кКУ) патологическая активация δ - и угнетение α -ритма, отмечалось максимальное снижение ($p \leq 0,05$, кКУ) уровня спектральной мощности альфа-ритма билатерально в центральных и затылочных отделах, повышение ($p \leq 0,05$, кКУ) спектральной мощности бета-активности, преимущественно за счет $\beta 1$ ритма, тенденция ($p > 0,05$, кКУ) к повышению активации $\beta 2$ -ритма.

Таблица 1

Показатели (в баллах) результатов нейропсихологического исследования

Тесты	1 ГИ	2 ГИ
Шкала МоСА	26 (23-28)	26 (24-27)
Шкала MMSE	29 (24-30)	29 (26-30)
Шкала Спилбергера-Ханина		
Реактивная тревожность (РТ)	42 (39-48) *	39 (34-45) *
Личностная тревожность (ЛТ)	55 (49-56) *	49 (34-72) *
Шкала DASS 21	9 (8-9) *	9 (8-11) *
Шкала депрессии Бека	19 (10-23)	19 (10-34)
Корректурная проба		
Работоспособность (кол-во знаков)	520 (377-620) *	520 (351-1012) *
Безошибочность (кол-во ошибок)	10 (2-24) *	19 (11-37) *
Тест Лурия		
1-5 повторения	5 (3-6)- 8 (7-9)	4 (3-8) - 8 (6-9)
6 повторение	9 (6-10)	7 (6-10)
Через 1 час	8 (5-9) *	7 (6-10) *

Примечания: * - значимые различия ($P \leq 0,05$) формы распределения двух выборок (1 и 2 ГИ) по критерию хи-квадрат Пирсона;

У всех больных зафиксированы изменения ($p \leq 0,05$, кКУ), относительно КГ, интегральных коэффициентов (ИК) $k_{fc} 1 ((\delta + \theta + \beta 1) / (\alpha + \beta 2))$, $k_{fc} 2 ((\delta + \theta) / (\alpha + \beta 1 + \beta 2))$, что свидетельствовало о выраженном нарушении взаимодействия между среднечелюбными, диэнцефальными, стволовыми и таламо-гипоталамическими структурами. Выявленное значимое билатеральное снижение ($p < 0,05$, кКУ) $k_{fc} 15 = (\alpha / \beta 2)$ для обеих исследуемых групп свидетельствует о нарушении соотношений корково-корковых, корково-таламических, корково-лимбических взаимодействий. У больных 1 ГИ отмечена правополушарная асимметрия ($p < 0,05$, кКУ) показателей $k_{fc} 5 (\beta 1 / \beta 2)$. Значимые ($p < 0,05$, кКУ) различия между ЭЭГ-параметрами в 1 и 2 ГИ были выявлены для 2 и 5 ИК в левой гемисфере.

У пациентов 1 ГИ и 2 ГИ отмечены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$, кКУ) показателей АСМ и ОСМ в диапазонах, описывающих активность 0,5-1 Гц (нейроглиальная (НГ)), 6-7,5 Гц (холинергическая (Х)), 11-12 Гц (дофаминергическая (Доф)), 14-16 Гц (ГАМК-ергическая (ГАМК)) и 24-25 Гц (серотонинергическая (Сер)).

В обеих группах выявлены «традиционные» для клинической ЭЭГ признаки «гипофронтальности» – высокий уровень медленноволновой (δ -диапазона) ЭЭГ-активности в лобно-височных областях коры. Минимальные корреляты лобной дисфункции, связанные с патологией лобных и префронтальных областей коры и нарушением высших психических функций, были характерны для 2 ГИ: ниже ($p \leq 0,05$, кКУ), чем 1 ГИ, нейроглиальные показатели ЭЭГ – ОСМ 0,5-1 Гц = Ме (ДИ \pm 95%) = 7,8 (5,8-13,3) и более высокие ($p \leq 0,05$, кКУ), чем в 1 ГИ, уровни глутаматергической (ОСМ 1,05-3 Гц – 39,9 (28,6-58,3)), Доф (ОСМ 11-12 Гц – 5,4 (3,3-14,5)), Х (ОСМ 6-7,5 Гц – 4,4 (2,7-5,2)) активности в лобных областях (рис.3).

Для пациентов 2 ГИ, в отличие от 1 ГИ, было типично «разобшение» в центральных отведениях – левосторонняя асимметрия ($p \leq 0,05$, кКУ) уровней нейроглиальной и адренергической нейромедиаторной активности (НМА), правосторонняя асимметрия ($p = 0,05$, кКУ) ГАМК-, глутамат- и Сер НМА.

Минимальные ($p \leq 0,05$, кКУ) нейромедиаторные показатели в проекции ствола (в отведениях O_1O_2) – самые низкие уровни глутамат- (ОСМ 1,05-3 Гц - 28 (18-38,1)), Адрен- (ОСМ 4-5 Гц - 2,9 (1,9-4)), Сер- (ОСМ 5-6 Гц - 1,9 (1-4,4)), Доф- (ОСМ 11-12 Гц – 5,3 (3,2-12)) и ГАМК-ергической (ОСМ 14-16 Гц - 2,2 (1,3-5)) НМА – были зафиксированы в 1 ГИ, что является коррелятом морфоструктурного поражения и гиподисфункции стволового уровня неспецифической регуляции ЦНС (рис.4).

При вейвлет-анализе ЭЭГ у всех больных зафиксировано уменьшение частотного диапазона, выраженное однообразие частотного представительства, доминирование мощности в θ - (5-6 Гц) и δ - (0-2 Гц) диапазонах, что нами расценивалось, как признаки исключения из пула ЦНС микросистем нейронов, разрушение старой системы ЦНС и формирования более низкоорганизованной, «патологической» системы ХИМ.

Гемодинамические изменения были зафиксированы у всех пациентов обеих групп. По данным ТКДГ в каротидных бассейнах типичным было: снижение систолической скорости кровотока (V_{ps}), максимально в переднемозговой артерии (ПМА), дефицит кровотока до 95 см/сек – у 31 (64,6%), до 70 см/сек – у 17 (35,4%) пациентов в 1 ГИ, до 70 см/сек – у 22 (44%), до 60 см/сек – у 28 (56%) во 2 ГИ; рост циркуляторного сопротивления – повышение IR до 1 – у 19 (39,6%) больных, до 1,2 – у 25 (52,1%), до 1,4 – у 5 (10,4%) в 1 ГИ, до 1 – у 34 (68%), до 1,2 – у 16 (32%) больных 2 ГИ.

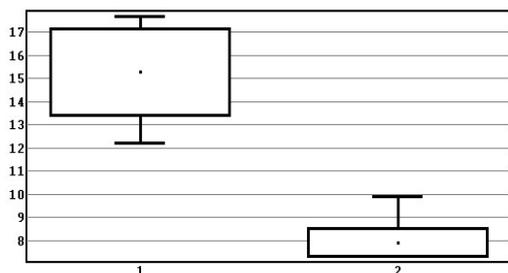


Рис.3 Уровень ОСМ в диапазоне 0,5-1 Гц (нейроглиальный пул ЦНС) в лобных отделах коры у пациентов 1 и 2 ГИ.

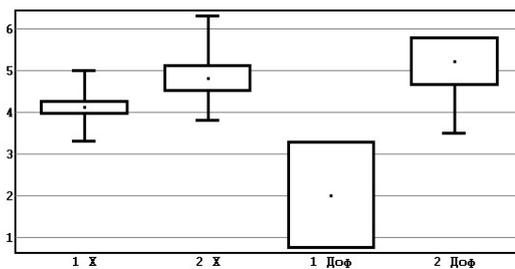


Рис.4 Уровень ОСМ в диапазоне 6-7,5 Гц (X активности ЦНС) и в диапазоне 11-12 Гц (Доф- активности ЦНС) в затылочных отделах коры у пациентов 1 и 2 ГИ.

Дефицит кровотока в ВББ у всех пациентов обеспечивался резким падением V_{ps} до 30 см/сек – у 15 (31,3%) больных, до 40 см/сек – у 20 (41,7%), до 50 см/сек – у 13 (27,1%) в 1 ГИ, до 30 см/сек – у 4 (8%), до 40 см/сек – у 6 (12%), до 50 см/сек – у 38 (77,5%) во 2 ГИ, с умеренным вазоспазмом (рост PI до 1,2 – у 24 (50%), до 1,4 – у 10 (20,8%), до 2 – у 14 (29,2%) больных 1 ГИ, до 1 – у 26 (52%), до 1,2 – у 20 (40%), до 2 – у 4 (8%) во 2 ГИ. В обеих группах выявлено ускорение кровотока в бассейне ОА (до 80 см/сек – у 11 (22,9 %) больных, до 100 см/сек – у 14 (29,2%), более 100 см/сек – у 9 (18,8%), «нормальный» уровень кровотока – у 14 (29,2%) пациентов 1 ГИ и до 80 см/сек – у 9 (18%), до 100 см/сек – у 15 (30%), более 100 см/сек – у 5 (10 %), «нормальный» уровень кровотока – у 21 (42 %) пациента 2 ГИ; на фоне выраженного роста циркуляторного сопротивления – IR до 1,4 (0,86-1,9) в 1 ГИ и до 1,3 (0,9-1,4) во 2 ГИ.

Корреляционный анализ уровней ЭЭГ-диапазонов, описывающих активность нейроглиального пула и нейромедиаторных систем ЦНС выявил, что у пациентов 1 ГИ выявлены высокие прямые корреляционные связи (ВПКС), (коэффициент корреляции Кендалла (ККК) $\tau = (0,7-1)$) между показателями Адрен- и X ($\tau = 0,76$), Доф (11-12 Гц) и Сер ($\tau = 0,84$) НМА, между Доф- и X НМА ($\tau = 0,82$).

Корреляционный анализ выявил, что для пациентов 1 ГИ типичны ВПКС (ККК $\tau=(0,7-1)$) между показателями ОСМ в диапазонах дельта- и тета-активности и уровнями IR ($\tau = 0,85$ и $0,88$, соответственно), PI ($\tau=0,75$ и $0,8$, соответственно), систолодиастолического соотношения (V_{ps}/V_{pd}) ($\tau=0,8$ и $0,84$, соответственно) в бассейнах правой и левой ПА; средние прямые корреляционные связи (СПКС, ККК $\tau=(0,3-0,7)$) между показателями ОСМ бета 2-активности и уровнями PI ($\tau=0,56$), IR ($\tau=0,42$), V_{ps}/V_{pd} ($\tau= 0,6$) в бассейне правой ПА. В 1 ГИ определены ВОКС (ККК $\tau = (-0,75 - (-1))$): между ОСМ в поддиапазоне альфа1-активности и PI ($\tau=-0,72$), IR ($\tau=-0,8$), V_{ps}/V_{pd} ($\tau = -0,88$) в бассейне правой СМА; между ОСМ бета1-ритма и PI ($\tau=-0,8$), IR ($\tau=-0,82$), V_{ps}/V_{pd} ($\tau=-0,85$) в бассейне правой СМА; между ОСМ бета1-ритма и PI ($\tau=-0,75$), IR ($\tau=-0,78$), V_{ps}/V_{pd} ($\tau=-0,8$) в бассейне правой ПА.

Для пациентов 2 ГИ типичными были только ВОКС между уровнем ОСМ альфа1-ритма и PI ($\tau=-0,72$), IR ($\tau=-0,75$), V_{ps}/V_{pd} ($\tau=-0,78$) в бассейне правой СМА.

Корреляционный анализ нейропсихологических, нейрофизиологических и гемодинамических показателей установил, что в 1 ГИ преобладали средние прямые и обратные КС между бальными показателями используемых шкал и ЭЭГ-, ТКДГ-, ВРС- параметрами. Выявлены СОКС: между показателями ШБ и уровнями ОСМ тета- и альфа-диапазонов в проекции левой лобной (Fp₁) ($\tau=-0,45(-0,5)$), симметрично в центральных (C₃C₄) ($\tau=-0,45(-0,56)$) областях коры; между показателями реактивной тревожности по оСХ и уровнями ОСМ тета-активности в проекции симметричных височных (T₃T₄) ($\tau=-0,3(-0,39)$) и центральных (C₃C₄) ($\tau=-0,34(-0,39)$) отведений; между показателями работоспособности по тесту Бурдона и уровнями ОСМ бета1- ($\tau=-0,45$) и бета2- ($\tau=-0,55$) ритмов, в лобно-височных областях коры; между показателями работоспособности по тесту Бурдона и уровнями высокочастотной «парасимпатической» компоненты (HF, 0,4-0,15 Гц) ($\tau=-0,4$) и симпато-вагусного баланса (LF/HF) ($\tau=-0,38$) ВРС; между показателями «безошибочности» по тесту Бурдона и уровнями симпато-вагусного баланса ($\tau=-0,45$), показателями шкалы депрессии Бека ($\tau=-0,6$).

Зафиксированы ВОКС между уровнем «безошибочности» по тесту Бурдона и показателями PI ($\tau=-0,78$) в бассейне правой СМА, значениями PI ($\tau=-0,85$) в бассейне ОА у пациентов 1 ГИ.

Во 2 ГИ ВПКС выявлены не были, преобладали СОКС между показателем личностной тревожности и параметрами MoCA ($\tau=-0,38$).

Для проведения кластеризации данных исследуемых в многомерном пространстве признаков использовался тип нейронных сетей, которые обучаются без выходных сигналов («обучение без учителя») – сети Кохонена. На первом этапе был проведен корреляционный анализ (ранговая корреляция Кендалла) значений всех полученных 210 показателей: количественных оценок в баллах тестовых показателей оценивания (шкал MMSE, MoCA, ТЛ, ТБ) и самооценивания (ШБ, DASS21, оСХ); интегральных ЭЭГ коэффициентов; показателей спектральной мощности в стандартных ЭЭГ и «узких» диапазонах, связанных с активностью нейроглиального и нейромедиаторного компонентов; параметров интракраниального кровотока; вариабельности сердечного ритма, возраста.

Таблица 2

Характеристика кластеров пациентов с ХИМ

Кластеры	Возраст	Пациенты		1 ИК*
		1 ГИ	2 ГИ	
	Me ($\pm 95\%$)	Me ($\pm 95\%$)	Me ($\pm 95\%$)	Me ($\pm 95\%$)
Cl 1 n=47	63 (57-74)	44; D=91,7%# 82,3% \leq D \leq 9,7%	3; D=6,3%# 1,2% \leq D \leq 14,5%	1,87 (1,08-3,19)
Cl 2 n=50	57 (43-60)	4; D=8,3%# 2,3% \leq D \leq 17,7%	46; D=93,9%# 85,5% \leq D \leq 98,8%	1,5 (1,47-2,06)
Достоверность различий	p=0,081	p<0,001	p<0,001	p=0,782

Примечания: * - интегральный коэффициент $(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2)$, # - определение доверительного интервала, угловое преобразование Фишера.

Результаты исследования всех больных ХИМ могли быть дифференцированы только на два нейрона в выходном слое, и были разделены на два кластера. Первый кластер (С1 1) включал 47 пациентов. В него вошли результаты исследования 44 (91,7%) пациентов, отнесенных к 1 ГИ, с ПС при ХИМ, и только 3 (6,3%) больных, отнесенных к 2 ГИ. Второй кластер (С1 2) включал 50 пациентов. В него вошли результаты исследования 4 (8,3%) больных, отнесенных к 1 ГИ, 46 (93,9%) больных к 2 ГИ (табл.2).

Выделены 18 основных групп показателей взаимно-некоррелированных признаков. На основании кластерного анализа были разработаны «математические модели» ХИМ с доминированием ПС (С1 1) и без ПС (С1 2) в количественных параметрах ($Me (DI \pm 95\%)$) клинических, неврологических, нейропсихологических, нейрофизиологических и гемодинамических показателей (табл. 3).

Таблица 3

«Математические модели» ХИМ

Параметры/ кластеры $Me(DI \pm 95\%)$	Кластер 1	Кластер 2	W-W критерий
Группы	1 ГИ 91,7%; 2 ГИ 8,3%	1 ГИ 6,3% 2 ГИ 93,9%	
Шкала Спилбергера-Ханина (РТ)	45 (40-49)	35 (32-44)	$p \geq 0,05$
Шкала Спилбергера-Ханина (ЛТ)	55 (40-58)	45 (32-52)	$p \geq 0,05$
Шкала DASS 21	9 (8-9)	9 (9-11)	$p \geq 0,05$
Корректурная проба Работоспособность (кол-во знаков)	520 (377-620)	612 (551-1012)	$p \leq 0,05$
Корректурная проба Безошибочность (кол-во ошибок)	10 (2-19)	19 (11-34)	$p \geq 0,05$
Тест Лурия через 1 час	8 (6-9)	7 (5-10)	$p \geq 0,05$
1-й ИК D	2,1 (2-3,6)	1,7 (1,5-2)	$p \leq 0,05$
15-й ИК S	7 (6-9)	4 (2-7,1)	$p \leq 0,05$
ОСМ δ S	40 (15-55)	29 (10-40)	$p \geq 0,05$
ОСМ 0,5-1 Гц усредненно	21 (14-25)	10 (7-12)	$p \leq 0,05$
ОСМ 1,01-3 Гц усредненно	26 (21-30)	41 (32-48)	$p \geq 0,05$
ОСМ θ в левой височной области	13 (10-20)	26 (20-29)	$p \leq 0,05$
ОСМ $\alpha 1$ - усредненно	16 (12-20)	9 (7,8-10,2)	$p \leq 0,05$
ОСМ $\beta 1$ - усредненно	5,8 (4-7,8)	10 (8,2-11)	$p \leq 0,05$
ОСМ 5-6 Гц усредненно	2,8 (2-3,4)	4,5 (4-5,2)	$p \leq 0,05$
ОСМ 11-12 Гц усредненно	3,5 (2-3,8)	5,4 (4,8-6,5)	$p \leq 0,05$
ОСМ 14-16 Гц усредненно	1,8 (1,5-1,9)	2,5 (2-3,5)	$p \leq 0,05$
Индекс ОСМ (%) LF	24 (18-31)	36 (30-41)	$p \geq 0,05$
Индекс ОСМ (%) HF	46 (31-56)	30 (10-31)	$p \leq 0,05$
Vps ПА D	86 (80-90)	110 (98-118)	$p \leq 0,05$
Vps СМА билатерально	80 (75-90)	100 (99-110)	$p \leq 0,05$
IP СМА S	0,98 (0,75-1,0)	1,4 (1,2-1,9)	$p \leq 0,05$
IP ОА	2,1 (2-2,8)	1,7 (1,5-1,8)	$p \leq 0,05$
Vps/Vpd (индекс Стюарта) ПМА S	2,5 (2-3,4)	2,2 (1,9-2,2)	$p \geq 0,05$
Vps/Vpd (индекс Стюарта) ПА D	3,9 (3,5-4)	2,7 (2,5-3)	$p \leq 0,05$
Возраст	63 (57-74)	57 (43-60)	$p \geq 0,05$

Примечание: W-W - W критерий Вилкоксона.

По сравнению с С1 2, данные пациентов, отнесенные к С1 1, характеризовались количественными параметрами: преобладанием пациентов пожилого возраста; повышенной реактивной и личностной тревожностью (более 40 баллов по оСХ); низким уровнем депрессии по шкале DASS 21 – не более 9 баллов; низким уровнем работоспособности (не более 620 знаков при корректурной пробе) при более высоком уровне безошибочности (до 20 ошибок при корректурной пробе); лучшим повторением слов через час после проведения теста Лурия – не меньше 6 слов; более высоким уровнем дезорганизации ЭЭГ-паттерна за счет доминирования медленноволновой ЭЭГ-активности δ -диапазона, максимально в «передних», лобно-височных отделах коры, больше слева (ОСМ δ S Me (ДИ \pm 95%) = 40 (15-55));

Для С1 1 типичным было: более высокий, чем в С1 2, уровень ОСМ α 1- (более 12%) и более низкий уровень ОСМ β - (менее 8%), более высокий уровень ОСМ в диапазоне, отражающем нейроглиальную активность (ОСМ 0,5-1Гц усреднено Me (ДИ \pm 95%) = 21 (14-25)) – более 14%, что являлось проявлением микроглиоза; более низкий уровень ОСМ в диапазонах, отражающих недостаточность глутамат- (1,01-3 Гц - менее 30%), адрен- (5-6 Гц - менее 3,5%), дофамин- (11-12 Гц - менее 4 %) и ГАМК-ергической (14-16 Гц – менее 2%) НМА ЦНС; более низкие значения показателя низкочастотной мощности LF (не более 30%) при более высоком уровне мощности HF (более 30%) за счет доминирующих влияний на ВСП парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга; значимый дефицит кровотока в каротидном (V_{ps} СМА билатерально Me (ДИ \pm 95%)= 80 (75-90)) и умеренное ускорение кровотока в вертебробазиллярном (V_{ps} ПА справа Me (ДИ \pm 95%) = 86 (80-90)) бассейнах справа, признаки легкого вазоспазма (по данным индекса пульсации, систолодиастолического соотношения) в каротидном бассейне (IP СМА слева Me (ДИ \pm 95%) = 0,98 (0,75-1,0)) при выраженном нарушении эластических свойств сосудистой стенки, вазоспазме в бассейне основной артерии (IP ОА Me (ДИ \pm 95%) = 2,1 (2-2,8); V_{ps}/V_{pd} ОСМ ПА справа Me (ДИ \pm 95%) = 3,9 (3,5-4)).

ВЫВОДЫ

1. В диссертационном исследовании представлено теоретическое обоснование и новое решение актуальной задачи – изучение клинико-диагностических особенностей паркинсонического синдрома, обусловленного хронической ишемией мозга и создание нейросетевой модели для определения основных предикторов данной патологии.

2. У больных ХИМ выявлены основные неврологические синдромы: паркинсонический – у 49,5%, двигательные нарушения – у 80,4%, координаторные нарушения – у 84,5%. Для паркинсонического синдрома, обусловленного ХИМ было характерно: брадилалия – у 52%, постуральные нарушения – у 54,2%, поза «просителя» – у 54,1%, ахейрокинез – у 47,9%, повышение мышечного тонуса по пластическому типу у всех пациентов.

3. У 68,75% пациентов с ПС при ХИМ выявлены когнитивные нарушения: легкие – у 35,4%, умеренные – у 33,3% больных, которые

характеризовались нарушением памяти, речи, счета. Психоземotionalные расстройства выявлены у всех пациентов обеих групп. Астено-депрессивный синдром был у 87,5% больных с ПС, обусловленным ХИМ. Тревожные расстройства выявлены у всех пациентов ХИМ с ПС и характеризовались умеренным и высоким уровнями реактивной и личностной тревожности.

4. Для пациентов ХИМ с ПС, были характерны ЭЭГ-предикторы «гипофронтальности» – патологии лобных и префронтальных областей коры с нарушением высших психических функций в виде максимальной активации дельта – ритма за счет роста активности микроглиального пула (0,5-1Гц) и глутаматергической активации (1,01-3 Гц) во фронтальных отделах коры и ЭЭГ-признаки поражения и гиподисфункции стволового уровня при умеренной лимбико-гиппокампальной недостаточности неспецифической регуляции ЦНС в виде резкого падения уровня мощности альфа-, альфа1- и бета1-диапазонов, недостаточности глутамат- (1,01-3 Гц), адрен- (4-5 Гц), холин- (6-7,5 Гц), дофамин- (11-12 Гц), ГАМК- (14-16 Гц) и серотонинергической (24-26 Гц) нейромедиаторной активности в окципитальных и темпоральных областях.

5. Нарушения церебральной гемодинамики в артериях каротидного и вертебробазиллярного бассейнов у больных с ПС при ХИМ характеризовались правосторонним снижением систолической скорости и нарастанием левосторонней асимметрии кровотока в каротидном бассейне, снижением эластических свойств сосудов с максимальным ростом циркуляторного сопротивления в бассейне ОА.

6. Корреляционный анализ $(-1(-0,7)) \leq r \leq (0,7-1)$ выявил типичные функциональные связи, синергизм или антагонизм, между уровнями нейропсихологических нарушений, биоэлектрической активностью головного мозга и гемодинамическими показателями интракраниального кровотока у больных ХИМ с ПС. Выявлена прямая связь между активностью адренергической, холинергической и дофаминергической нейромедиаторных систем ЦНС. Установлено, что активация нейроглиального пула, микроглиоз (в диапазоне до 1 Гц), не оказывает влияние на функционирование нейромедиаторных систем ЦНС. Определено, что дезорганизация ЭЭГ-паттерна (дельта- и тета-активация) прямо связана с изменениями эластических свойств сосудистой стенки, с ростом циркуляторного сопротивления в позвоночных артериях. Усиление вазоспазма в бассейне правой позвоночной артерии приводит к снижению ЭЭГ-активности в бета1-диапазоне. Неспособность «безошибочно» выполнять коррекционную пробу зависит от выраженности циркуляторного сопротивления в бассейнах правой СМА и ОА. В группе больных ХИМ без ПС плотность корреляционных связей была значительно ниже.

7. Нейросетевое моделирование выявило распределение всех пациентов с ХИМ на 2 кластера. Полученная математическая модель ХИМ с ПС характеризуется: высоким уровнем реактивной и личностной тревожности, низким уровнем работоспособности при более высоком уровне

безошибочности, высоким уровнем дезорганизации ЭЭГ-паттерна, за счет доминирования медленноволновой ЭЭГ-активности δ - и θ -диапазонов, максимально в «передних», лобно-височных отделах коры, больше слева; более высоким уровнем ОСМ в поддиапазоне $\alpha 1$ - и более низким уровнем ОСМ в поддиапазоне $\beta 1$ -, более высоким уровнем нейроглиальной активности – признаки микроглиоза; более низким уровнем глутамат-, серотонин-, дофамин- и ГАМК-ергической нейромедиаторной активности ЦНС; более низкими значениями показателя активности симпатических центров продолговатого мозга, более низкими уровнями систолической скорости кровотока в каротидном и ВББ справа; низкими показателями вазоспазма в каротидном бассейне при более выраженном вазоспазме в бассейне ОА в сравнении с данными больных ХИМ без ПС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ДНР

1. Исследование ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности у больных с острой церебральной недостаточностью различного генеза [Текст] / И. А. Андропова, Г. А. Городник, М. А. Андропова, И. И. Ребковец, К. С. Григоров, Ю. С. Харламова // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2017. – Т. 2, № 2-3. – С. 159-166. *Автор осуществил первичную обработку материала, принимал участие в формировании выводов исследования.*

2. Коррекция глутаматной эксайтотоксичности у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой [Текст] / Г.А. Городник, И.А. Андропова, М.А. Андропова, К.Г. Городник, Ю.С. Харламова, В.В. Майструк // Университетская клиника - 2017. - Т. 1, № 3 (24). - с.48-53. *Автор выполнил информационный поиск, принимал участие в написании результатов и обсуждения, формирования выводов.*

3. Изменения церебро-кардиальных взаимодействий при вегетативном состоянии в ответ на нейротропную терапию [Текст] / Г. А. Городник, В. И. Черний, И. А. Андропова, К. В. Назаренко, М. А. Андропова, К. Г. Городник, И. А. Сидоренко, В. А. Марчук, И. И. Ребковец, С. П. Мирошник, Е. Б. Сердюк // Университетская клиника. – 2019. – № 1 (30). – С. 35-42. *Автор выполнил обработку данных, написание результатов исследования, обсуждения, формирование выводов.*

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки РФ

4. Классификация типов реакций ЦНС в ответ на фармакологическое воздействие у пациентов с острой церебральной недостаточностью [Текст] / И. А. Андропова, Т. В. Черний, В. Г. Гурьянов, В. И. Черний, М. А. Андропова // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 2 (59). – С. 303. *Соискатель выполнил обработку данных, написание материалов и методов, подготовил тезисы в печать.*

5. Возможности количественной ЭЭГ в исследовании нейромедиаторных систем ЦНС при острой и хронической церебральной недостаточности [Текст] / И. А. Андропова, Т. В. Черний, К. В. Назаренко, В.

И. Черний, М. А. Андропова // Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга: материалы всероссийской конференции с международным участием; 24-26 июня 2014г. – Санкт-Петербург-Колтуши, 2014. – С. 17. *Диссертант выполнил анализ материала исследования, формулирование задач и выводов исследования, подготовил тезисы в печать.*

6. Разработка принципов и методов индивидуальной коррекции интенсивной терапии у пациентов с острой ишемией мозга [Текст] / Г. А. Городник, В. И. Черний, И. А. Андропова, М. А. Андропова, К. В. Назаренко // Мультидисциплинарный подход к проблемам анестезии и интенсивной терапии : материалы XVIII съезда федерации анестезиологов и реаниматологов России: сборник тезисов; 18-20 октября 2019г. – Москва, 2019. – С 78. *Диссертант выполнил статистическую обработку данных, написание результатов исследования и обсуждения, формирование выводов.*

7. Динамика цереброкардиальных взаимодействий в острейшем периоде мозгового инсульта при использовании нейропротекторов в комплексе интенсивной терапии [Текст] / И. А. Андропова, Г. А. Городник, В. А. Билошапка, К. В. Назаренко, М. А. Андропова, К. Г. Городник // Кардионеврология : материалы III Национального конгресса; 6–7 декабря 2018 г. – Москва, 2018. – С. 14. *Диссертант выполнил набор и анализ первичного материала, принимал участие в формировании выводов исследования, подготовил тезисы в печать.*

Публикации в нецензурируемых изданиях ДНР

8. Дружилина, Л.А. Особенности гемодинамических и ЭЭГ-показателей у пациентов с острой церебральной недостаточностью [Текст] / Л.А. Дружилина, М.А. Андропова, А.Д. Шестопалова // Матеріали 76-го міжнародного медичного конгресу молодих вчених ДонНМУ ім.М.Горького, 23-25 квітня 2014 г. – Донецк, 2015. – С. 102. *Соискатель выполнил анализ данных, написание актуальности и выводов, подготовил тезисы в печать.*

9. Андропова, М. А. Возможности количественной ЭЭГ в исследовании нейромедиаторных систем ЦНС [Текст] / М. А. Андропова // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины: материалы 77-го Международного медицинского Конгресса молодых ученых ДонНМУ им. М. Горького, 14-15 мая 2015 г. – Донецк, 2015. – С. 62. *Соискатель выполнил анализ данных, написание всех разделов, направил тезисы в печать.*

Публикации в зарубежных научных изданиях

10. Нейрофизиологический эффекты в ответ на фармакологическое воздействие нимодипина при остром нарушении мозгового кровообращения [Текст] / К. Г. Городник, Т. В. Черний, Г. А. Городник, М. А. Андропова // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2013. – № 2 (Додат.: Матеріали VI Національного конгресу анестезіологів України, 18-21 вересня 2013 р., Львів). –С. 120-123. *Диссертант выполнил обработку данных, принимал участие в формулировании задач и результатов исследования.*

11. Определение качества коррекции нейромедиаторной дисфункции с помощью метода количественной ЭЭГ [Текст] / В. И. Черний, И. А. Андропова, Т. В. Черний, Г. А. Городник, М. А. Андропова // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2013. – № 3 (Додат.: Нові горизонти анестезіології, інтенсивної терапії критичних станів та лікування болю: матеріали симпозиуму з міжнародною участю, 21-22 листопада 2013 р., Дніпропетровськ). – С. 196-199. *Диссертант виконав обробку даних, написання результатів і обговорення.*

12. Черний, Т. В. Кластерный (нейросетевой) анализ показателей когерентности ЭЭГ мозга человека, укладываемой в понятие “норма” [Текст] / Т. В. Черний, М. А. Андропова // Питання експериментальної та клінічної медицини : зб. статей. – Донецьк, 2013. – Вип. 17, т. 3. – С. 253-260. *Диссертант виконав аналіз даних, написання результатів і обговорення дослідження. Підготував статтю в печать.*

13. Черний, Т. В. ЭЭГ-предикторы нейромедиаторной и нейроглиальной активности у здоровых добровольцев [Текст] / Т. В. Черний, М. А. Андропова // Питання експериментальної та клінічної медицини: зб. статей. – Донецьк, 2013. – Вип. 17, т. 4. – С. 211-218. *Соискатель виконав аналіз даних, написання матеріалів і методів, результатів обговорення, брав участь в формуванні висновків.*

14. Черний, Т. В. Клинико-неврологические и нейрофизиологические аспекты болезни Паркинсона и дисциркуляторной энцефалопатии с паркинсоническим синдромом [Текст] / Т. В. Черний, А. М. Бубликова, М. А. Андропова // Питання експериментальної та клінічної медицини : зб. статей. – Донецьк, 2014. – Вип. 18, т. 2. – С. 196-204. *Соискатель виконав написання аналізу первинного матеріалу, підготував статтю в печать.*

15. Електрофізіологічні еквіваленти неврологічних проявів гіпертонічної хвороби в державних службовців [Текст] / Т. В. Черній, А. М. Кравченко, О. В. Литвин, М. А. Андропова // Журнал Неврології ім. Б.М.Маньковського. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 20-26. *Соискатель виконав написання матеріалів і методів, брав участь в написанні результатів і обговорення.*

16. Дослідження хронічної ішемії мозку за допомогою методу кількісної електроенцефалографії [Текст] / В. И. Черний, М. А. Андропова, Т. В. Черний, И. А. Андропова // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. – 2016. – Т. 4, № 3.– С. 43-49. *Соискатель виконав написання матеріалів і методів, брав участь в написанні результатів і обговорення.*

17. Исследование ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности у больных с острой церебральной недостаточностью различного генеза [Текст] / В. И. Черний, И. А. Андропова, Г. А. Городник, Т. В. Черний, К. В. Назаренко, М. А. Андропова // Медицина неотложных состояний. – 2016. – № 4 (75). – С. 45-56. *Соискатель виконав аналіз даних, написання методів, брав участь в формуванні висновків.*

18. Городник Г.А. Применение количественной ЭЭГ в диапазонах, отражающих нейромедиаторную активность, для оценки эффективности нейрометаболической терапии [Текст] / Г.А. Городник, И.А. Андропова., М.А. Андропова, К.Г. Городник // Scientific bases of development and realization of modern technologies of a health protection : materials of All-Russian research and practical conference with international participation on 28–29 October, 2016. – Prague : Vědecko vydavatelské centrum «Sociosféra-CZ», 2016. – P. 199. *Автор выполнил написание материалов и методов, принимал участие в формировании выводов исследования.*
19. EEG predictors of cerebral ischemia as a criteria for the intensive care effectiveness [Text] / V. I. Cherniy, I. A. Andronova, T. V. Cherniy, M. A. Andronova // European Journal of Anaesthesiology. – 2018. – Vol. 35, e-Supplement 56 (Euroanaesthesia 2018 - Abstract Submission System). – Abstract: 06AP05-11. – P. 161. *Соискатель выполнил обработку данных, написание материалов и методов, аннотации на английском языке.*
20. Целенаправленная медикаментозная коррекция когнитивных нарушений у больных с хронической ишемией мозга [Текст] / Т. В. Черний, М. А. Андропова, В. И. Черний, И. А. Андропова // Журнал неврології ім. Б.М.Маньковського. – 2018. – № 1 (6). – С. 5-16. *Диссертант выполнил обработку данных, раздел результаты, подготовила статью в печать.*
21. Нейрофизиологическая оценка реактивности центральной нервной системы в ответ на фармакологическое воздействие при острой церебральной недостаточности различного генеза [Текст] / В. И. Черний, И. А. Андропова, Т. В. Черний, М. А. Андропова // Национальный журнал неврологии (научно-практический журнал). – 2018. – Специальный выпуск III Международный Неврологический Конгресс Тюркоязычных стран мира, 20-21 сентября, 2018 г., Бухара, Узбекистан – К). – С. 23-35. *Соискатель выполнил анализ и обработку данных, написание материалов и методов, написание аннотации на английском языке.*
22. Нейромедиаторные механизмы восстановления сознания у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой [Текст] / В.И. Черний, И.А. Андропова, Г.А. Городник, Т.В. Черний, М.А. Андропова // Журнал «Медицина неотложных состояний». – 2018. - №1(88). – с.114-121. *Автор выполнил информационный поиск, принимал участие в написании результатов и обсуждения, формирования выводов.*
23. Энергосинтезирующая роль сукцината в восстановлении сознания у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде [Текст] / В.И. Черний, И.А. Андропова, Т.В. Черний, М.А. Андропова, Г.А. Городник // Журнал неврології ім. Б.М.Маньковського. – 2018. – № 1 (6). – с 31-40 с. *Автор выполнил информационный поиск, принимал участие в написании результатов и обсуждения, формирования выводов. Подготовил статью в печать.*
24. Мониторинг эффективности нейропротективной терапии методом количественной электроэнцефалографии у пострадавших с тяжелой черепно-

мозговой травмой [Текст] / Г.А. Городник, И.А Андропова., К.В. Назаренко, М.А. Андропова, К.Г. Городник //Сборник тезисов XVII съезда общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 28-30 сентября 2018 г. – СПб, 2018. – С.52. Автор выполнил информационный поиск, принимал участие в написании результатов и обсуждения, формирования выводов.

25. Роль сукцинатоксидазного окисления в интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы [Текст] / Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Черний Т.В., Андропова М.А. // Медицина неотложных состояний. – 2019. – Т.99, № 4 – С.107-117. Автор выполнил информационный поиск, принимал участие в написании результатов и обсуждения, формирования выводов. Подготовил статью в печать.

АННОТАЦИЯ

Андропова М.А. Клинико-диагностические особенности паркинсонического синдрома у больных хронической ишемией мозга. Рукопись. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни. ГОУ ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО».

Диссертация посвящена разработке методов повышения точности и эффективности ранней диагностики когнитивных изменений с помощью нейрофизиологических, инструментальных и нейропсихологических предикторов при хронической ишемии мозга с паркинсоническим синдромом.

Цель исследования достигнута путем усовершенствования диагностики функционального состояния ЦНС, нейропсихологических нарушений, гемодинамических особенностей, показатели вариабельности сердечного ритма. Показана ценность различных способов диагностики ХИМ, а именно: проведения нейропсихологического тестирования, изучение нейрофизиологических показателей (спектральные характеристики, ОСМ, АСМ), полученные методом количественной ЭЭГ, которые описывают активность различных нейромедиаторных структур (холин-, дофамин-, серотонин-, адрен-, глутамат-, ГАМК-ергических систем) ЦНС, оценки цереброкардиальных взаимодействий. Разработаны диагностические и прогностические критерии клинико-неврологических, нейропсихологических, нейрофизиологических и инструментальных показателей, которые позволяют обеспечить раннюю диагностику ХИМ с паркинсоническим синдромом: уровень дезорганизации ЭЭГ-паттерна на основании вычисления интегральных коэффициентов 1, 2, 5, 11, 15; уровень ОСМ в поддиапазонах $\alpha 1$ -, $\beta 1$ -, 0,5-1 Гц («нейроглиальный уровень»), 1-3 Гц (глутаматергическая активность), 11-12 Гц (дофаминергическая активность), 14-16 Гц (ГАМК-ергическая активность), 24-25 Гц (серотонинергическая активность); уровень низкочастотной спектр-мощности ВСР (0,15—0,04 Гц (LF)); уровень систолической скорости кровотока в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах, уровень индекса пульсации в каротидном бассейне и в основной

артерии ВББ; «количество баллов» при проведении корректурной пробы и по шкале депрессии Бека.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, нейропсихологические, нейрофизиологические, гемодинамические показатели.

ABSTRACT

Andronova M.A. Clinical and diagnostic features of parkinson's syndrome in patients with chronic cerebral ischemia. Manuscript. The dissertation for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.11 – nervous diseases. SEA HPE "DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER. M. GORKY. "

The dissertation describes the development of methods for improving the accuracy and efficiency of a diagnosis of cognitive changes at an early stage while using neurophysiological, instrumental and neuropsychological predictors for chronic brain ischemia with Parkinson's syndrome.

The aim of the study is achieved by the means of improving the diagnosis of the functional state of the central nervous system, neuropsychological disorders, hemodynamic features as well as of the indicators of heart rate variability. The value of various methods for the diagnosis of chemotherapy is exhibited in the dissertation, namely: neuropsychological testing, the study of neurophysiological parameters (spectral characteristics, RSP, ASP) obtained by the method of quantitative EEG, which describe the activity of various neurotransmitter structures (choline-, dopamine-, serotonin-, adren-, glutamate-, GABA - ergic systems) of the central nervous system, assessment of cerebrocardial interactions.

Diagnostic and prognostic criteria were developed for clinical, neurological, neuropsychological, neurophysiological and instrumental indicators that allow for early diagnosis of chemotherapy with parkinsonian syndrome: the level of disorganization of the EEG pattern based on the calculation of integral coefficients 1, 2, 5, 11, 15; RSP level in the sub-ranges $\alpha 1$ -, $\beta 1$ -, 0,5-1 Hz ("neuroglial level"), 1-3 Hz (glutamatergic activity), 11-12 Hz (dopaminergic activity), 14-16 Hz (GABAergic activity), 24-25 Hz (serotonergic activity); the level of low-frequency spectrum-power HRV (0.15-0.04 Hz (LF)); the level of systolic blood flow velocity in the carotid and vertebrobasilar pools, the level of the pulsation index in the carotid pool and in the main artery of the VBS; "Number of points" during the proof test and on the Beck depression scale.

Key words: chronic brain ischemia, neuropsychic, neurophysiologic, hemodynamic indicators.

Список условных сокращений и аббревиатур

ХИМ	– хроническая ишемия мозга
АСМ	– абсолютная спектральная мощность
ОСМ	– относительная спектральная мощность
ПС	– паркинсонический синдром
ЧСС	– частота сердечных сокращений

MoCA	– Монреальская шкала когнитивных нарушений
ВСР	– вариабельность сердечного ритма
ВПКС	– высокие прямые корреляционные связи
СПКС	– средние прямые корреляционные связи
СОКС	– средние обратные корреляционные связи
ВОКС	– высокие обратные корреляционные связи
ТКДГ	– транскраниальное доплерографическое исследование
ОА	– основная артерия
СМА	– средняя мозговая артерия

